

JORGE ALONSO

TRATADO DE
**FITOFÁRMACOS Y
NUTRACÉUTICOS**

 **CORPUS**

CORREGIDA
1^a
REIMPRESIÓN
RENOVADA



INCLUYE
CD - ROM



Jorge Alonso

TRATADO DE

FITOFÁRMACOS
Y
NUTRACÉUTICOS

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor (es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores, ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa; tampoco son responsables de errores u omisiones ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja de información que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para información sobre los valores normales.

**LA FOTOCOPIA
MATA AL LIBRO
Y ES UN DELITO**



No está permitido la reproducción total o parcial de esta obra, ni su tratamiento o transmisión por cualquier medio o método, sin autorización escrita de la Editorial.

Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos

Jorge Alonso

1° Reimpresión corregida y renovada

DERECHOS RESERVADOS

©2007 Corpus Editorial y Distribuidora

jalonso@corpuslibros.com.ar

editorial@corpuslibros.com.ar

www.corpuslibros.com.ar

Suipacha 581 - Tel/Fax (+)54 341 439 4978 / 437 1327

(S2002 LRK) Rosario - Argentina

Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos

Jorge Alonso - 1° Reimpresión corregida; Argentina, Rosario.

Corpus Editorial y Distribuidora, 2007

1144p.; 28 x 20 cm. + CD-Rom

Incluye tablas, ilustraciones e índice

Include tables, illustrations and index

ISBN978-950-9030-46-6

1. Farmacología. 2 Plantas medicinales

I. Alonso, Jorge

CDD 633.88

Editor: Esteban Oscar Mestre

Tirada: 1000 ejemplares

Se terminó de imprimir en Agosto de 2007

Rosario - Argentina

| FOREWORD FOR DR. R. JORGE ALONSO'S

Since the publication of the first edition of this book in 1998, the phytomedicine marketed has experienced significant changes. After many years of double-digit increases of retail sales in the EEUU, the sales volume has actually leveled off both in Western Europe and the EEUU, and declined in some market sectors in the EEUU. In contrast, sales of phytomedicinal products have actually increased in Latin America, where a new groundswell of consumer and professional interest has created a new demand for natural medicines – and also more reliable information on how to use them safely, effectively, and responsibly.

Nevertheless, despite market fluctuations, concerns about appropriate regulation, quality, safety and efficacy of phytomedicinal products, there has been an explosion in clinical research on herbs and phytomedicines. Much of this was formerly conducted and published in Western Europe, most notably Germany. However, now much of the research is being conducted in the EEUU, as well as in other countries around the world.

Modern scientific and clinical research continues to support many traditional uses of the market's most popular herbs. In addition, there are clinical trials being conducted on herbs that do not have a strong position in the Central and South American markets. However, if the experience of Western Europe and the EEUU is any indicator, the more clinical research that is conducted on an herb, the more its potential success in the marketplace. This has been evidenced in the EEUU by such well-researched herbs as ginkgo leaf extract (*Ginkgo biloba*), St. John's wort (*Hypericum perforatum*), echinacea (*Echinacea spp.*), milk thistle "seed" extract (*Silybum marianum*), and many other herbs whose popularity relies on the positive outcomes from modern research. Presumably, as other herbs that do not have a long history of use in the West become more well-researched, their acceptance by consumers and healthcare providers will increase as published clinical trials support their safe and effective use in self care and health care.

This is the mission of the American Botanical Council. As an independent, nonprofit, science-based research and education organization, ABC helps to disseminate accurate, responsible, scientific information on the safe and effective use of herbs and phytomedicinal preparations to all parts of society: consumers, healthcare professionals, the media, government officials and the herb, dietary supplement, and pharmaceutical industries. ABC does this through a variety of educational programs and publications, the most well known being its quarterly, peer-reviewed journal, *HerbalGram* (www.herbalgram.org). ABC also publishes books for professionals, the most notable being *The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide to Herbal Medicines* and the recently published *The ABC Clinical Guide to Herbs*, the latter being both a reference book and continuing medical education course for physicians, pharmacists, nurses and dietitians.

For the first 13 years of its activity, much of the agenda and mission of ABC was heavily influenced by the late Professor Varro E. Tyler, the former Dean and Distinguished Professor of Pharmacognosy Emeritus at Purdue University. Prof. Tyler is well known around the world in the fields of pharmacognosy and medicinal plants as an educator and proponent of the concept of "rational phytotherapy." It was he who strongly suggested that ABC translate and publish the German Commission E monographs so that a larger part of the world which does not read the original German could have access to information on safety, efficacy, dosage, and other critically important aspects of herbal medicine, as determined by a panel of medicinal plant experts appointed by the German health authorities.

The idea that herbs should be evaluated by health professionals with a strong experience-base in herbs and phytomedicine according to a "doctrine of reasonable certainty" is what sets the Commission E system apart from the standards usually employed to evaluate the safety and efficacy of new chemical entity drugs. Since most of the herbs used for health purposes in industrialized societies have a long history of traditional use, it seems reasonable to evaluate the historical data and compare it to modern scientific research on the chemistry, pharmacology, toxicology, and clinical activity of the herbs, assuming such research has been conducted. In some cases, the research has been extensive, as is the case with the popular phytomedicine ginkgo extract. In many more cases, the research, although growing annually, is spotty, with only a few clinical trials of appropriate size and design to suggest scientific or medical acceptance of a particular clinical application.

However, unproven does not mean disproven. The lack of clinical research on a particular herb, or on a specific application of a particular herbal preparation, does not mean the herb has no value; it simply suggests that there may be inadequate documentation by the means of randomized, controlled clinical trials to convince a medically-trained health professional. More research is always welcome, particularly if it is well designed and when the herbal preparation used in the trial is properly characterized for its botanical identification and chemical profile.

The issue of characterization of botanical preparations is highly important. Much of the published herbal research has been conducted on specific commercial preparations containing a particular chemical profile. It is sometimes questionable

whether one can extrapolate the research results from a chemically-defined extract to another commercial product with a potentially different chemical complement. This issue of *phytoequivalence* has become an important consideration in the evaluation of the safety and efficacy of botanical preparations. This is not to suggest that only those products that have been subjected to clinical research are reliable or effective; it would be hubristic to ignore the thousands of herbal preparations that have provided healing relief for millions of people since the dawn of civilization. However, when it comes to reviewing published results of scientific research, investigators should be cognizant that often such research pertains to specific phytomedicinal preparations and not necessarily to the herb generically.

Much of the scientific literature on botanicals is being published in English, the increasingly dominant language of science and commerce. This may create a slight disadvantage for Spanish-speaking professionals. To assist them, Dr. Jorge Rubén Alonso has produced a highly comprehensive and detailed account of the research on numerous herbs of commercial importance in Latin America. This book is probably the most useful and up-to-date phytomedicinal reference available in the entire Spanish language. The first edition is a highly reliable and useful volume and this new edition goes even further, adding new information from the explosion in botanical research that has occurred since the publication of the previous edition. In so expertly compiling the information in this reference book, Dr. Alonso has greatly aided the phytomedicine movement in all nations where Spanish is the primary language.

Mark Blumenthal
Founder and Executive Director
American Botanical Council
Austin, Texas, EEUU
Editor, HerbalGram
Senior Editor, The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic
Guide to Herbal Medicines, and The ABC Clinical Guide to Herbs

| PRÓLOGO

Ante los grandes avances científicos y tecnológicos en la medicina alopática el uso de las plantas medicinales en la práctica médica tradicional no sólo ha sobrevivido, sino que ha experimentado un notable crecimiento en la pasada década. Por un lado, su uso representa una alternativa económica para el cuidado de la salud. Por otro lado, la apertura de las fronteras comerciales ha aumentado la oferta de productos fitoterapéuticos.

En los últimos años, se han realizado muchos cambios en el status de productos considerados fitomedicamentos, incluyendo consideraciones para el público en general sobre el valor de estos productos en el tratamiento de enfermedades. Una reciente encuesta realizada en el continente Americano sobre el status de la Medicina Tradicional, Complementaria y Alternativa (TRM/CAM) por el Centro para la Promoción de la Salud en Kobe, de la Organización Mundial de la Salud, se observó que la fitoterapia ocupaba el primer lugar en todas las terapias TRM/CAM.

El uso de fitomedicinas a escala mundial ha aumentado a una velocidad impresionante, y se estima que estos productos representan un mercado mundial aproximado de 60 mil millones de dólares por año, esperándose un crecimiento de cerca del 10% anual. Aún en los países como los Estados Unidos de América y Canadá, el gasto nacional en medicina tradicional en 1997 fue de US\$ 2,700 millones y US\$2,400 millones, respectivamente. La creación del Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa (NCCAM) dentro del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos es prueba fehaciente de la creciente e importante necesidad de evaluar y validar estas terapias y productos.

Paralelamente, ha habido una explosión en la cantidad de bibliografía sobre esta materia. Desgraciadamente, este gran caudal de literatura aún contiene mucha información no confiable. Por otro lado, hay pocas obras autoritativas que complementan el gran esfuerzo que ha realizado el Dr. Jorge Alonso, Editor de esta valiosa obra en su segunda edición, la cual incluye 300 monografías de las principales especias medicinales del mundo con información actualizada. Esta obra, representa el único esfuerzo de su género a nivel latinoamericano para informar a los profesionales de la salud en el correcto y racional uso de la Fitoterapia para el cuidado de la salud. Esta obra llena la necesidad de suministrar información fidedigna a los profesionales de la salud y debe servir como texto para los programas de Fitoterapia en las Escuelas de Medicina y Farmacia, áreas afines y para los médicos en ejercicio, como instrumento de autodidáctica.

En la actualidad, el Dr. Alonso es Presidente de la Asociación Argentina de Fitomedicina y durante muchos años un gran colaborador de la Red Iberoamericana de Productos Fitoterapéuticos del CYTED, y además, asesor científico de laboratorios, fabricantes o importadores de Productos Fitofarmacéuticos. El Dr. Alonso es autor de importantes trabajos literarios sobre Fitoterapia en toda la región Latinoamericana.

Mahabir P. Gupta, Ph. D.

Coordinador Internacional, Subprograma X
Química Fina Farmacéutica
Profesor Investigador de Farmacognosia
Universidad de Panamá
Panamá

Panamá, 5 de agosto de 2003

| INTRODUCCIÓN

Desde tiempos remotos el hombre hizo uso de las plantas con fines alimenticios y medicinales, aprendiendo primero del comportamiento de los animales y luego a través de su propio instinto, generado en base al método del acierto y el error (conocimiento empírico). De esta manera supo distinguir entre especies beneficiosas y dañinas, constituyendo el primer escalón en la extensa historia de la fitoterapia.

La historia de las plantas medicinales supo cosechar épocas de esplendor (medicina griega, árabe) y también épocas de oscurantismo (edad media), transitando firme e incólume hasta los días actuales. Existen en sus vertientes dos fuertes corrientes: una enraizada en el conocimiento ancestral y popular (fitoterapia clásica), y otra apoyada por la metodología de investigación científica (fitomedicina). No podemos hablar de corrientes enfrentadas, sino más bien de lineamientos enlazados. En una gran cantidad de casos la ciencia moderna, a través de la *farmacognosia*, la *fitoquímica* y la biología molecular ha certificado y corroborado lo que el saber popular sostuvo y avaló durante siglos.

En la actualidad, no podemos ignorar los avances de la ciencia y la tecnología en materia de salud, ya que muchas son las enfermedades que se pudieron controlar e incluso erradicar a través de métodos diagnósticos cada vez más precisos y sofisticados, junto con el desarrollo de vacunas y novedosas drogas de síntesis. Sin embargo, un gran número de padecimientos continúan aquejando al hombre, en especial aquellas de curso crónico (cáncer, artrosis, asma bronquial, depresión, psoriasis, etc) o las que comprometen al sistema inmunológico (enfermedades virales, resistencia a los antibióticos, SIDA, etc).

Por otra parte, tampoco podemos dejar de lado las reacciones adversas, tóxicas y los efectos secundarios generados por las drogas de síntesis, lo cual lejos de desdeñarlas, nos advierten que su empleo no está exento de riesgos, debiendo con ellas actuar en el momento oportuno y con el paciente adecuado. En el preciso caso de las enfermedades crónicas es donde muchas de estas drogas de síntesis no cumplen con los objetivos preestablecidos, y por contraposición, los fitomedicamentos se erigen en una alternativa altamente positiva y con menores secundarismos o efectos adversos.

En ese sentido, no es ajeno a ello que en la actualidad las principales firmas farmacéuticas del mundo estudien, investiguen y desarrollen nuevos medicamentos provenientes del reino vegetal, ya sea a través del empleo de la planta entera, al aislamiento de sus principios activos o a través de la hemisíntesis química tomando como punto de partida una molécula vegetal. De esta manera comprenderemos porqué el mercado de fitomedicamentos crece día a día, ocupando por ejemplo en Europa o Estados Unidos casi el 40% de los productos que comprenden el circuito comercial farmacéutico. Basta mencionar algunas de las hierbas top que forman parte de este mercado: *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum*, *Cimicifuga racemosa*, *Hydrastis canadensis*, *Piper methysticum* (Kava-Kava), *Echinacea spp.*, *Aloe vera*, *Serenoa repens*, *Allium sativum* (ajo), *Vitis vinifera* (uva) o el conocido *Panax ginseng*.

Existen en el mundo unas 250 mil especies vegetales de las cuales sólo se conocen científicamente el 10% de ellas, considerándose como medicinales alrededor de 12 mil especies en total. Esto no significa que el resto no sea medicinal, sino que aún carecen de evidencia científica que las avale como tales. De acuerdo con cifras emanadas por la O.M.S. en 1994, casi el 80% de la población mundial depende para su atención primaria de la salud, de las plantas medicinales. Teniendo en cuenta el escaso conocimiento de las especies que pueblan el planeta y la alta demanda poblacional de las mismas, comprenderemos que es muy largo el camino que aún queda por recorrer y muchos los medicamentos que restan por descubrir para lograr que el hombre tenga la calidad de vida que merece.

Para cumplir con este objetivo, el estudio sistemático de las plantas medicinales debe encararse desde un punto de vista multidisciplinario, invitando a participar a todas aquellas ciencias integradas al estudio de la vida y el hombre: *antropología*, *biología*, *botánica*, *ecología*, *etnomedicina*, *farmacología*, *toxicología*, etc.

Este Tratado de Fitofármacos tiene por objeto poner al alcance de los profesionales de la salud, las últimas investigaciones que en materia de plantas medicinales se están llevando a cabo en distintas universidades y centros de salud de todo el mundo. Para el logro del mismo debemos formar una base de conocimientos que tomando como punto de partida los aspectos históricos, botánicos y de biodiversidad, transitará a través de la farmacognosia, la química y la galénica, culminando en las investigaciones farmacológicas que se vienen desarrollando tanto *in vitro* como *in vivo* como en los ensayos clínicos controlados que afortunadamente van creciendo día a día. A su vez, se prevén apartados especiales en cada monografía para enumerar el status legal en que se enmarca cada especie en los distintos países, como así también aspectos tóxicos y adversos, contraindicaciones e interacciones medicamentosas.

En resumen, la Fitomedicina hoy en día forma parte de la farmacología clásica, tal cual ha sido incorporada en diferentes ámbitos académicos de todo el mundo, siendo innumerables los trabajos que se llevan a cabo en los principales países tanto de América como en el resto de los continentes. Esta segunda edición del "Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas" espero pueda cumplir con el aporte de información actualizada que todo profesional necesita para jerarquizar aún más esta nueva disciplina.

Dr. Jorge Rubén Alonso

| ORGANIZACIÓN DE LAS MONOGRAFÍAS

La selección de monografías citadas en este libro responde al criterio de incorporar aquellas especies medicinales de amplio uso en medicina popular, junto a una serie de plantas cuya reciente investigación científica (ensayos en animales, *in vitro* o en humanos) amerita también su inclusión, dado lo promisorio de las actividades biológicas ensayadas. Cada monografía está encabezada por el principal nombre popular atribuido a la especie. La constante pesquisa en el ámbito de la fitomedicina hace que muchas especies estén siendo reconsideradas desde el punto de vista clínico-terapéutico y toxicológico, evitando así los clásicos encasillamientos en que caen muchas otras obras.

A continuación se hará un breve comentario sobre los criterios adoptados en los ítems componentes a cada una de las monografías.

- **Nombre Científico:** Refiérese a la nomenclatura botánica en latín, la cual fue adoptada de la base de datos del Missouri Botanical Garden VAST (Vascular Tropicos).

El primer término corresponde a la denominación genérica y el segundo término a la denominación de especie, seguido de la inicial o el apellido (a veces abreviado) del botánico que hizo la primer descripción. A continuación y en paréntesis se incluye la familia botánica. En muchos casos se han incorporado, además, las principales sinonimias botánicas correspondientes a la especie en cuestión. Este detalle es muy relevante a la hora de iniciar las búsquedas bibliográficas por denominación científica.

- **Nombres Populares:** El objetivo de este ítem es dar a conocimiento los principales nombres populares reconocidos en los principales idiomas (español, portugués, inglés, alemán, italiano y francés). Cuando el caso lo justifique, se incluirá el nombre popular en el idioma correspondiente al lugar o región geográfica de origen de la especie (chino, árabe, etc). El lector debe tener en cuenta que siempre es mucho más útil emplear el nombre científico, ya que existen cientos de ejemplos de especies con el mismo nombre popular, pero botánicamente diferentes.

- **Descripción Botánica:** Es conocido por todos que las descripciones botánicas completas no siempre son de fácil lectura para quienes no están acostumbrados a manejar los tecnicismos que esta materia dictamina. De ahí que se halla tomado el criterio de realizar descripciones sencillas, haciendo hincapié especialmente en las características principales de las hojas, flores, frutos y dimensiones de la especie, que permitan una rápida identificación. Por razones de diagramación y para facilitar la lectura del ítem, las referencias bibliográficas de la descripción botánica podrán ser consultadas en el capítulo correspondiente.

- **Hábitat:** Se describe en este ítem el hábitat natural donde se originó la especie, y su posterior introducción en otras latitudes. Cuando el caso lo justifique, se hará mención a las características del suelo y clima que requiere la planta, así como los principales países productores que la comercializan. Como en el caso anterior, las referencias bibliográficas de este ítem podrán ser consultadas en el capítulo correspondiente.

- **Parte Utilizada:** Las diferentes farmacopeas reconocen como *droga vegetal* a la parte de la planta utilizable desde el punto de vista terapéutico. Cabe considerar que muchas especies no están incluidas en farmacopeas, en cuyo caso se ha tomado el criterio de incluir como parte utilizada aquellas partes de la planta que mayores referencias de empleo hayan podido recopilarse. En algunos casos el lector podrá comprobar que como parte utilizada se recomienda la planta entera (incluyendo todos sus componentes) y en otros casos sólo su exudado (látex, resina).

- **Historia:** La rica historia de muchas plantas ha ameritado incluirse como un ítem aparte. El lector podrá hallar aquí la razón de las denominaciones científicas o populares atribuidas a la especie, citas correspondientes a las principales figuras de la ciencia de la antigüedad, año del aislamiento de los principales principios activos y otros datos enriquecedores complementarios a la información científica.

- **Composición Química:** Se describen en este ítem los principios activos componentes de la droga vegetal, junto a las principales sustancias halladas en otras partes de la planta. La mayoría de las monografías acompaña la imagen de la estructura química de alguno/s componente/s principales descritos. Para facilitar la lectura, las referencias bibliográficas de este apartado fueron incluidas junto a las referencias generales de la monografía.

- **Aporte Nutricional:** Dado que desde el punto de vista legal muchas plantas han sido categorizadas como suplemento dietario o alimento funcional (nutracéutico), en este ítem se hace una descripción de los valores nutricionales hallados en las partes comestibles de la especie en cuestión.

- **Acciones Farmacológicas:** Tal vez el ítem más importante de cada monografía. Inicia el mismo con una muy breve semblanza de los aspectos más destacables referidos al empleo constatado de la droga vegetal, para luego profundizar en los estudios o ensayos biológicos realizados en modelos animales, *in vitro* y, en los casos que lo hubiere, en

los ensayos en humanos. A diferencia de otros tratados, se incluyen también aquí aquellos ensayos que no arrojaron resultados positivos. Todas las actividades son agrupadas por indicación terapéutica propuesta, o en algunos casos, por aparatos o sistemas evaluados.

La información volcada en la obra ha tomado en cuenta desde los primitivos trabajos iniciados con la droga vegetal o con alguna de las principales moléculas, hasta los últimos reportes científicos actualizados a diciembre del 2003. Ello le asegura al lector contar con una rigurosa puesta al día sobre todos los conocimientos inherentes a la especie hasta este momento.

- **Farmacocinética:** Una de las principales carencias que se ha observado en la investigación biológica de cada especie es aquella referida a los estudios farmacocinéticos. La complejidad de cada una de las moléculas que constituyen la droga vegetal hace muy difícil el rastreo de los componentes activos por separado a partir de su introducción en el organismo. A ello debe sumarse la falta de recursos financieros que apoyen este tipo de estudio, lo cual no siempre termina siendo redituable para la industria farmacéutica ante la imposibilidad de poder patentar la especie o las moléculas a futuro. La ausencia de este ítem en la mayoría de las monografías evidencia la falta de estudios farmacocinéticos hasta la fecha.

- **Efectos Adversos y/o Tóxicos:** Es sabido que el hecho que las plantas medicinales sean recursos derivados de la naturaleza no implica que su uso inadecuado no esté exento de riesgos. Por ello, en este ítem se hace mención a los estudios toxicológicos, teratológicos o mutagénicos observados experimentalmente, como así también los síntomas tóxicos derivados del uso en humanos o en medicina veterinaria. También se hace especial mención a los cuadros de alergia o dermatitis de contacto reportados en la literatura.

- **Contraindicaciones:** Se hace mención aquí a todas las circunstancias por las cuales no debe administrarse la planta o alguno de sus extractos, haciendo hincapié principalmente en las situaciones de embarazo, lactancia, niñez y tercera edad. En algunos casos se hace referencia también a una determinada vía de administración que deberá evitarse.

- **Interacciones Medicamentosas:** Es muy importante para todo profesional de la salud, conocer la posibilidad de poder suministrar (o no) un fitomedicamento durante la toma simultánea de productos químicos o sintéticos. En la actualidad existen gran cantidad de interacciones entre hierbas y medicamentos (véase monografía de Hipérico por ejemplo), pudiendo bloquear, anular o potenciar la actividad (terapéutica o tóxica) de estos últimos. En tal sentido se han incluido todas aquellas interacciones conocidas y reportadas en la literatura científica hasta el año 2003, a lo cual se suman aquellas que, aún sin haber sido reportadas, el autor considera (en base a los componentes fitoquímicos conocidos) que debería evitarse su suministro. Cuando este ítem no aparece, indica que no se han hallado reportes de interacciones para la planta en cuestión.

- **Status Legal:** Muchas de las plantas presentadas en esta obra se encuentran registradas en farmacopeas, codex alimentarios o literatura de tipo farmacopeica (ESCOP, Comisión E de Monografías de Alemania, OMS, etc). Asimismo, si existen restricciones para su comercialización regional o mundial también se ha incluido en este apartado. En aquellos casos en que no aparece este ítem en la monografía, indica que la especie no cuenta con registros avalatorio de status legal

- **Adulterantes:** Un problema grave que involucra principalmente a recolectores, cultivadores y acopiadores es la falta de controles inherentes a la correcta identificación botánica de una determinada especie, de ahí la importancia de trabajar para validación de caracteres macroscópicos, microscópicos y cromatográficos que puedan incorporarse a futuras farmacopeas. En este ítem se ha incorporado la información relacionada con aquellas adulteraciones más frecuentes de observar en la práctica cotidiana, junto a casos en que pueda existir confusión entre especies (la adulteración es delito, la confusión es un error, pero ambos pueden resultar igual de peligrosos para la salud del individuo).

Otro aspecto importante es tener en cuenta que en casos de estar una especie en peligro de extinción, las propias autoridades sanitarias suelen sugerir sustituciones por especies emparentadas desde el punto de vista terapéutico. La ausencia de este ítem en la monografía es indicativo que no se ha podido verificar que la especie en cuestión sea producto de sustituciones o adulteraciones.

- **Uso Medicinal:** Dado que muchas plantas fueron objeto de estudios más profundos en relación a otras, ello posibilitó la elaboración de extractos estandarizados donde es posible cuantificar partida por partida y lote por lote la misma concentración de principios activos de manera uniforme. Este ítem responde precisamente a esos casos puntuales. Los extractos estandarizados permiten conocer y manejar de manera bien definida la posología del producto para cada paciente. Un ejemplo de ello es el extracto estandarizado EGb 761 de la hoja del *Ginkgo biloba* desarrollado por Laboratorios Schwabe de Alemania.

- **Uso Etnomedicinal:** Se incluye en este ítem todos los usos populares (los más reconocidos) inherentes a la droga vegetal o al resto de los componentes de la planta. La información hallada sobre un determinado uso etnomedicinal de

la especie debe ser siempre consultada con un especialista, no debiéndose tomar literalmente dicho empleo como uso consensuado por todas las comunidades. Por ejemplo, se ha observado en varias ocasiones que distintas comunidades emplean una misma planta con fines contrapuestos (laxante/antidiarreico; sedante/estimulante, etc). No obstante, los usos folklóricos o populares cobran vital relevancia a la hora de iniciar un estudio con base científica ya que sin estos antecedentes hubiese sido casi imposible haber logrado el alto grado de conocimiento que hoy tenemos de las plantas medicinales. Para facilitar la lectura, las referencias de estos usos figuran dentro de la bibliografía general correspondiente a cada monografía.

- **Formas Galénicas:** Esta sección refleja las principales formas de uso y las respectivas posologías aconsejadas en distintas farmacopeas o textos autorizados. En los casos de especies autóctonas que no obran en ninguna farmacopea se ha recurrido a las formas galénicas y dosificaciones de mayor predicamento dentro de la medicina popular, aconsejada por expertos profesionales. No obstante, se aconseja en todos los casos consultar con un profesional de la salud antes de iniciar algún tratamiento en base a las sugerencias aparecidas en este ítem.

- **Usos Alimenticios - Otros Usos:** Muchas plantas citadas en la obra tienen aplicación de uso en la industria alimenticia, ya sea como saborizante, colorante, alimento o bebida propiamente dicha. En muchos casos el lector encontrará las cantidades máximas aceptadas (como ingrediente) de algunos principios activos expresados en partes por millón (ppm). Otras plantas han resultado fundamentales para diferentes industrias (maderera, petroquímica, indumentaria, cosmética, etc).

- **Curiosidades:** Más allá de los datos históricos consignados en el ítem correspondiente, el lector encontrará en esta sección datos curiosos y anécdotas muy ricas sobre usos y costumbres enraizadas en el folklore popular.

- **Referencias Bibliográficas:** Las mismas siguen un orden alfabético por autor/es citado/s para una rápida búsqueda e identificación. La bibliografía se presenta siguiendo los patrones internacionales clásicos de publicaciones científicas, con ligeras modificaciones adaptadas al formato de este texto.

| AGRADECIMIENTOS

Dr. Bernat Vanaclocha

Sociedad Española de Fitoterapia.

Por la cesión de fotografías de plantas medicinales de su autoría para publicar en esta obra.

Prof. Dra. Susana Julia Gattuso

Prof. Dra. Martha Ana Gattuso

Área Biología Vegetal. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario.
Responsables de la revisión de las nomenclaturas-sinonimias.

El trabajo se realizó con los datos de la base de datos del Missouri Botanical Garden VAST (Vascular Topics)

Prof. Dra. Susana Alicia Zacchino

Área Farmacognosia. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario.
Responsable de la revisión de las estructuras químicas que acompañan al texto.

| ÍNDICE DE MONOGRAFÍAS

A/	Abedul	15	Bistorta	207	E/	Efedra	401	
	Abelmosco	18	Biznaga	208		Eleuterococo	405	
	Abeto	20	Boldo	212		Endrino	412	
	Abrojo	22	Bolsa de Pastor	216		Enebro	414	
	Abrotano hembra	25	Borraja	218		Eneldo	417	
	Abrotano macho	27	Botón de oro	222		Equinácea	420	
	Acacia	28	Buchú	224		Equiseto menor	426	
	Acebo	31				Espina colorada	430	
	Acerola	32	C/	Cajú	226		Espino albar	432
	Achicoria	34		Calaguala	229		Espirulina	438
	Achiote	37		Cálamo	232		Esponjuelo	442
	Aciano	41		Caléndula	236		Estramonio	443
	Acónito	42		Camedrio	241		Eucalipto	447
	Adelfa	46		Canela	244		Eufrasia	452
	Adormidera	49		Caña de azúcar	248			
	Agárico	54		Capuchina	254	F/	Fenogreco	453
	Agave	56		Cardo amarillo	255		Frángula	459
	Agnocasto	58		Cardo mariano	258		Fresno	461
	Agracejo	61		Cardo santo	264		Frijolillo	464
	Agrimonia	64		Carqueja	267		Fucus	467
	Agripalma	67		Cáscara sagrada	271		Fumaria	470
	Aguacate	69		Castaño de Indias	274			
	Aguaribay	73		Catuaba	279	G/	Galanto	472
	Ajedrea	76		Cayena	281		Galega	475
	Ajenjo	78		Cebolla	286		Ganoderma	477
	Ajenjo dulce	84		Celidonia	292		Garcinia	481
	Ajo	87		Centaura menor	295		Gayuba	485
	Albahaca	98		Centella asiatica	298		Genciana	488
	Alcachofa	103		Cepa caballo	304		Gimmema	491
	Alcanforero	107		Cerraja	307		Ginkgo biloba	494
	Alcaravea	110		Chañar	309		Ginseng	503
	Alfalfa	112		Chaparral	310		Gordolobo	514
	Aloe Vera	116		Chuchuhuasi	313		Gramma	517
	Amapola de California	127		Cicuta	315		Granado	519
	Amapola	129		Cimicífuga	317		Graviola	523
	Amaranto	131		Ciprés	322		Grindelia	527
	Ambay	133		Ciruelo africano	323		Grosellero negro	529
	Amor seco	137		Clavo de olor	326		Guaco	531
	Ananá	140		Clorella	330		Guaraná	534
	Andiroba	145		Coca	333		Guaranday	537
	Angélica	146		Cólchico	342		Guayaba	539
	Anís estrellado	150		Combreto	345		Guayacán	544
	Anís verde	152		Condurango	347		Guazatonga	546
	Apio	156		Congorosa	349			
	Arándano	160		Consuelda	353	H/	Hamamelis	548
	Argentina	166		Contrayerba	356		Harpagofito	551
	Árnica	167		Convalaria	357		Helecho macho	555
	Asclepias	171		Copaífera	360		Helenio	557
	Avena	174		Coriandro	362		Hibisco	560
	Ayahuasca	177		Cornezuelo de centeno	365		Hidrastis	563
	Azafrán	180		Cucharero	370		Hiedra	567
				Culantrillo	371		Hierba Luisa	570
				Cúrcuma	373		Higuera	572
B/	Bálsamo de Perú	183	D/	Damiana	382		Hinojo	575
	Bálsamo de Tolu	186		Diente de león	384		Hipérico	579
	Barbatimão	187		Digital	388		Hisopo	586
	Bardana	189		Dioscorea	393		Hoja de aire	588
	Beleño	193		Drosera	396			
	Belladona	195		Dulcamara	398			
	Benjui	199						
	Berenjena	201						
	Berro	204						

I/	Incaiyuyo	590	N/	Naranja amargo	762	Saponaria	921	
	Incienso	592		Noni	766	Sarandí	923	
	Ipecacuana	595		Nopal	768	Sasafrás	925	
	Ispagul	599		Nuez cola	771	Sauce	928	
				Nuez moscada	774	Saúco	933	
				Nuez vómica	777	Schisandra	936	
J/	Jaborandí	602	O/	Olivo	780	Sen	940	
	Jarilla	605		Onagra	784	Shiitake	944	
	Jengibre	607		Orégano	788	Soja	949	
	Jojoba	613		Ortiga	791	Suico	956	
	Juca	615		Ortosifón	796	T/	Tabaco	958
	Jurubeba	617	P/	Paico	799	Tamarindo	965	
K/	Kava	618		Palán palán	803	Tanaceto	968	
L/	Lapacho	624		Palmito salvaje	805	Té criollo	970	
	Laurel	630		Palo pichi	809	Té de limón	972	
	Lavanda	633		Papaya	810	Té verde	976	
	Levístico	637		Paraíso	813	Tejo	981	
	Lino	639		Pasionaria	817	Tepescohuite	986	
	Liquen de Islandia	644		Peperina	822	Tilo	988	
	Lirio azul	647		Perejil	824	Tomillo	991	
	Llantén	649		Petiveria	828	Trébol de agua	996	
	Lobelia	654		Peyote	832	Trébol rojo	998	
	Lúpulo	657		Pezuña de vaca	834	Tusílago	1001	
				Pfafia	836	U/	Ulmaria	1004
M/	Maca	661		Piedra hume	838	Umckaloabo	1006	
	Madreselva	664		Piñon	839	Uña de gato	1009	
	Maitake	666		Pitanga	842	V/	Valeriana	1016
	Maíz	668		Podófilo	845	Vara de oro	1023	
	Malva	671		Polígala	848	Verbena	1026	
	Malvavisco	674		Porangaba	850	Vid	1029	
	Mandioca	676	Q/	Quasia	852	Vinca	1034	
	Mango	679		Quina	855	W/	Withania	1039
	Manzanilla	683	R/	Rauvolfia	860	Y/	Yacón	1044
	Marcela	690		Regaliz	862	Yerba carnífera	1046	
	Marihuana	694		Remolacha	869	Yerba del bicho	1048	
	Marrubio	699		Retama negra	872	Yerba del lucero	1050	
	Matico	702		Ricino	875	Yerba del pollo	1051	
	Matricaria	704		Roble	881	Yerba dulce	1053	
	Melaleuca	708		Romero	883	Yerba mate	1057	
	Meliloto	713		Rompe piedra	888	Yerba santa	1063	
	Melisa	716		Rosa china	891	Yerba tostada	1065	
	Menta piperita	720		Rosa silvestre	893	Yohimbo	1067	
	Menta poleo	727		Ruda	896	Z/	Zanahoria	1071
	Mentraso	730		Ruibarbo	901	Zapallo	1074	
	Mil Hombres	733		Rusco	905	Zarzaparrilla	1077	
	Milenrama	735	S/	Salvia	908			
	Mirra	739		Salvia morada	913			
	Momórdica	743		Sangre de drago	915			
	Mostaza negra	749		Sanguinaria	918			
	Muérdago	752						
	Muirá puama	759						
	Muña muña	761						

A ABEDUL



NOMBRE CIENTÍFICO

Betula pendula Roth.

Sinonimias: *Betula alba* L.; *Betula verrucosa* Ehr. También se considera a *Betula pubescens* Ehr. y especies híbridas.

NOMBRES POPULARES

Español: abedul, aliso blanco, biezo, árbol de la sabiduría.

Portugués: vido, bido, bétula

Inglés: birch

Otros: betulla (Italiano), boleau (Francés), birke (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Árbol perteneciente a la familia de las Betuláceas que alcanza a medir entre 5 y 20 metros de altura. Los ejemplares jóvenes se caracterizan por el color blanquecino de sus cortezas (de ahí *B. alba*), las cuales van oscureciéndose con el paso del tiempo. Estas cortezas, lisas, presentan cuarteamientos en el tronco conformados por varias hendiduras negras, con profundos surcos y gruesos nudos. Las ramas del abedul presentan hojas caducas pecioladas con formas ovales, romboidales o triangulares, de ápice agudo. Estas hojas, de color verde brillante, presentan al gusto sabor amargo y miden entre 3-7 cm de largo por 2-4 cm de ancho.

Las flores son muy pequeñas, verdosas, y tienen la particularidad de desarrollar antes que broten las hojas. Se reúnen en forma de amentos masculinos y femeninos péndulos. Los primeros caen no bien cumplen su función mientras que los segundos permanecen hasta que maduran y se dispersan los frutos. El fruto es una nuez con dos minúsculas alas y es lo bastante liviano como dispersarse a grandes distancias. De esta manera se comprenderá el hecho de observar frecuentemente abedules en terrenos baldíos.

HÁBITAT

El abedul es originario de Asia central y septentrional, muy difundido en Europa Central y Meridional como así también en el norte de Estados Unidos y Canadá. En Europa, debido a los altos sistemas montañosos que la atraviesan de este a oeste, las antiguas especies de abedules no pudieron evitar las glaciaciones, cosa que no ocurrió en América, donde pudieron emigrar hacia el sur. Esto explica por qué

a iguales condiciones climáticas entre ambos continentes, existe un número considerablemente inferior de especies en el viejo continente.

El abedul crece en praderas, turberas, bosques, riberas y demás lugares húmedos, no tolerando demasiado la sombra. Este último dato habla de la adaptación de este árbol a las zonas bien iluminadas, lo cual queda sustentado por el color blanco de su corteza la que refleja la alta cantidad de radiación a la que suele estar expuesto. En la actualidad, suele ser cultivado para ornamentar jardines.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas secas recolectadas preferentemente en primavera. Ocasionalmente puede emplearse la corteza y la yema. Las hojas viejas o amarillentas son las que concentran en mayor cantidad los principios activos. China, países del este europeo y la ex URSS son los principales exportadores de la droga.

HISTORIA

En tiempos antiguos se solía denominar al abedul “árbol de la sabiduría”, ya que los maestros utilizaban en la escuela una vara confeccionada con su madera para castigar a los alumnos distraídos. Si bien la madera de abedul no presenta una excelente calidad, fue muy utilizada desde la era mesolítica, en la elaboración de papel y materiales de construcción. Ciertas comunidades europeas de la Edad Media le atribuían al abedul poderes para “ahuyentar malos espíritus”.

Los indígenas utilizaban las hojas frescas y las colocaban directamente sobre las heridas de difícil cicatrización y abscesos, sosteniéndolas con un vendaje durante todo un día a efectos de obtener la acción astringente suministrada por los taninos. Por su parte, integrantes de la etnia Sakha de Siberia, utilizaban la corteza de abedul para fabricar papeles de limpieza.

La primera mención acerca de sus propiedades medicinales recién surge en el Siglo XII gracias a la descripción realizada por Santa Hildegarda, respecto al poder diurético de sus hojas y su virtual capacidad para eliminar cálculos urinarios. Sin embargo, un reciente hallazgo parece indicar que su uso terapéutico era conocido por lo menos hace 9.000 años. Un miembro de la Swedisch National Board of Antiquities, encontró restos de goma de mascar en el piso de una choza abandonada del sur de Suecia. Al parecer, el lugar estaba bien conservado debido al depósito de una capa de arcilla correspondiente a la era de los glaciares, y junto a la goma de mascar (que aún conservaba marca de dientes) se encontraron restos de corteza de árboles y huesos de diferentes animales.

Los análisis de laboratorio indicaron la presencia de resina de abedul, la cual hace pensar en un uso medicinal debido a su contenido en zilotilol o xilitol (antiséptico) que actualmente se usa en la elaboración de pastas dentales y enjuagues bucales. Pero para otros investigadores, la presencia de terpenos en la resina de abedul tendría funciones adaptógenas climáticas para el individuo similares a las de la hoja de coca.

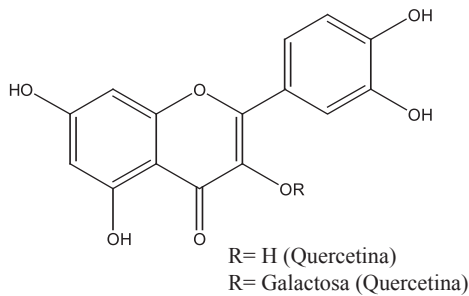
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides (2-3%): hiperósido ó quercetol-3-galactósido (0,80%), avicularina (0,57%), miricitrosido, galactosil-3-miricetol (0,37%), glucuronil-3-quercetol (0,25%), quercitrina (0,14%), heterósidos de kaempferol, quercetina (arabinopiranosido, arabinofuranósido), rutósido y luteolina. Los niveles de flavonoides son mayores en las hojas jóvenes. En las yemas también se encontraron flavonas metoxiladas. Para la Farmacopea Alemana (DAB, 1996) debe haber un mínimo de flavonoides totales expresados como hiperósido del orden del 1,5%.

Aceite esencial (0,1-1%): En mayor cantidad en corteza que en hojas, estando constituido por monotropitósido (90%) hidrolizable en salicilato de metilo y triterpenos (betulafoldiendol, ácido betulínico y betulinol o aceite de alcanfor).

Taninos (4-10%): predominantes en corteza. En las hojas se ha identificado por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (CLAE) una mezcla de taninos hidrolizables compuestos por 14 galotaninos y 20 elagitaninos.

Otros: ácido ascórbico (0,5%), ácidos fenólicos (clorogénico y cafeico), saponinas (dudoso), ácido nicotínico, procianidoles, betulina (en corteza de algunas variedades). La resina (pix betulina) contiene fenoles (6%) y xilitol.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad del extracto de la hoja de abedul está centrada en su acción diurética. Últimamente se han realizado varios trabajos en oncología experimental a partir de la obtención de *ácido betulínico*, con interesantes perspectivas en cuadros de melanoma humano. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Diurética

Los flavonoides (en especial el *hiperósido*) han sido señalados como los agentes responsables de la acción diurética conferida a las hojas, la cual sería de tipo acuareática (volumétrica), con excreción de catabolitos nitrogenados (urea y ácido úrico) y clorúrica (Schilcher Z., 1989; Duraffourd C. et al, 1987; Loew D. et al., 1991). Se emplea usualmente como coadyuvante de infecciones urinarias, debido a la función de "arrastre" de bacterias que invaden el árbol urinario en casos de cistitis, uretritis, pielonefritis, etc (Cañigual S. et al., 1998). El triterpeno *betulinol* del aceite esencial proporcionaría una acción antiséptica, cicatrizante y antiinflamatoria útil en esos casos. Además brinda una acción protectora sobre el parénquima renal (reforzada por el ácido ascórbico) evidenciada a través de una disminución en la eliminación de albúmina (Tissut M. et al., 1980).

En un estudio efectuado sobre 22 pacientes prostatectomizados, la perfusión continua de la vejiga a través de drenaje uretral con infusiones herbales entre las que se incluía hojas de abedul a razón de 3-5 g/l, evidenció un menor sangrado postoperatorio, menor porcentaje de bacteriuria y menor grado de inflamación e infección purulenta respecto a los resultados y síntomas observados en operaciones similares sin fitoperfusión (Davidov M. et al., 1995). Recientes estudios en ratas hiperoxalúricas evidenciaron los beneficios de la *betulina* (presente en corteza de algunas variedades) en minimizar el daño renal y reducir la deposición de cristales en el árbol urinario (Vidya L. et al., 2000).

Oncología Experimental

De acuerdo con investigaciones llevadas a cabo por el Instituto Nacional del Cáncer (U.S.A.) junto a la National Cooperative Natural Discovery, hasta la fecha se han evaluado casi 3.000 extractos de plantas en la búsqueda de sustancias antitumorales.

Entre ellas, el *ácido betulínico* (presente también en corteza de *Ziziphus mauritania* y en el arbusto *Hyptis emoryi*) ha probado ser efectivo *in vitro* para inhibir el crecimiento de tejidos celulares correspondientes a melanomas humanos. Asimismo ha demostrado su efectividad *in vivo* en melanomas de ratas, sin que se hayan detectado efectos tóxicos (Phisa E. et al., 1995).



Por su parte, los flavonoides de la especie asiática *Betula ermani* han demostrado citotoxicidad *in vitro* frente a células del carcinoma KB. Previo a su descubrimiento como agente antitumoral, el *ácido betulínico* ya había demostrado poseer acción antiinflamatoria (del orden del 87% en ensayos sobre orejas de ratones) y actividad preventiva frente a sustancias promotoras tumorales como el DMBA (Yasukawa K. et al., 1991). De la corteza de muchas variedades de abedul se ha obtenido *betulina*, un triterpeno del tipo lupano que por oxidación por el hongo *Chaetomium longirostre*, genera *ácido betulínico* y varios metabolitos, los cuales han demostrado actividad inhibitoria sobre agentes promotores tumorales como el *acetato de tetradecanoil-forbol* (Akihisa T. et al., 2002).

Actividad Antiinflamatoria

Un estudio sueco evaluó la actividad antiinflamatoria de las hojas del abedul (en forma de extracto acuoso) y su actividad inhibitoria sobre enzimas productoras de prostaglandinas y tromboxanos (la *ciclooxigenasa*, por ejemplo) y leucotrienos (*5-lipooxigenasa*). Para dichos parámetros la acción ejercida por las hojas de abedul (taninos y polifenoles especialmente) fue considerada poco significativa *in vitro*. Sin embargo *in vivo*, la actividad antiinflamatoria es mucho más marcada debido a la acción metabólica activadora del hígado sobre las saligeninas (presentes en los compuestos fenólicos) las cuales se transforman en ácido salicílico (Tunon H. et al., 1995).

Dentro de los compuestos activos, el *ácido cafeico* ha demostrado tener efecto inhibitorio de la vía clásica del complemento, lo que sería de utilidad en los procesos inflamatorios autoinmunes (como la artritis reumatoidea por ejemplo). Tanto el aceite de *gaulteria* como el de abedul, al ser ricos en *salicilato de metilo*, son aprovechados por la industria farmacéutica en la elaboración de cremas tópicas para ser empleadas en casos de reumatismo y lumbalgia. En Centroeuropa es muy empleado para tal fin el *abeldul amarillo* (*Betula alleghaniensis*) el cual llega a contener hasta un 99% de *salicilato de metilo*; mientras que en Estados Unidos y Canadá la especie más empleada es *Betula lenta*, cuyos altos contenidos en monotropósidos son generadores de *salicilato de metilo* (Alonso J., 1998).

Otros

Los taninos proporcionarían un efecto astringente y colerético (Paris R. et al., 1981). De la madera y corteza del abedul se obtiene por destilación seca el *pix betulina*, con un alto contenido en fenoles (6%) empleado en dermatología para tratar psoriasis y eczemas. También se le atribuye efecto antiparasitario. Los componentes fenólicos correspondientes a extractos de abedul demostraron efectos inhibitorios *in vitro* sobre *Staphylococcus aureus* (Rauha J. et al., 2000). En cuanto a las inflorescencias, éstas tendrían una

acción protectora de los sistemas anticoagulantes del organismo, activando los agentes tromboplásticos por una vía similar a la de la tromboplastina tisular (Kudriashov B. et al., 1986). Los alcoholes triterpénicos derivados del dammarano han evidenciado efectos hemolíticos *in vitro* (Rickling y Glombiza, 1991). En fitocosmética capilar, se emplean champúes con *ácido pantoténico* junto al *ácido betulínico* del abedul en el tratamiento de alopecias androgénicas (Brdaric I., 1999).

En un estudio a doble ciego controlado con placebo, se ha ensayado durante 28 días (fase aguda) y posteriormente 3 meses (mantenimiento), un extracto inmunoterápico sublingual elaborado con polen de abedul en 41 pacientes portadores de rinoconjuntivitis alérgica precisamente a esta especie. Los resultados fueron considerados como satisfactorios en el grupo que recibió la inmunoterapia (Horak F. et al., 1998). En cambio un ensayo doble ciego posterior, efectuado en 30 pacientes, no reveló diferencias significativas frente al grupo placebo (Voltolini S. et al., 2001).

También se ha ensayado en un estudio doble ciego un preparado homeopático dinamizado (*Betula C30*) con resultados promisorios (Aabel S. et al., 2000). Otro ensayo a doble ciego demostró la eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea con polen de abedul, sobre 35 pacientes con rinoconjuntivitis y ocasionales episodios de asma (Bodtger U. et al., 2002). También resultó efectiva la inmunoterapia subcutánea con anti-inmunoglobulina E, aplicada en niños y adolescentes afectados de rinitis alérgica tanto estacional como producida por polen de abedul (Kuher J. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No presenta a las dosis recomendadas. Sin embargo, el aceite de abedul a altas dosis es tóxico por vía interna y externa debido a su contenido en salicilato de metilo (absorbible por vía cutánea). La intoxicación puede desencadenar náuseas, vómitos, edema pulmonar, hiperpnea, hiperpirexia y estados convulsivos. En niños, la toma de 10 ml de este aceite puede resultar fatal. El olor a la droga puede detectarse fácilmente en el aliento, la orina y los vómitos (Goodman L. & Gilman A., 1986).

Debido al contenido en salicilatos (aunque no se presentan en altas cantidades) se recomienda especial precaución al administrar altas dosis de esta especie en aquellos pacientes con trombocitopenia, hemorragias activas o que estén siguiendo tratamientos con hemostáticos o anticoagulantes (ESCOP, 1996). Efectos adversos comúnmente asociados a consumo de aspirinas, tales como reacciones alérgicas y síndrome de Reye, no han sido documentados en plantas con contenido en salicina (Mc. Guffin M., 1997).

Se han observado varios casos de reacciones alérgicas al polen de abedul tales como rinitis, conjuntivitis y dermatitis de contacto con alteraciones en los niveles de IgE e IgG séricos (Lahti A. & Hannuksela M., 1980; Jarolim E. et al., 1989). Sólo en un centro de salud de Japón entre 1990 y 1992, sobre 392 casos registrados de polinosis (rinitis alérgica), 74 correspondían a contacto con polen de abedul (Takagi S., 1994). El compuesto más importante fue identificado como Bet v1. (Abe Y. et al., 1997).

El *pix betulina* (producto obtenido por destilación de corteza y madera para empleo tópico) puede ser irritativo para la piel en personas sensibles. En cuanto a costumbres, algunos europeos suelen masticar chicles (caseros) elaborados con la resina de abedul. En pruebas de laboratorio, se observó que su administración a roedores incrementaba la mortandad de los mismos, por lo tanto, no es aconsejable esta práctica masticatoria. Con referencia a los alcoholes triterpénicos derivados del dammarano (aislados de las hojas del abedul) tendrían efectos hemolíticos, lo cual hace

pensar que serían estas las sustancias causantes de hemólisis y no saponinas (Rickling y Glombitz 1991).

CONTRAINDICACIONES

La Standardzulassung del Ministerio de Sanidad de Alemania desaconseja el empleo de diuréticos de "arrastré" como tratamiento de irrigación en casos de edemas por insuficiencia renal o cardíaca. Esta contraindicación no sería relevante en el uso oral y estaría referida al posible empleo con hojas de abedul, no así con su corteza (Blumenthal M. et al., 1998). Ante la falta de estudios que avalen su empleo en embarazo y lactancia, se desaconseja su uso en estas circunstancias hasta tanto se obtengan datos que confirmen su inocuidad.

STATUS LEGAL

Las hojas de abedul se encuentran dentro del listado de hierbas aprobadas para uso humano según la Comisión E de Monografías de Alemania (Blumenthal M. et al., 1998). También figura en las farmacopeas de Suiza, España (2a Ed.) y Alemania, y en el fascículo 1 de ESCOP. Según la Farmacopea Europea, el contenido mínimo de flavonoides totales (expresados como hiperósido), debe ser al menos de 1,5%, respecto a droga desecada. El Ministerio de Sanidad de Venezuela ha aprobado el empleo de la hoja de abedul con fines medicinales (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Su utilidad como diurético, reconocidas por Winternitz desde el año 1897, han popularizado el uso del abedul en varias fórmulas fitoterapéuticas magistrales contra obesidad, gota, hiperuricemias, reumatismos, depurativo de piel, eliminación de arenillas y antifebril. Por lo general la infusión de las hojas es la forma más empleada, reservándose la toma de la decocción de la corteza como febrífugo o para uso externo preferentemente.

Popularmente la savia fresca de abedul (obtenible a través de incisiones en los tallos y cortezas) se utiliza externamente para cicatrizar encías sangrantes y desinfectar heridas. También en frías capilares para estimular el crecimiento del cabello, como anticasca o decolorante. Por vía interna es considerada diurética y reconstituyente, bastando tan solo con unas pocas gotas diluidas en agua caliente azucarada.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 40 g/l (en un equivalente a 2-3 g de droga finamente triturada) en 10 minutos de infusión, a razón de tres tazas diarias tomadas entre las comidas. El agregado de 1 g de bicarbonato sódico cuando la infusión alcanza los 40° aumenta el efecto diurético. La Standardzulassung recomienda una infusión más concentrada: 5-10 g en 150 ml de agua, 3-4 veces al día.

Decocción: La corteza se emplea en decocción de cinco minutos a razón de 5 g por taza, tres veces por día, entre las comidas. Esta misma decocción puede utilizarse por vía externa en afecciones cutáneas.

Extracto fluido: En relación (1:1): 5-10 g por día, repartidos en 3 tomas diarias.

Extracto seco: En relación (5:1): 1-2 g diarios, repartidos en 2-3 tomas diarias.

Tintura: Relación 1:10: 100 ml de solución hidroalcohólica a 50° y 10 g de corteza. Se administra a razón de 30 a 40 gotas dos a cuatro veces al día, alejadas de las comidas y diluida en agua, jugos o té.

Jugo de la savia: 2 a 3 cucharadas soperas por día, diluidas en infusión o jugos.

Aceite esencial: 2 gotas en un poco de agua, jugo o terrón de azúcar, 1-3 veces al día.

OTROS USOS

La industria cosmética utiliza la resina (rica en *xilitol*) en la elaboración de pastas dentales debido a su poder antiséptico y como edulcorante no cariogénico.

Asimismo la *brea de alcanfor* de abedul se utiliza en el tratamiento de cueros. En cuanto a la alimentación, la savia de abedul es empleada en la fabricación de algunas cervezas y vinos, a los cuales se les atribuye (en la medicina popular germana) efectos beneficiosos contra la impotencia sexual y estados de debilidad marcados.

Hace unos treinta años se encontraron en unas excavaciones, rollos de corteza de abedul posiblemente pertenecientes a la Era Mesolítica. Antiguamente la corteza era muy utilizada en la fabricación de velas. Cabe señalar que la industria maderera no utiliza hoy al abedul, por tratarse de una madera de no muy buena calidad, salvo en la fabricación de mangos de escoba.

CURIOSIDADES

Después de la revolución industrial, la mariposa bistón que se posa siempre sobre abedules, se ha vuelto más oscura con el transcurrir de los años, a efectos de poder seguir camuflándose o mimetizarse con los troncos oscurecidos por el hollín. Un ejemplo de supervivencia ante la polución industrial.

En ciertas partes de Europa se plantan abedules frente a las casas en la idea que este árbol protege contra los rayos de las tormentas (ya que era árbol sagrado del dios germánico de las tormentas, Thor). También le atribuían poderes para "espantar" las brujas (según antiguas creencias europeas).

BIBLIOGRAFÍA

- Aabel S, Laerum E, Dolvik S. and Djupesland P: Is homeopathic 'immunotherapy' effective? A double-blind, placebo controlled trial with the isopathic remedy Betula 30c for patients with birch pollen allergy. *Br Homeopath J* 89 (4):161-8 (2000).
- Abe Y.; Kimura S.; Kokubo T.; Mizumoto K.; Uehara M. and Katagiri M.: Epitope analysis of birch pollen allergen in Japanese subjects. *Journal Clin. Immunol.* 17 (6): 485-93 (1997).
- Akihisa T, Takamine Y, Yoshizumi K, Tokuda H, Kimura Y, Ukiya M, Nakahara T, Yokochi T, Ichiishi E, Nishino H.: Microbial Transformations of Two Lupane-Type Triterpenes and Anti-Tumor-Promoting Effects of the Transformation Products. *J Nat Prod* 65 (3):278-282 (2002)
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Bs. Aires. (1998).
- Arteche A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de prescripción*. Edic. MASON. 3a. Edición. (1998).
- Batllori Fábrega L. Unidad de Farmacología y Farmacognosia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Artículo: El Abedul. *Farmacia Profesional*. pág. 52. Abril (1993).
- Bezanger-Beauquesne L. et al.: *Plantes Médicinales des Régions Tempérées*. Edit. Maloine. Paris. (1980).
- Blumenthal M. et al.: *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council. Austin, Texas.* (1998).
- Bodtger U., Poulsen L., Jacobi H., Malling H.: The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy. A one year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 57 (4):297-305 (2002)
- Brdaric I.: *Germany, Ger Offen DE 19. 824.454. Dic (1999) In: La ricerca del principio antiossidante*. Fitocosmesi. Erboristeria Domani. Gungo, n° 238: 58-67 (2000)
- Burnie D.: *El árbol. Natural History Museum. A Dorling Kindersley Ltd. Altea.* (1988).
- Cañavate Ríos J.: *Fitoterapia de la Inflamación. Natura Medicatrix* 37-38: 80-85 (1995).
- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional SRL. 1ª Ed. (1998).
- Carnat A.; Lacouture I.; Frasse D. and Lamaison J.: *Standardization of the birch leaf*. *Ann. Pharm. Française.* 54 (5): 231-5 (1996).
- Chapman P.: *Melanoma update from the Memorial-Kettering Cancer Center, University of Illinois.*(1995).
- Davidov M.; Gorimov V. and Kubarikov P.: *Phyto-perfusion of the bladder after adenectomy*. *Urol. Nefrol. (Mosk).* 5: 19-20 (1995).
- Duraffourd C.; d'Hericourt L. and Lapraz J.: *Cnadernos de Fitoterapia Clínica*. Edit. Masson. (1987).
- ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). *Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascicle 1: Betulae folium (Birch Leaf)*. March (1996).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED. (2000).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª Edic. Edit. Panamericana. (1986).
- Horak F.; Stubner P.; Berger U.; Marks B.; Toht J. and Jager S.: *Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study*. *J. Invest. Allerg. Clin. Immunol.* 8 (3): 165-71 (1998).
- Jarolim E.; Rumpold H.; Endler A. et al.: *IgE and IgG antibodies of patients with allergy to birch pollen as tools to define the allergen profile of Betula verrucosa*. *Allergy*. 44 (6): 385-95 (1989).
- Kremer B.: *Arboles*. Edit. Blume. Barcelona. (1994).
- Kudriashov B.; Azjeva L. and Liapina L.: *Hemostatic system function as affected by thromboplastic agents from higher plants*. *Biol. Nauki.* 4: 58-61 (1986).
- Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Leupold W, Bergmann KC, Rolinck-Werninghaus C, Grave M, Hultsch T, Wahn U: Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 109 (2): 274-80 (2002).
- Lahti A. and Hannuksela M.: *Immediate contact allergy to birch leaves and sap*. *Contact Dermatitis.* 6 (7): 464-5 (1980).
- Lipp F.: *Herbalism.: Living Wisdom White Birch*. Macmillan & Duncan B. Publishers, London. (1996).
- Loew D.; Heimsoth V. and Kuntz E.: *Fitofármacos: Farmacología y Clínica de los Diuréticos Vegetales*. En: *Diuréticos: Química, Farmacología y Terapéutica, incluida Fitoterapia*. Salvat. Pp. 232-259. (1991).
- Mc Guffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Os'kina O.; Pashinskii V.; Kanakina T.; Povel'eva N. and Gribel N.: *The mechanism of the anti-ulcer action of plant drug agents*. *Eksp. Klin. Farmakol.* 62 (4): 37-9 (1999).
- Paris R. and Moysse H.: *Matière Médicale*. Tomo II. pp. 92. Masson Edit. Paris. (1992).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmacéuticos de Valencia. 1ª Ed. (1995).
- Phisa E. et al.: *Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis*. *Nature Medicine.* 1 (10): 1046-1051, October (1995).
- Rauha J; Remes S, Heinonen M, Hoppia A, Kahkonen M, Kujala T, Pihlaja K, Vuorela H and Vuorela P: Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. *Int J Food Microbiol* 56 (1):3-12 (2000).
- Rickling B and Glombitza K: *Hemolytic compounds from Betula pendula*. 39th. Annual Congress on Medicinal Plants Research, Saarbrücken. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, pp. 77. Setember (1991).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Salminen J.; Ossipov V.; Laponen J.; Haukioja E. and Pihlaja K.: *Characterization of hydrolysable tannins from leaves of Betula pubescens by HPLC spectrometry*. *J. Chromatogr. A.* 864 (2): 283-91 (1999).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. pág. 255-6. Edit. Omega. (1980).
- Schilcher H.; Boesel R.; Effenberger S.; Segebrecht S.: *Untersuchungsergebnisse mit aquareitisch, antibakteriell und prostatotrop wirksamen Arzneipflanzen*. In: *ZPT* 10 (3): 77 (1989).
- Takagi S.: *Clinical and immunological analysis of Birch pollenosis*. *Hokkaido Igaku Zasshi.* 69 (6): 1409-26 (1994).
- Tissut M. and Ravanel P.: *Phytochemistry*. Vol. 19: 2077 (1980).
- Tunón H., Olayndotter C., Bohlin L.: *Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plant. Inhibition of Prostaglandin biosynthesis and PAF - induced exocytosis*. *J. Ethnopharmacol.* 48: 61-76. (1995).
- Vidya L. and Varalakshmi P.: *Control of urinary risk factors of stones by betulin and lupeol in experimental hyperoxaluria*. *Fitoterapia.* 71: 535-43 (2000).
- Voltolini S, Modena P, Minale P, Bignardi D, Troise C, Puccinelli P, Parmiani S. Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy. Double-blind, placebo controlled study with a biologically standardised extract of three pollens (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule. *Allergol Immunopathol (Madr)* 29 (4):103-10 (2001).
- Yasukawa K. et al.: *Sterol and triterpene derivatives from plants inhibit the effect of a tumor promoter, and sitosterol and betulinic acid inhibit tumor formation in mouse skin two-stage carcinogenesis*. *Oncology.* 48: 72-76 (1991).

ABELMOSCO



NOMBRE CIENTÍFICO

Abelmoschus esculentus (L.) Moench

Sinonimias: *Hibiscus esculentus* L.; *Hibiscus longifolius* Roxb.

NOMBRES POPULARES

Español: abelmosco, almizcillo, quimbombó (Cuba), algalía.

Portugués: ketmia brasileira.

Inglés: okra, muskmallow, musk okra, ambrette seed.

Otros: ketmie odorante (Francés), Bisornkorner, Ambrakorner (Alemán), abelmosco (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, perteneciente a la familia de las Malváceas, caracterizada por presentar una altura que oscila entre 1 y 2 metros; tallo erguido cilíndrico color verde o violeta claro; hojas verdes trí o pentalobadas y flores grandes similares al hibisco cuyas tonalidades varían entre el blanco-amarillento y el rosado. El fruto es capsular, tierno y jugoso en su primera etapa de desarrollo, pudiendo alcanzar hasta 20 cm de longitud. Tanto el tallo como los frutos y los pecíolos de las hojas grandes presentan una pelos o tricomas.

HÁBITAT

El abelmosco es oriundo de las regiones tropicales del norte de África y Asia menor. Fue luego introducido en otros países (sobretudo en Centroamérica) donde se suele cultivar con fines ornamentales (principalmente en Cuba). El género *Abelmoschus* comprende quince especies anuales.

PARTE UTILIZADA

La materia médica está constituida por las semillas y el aceite esencial extraído de ellas. También tienen aplicación medicinal los frutos inmaduros, hojas, y flores. Las semillas tienen un fuerte aroma a almizcle y son oleosas al gusto.

HISTORIA

El nombre proviene del término árabe *abu-l-mosk* cuyo significado es "padre del almizcle" en alusión al aroma almizclado de sus semillas. El botanista sevillano Abul-Abbas-el Nebate fue quien primero la describió en el año 1216, recomendándola como emoliente. Los nativos africanos lo empleaban como digestivo y antiinflamatorio.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Semillas: acetato de farnesilo (componente mayoritario), 2-3 dihidrofarnesol, farneseno, ácido 12,13-epoxioleico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido malvático, ácido ambretólico y ambretólido (lactona macrocíclica que oficia de carrier del aroma a almizcle). También se menciona la presencia de esteroides (beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol y β -D-glucósido), sulfóxido de metionina, fosfolípidos.

Fruto: mucílagos (quizás sea el vegetal más rico en mucílagos de la flora antillana), fósforo, calcio, azúcares, ácidos aminados y ácido oxálico.

Hojas: mucílagos (en menor medida que los frutos).

Flor: Se han identificado flavonoides.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La eficacia terapéutica de esta especie no ha sido debidamente comprobada por lo que existen únicamente informes aislados en ensayos en animales o *in vitro* (Gruenwald J., 1998). Como el resto de la familia Malváceas, esta especie es muy rica en mucílagos lo cual hace que pueda ser aplicado por vía externa como demulcente y emoliente. Asimismo los mucílagos han evidenciado una probada actividad hipoglucemiante en ratas, en relación principalmente a su estructura trisacárida (Handa S. y Chawla Maninder A., 1989). Por otra parte, la tintura alcohólica elaborada a partir del fruto ha demostrado actividad inhibitoria, *in vitro*, frente a *Neisseria gonorrhoeae*, presentando un área de inhibición mayor a 9 mm (Cáceres A. et al., 1995).

En cuanto al extracto etanólico y el aceite de las semillas, los mismos también han demostrado actividad antibacteriana en diversos ensayos, siendo reportado como efectivo frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseu-*

domonas aeruginosa (Acosta de la Luz L., 1993; Arambewela L. et al., 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

A nivel popular el consumo de semillas u otras partes de la planta no ha reportado adversidad. Estudios de toxicidad aguda en ratas demostraron la inocuidad del compuesto ambretólido (Opdyke D., 1975). Tanto el tallo como el fruto y el pecíolo de las hojas grandes presentan una vellosoidad muy adhesiva que resulta irritativa y alergizante a nivel dérmico, lo cual estaría provocado por una enzima de tipo proteolítica (Manda F. et al., 1992; Ueda A. et al., 1993). Por ello se recomienda a quienes trabajan en su recolección la incorporación de guantes (Matsushita T. et al., 1989). El empleo del aceite como perfume se ha dejado de usar por su efecto fotosensibilizante. Algunas aminas secundarias (*diethylamina*, *dimethylamina*, *morfolina* y *etilnilina*) presentes en productos alimenticios elaborados en base a *Hibiscus esculentus* podrían tener relación con una mayor incidencia de hepatomas observados en la población de Nigeria (Uhegbu F., 1997).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de litiasis no deben ingerir los frutos debido a su contenido en ácido oxálico.

STATUS LEGAL

En Estados Unidos se encuentra dentro del listado GRAS de hierbas consideradas seguras para su incorporación como suplemento dietario (Leung A. & Foster S., 1996).

ADULTERANTES

Más que adulteraciones, puede haber confusiones con semillas de fenogreco (Gruenwald J., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

En la cuenca del Caribe se emplean los frutos en maceración para realizar enjuagues oculares, mientras que machacados en forma de apósitos locales se recomiendan en casos de forúnculos. Las hojas se utilizan como diuréticas, digestivas, hepatoprotectoras y vulnerarias. En Cuba emplean las hojas previamente cocidas y molidas como cataplasmas; en cambio los frutos tiernos y las flores convenientemente endulzadas, se utilizan en la elaboración de un sirope muy apreciado como pectoral. En Asia presenta varios empleos a nivel popular: como antiespasmódico, insecticida, antimigrañoso y afrodisíaco. Las semillas masticadas como refrescante del aliento y el aceite en aromaterapia como sedante y antidepresivo. En Marruecos, las semillas en decocción son indicadas en casos de fiebre y gastritis.

FORMAS GALÉNICAS

Polvo: A partir de las semillas a razón de 2-3 g por dosis.

USOS CULINARIOS

Los frutos tiernos constituyen un alimento muy refrescante, siendo incluso recolectados aún cuando no están maduros (conocidos como musk okra) para su incorporación en ensaladas junto a las hojas y retoños. El aceite es empleado en la elaboración de vermouths, bebidas amargas, bebidas alcohólicas, postres, galletas, gelatinas y budines. Los niveles aceptados con fines culinarios alcanzan a las 10 ppm (<0.001%). Con las semillas maduras fabrican margarina. El aceite se emplea como condimento y las semillas se pueden añadir al café (Leung A. & Foster S., 1996).

OTROS USOS

El aceite se emplea en perfumería ocasionalmente para sustituir al almizcle. El máximo nivel permitido para el aceite

en perfumería es del 0,12% (Leung A. & Foster S., 1996). El mucílago de las raíces se utiliza como apresto para pape-

les mientras que las flores sirven para aromatizar el tabaco. De la corteza se suele extraer fibra (78% celulosa).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científica-Técnica de La Habana, Cuba. (1993).
- Arambewela L.; Perera A. and Wijesundera R.: *The volatile constituents and microbiological studies on P. longum, Kaempferia galanga and Hibiscus abelmoschus*. Dept. of Botany, University of Colombo (S. Lanka) WOCMAP II*, Mendoza, Argentina. Abstract P-302. Noviembre. (1997).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticult. Society. (1996).
- Cáceres A.; Menéndez H.; Méndez E.; Cobobón E.; Samayoa E. et al.: *Antigonorrhoal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases*. J. Ethnopharmacol. 48: 85-88 (1995).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: *Hypoglycaemic plants: a review*. Fitoterapia. 60 (3): 218-9 (1989).
- Hedin P.; Lamar P.; Thompson A and Minyard J.: *Isolation and structural determination of 13 flavonoid glycosides in Hibiscus esculentus (okra)*. Am. J. Bot. 55 (4): 431-37 (1968).
- Lengsfeld C.; Tigemeyer F.; Faller G. and Hensel A.: *A crude polysaccharide from Abelmoschus exhibits strong antiadhesive effects against Helicobacter pylori in an in situ adhesion model on human gastric mucosa*. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Poster A005. Sept. 8-12, Barcelona, España (2002).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2^a Ed. U.S.A. (1996).
- Manda F.; Tadera K. and Aoyama K.: *Skin lesions due to okra (H. esculentus L.): proteolytic activity and allergenicity of okra*. Contact Dermatitis. 26 (2): 95-100 (1992).
- Matsushita T.; Aoyama K.; Manda F.; Ueda A.; Yoshida M. and Okamura J.: *Occupational dermatoses in farmers growing okra (Hibiscus esculentus L.)*. Contact Dermatitis. 21 (5): 321-25 (1989).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Molero Mesa J.: *Contribution to the knowledge of Rifjan traditional medicine*. Fitoterapia. 71: 278-307 (2000).
- Opdyke D.: *Food Cosmet. Toxicol.* 13: 705-07 (1975).
- Robson E. and Robson N.: *Grabados clásicos de Historia Natural: Plantas*. Ed. Libsa S. A. Madrid. (1990).
- Srivastava K. and Rastogi S.: *Phospholipids from the seeds of Hibiscus abelmoschus*. Planta Med. 17 (2): 189-93 (1969).
- Ueda A.; Manda F.; Aoyama K.; Ueda T.; Obama K.; Li Q. and Tochigi T.: *Immediate-type allergy related to okra (Hibiscus esculentus L.) picking and packing*. Environ. Res. 62 (2): 189-99 (1993).
- Uhegbu F.: *Dietary secondary amines and liver hepatoma in Port Harcourt, Nigeria*. Plant Foods Hum. Nutr. 51 (3): 257-63 (1997).
- Wolfe J.: *The effect of okra mucilage (Hibiscus esculentus L.) on the plasma cholesterol level in rats*. Proc. Nutr. Soc. 36 (2): 59A (1977).
- Wu A.; Jiang Y.; Hwang P. and Shen F.: *Characterization of the okra mucilage by interaction with Gal, GalNAc specific lectins*. Biochim. Biophys. Acta. 1243 (2): 157-60 (1995).

ABETO



NOMBRE CIENTÍFICO

Abies alba Miller.
(sinonimia: *A. pectinata* (Lam.) DC)

NOMBRES POPULARES

Español: abeto, abeto blanco.

Portugués: abeto

Inglés: fir tree, hemlock

Otros: abete, sapin (Francés), fitchen (Alemán), abeto (Italiano).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de un árbol conífero de gran envergadura perteneciente a la familia de las Pináceas. Puede llegar a medir 50-60 metros de altura siendo su corteza relativamente lisa y de color agrisada. La copa de este árbol es de tipo piramidal y se mantiene verde todo el año. Las ramas se disponen horizontalmente y contienen hojas aciculares muy parecidas a las del tejo, que miden de 2 a 3 mm de ancho. Esta característica acicular de las hojas les permite evitar la pérdida de agua y sobrevivir en climas secos.

En el mismo árbol asientan las flores masculinas amarillas (se reúnen en amentos cilíndricos) y las flores femeninas (se reúnen en estróbilos) representadas por piñas (verdes en primavera y pardas al llegar la madurez). A diferencia de las piñas del pino, las del abeto no se desprenden del árbol, sino que van separando las escamas seminíferas a medida que maduran.

Como el resto de las coníferas, se trata de especies anemófilas, lo que significa que son polinizadas por el viento. De esta manera las "flores" femeninas se convierten en piñas leñosas en cuyo interior asientan las semillas. La floración acontece en primavera y la maduración de las piñas ocurre en el otoño siguiente.

HÁBITAT

El abeto es originario de Europa central y meridional, y fue posteriormente introducido en varias regiones. Se cría principalmente en los bosques de montaña (por ejemplo en los Pirineos) en alturas que orillan los 1.000 a 2.000 metros. Como el resto de las coníferas habitan preferencialmente el hemisferio norte (Norteamérica, Escandinavia y Siberia). Una de las debilidades que presenta este árbol es el tolerar mal el aire contaminado.

PARTES UTILIZADAS

Yema, corteza y resina. Son empleadas fundamentalmente por la medicina popular. Las yemas se recolectan en primavera cuando comienzan a hincharse y se presentan pegagosas (por su contenido en trementina).

HISTORIA

En las antiguas creencias celtas, el carácter perenne de las hojas del abeto era sinónimo de vida eterna. En la Edad Media fue muy usada la trementina, cuando los peregrinos centroeuropeos que hacían el Camino de Santiago elaboraban una disolución de esta resina con aceite de oliva o de almendras para aliviar los dolores articulares de los peregrinos. En la obra "*De arboribus coniferis*" escrita en 1553 por Belon, se describe por primera vez una acción medicinal del abeto.

En efecto, era la principal fuente de la llamada "trementina de Estrasburgo" que figuró en la Farmacopea Inglesa hasta el año 1778. A partir de esa fecha sólo fue utilizado el aguarrás de abeto para la fabricación de barnices y pinturas. El nombre de trementina proviene de terebenteno, un hidrocarburo que junto al pineno forma parte de la esencia de trementina o aguarrás.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

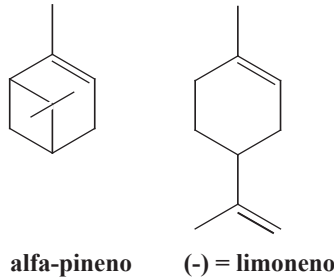
Yemas: Contienen resina y aceites esenciales que forman parte de la esencia de trementina. Entre los principales componentes de esta esencia figuran el (-)-limoneno (25-55%), α -pineno (6-35%), acetato de borneol (2-10%) y sesquiterpenos.

Corteza: Rica en celulosa, minerales, taninos y flobafeno.

Hojas: Presentan glucósidos, piceína, aceite esencial y

trazas de alcaloides.

Resina: ácido abietínico y trementina. Esta última es una oleoresina incolora o ligeramente dorada, que en contacto con el aire se espesa, formando masas opacas y amarillentas de olor y gustos característicos. Se la encuentra en yemas, brotes jóvenes y madera del tronco de pinos y abetos. Se recolecta a través de cortes en el tronco a diversas alturas, las cuales se alargan hacia arriba cada 4 ó 5 días, penetrando hasta las primeras capas del tronco. Debajo de ellas se dejan pequeñas cazuelas o tazas de barro para recoger el producto fluyente.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Por destilación a vapor de agua a temperatura no muy elevada se obtiene la esencia de *trementina* que es una de las principales sustancias medicinales que presenta el abeto, en especial por vía externa como antiálgico y rubefaciente. Por vía interna es expectorante. Entre las décadas del 50' y 60' ha sido usado este aceite en forma de cápsulas entéricas o suspensiones para el tratamiento de la giardiasis y tricomoniasis (Camponovo L. & Bandoni A., 1955).

Algunas experiencias *in vitro* determinaron una acción bacteriostática y/o bactericida de las yemas del abeto debido a componentes de su aceite esencial. Dicha actividad también fue corroborada en *Picea abies* ó *abeto rojo* (Kartnig T. et al., 1991; Schales C. et al., 1993). La corteza también tendría acción antiséptica y astringente.

En tanto, la resina demostró ejercer una acción balsámica, vasoconstrictora, antiséptica (en vías respiratorias y urinarias) y expectorante, debido fundamentalmente a la presencia del aceite esencial y *trementina* (Paris R. & Moyse M., 1986). La administración de extractos acuosos y alcohólicos de *Abies alba* en forma de aerosol ha demostrado beneficios en pacientes con trastornos infecciosos de las vías respiratorias (Baranetchi C. et al., 1985). Los extractos eterpetrólico, clorofórmico, acetónico benzénico y etanólico de la variedad *Abies pindron*, evidenciaron una actividad estabilizante mastocitaria en ratas. Asimismo la mayoría de ellos mostró un efecto broncoprotector frente a alteraciones en los niveles de histamina en cobayos (Singh R. et al., 2000).

Por su parte, el extracto alcohólico de las hojas de abeto ha exhibido en animales actividad depresora en SNC (Aswal B. et al., 1984). En otro orden de cosas, a partir del α y β - pineno la industria farmacéutica puede elaborar vitamina E (Carbonnel F., 1998). Estudios de oncología experimental evidenciaron la actividad antiproliferativa de un preparado mixto compuesto por los extractos acuosos de *Abies alba* y *Viscum album*. Dicha actividad inhibitoria fue puesta en evidencia en ratas frente al inductor tumoral benzopireno (inyectado subcutáneamente) y frente a células malignas L-1210. Entre los compuestos anticarcinogénicos del abeto destacaría la fracción monoterpénica del extracto (Karkabounas S. et al., 2000).

Se ha aislado del abeto rojo (*Picea abies*) el lignano *hidroximatairesinol*, el cual origina enterolactona como metabolito final en ratas. Dicho lignano ha demostrado en estos animales disminuir el número de tumores mamarios induci-

dos por dimetil-benzoantraceno, a la vez que no produjo efectos estrogénicos o antiestrogénicos en el test de crecimiento uterino efectuado en ratas inmaduras. En tanto, ha demostrado una efectiva actividad antioxidante *in vitro* (Saarinen N. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis recomendadas no posee. La esencia o aceite deberá suministrarse con precaución ya que en algunos casos ha provocado irritaciones locales, cuadros alérgicos o broncoespasmos. La inhalación excesiva puede generar trastornos nerviosos (Kuklinski C., 2000). En personas que suelen tener pieles muy sensibles conviene administrarlo diluido o deterpenado. En forma preventiva se puede practicar un test de tolerancia al aceite esencial previo a la aplicación de soluciones inhalatorias. En estos casos se realizan unas breves inhalaciones durante 15 segundos y se esperará una media hora antes de continuar (Arteche García A. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No administrar tópicamente a niños menores de 6 años ni a personas con alergias respiratorias. No suministrar el aceite esencial en mujeres embarazadas, durante la lactancia ni a niños menores de 6 años. La Comisión "E" de Alemania no recomienda el empleo del aceite de hojas de abeto en asma bronquial ya que lo puede incrementar (Blumenthal M. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El aceite de las hojas aciculares y las yemas están aprobadas en USA como suplemento dietario (Mc Caleb R., 1993) y por la Comisión "E" de Alemania, tanto en uso interno (inhalaciones) como externo (linimentos). (Blumenthal M. et al., 1998). La Farmacopea Francesa reconoce al aceite de *Abies sibirica* Ledeb.

ADULTERANTES

Prácticamente inexistentes. En muchas ocasiones los abetos suelen ser confundidos con las Píceas. Para poder reconocer con seguridad el género *Abies* se deberá observar la implantación de las hojas sobre las ramas. En el caso de los abetos, lo hacen siempre a través de un disco fijador que no deja cicatriz al arrancar la hoja. En cambio en las Píceas, quedan siempre unas pequeñas escamas, que con la caída de las hojas, le confieren a la rama un aspecto áspero similar al de una lima.

USOS ETNOMEDICINALES

Las tisanas con las yemas son muy utilizadas en trastornos relacionados con infecciones urinarias y respiratorias: catarros, sinusitis, bronquitis, etc. La esencia de trementina se usa en forma de linimento o emplasto en algias reumáticas y neuralgias. El aceite esencial en forma de inhalación en bronquitis, o por vía oral (deterpenado).

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Las yemas (y en menor medida las hojas) se utilizan en infusión a razón de 30-50 gr/l de agua hirviendo en dos o tres tomas diarias.

Decocción: Junto a las cortezas bien trozadas, las yemas pueden prepararse en forma de decocción durante dos minutos a fuego lento (unos 30 gr de yemas en 500 ml de agua). Se dejará reposar con tapa durante diez minutos, se filtra, se endulza con miel y se toma a razón de dos o tres tazas por día. En casos de envenenamiento con fósforo, se puede suministrar la infusión, la cual resulta útil mientras se espera la llegada del facultativo.

Tintura: Con las yemas (relación planta extracto 1:5): 20-45 gotas 2-3 v/día).

Extracto fluido: Relación 1:1. Se administran 30 a 40 gotas dos o tres veces al día.

Extracto seco: Relación 5:1. Se administran 300 mg tres veces al día.

Jarabe: Se prepara con el 5% de extracto fluido: 1-3 cucharadas diarias.

Vía inhalatoria: 8-10 gotas en 500 cc. de agua caliente. Como aerosol, 1,2 g por cada 50 cc. de preparado.

Aceite esencial (deterpenado): 2-5 gotas, 3 veces al día, media hora antes de las comidas, sobre un terrón de azúcar.

Linimento: la esencia de trementina puede aplicarse (deterpenada si se prefiere) en forma de linimento (a modo de frías) o emplastos. Este último procedimiento se prepara así: se deben mezclar dos partes de resina y tres partes de cera líquida caliente, a disolver en baño maría (tener cuidado con las llamas altas). Una vez entibiado se aplica zonalmente sobre el sector dolorido.

USOS COSMÉTICOS

Las yemas debido a su aceite esencial, se utilizan como aromatizantes de productos de aseo.

CURIOSIDADES

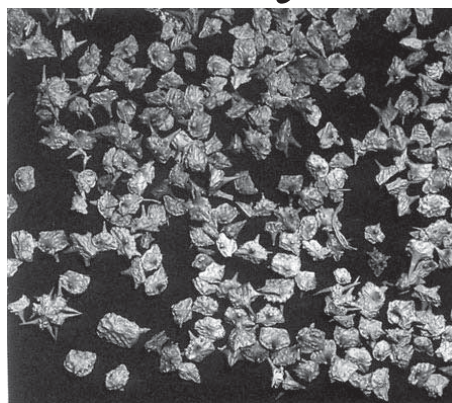
Durante muchos años se tuvo la sospecha que el escorbuto se debía a una deficiencia alimentaria. Recién en el año 1535, Jacques Cartier aprendió de los indios del Canadá como prevenirlo, utilizando una preparación basada en hojas de abeto y limones. Sin embargo hubo que esperar más de doscientos años para que un médico de la Real Armada Británica, llamado Lind, instrumentara la obligatoriedad de llevar jugo de limón en las embarcaciones que salieran a navegar durante varios meses.

En algunas zonas de Cataluña (España) en el siglo XIX, existieron una serie de mujeres curanderas conocidas como las trementineras, las cuales trasportaban hierbas medicinales a manera de peregrinas por zonas rurales pobres.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires (1998).
- Artech A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª. Ed. (1998).
- Aswal B.; Bhakuni D.; Goel A.; Kar K. and Mehrotra B.: *Screening of Indian plants for biological activity. Part I. Indian Journal Exp. Biol.* 22: 487-504. (1984).
- Baranetchi C.; Segal B. and Segal R.: *Administration of a water-alcohol extract of the fir tree (Abies alba) as an aerosol in respiratory tract diseases. Ren. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 89 (1): 123-4 (1985).
- Blumenthal M. et al.: *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edit., USA (1998).
- Camponovo L. y Bandoni A.: *Farmacología: Materia Médica y Terapéutica*. LeE Edit. Bs. Aires. (1955).
- Capek P, Kubackova M, Alföldi J, Bilisics L, Liskova D, Kakoniova D.: *Galactoglucmannan from the secondary cell wall of Picea abies L. Karst. Carbohydr Res* 329 (3):635-45 (2000).
- Carbonel F.: *Naturalmente esencial: Introducción a la Aromaterapia*. Martorell Edit. (1998).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor. 7ª Edición. (1980).
- Gausachs i Calvet R.: *Las trementineras*. Esencial. N° 1: 52-4 (1999).
- Jonezyk J.: *Study of volatile oil of fir branches Abies alba M. Study of non-monoterpene fraction and gas chromatography of oil. Acta Pol. Pharm.* 27 (3): 301-5 (1970).
- Karkabounas S, Assimakopoulos D, Malamas M, Skaltsounis AL, Leonce S, Zelovitis J, Stefanou D, Evangelou A.: *Antiproliferative and anticarcinogenic effects of an aqueous preparation of Abies alba and Viscum album on a L-1210 malignant cell line and tumor-bearing Wistar rats. Anticancer Res* 20 (6B):4391-5 (2000).
- Kartnig T, Still F, Reinthaler F.: *Antimicrobial activity of the essential oil of young pine shoots (Picea abies L.). J Ethnopharmacol* 35 (2):155-7 (1991).
- Kremer B.: *Arboles*. Editorial Blume S. A. Barcelona. (1994).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report. Herb Research Foundation*. Pp. 7. (1993).
- Paris R. et Moysse M.: *Précis de Matière Médicale. Tome 1. Paris-Masson*. Pp. 388-9 (1986).
- Ruiz F.: *Principales plantas medicinales: el Abeto*. *Rev. Medicina Natural*. 19: 33-4. (1987).
- Saarinen N, Warri A, Makela S, Eckerman C, Reunanen M, Ahotupa M, Salmi S, Franke A, Kangas L, Santti R.: *Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (Picea abies)*. *Nutr Cancer* 36 (2):207-16 (2000).
- Schales C.; Gerlach H. and Koster J.: *Investigations on the antibacterial effect of conifer needle oils on bacteria isolated from the feces of captive Capercailties (Tetrao urogallus L.)*. *Zentralb. Veterinarmed (B)*. 40 (6): 381-90 (1993).
- Singh R.; Bhattacharya S. and Acharya S.: *Pharmacological activity of Abies pindrow*. *J. Ethnopharmacol.* 73 (1-2): 47-51 (2000).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Ediciones Omega S.A. Barcelona. (1981).

ABROJO



NOMBRE CIENTÍFICO

Tribulus terrestris L.

NOMBRES POPULARES

Español: abrojo, abrojo terrestre, abrojo grande, trébol, roseta, cuernos de chivo, enredadera espinosa.

Portugués: abrolho.

Inglés: thistle, thorn, puncture vine.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea rastrera, anual, perteneciente a la familia Zygofiláceas, caracterizada por presentar tallos pubescentes cilíndricos, finamente surcados y decumbentes que

forman matas, con abundante cantidad de espinas y frutos redondeados también espinosos. Sus ramas extendidas pueden alcanzar 30-50 cm de longitud, presentan hojas pequeñas, compuestas, paripinadas, de inserción opuesta.

Las flores solitarias y amarillentas son muy pequeñas, con cinco sépalos imbricados, nacen en la axila de las hojas. Florece en primavera y verano. En tanto los frutos son secos, deprimidos, y al madurar presentan cinco fructículos o nuececillas alargadas, bicornes y muy punzantes. En ocasiones toma un aspecto blanquecino debido a la pilosidad que suele presentar.

HÁBITAT

El abrojo es oriundo de Europa meridional (probablemente de Bulgaria), pero actualmente habita en casi todas las regiones del mundo, y crece fácilmente a la vera de los caminos, potreros y en todo tipo de terreno; es considerado frecuentemente planta invasora, especialmente de cultivos forrajeros. Existen muchas variedades tanto en Europa como en América. En Argentina, Chile y Uruguay crece la variedad llamada *abrojo grande*.

PARTES UTILIZADAS

Semillas y frutos. También las sumidades aéreas.

HISTORIA

No existen demasiadas referencias sobre su uso medicinal a través de la historia. Debido a la facilidad de adhesión de sus espinas y frutos se le denominó *Tribulus*, que significa «perseguido». De ahí que a todas las personas que sufren per-

secuciones se les tilde de atribulados. Por su parte, la palabra abrojo significa «árido», «seco».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Sapogeninas y saponinas esteroidicas: diosgenina, hecogenina, neohecogeninas, ruscogenina, terrestrosinas A, B, C, D y E. Saponinas de tipo furostanol (protodioscina, metilprotodioscina, metilprototribestina) y espirostanol (tribulosina, protogracillina).

Aceite esencial: ácido linoléico, ácido oleico y ácido eláidico.

Otros: flobafeno, flavonoides (kaempferol, quercitrósido), espirosta-3,5-dieno, trazas de alcaloides (harmano, norharmano), tribulusamidas A y B, polisacáridos (hojas y corteza).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El abrojo es reconocido como especie diurética y coadyuvante de procesos urolitiásicos. Últimamente se han encaminado algunos estudios para la evaluación de una eventual actividad proeréctil masculina. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

ACTIVIDAD DIURÉTICA

El extracto acuoso administrado junto a glicolato de sodio en ratas demostró incrementar la eliminación de oxalatos por vía urinaria, en concordancia con su uso popular como diurético y urolitiásico (Kumari G. & Iyer G., 1967; Suresh Kumar et al., 1983). Respecto a esto último, extractos etanólicos de los frutos de abrojo administrados a ratas también demostraron poseer efectos antiurolitiásicos de manera dosis dependiente (Anand R. et al., 1994). En ese sentido, el extracto acuoso de hojas y frutos en dosis de 5 g/k produjo en ratas efectos diuréticos (levemente superiores a furosemida y estigmas de maíz, con incremento en la eliminación de sodio, cloruros y potasio) y efectos contráctiles sobre fleón aislado, lo que estaría en consonancia con su empleo popular para eliminar cálculos urinarios (Al Ali M. et al., 2003).

El mecanismo de acción estaría dado a través de la interferencia a nivel hepático del complejo enzimático GAO (glicolato-oxidasa), LDH (lactato deshidrogenasa) y GAD (ácido-glicólico dehidrogenasa), responsables del incremento en la síntesis de oxalatos en el organismo. Por otra parte, la ruscogenina ha demostrado poseer propiedades diuréticas además de su reconocida actividad venotónica (Rudofsky G., 1989). Las mediciones de creatinina en la orina de 24 horas no demostraron alteraciones en la función renal (Sangeeta D. et al., 1994).

Actividad Cardiovascular

Estudios realizados en animales de laboratorio demostraron que la planta entera (incluyendo las semillas) incrementan la fuerza de contracción cardíaca (Seth S. & Jagadeesh G., 1976). En China fueron evaluados 406 pacientes con síntomas de angina de pecho divididos en dos grupos. En el grupo donde se administró extractos de *Tribulus terrestris* se pudo constatar una mejoría clínicamente significativa del 82,3% respecto al grupo control (67,2%). Los estudios electrocardiográficos también constataron las mejorías en las ondas indicadoras de isquemia. Los investigadores concuerdan que las saponinas de *T. terrestris* tendrían un efecto dilatador de las coronarias con incremento del flujo sanguíneo (Wang B. et al., 1990).

Actividad Afrodisiaca

Estudios en conejos evidenciaron un efecto proeréctil de la *protodioscina* luego de 8 semanas de administración oral de extractos de *Tribulus terrestris*. El efecto relajante observado

en los cuerpos cavernosos podría ser atribuido entre otros, a un incremento en la liberación de *óxido nítrico* desde el endotelio vascular (Adaikan P. et al., 2000). Un reciente estudio randomizado controlado con placebo efectuado con un extracto de *protodioscina* por vía oral en 40 ratas macho demostró que la dosis de 5 y 10 mg/k genera un incremento de la presión intracavernosa (43% y 26%, respectivamente), aumento en la frecuencia de intromisión de los animales, con descenso en el tiempo de latencia de eyaculación y en el intervalo post-eyaculatorio (Gauthman K. et al., 2003).

Otros estudios determinaron que la *protodioscina* genera un efecto pro-eréctil por medio de su conversión a DHEA (dihidro-epiandrosterona). No obstante, la concentración de este principio activo varía mucho en cada planta lo cual podría estar en relación al tipo de suelo en donde crece (Adimoelja A., 2000). La producción de DHEA en el organismo comienza a declinar a medida que se envejece, lográndose a los 60 años tan solo una producción de un 5-15% de lo habitual. Algunos estudios randomizados doble ciego, controlados con placebo, confirmaron los beneficios del suministro de DHEA en casos de disfunción eréctil (Reiter et al., 1999; Reiter W. et al., 2000). Extractos de abrojo forman parte de un suplemento dietario que se expende en Estados Unidos como afrodisíaco, el cual contiene *androstenediona*, DHEA (dihidro-epiandrostenediona), *crisina*, *Sabal serrulata* e *indol-3-carbinol*. A partir del mismo se han comenzado a hacer algunos ensayos clínicos (Brown G. et al., 2000).

Otros

Los estudios sobre actividad antibacteriana del extracto hexánico, acuoso y alcohólico de *T. terrestris* frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* fueron negativos (Ahmad I. et al., 1998). En cambio, las saponinas del grupo espirostanol demostraron actividad antimicótica *in vitro* frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans* (Bedir E. et al., 2002). A su vez, el extracto metanólico (50%) demostró actividad antihelmíntica *in vitro* frente a *Caenorhabditia elegans*. Los compuestos responsables serían la saponina *tribulosina* y el β -*sitosterol-D-glucósido* (Deepak M. et al., 2002). Las *tribulusamidas A* y *B* han demostrado efectos hepatoprotectores significativos en cultivos de hepatocitos de ratas tratados con D-galactosamina (Li J. et al., 1998). Asimismo los componentes polisacáridos presentes en la corteza y hojas de *Tribulus terrestris* han demostrado efectos protectores en ensayos sobre daño genético celular (Liu Q. et al., 1995).

Una mezcla de saponinas liofilizadas de abrojo demostró poseer efectos antiespasmódicos en músculo ureteral de ovejas y yeyuno de conejos, lo cual coincide con el empleo de esta especie en procesos dolorosos de tipo cólico (Arcasoy H. et al., 1999). Estudios *in vitro* sobre cultivos de melanocitos han determinado una actividad fotosensibilizante de extractos de abrojo obtenidos a partir de sus frutos, lo cual abre las puertas para futuros ensayos clínicos en vitiligo (Lin Z. et al., 1999). En un estudio doble ciego sobre resistencia física y rendimiento deportivo efectuado en sujetos sanos, demostró que la administración de 3,21 mg/k/día de extractos de abrojo no producen efectos beneficiosos significativos respecto al grupo placebo (Antonio J. et al., 2000).

La decocción de las partes aéreas de abrojo demostró inhibir significativamente la gluconeogénesis en ratas, a la vez que evidenció influir en el metabolismo de la glucosa en ratas normales. Paralelamente se observó en ambos grupos una disminución en los niveles de colesterol y triglicéridos (Li M. et al., 2001). Por otra parte, saponinas del abrojo demostraron efectos hipoglucemiantes en ratas normales ((26,25%) y en ratas diabéticas alloxanizadas (40,67%). En este último

grupo se observó además un descenso del colesterol sérico en el orden del 23,35% (Li M. et al., 2002).

En oncología experimental, el β -D-galactopiranosido ha demostrado *in vitro* efectos inhibitorios en cultivos de células de melanoma SK-Mel (Bedir E. & Khan I., 2000). En tanto, el extracto etanólico de abrojo ha demostrado efectos citotóxicos en cultivos de células FL malignas (Ali N. et al., 2001). Saponinas esteroidales del abrojo (principalmente las del grupo espirostanol) evidenciaron efectos inhibitorios sobre el crecimiento *in vitro* de células de cáncer de mama Bcap-37 y BT-549, melanoma humano, carcinoma epidermoide y carcinoma ovárico (Bedir E. et al., 2002; Sun B. et al., 2003). El extracto metanólico de abrojo demostró efectos inhibitorios sobre la producción de prostaglandina E2, vía COX2, con una inhibición mayor al 80% en concentración de 10 μ g/ml (Hong C. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los tratamientos en base a tisanas deben ser cortos y discontinuos ya que se han observado efectos hemolíticos *in vivo* en corderos debido a la presencia de saponinas, por lo que se aconseja un uso muy prudente en adultos y evitar el consumo por los niños. Los alcaloides del abrojo cuando son administrados repetidamente en animales de experimentación ejercen una acción neurotóxica de carácter irreversible, por bloqueo de las neuronas asociadas a la triptamina. La DL50 de la mezcla liofilizada de saponinas del abrojo fue estimada en ratas entre 739-894 mg/k (Arcasoy H. et al., 1999).

Se han reportado algunos casos de fotosensibilidad en ovinos que han ingerido la planta, dando un aspecto agrandado de la cabeza (por inflamación), lo cual ha hecho que se conociera este fenómeno en los Estados Unidos como *big-head*. Asimismo, los animales pueden presentar ceguera, necrosis y erupciones en la piel, caída de labios y orejas, lesiones hepáticas y renales con alta mortandad en ejemplares jóvenes. El

mecanismo de acción estaría vinculado a una alta acumulación de nitratos en esta planta (González Stuart A., 1989; Tapia M. et al., 1994; Wilkins A. et al., 1996; Aslani M. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

La seguridad del abrojo en el embarazo y lactancia no ha sido corroborada suficientemente, por lo que se aconseja no administrar extractos o tisanas con esta especie hasta tanto obtener datos de inocuidad. Pacientes con hepatopatías en curso y aquellos que sufran de fotosensibilidad, deberán consultar con su médico de cabecera (Arteche García A. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Es muy usado popularmente como diurético y por ello, en la eliminación de cálculos renales. En China son empleados los frutos con múltiples indicaciones: como tónicos, orexígenos, afrodisíacos, inductores de aborto, incrementadores del flujo menstrual y de la lactancia, antihaemorrágicos, antiinflamatorios oculares y sedantes. También muy usado en el tratamiento de la eyaculación precoz.

La decocción de las semillas por vía externa como astringente en heridas, eczemas; y por vía interna como laxante suave y espasmolítico. Asimismo, también es eficaz en forma de gárgaras o buches (en una concentración del 30 por mil) para aliviar encías sangrantes y aftas bucales.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción (2-3%): A partir de las semillas: 100-150 ml preferentemente en ayunas. En forma tópica para lavados, compresas o fricciones.

Maceración: Al 1-2%, a razón de 250 ml o una taza grande en ayunas.

Extracto fluido: Relación 1:1, a razón de 10 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, en base a 20-30 gotas, 3-veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Adaike P.; Gauthman K.; Prasad R. et al.: Proerectile pharmacological effects of *Tribulus terrestris* extract on the rabbit corpus cavernosum. *Annals Acad. Med. Singapore*. 29 (1): 22-6 (2000).
- Adimoelja A.: Phytochemicals and the breakthrough of traditional herbs in the management of sexual dysfunctions. *Int J Androl* 23 Suppl 2:82-4 (2000).
- Ahmad I.; Mehemood Z. and Mohammad F.: Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 183-93 (1998).
- Al Ali M.; Wahbi S.; Twajj H.; Al Badr A.: *Tribulus terrestris*: preliminary study of its diuretic and contractile effects and comparison with *Zea mays*. *J. Ethnopharmacol.* 85 (2-3): 257-60 (2003).
- Ali N, Julich W, Kusnick C, Lindequist U.: Screening of Yemeni medicinal plants for antibacterial and cytotoxic activities. *J Ethnopharmacol* 74 (2):173-9 (2001).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Anand R.; Patnaik G.; Kulsreshtha D. and Dhawan: Activity of certain fractions of *Tribulus terrestris* fruits against experimentally induced urolithiasis in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 32 (8): 548-52 (1994).
- Antonio J, Uelmen J, Rodríguez R, Earnest C.: The effects of *Tribulus terrestris* on body composition and exercise performance in resistance-trained males. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 10 (2): 208-15 (2000).
- Arcasoy H.; Erenmemisoglu A.; Tekol Y.; Kurucu S. and Kartal M.: Effect of *Tribulus terrestris* saponin mixture on some smooth muscle preparations: a preliminary study. *Red Medline* ®. PMID 10077881 (1999).
- Arteche A.; Vanadocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de prescripción*. Ed. MASSON. España. 3ª. Ed. (1998).
- Aslani M.; Movassaggi A.; Mobri M.; Pedram M. and Abarisani A.: Experimental *Tribulus terrestris* poisoning in sheep: clinical, laboratory and pathological findings. *Vet. Res. Commun.* 27 (1): 53-62 (2003).
- Bedir E, Khan I.: New steroidal glycosides from the fruits of *Tribulus terrestris*. *J Nat Prod* 63 (12):1699-701 (2000).
- Bedir E.; Khan I. and Walker L.: Biologically active steroidal glycosides from *Tribulus terrestris*. *Pharmazie*. 57 (7): 491-3 (2002).
- Brown G, Vukovich M, Reifenrath T, Uhl N, Parsons K, Sharp R, King D.: Effects of anabolic precursors on serum testosterone concentrations and adaptations to resistance training in young men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 10 (3):340-59 (2000).
- Cabrera A.: *Flora de la provincia de Buenos Aires*. INTA. Tomo IV. Pp. 31-2 (1965).
- Cai L, Wu Y, Zhang J, Pei F, Xu Y, Xie S, Xu D.: Steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. *Planta Med* 67 (2):196-8 (2001).
- Chin W. y Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Edition. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Deepak M.; Dipankar G.; Prashanth D.; Asha M.; Amit A. and Venkataraman B.: Tribulosin and beta-sitosterol-D-glucoside, the antihelminthic principles of *Tribulus terrestris*. *Phytomedicine*. 9 (8): 753-6 (2002).
- Font Quer P.: *EI Diccionario de la Real Academia de la Lengua*. Ed. Labor S. A. (1982).
- Ganzera M, Bedir E, Khan I.: Determination of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* by reversed-phase high-performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection. *J Pharm Sci* 90 (11):1752-8 (2001).
- Gauthaman K.; Ganesan A. and Prasad R.: Sexual effects of puncturevine (*Tribulus terrestris*) extract (protodioscin): an evaluation using a rat model. *J. Altern. Complement. Med.* 9 (2): 257-65 (2003).
- González Stuart A.: *Plantas tóxicas para el ganado*. Ed. Limusa-Noriega. (1989).
- Hong C.; Hur S.; Oh O.; Kim S.; Nam K. and Lee S.: Evaluation of natural products on inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) in cultured mouse macrophage cells. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 153-9 (2002).
- Huang X.; Zhang Y and Liang Z.: Studies on water soluble polysaccharides isolated from *T. terrestris* L. purification and preliminary structural determination of heteropolysaccharide H. *Yao Hsueh Hsueh Pao*. 26 (8): 578-83 (1991).
- Kostova I.; Dimchev D.; Rentsch G.; Dimitrov V. and Ivanova A.: Two new sulfated furostanol saponins from *Tribulus terrestris*. *Z. Naturforsch.* 57 (1-2): 33-8 (2002).
- Kumari G. and Iyer G.: Preliminary studies on the diuretic effects of *Hygrophila spinosa* and *Tribulus terrestris*. *Indian J. Med. Res.* 55 (7): 714-6 (1967).
- Li J.; Shi Q.; Xiong Q. et al.: Tribulusamide A and B, new hepatoprotective lignanamide from the fruits of *T. terrestris*: indications of cytoprotective activity in murine hepatocyte culture. *Planta Med.* 64 (7): 628-31 (1998).
- Li M, Qu W, Chu S, Wang H, Tian C, Tu M.: Effect of the decoction of *Tribulus terrestris* on mice gluconeogenesis *Zhong Yao Cai* 24(8):586-8 (2001).
- Li M.; Qu W.; Wang Y.; Wan H. and Tian C.: Hypoglycemic effect of saponin from *Tribulus terrestris*. *Zhong Yao Cai*. 25 (6): 420-2 (2002).
- Lin Z.; Hoult J. and Raman A.: Sulfborbamide B assay for measuring proliferation of a pigmented melanocyte cell line and its application to the evaluation of crude drugs used in the treatment of vitiligo. *J. Ethnopharmacol.* 66 (2): 141-50 (1999).
- Liu Q.; Chen Y.; Wang J.; Chen X and Han Y.: Protective effects of *Tribulus terrestris* polysaccharide on genetic damage. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*. 20 (7): 427-9, 449 (1995).
- Prabhakar Y. y Suresh Kumar: A survey of cardioactive drug formulations from *Ayurveda*. *Fitoterapia*. 61 (5): 395 - 413. (1990).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina. (1980).
- Reiter W.; Pycha A. and Schatzl G.: Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Urology*. 53: 590-5 (1999).
- Reiter W.; Pycha A. and Schatzl G.: Dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate, and aging contribution of the DHEA age study to a sociobiomedical issue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 97: 4279-84 (2000).
- Rudofsky G.: Improving venous tone and capillary sealing. *Fortschr. Med.* 107 (19): 52, 55-8 (1989).
- Sangeeta D.; Sidhu H.; Thind S. and Nath R.: Effect of *Tribulus terrestris* on oxcalt

metabolism in rats. *J. Ethnopharmacol.* 44: 61-66 (1994).
 - Seth S. and Jagadeesh G.: Cardiac action of *Tribulus terrestris*. *Indian J. Medicine Res.* 64 (12): 1821-5 (1976).
 - Sun B.; Qu W.; and Bai Z.: The inhibitory effect of saponins from *Tribulus terrestris* on Bcap-37 breast cancer cell line in vitro. *Zhong Yao Cai.* 26 (2): 104-6 (2003).
 - Suresh Kumar and Sharma S. *J. Natl. Integr. Medicine Assoc.* 25: 239 (1983).
 - Tapia M.; Giordano M. and Gueper H.: An outbreak of hepatogenous photosensitization in sheep grazing *Tribulus terrestris* in Argentina. *Veter. Hum. Toxicol.* 36 (4): 311-3 (1994).
 - Tomova M.; Botscheva D.; Zaikin W. and Wulfson N.: Steroid saponines and saponines. V. Hecogenin from *T. terrestris*. *Planta Med.* 32 (3): 223-4 (1977).
 - Wang B.; Ma L. and Liu T.: 406 cases of

angina pectoris in coronary heart disease treated with saponin of *Tribulus terrestris*. *Chung Hsi I Chie Ho Tsa Chih.* 10 (2): 85-7 (1990).
 - Wilkins A.; Miles C.; De Kock W.; Erasmus G.; Basson A. and Kellerman T.: Photosensitizability in South Africa. *Ondestepoort J. Veter Res.* 63 (4): 327-34 (1996).
 - Xu Y, Chen H, Liang H, Gu Z, Liu W, Leung W, Li T.: Three new saponins from *Tribulus terrestris*. *Planta Med* 66 (6):545-50 (2000).
 - Xu Y.; Xie S.; Zhao H.; Han D.; Xu T. and Xu D.: Studies on the chemical constituents from *Tribulus terrestris*. *Yao Xue Xue Bao.* 36 (10): 750-3 (2001).
 - Yan W.; Ohtani K.; Kasai R. and Yamasaki K.: Steroidal saponins from fruits of *Tribulus terrestris*. *Phytochemistry.* 42 (5): 1417-22 (1996).

ABROTANO HEMBRA



NOMBRE CIENTÍFICO

Santolina chamaecyparissus DC. Dyman

NOMBRES POPULARES

Español: santolina, siempreviva, manzanilla amarga, camamilla, manzanilla de Mahón, rodiola, guardarropa, abrotano hembra.

Portugués: abrotano femea, guarda roupa

Inglés: lavender cotton, garden cypress.

Otros: santoline, petit cyprès (Francés), heiligenkraut (Alemania), santolina (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una pequeña mata aromática perenne, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), cuya altura oscila entre los 20 y 60 cm. Presenta múltiples tallos leñosos, delgados, rectos o ascendentes; hojas glabras a tomentosas, plurisegmentadas a manera de diminutos dedos alineados en hileras (dentiformes), que miden entre 2,5 y 5 cm de largo. Tanto los tallos como las hojas tienen sabor amargo, a la vez que son muy aromáticos, particularidad que se acrecienta en los capítulos florales.

Las flores, numerosas, se disponen en capítulos de color amarillo intenso. Las del centro son hermafroditas y las de la periferia femeninas. Se hacen presentes desde mediados del verano hasta principios del otoño. Ocasionalmente la planta queda cubierta por una pilosidad blanquecina, especialmente en los tallos.

HÁBITAT

La santolina es originaria de Europa meridional y debido a la buena resistencia que presenta en los climas fríos, hizo que fuera introducida en el siglo XVI en la zona noreuropea. Su hábitat corresponde a terrenos arcillosos y calcáreos,

pudiendo crecer hasta alturas cercanas a los 2.000 metros. En la región mediterránea crece silvestre, en especial sobre campos de cultivo de secano (almendras, olivos, etc).

PARTES UTILIZADAS

La droga estaría constituida por los capítulos florales, aunque las hojas, los tallos y las sumidades floridas también son empleados con frecuencia.

HISTORIA

En la antigua Europa se solía derramar por la casa la infusión o el vino preparado con esta planta para ahuyentar las serpientes. Incluso, el mismo vino ingerido se creía excelente antídoto contra mordeduras de víboras o alacranes, y también como antiparasitario. En ocasiones, se solía armar una bolsita con los elementos triturados y se colocaba en los roperos para espantar las polillas (de ahí el nombre popular de guardarropa). Aparentemente esta propiedad "ahuyenta polillas" es compartida con algunas artemisias, como es el caso del abrotano macho. En Grecia se empleaba como diurética, emenagoga y desinfectante. Respecto al nombre santolina, el mismo parece tener origen en la palabra "santo" debido quizás a sus "bondades" terapéuticas. Otros atribuyen su etimología a la palabra griega xanthos que significa «amarillo», en alusión al color de sus flores.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,50-1%): Compuesto por monoterpenonas: alcanfor (25%), cetonas terpénicas (santolinelonas, santolina y artemisia cetona), lactonas sesquiterpénicas, alcoholes monoterpénicos (α y β -pineno, sabineno, limoneno, mirceno), y sesquiterpénicos (ledol, nerolidol, α -cadinol, β -cadinol, β -eudesmol, eucaliptol) y por azulenos. La concentración de aceite esencial es óptima durante la floración, en especial hacia finales de primavera. En cambio en el invierno alcanza los niveles mínimos (Giner R. et al., 1993).

Ácidos fenólicos: ácido cafeico, ácido vanílico, ácido clorogénico, ácidos *p* y *o*-cumárico.

Flavonoides: luteolina, apigenina, 6-metoxiquercetina, hispidulina, nepetina, patuletina, vulgarona, pectolarigenina (todos únicamente en las hojas de ejemplares de cultivo). También se han aislado flavonoles metoxilados: 7 glucosilaxilarina, patuletina y su 7-glucósido.

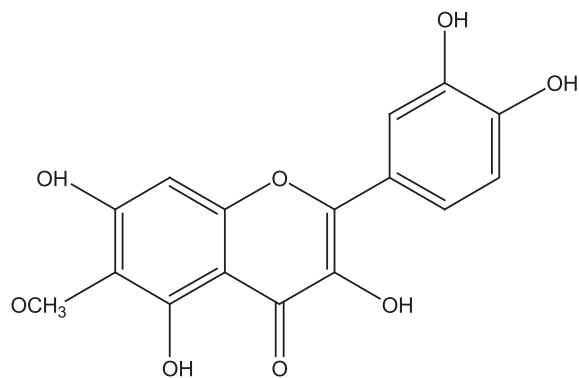
Otros: taninos catéquicos, esteroles (daucosterol, β -sitossterol), cumarinas (escopoletol, umbeliferona, isofraxidina), alcaloides (trazas), isovaleriano acetilénico (raíz) y 2-but-3-enilfurano (raíz).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Todos los ensayos realizados hasta el presente han sido realizados en modelos animales o *in vitro*. Entre las cualidades terapéuticas más destacadas resalta su actividad antiinflamatoria y antimicrobiana. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

Extractos elaborados con el aceite esencial de abrotano



patuletina

hembra han demostrado poseer actividad antimicótica *in vitro* e *in vivo* contra *Candida albicans*, la cual estaría sinergizada por clotrimazol únicamente *in vitro* (Camm et al., 1975; Suresh B. et al., 1997). Con referencia al aceite esencial, varios estudios *in vitro* demostraron que el 60% del mismo posee actividad antifúngica (similar al de otras esencias usadas en aromaterapia como las de orégano, tomillo y ajedrea) y el 35% actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. No se ha registrado actividad frente a bacterias Gram negativas (Ross S. et al., 1980).

Las cetonas terpénicas integrantes del aceite esencial (en especial la santolina) han demostrado ser activas frente a nematodos, provocando una parálisis muscular en el parásito. Dicha acción es sinergizada por el *eucaliptol*, al tiempo que esta misma sustancia disminuye la absorción intestinal de *santolina* en el sujeto parasitado (Peris J. et al., 1995). La *vulgarona B*, sesquiterpeno presente en las hojas de plantas cultivadas, presenta una importante acción repelente sobre gastrópodos (Baig et al., 1989).

Actividad Antiinflamatoria

Los extractos acuoso, clorofórmico e hidroetanólico han demostrado poseer actividad antiinflamatoria. La generada por el extracto clorofórmico en dosis altas fue superior en eficacia a la fenilbutazona, tanto por vía oral como parenteral en modelos de edema por carragenina. Cuando se emplearon dosis menores (150 mg/k) el resultado fue equitativo al de fenilbutazona. Respecto al extracto diclorometánico, en pruebas *in vitro* demostró inhibir la fosfolipasa A2 como inductora de edema en pata de rata. También demostró inhibir el edema inducido por ácido araquidónico y por 12-O-tetra-decanoilforfol-13 acetato (Sala A. et al., 2000).

En tanto la infusión de abrotano hembra también demostró poseer propiedades antiinflamatorias, con una dosis eficaz 50 (DE50) cercana a 150 mg de liofilizado de la infusión (Giner P. et al., 1986). Su mecanismo de acción se realizaría en dos direcciones: por un lado a través de la inhibición de la enzima 5-lipooxigenasa, la cual está encargada de metabolizar el ácido araquidónico para la formación de leucotrienos. Por otro lado los compuestos fenólicos y los esteroides naturales como el *daucosterol* (glucósido del β -sitosterol) antagonizarían los efectos de algunos mediadores químicos tales como acetilcolina, serotonina e histamina. (Giner Pons R., 1988).

El extracto hidroalcohólico por vía tópica también ha demostrado actividad antiinflamatoria en modelos de inflamación aguda sobre orejas de ratón inducidos por acetato de 12-tetradecanoilforfol, un promotor de tumores. Esta actividad podría estar relacionada con una inhibición de la enzima fosfolipasa A2 (Cuellar Monreal M., 1996).

Otros

El extracto clorofórmico de abrotano hembra ha demostrado poseer efecto inhibitorio sobre la formación de úlceras experimentales inducidas por inmovilización y frío, como así también efecto analgésico (Giner R. et al., 1986). En animales de laboratorio, los extractos de abrotano hembra han exhibido una acción espasmolítica frente a las contracciones de útero, duodeno e íleon, inducidas por acetilcolina, histamina, noradrenalina, oxitocina y serotonina (Giner R. et al., 1989).

Los flavonoides y otros compuestos fenólicos del abrotano hembra presentan interesantes propiedades antioxidantes. Por ejemplo la infusión al 10% ha demostrado reducir en un 57% los valores de quimioluminiscencia corneal, lo cual se observa en condiciones de generación de radicales libres por parte de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos (Serra A. et al., 1989). Por su parte los taninos coadyuvarían con la actividad astringente útil en casos de diarreas y hemorroides.

El extracto acuoso liofilizado mostró actividad hipotensora arterial en animales. En un modelo experimental *in vivo* sobre la mucosa ocular, los extractos de esta planta han demostrado poseer una acción descongestiva superior a la manzanilla común (Ríos Cañavate J., 1995). En tanto el extracto hidroetanólico ha demostrado poseer actividad antialérgica en pruebas de hipersensibilidad retardada en oreja de ratón inducidas por oxazolona, aunque sin disminuir la infiltración leucocitaria (Giner P. & Cañavate J., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

A las dosis recomendadas no se han observado. Dosis superiores a 4 g/k en animales de laboratorio no han provocado cambios metabólicos ni daños orgánicos. Los efectos antiinflamatorios observados con diferentes extractos no han provocado ulcerogenicidad ni toxicidad en ratas de laboratorio (Becchi M. & Carrier M., 1980; Giner P., 1986). La American Association of Poison Control Center la incluye dentro de las plantas atóxicas.

Las infusiones muy concentradas en humanos pueden provocar náuseas o vómitos. Dosis altas en animales han evidenciado una ligera depresión del sistema nervioso central caracterizado por disminución de la actividad espontánea, estado de alerta, menor actividad motora y fuerza presora (Giner P. et al., 1988). Finalmente el aceite esencial en altas dosis por vía interna puede resultar neurotóxico y abortivo. El contenido en cetonas (artemisia cetona especialmente) es muy variable: entre 2-30% dependiendo de época de recolección y suelo (Arteche García A. et al., 1998; Carbonnel F., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Se recomienda no emplear en niños ni embarazadas hasta tanto se obtengan estudios más profundos.

ADULTERACIONES

No suele sufrir adulteraciones. Por el contrario, con ella se sustituye muchas veces a la manzanilla común (*Matricaria recutita*). (Giner P. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La esencia es utilizada como digestivo y eupéptico. La planta entera y en especial los capítulos florales, esencia y semillas son empleados como vermífugos, eupépticos, antiinflamatorios, emenagogo, en síndrome premenstrual y como sedante. La infusión por vía tópica en casos de hemorroides, quemaduras de piel, vulvovaginitis, conjuntivitis, blefaritis, etc.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Para uso interno se prepara con 6 ó 7 capítulos florales (unos 10 g de los mismos). El tiempo de infusión será de unos 10 minutos y se toman 3 ó 4 tazas diarias preferentemente antes de las comidas. La infusión tibia (20 g de capítulos/litro), puede ser aprovechada para uso externo, pudiéndosele isotonizar con 9 g de sal por litro de agua, realizando baños de asiento en caso de hemorroides o baños oculares a manera de colirio. Otra forma de utilización externa es para el ablandamiento de callos o como duchas vaginales.

Polvo de la planta entera: A razón de 0,3-0,5 g por cada cápsula, administrándose 1-3 g diarios. Se recomienda en

casos de oxiuriasis.

Supositorios: 0,1 a 0,4 g por unidad a partir de la esencia.

Aceite esencial: 3 a 5 gotas, 3 veces al día en un terrón de azúcar.

Tintura alcohólica: 30 gotas, tres veces por día.

OTROS USOS

Es muy utilizada como arbusto decorativo de jardines. Las hojas secas se añaden a popurrís y también se mezclan con *Tussilago farfara* y *Chamaemelum nobile* para elaborar tabaco de hierbas. En cosmética popular se emplea esta especie para aclarar el pelo o dar reflejos dorados, al igual que la manzanilla común. También como repelente de insectos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires (1998).

- Arceche A.; Vanaochoa B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson, España. 3a Edic. (1998).

- Baig M.; Bantborpe D. and Gutowski J.: *Accumulation in cultivars of Santolina chamaecyparissus of a rare sesquiterpene with gastropod-repellent activity*. *Fitoterapia* 60 (4): 373-375 (1989).

- Becchi M. and Carrier M.: *Antiinflammatory effects of S. chamaecyparissus L.* *Planta Med.* 38 (3): 267 (1980).

- Camm E.; Towers G. and Mitchell J.: *UV-mediated antibiotic activity of some Compositae species*. *Phytochemistry* 14: 2007-11 (1975).

- Carbonnel F.: *Naturalmente Esencial: Introducción a la Aromaterapia*. Martorell Ed. España. (1998).

- Cuéllar Monreal M.: *Estudio de especies antiinflamatorias en procesos dermatológicos*. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Univ. de Valencia, España. (1996).

- Font Quer, P.: *El Dioscórides Renovada*. Pág. 799-800. Editorial Labor S.A. 7a. Edición. (1981).

- Giner Pons R.; Ríos J. y Villar A.: *Pharmacological study of S. chamaecyparissus. Acute toxicity, antiinflammatory and antiulcer activity*. *Planta Med* 6: 540-541 (1986).

- Giner Pons R.: *Estudio farmacológico de Santolina chamaecyparissus L. y aislamiento de un principio antiinflamatorio*. Tesis doctoral, Facultad de Farmacia, Universitat de Valencia. (1988).

- Giner Pons R.; Ríos J. and Villar A.: *Inhibitory effects of Santolina chamaecyparissus extracts against spasmogen spasmogen agonists*. *J.Ethnopharmacol.* 27 (1-2): 1-6 (1989).

- Giner Pons R.; Mániz S., Ríos J.: *Seasonal variations in the essential oil of Santolina chamaecyparissus*. *Sci. Pharm.* 61: 169-173 (1993).

- Giner Pons R. y Ríos Cañavate J.: *Santolina chamaecyparissus*. *Revista de Fitoterapia (España)*. 1: 27-34 (2000).

- Griffith W.: *The Vitamine Fact File*. Diamond Books. London. 1995.

- Gruenewald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. First Edition. (1998).

- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. C.Y.T.E.D., Colombia. (1995).

- Ríos Cañavate, J.: *Fitoterapia de la Inflamación*. *Natura Medicatrix*. 37-38: 82. (1995).

- Ross S.; El-Keltawi N. and Megalla S.: *Antimicrobial activity of some Egyptian aromatic plants*. *Fitoterapia* 51: 201-205. (1980).

- Sala A.; Recio M.; Giner R.; Mániz S. and Ríos J.: *Anti-phospholipase A2 and anti-inflammatory activity of Santolina chamaecyparissus*. *Lije Sci.* 66 (2): 35-40 (2000).

- Sanz J.; García Sarrion A. and Macro J.: *Germacrane derivatives from S. chamaecyparissus*. *Phytochemistry* 30 (10): 3339 - 3342 (1991).

- Serra A.; Alió J.; Mulet M.; Artola A.; Ayala M.; Ríos J. y Simeón S.: *Acción inhibidora de radicales libres en córnea de la Santolina chamaecyparissus*. *Soc. Española de Oftalmología*. Málaga. 23-27 Set. (1989).

- Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herboristeria*. Edic. Omega S.A. Barcelona. (1981).

- Suresh B.; Sriram S.; Dhanaraj S.; Elango K. and Chinnaswamy K.: *Anticandidal activity of Santolina chamaecyparissus volatile oil*. *J. Ethnopharmacol.* 55: 151-159. (1997).

- Vernin A.; Giner R. and Ríos J.: *Chemical composition of S. chamaecyparissus*. *J. Essential Oil Res.* 3 (1): 49-53. (1991).

- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos*. Edit. Grijalbo S.A. (1994).

ABROTANO MACHO



NOMBRE CIENTÍFICO

Artemisia abrotanum L. (Asteraceae).

NOMBRES POPULARES

Español: abrotano, hierba lombriguera, brótano, boja, éter (Chile).

Portugués: abróitano.

Inglés: southernwood.

Otros: aurône mascle (Francés), Eberraute (Alemán), abrotano (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Pertenciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), este arbusto aromático y perenne es a veces confundido con el ajeno. Mide entre 80 y 100 cm de altura y presenta tallo leñoso y hojas plumosas, pinnatisectas, de unos 6 cm de largo, verdegrisáceas en el envés, de aroma punzante (alimonado) y finamente divididas, con diminutas flores tubulares blanco-amarillentas dispuestas sobre panículas densas que aparecen al final del verano, salvo en veranos muy frescos.

HÁBITAT

De origen centro y sudeuropeo, esta planta se encuentra actualmente distribuida en casi todos los continentes, introduciéndose como planta de jardín. De buena adaptación en terrenos arenosos y soleados, caracteriza por tener un fuerte olor (alimonado o etéreo) al igual que otras artemisas. Se la encuentra rara vez como planta silvestre, siendo cultivada preferentemente para la industria del perfume y en menor medida con fines medicinales.

PARTES UTILIZADAS

Hojas secas, tallos y sumidades florales.

HISTORIA

Esta planta de aroma muy intenso era cultivada en jardines en la Edad Media, y las mujeres solían llevarlas a misa para mantenerse despiertas. También en esa época, los jueces y oficiales que trabajaban en los presidios, llevaban consigo un ramillete de abrotano macho para que los protegiera de las infecciones o pestes que pudieran tener los reclusos. Dioscórides recomendaba la semilla machacada

para ser agregada al agua caliente a efectos de aliviar los dolores de ciática.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,2-0,4%): absintol como principal componente. También se menciona la presencia de tuyona (minoritario).

Cumarinas: escopoletol, isofraxidina y umbeliferona.

Otros: ácidos cafeico y clorogénico, flavonoides (rutina), taninos, etc. La presencia del alcaloide *abrotina* es discutida.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos en humanos con esta especie. El sabor amargo que contiene su aceite esencial le confiere propiedades aperitivas, a tal punto que la alta cocina italiana lo tiene entre sus favoritos. Sobre vesícula biliar de animales provoca un fuerte efecto colerético, debido a la presencia de los ácidos cafeico y clorogénico (Nieschultz O. & Schmersahl P., 1968).

Al igual que sucede con el ajeno, el aceite esencial debido a su contenido en *absintol*, presenta propiedades antihelmínticas (Arteche García A. y col., 1998). También se ha observado actividad inhibitoria *in vitro* (junto a *Artemisia absinthium*) frente a *Naegleria fowleri* (Mendiola J. et al., 1991). Cuatro flavonoles contenidos en el extracto metanólico de abrotano macho han sido señalados como responsables de generar efecto miorelajante en tráquea aislada de conejillo de Indias de manera dosis-dependiente, bajo inducción contráctil con carbacolina (Bergendorff O. & Sterner O., 1995). A nivel uterino el abrotano macho ha demostrado ejercer efecto emenagogo (por mayor flujo sanguíneo en útero) y efecto útero-contráctil (McGuffin M., 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El aceite esencial puede resultar neurotóxico y abortivo en altas dosis (por la presencia de tuyona). También en altas dosis puede generar cefalea y vértigos. No debe suminis-

trarse a menores de 12 años de edad. Por vía tópica puede generar dermatitis de contacto.

CONTRAINDICACIONES

Debida a su acción tónica sobre el músculo uterino, se contraindica su empleo en embarazo (McGuffin M., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular de tisanas de abrotano macho lo catalogan como un excelente regulador del ciclo menstrual, antihelmíntico, aperitivo, colagogo y coadyuvante en el crecimiento capilar. Como emenagogo se suele combinar con manzanilla. En menor medida la infusión se utiliza oralmente en casos de nervios, inapetencia y como protector cardíaco. También en forma de frías sobre el cuero cabelludo para estimular su crecimiento.

En estos casos se recomienda hacer una infusión con 20 g de hojas y sumidades floridas de abrotano macho e idéntica proporción de flores y hojas de romero. Se deja reposar durante unos diez días, se cuele y se procede a friccionar dos o tres veces al día directamente sobre el cuero cabelludo. Respecto a este tema, no hay aún una base científica que justifique su empleo (en cambio sí existen algunos trabajos con *Rosmarinus officinalis* al respecto). También se emplea externamente en casos de sabañones, dolores ciáticos y en la extracción de astillas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: A partir de las hojas y sumidades floridas (30-50 g/l), dosificándose a razón de tres tazas diarias.

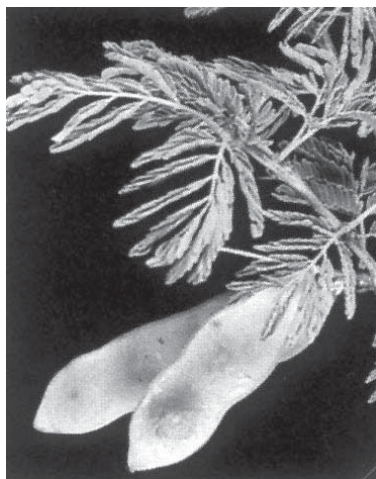
Tintura: Relación 1:5, 50-100 gotas, 2-3 veces al día. Como antiparasitario se recomienda 1 cucharadita diluida en agua a la mañana (ayunas) y también por la noche. En casos de atraso del ciclo menstrual: 3 a 4 cucharaditas de la mencionada tintura, en un poco de agua. Para uso tópico se emplea la tintura (1:10) en forma de frías capilares.

Extracto fluido: Relación 1:1, se administran 40-60 gotas, 3 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Argentina (1998).
- Arteche A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3a. Edic. España. (1998).
- Bergendorff O.; Sterner O.: *Spasmolytic flavonols from Artemisia abrotanum*. *Planta Med.* 61 (4): 370-1 (1995).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1997).
- Chevallier A.: *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. A Dorling-Kindersley Edic. (1996).
- Gocan S.; Cimpan G. and Muresan L.: *Automated multiple development thin layer chromatography of some plant extracts*. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 14 (8-10): 1221-7 (1996).
- Gonçalves A.: *Saude do Lar*. Editora Três Limitada. Sao Paulo, Brasil. (1996).
- Hoffmann A.; Farga C.; Lastra J. y Veghaz E.: *Plantas Medicinales de Uso Común en Chile*. Ed. Fundación Claudio Gay. Chile (1992).
- McGuffin M. (Ed.): *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Mendiola J.; Bosa M.; Pérez N.; Hernández H. and Torres D.: *Extracts of Artemisia abrotanum and Artemisia absinthium inhibit growth of Naegleria fowleri in vitro*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85 (1): 78-9 (1991).
- Nieschultz O. and Schmersahl P.: *On choleric agents from Artemisia abrotanum L.* *Arzneimittelforschung*. 18 (10): 1330-6 (1968).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Ediciones Omega S.A. Barcelona. (1981).

ACACIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Acacia senegal L. Willd.

Sinonimia: *Mimosa senegal* L.

NOMBRES POPULARES

Español: acacia.

Portugués: acácia, goma arábica

Inglés: Egyptian thorn

Otros: acacia, gomme arabique (Francés), acacia (Italiano), Akazie (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

La *Acacia senegal* es un árbol espinoso perteneciente a la familia de las Fabáceas (Leguminosas) que crece en prácticamente todas las latitudes del mundo, sobretodo en el continente africano del cual es oriundo. Mide entre 4-8 metros de alto, presenta corteza agrisada (de fácil desprendimiento); hojas pinnadas, con glándulas en su sector central,

8-10 pares de foliolos oblongo-lineales; espinas apareadas de a cuatro; flores numerosas de color amarillo, axilares y pedunculadas de agradable aroma.

El fruto es una legumbre moniliforme esponjosa, color amarillado, de 8 cm de longitud y 5-7 semillas. El tronco y las ramas generan una exudación gomosa conocida como goma arábiga, recolectable en noviembre tras la época lluviosa, y de amplio empleo farmacéutico.

HÁBITAT

Es originaria de Africa oriental y occidental, sobretudo en los territorios de Sudán (primer exportador mundial), norte de Benín (ex-Dahomey), Nigeria, Gambia y Senegal. En Arabia en los territorios de Beludchistan y Sind. Existen alrededor de 200 especies de acacias diseminadas por todo el planeta, y tienen su hábitat natural en regiones templadas.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la exudación gomosa de las ramas y corteza interna de árboles de 3 a 12 años de edad. La misma es inodora, insípida y adherente a la lengua. En forma pulverizada es de color blanco-amarillento, disolviéndose lentamente en el agua, conformando soluciones viscosas, adhesivas, poco ácidas y rotan el plano de la luz polarizada (levógiras). (Bruneton J., 1993). Para la obtención de la goma arábiga, se hace una incisión transversal en la corteza al inicio de la estación seca, coincidiendo con la caída de las hojas. La corteza se arranca por encima y por debajo a efectos de dejar al descubierto una superficie de 60-90 cm de largo. Al cabo de 15-20 días se forman en esta superficie una especie de gotas o lágrimas debido a acción fermentativa o bacteriana, las cuales se recolectan y ocasionalmente se dejan al sol para blanquearse.

Muchas veces la recolección se hace sin hacer incisión en el árbol, ya que en algunas especies la goma exuda de modo natural. La goma recogida es clasificada en diferentes categorías comerciales, siguiendo un criterio de color. Los árboles enfermos suelen presentar la mayor cantidad de goma. La resina de mejor calidad es la goma obtenida de árboles de acacia en la provincia de Kordofán (Sudán). La producción anual media de goma por árbol se estima entre 900-2000 g.

HISTORIA

Se trata de un árbol histórico del cual se hacen varias menciones en la Biblia, pero bajo el nombre de Sittim. Habría referencias que la madera con la que estaba fabricado el Templo de Salomón era de acacia y la corona de espinas que llevaba Jesucristo durante su calvario, sería de espinas de acacia. Asimismo, varios historiadores afirman que la cruz donde murió Jesucristo estaba hecha con esta madera. Otra cita bíblica aparece en Éxodo 25,1 y 10: "... Yavé habló a Moisés, diciendo (...) Harás un arca de madera de acacia...". Incluso en la profecía de Isaías se dice que el pueblo de Israel encontraría en la tierra prometida diferentes variedades de acacia.

El nombre de acacia deriva del griego akakia, de ake=puntiagudo, en alusión a la naturaleza espinosa de la planta. Se han encontrado registros pictóricos de esta especie en ruinas pertenecientes al reinado de Ramsés III. Teofrasto en el siglo III a.C. le acuñó el nombre de goma egipcia. Sus propiedades medicinales fueron descritas por primera vez por Paracelso quien creó la frase "conozco la acacia" en alusión a la creencia de la inmortalidad del alma. En Arabia, este árbol fue consagrado al sol y es objeto de culto en ese país. La utilización de la goma arábiga data del siglo XVII a. C. siendo comprada por los egipcios en la zona del Golfo de Adén para dar mayor adhesividad al

lapizlázuli y al vidrio coloreado. Celso en el siglo I a.C le dio el nombre de *Gummi acanthium*. En Europa (Italia) fue introducida en la Edad Media y desde Venecia fue llevada a Londres en 1521.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Acacina o arabina: Se trata de un polisacárido ácido, presente en la goma, que existe en estado natural en forma de sal. Químicamente es una mezcla de ácido arábico con minerales (sales de potasio, magnesio y calcio). Por hidrólisis de este ácido se obtienen sustancias importantes como: L-arabinosa (38%), D-galactosa (32%), L-ramnosa (12%) y ácido D-glucurónico (18%). Las unidades de D-galactopiranosos en la ligadura 1,3 forman la cadena estructural de la molécula, y algunas de las unidades de D-galactopiranosos contienen cadenas laterales en posición C-6, constituidas por dos unidades de β -D-galactopiranosos en ligadura 1,6.

Otros: agua (12-15%), cumarinas, saponinas, flavonoides, triterpenos, glicósidos cianogénicos, enzimas (oxididas, peroxididas, pectinasas), taninos, alcaloides (trazas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Generalmente la goma arábiga es empleada por la industria farmacéutica, existiendo pocos trabajos científicos sobre otras actividades biológicas en humanos.

Industria Farmacéutica

La denominada *goma arábiga* es un agente de suspensión, utilizado por la industria farmacéutica como demulcente y emoliente en jarabes y emulsiones, así como adhesivo y aglutinante para comprimidos. Puede resultar de la exudación gomosa del tronco y de las ramas de varias especies de acacias, pero principalmente de *Acacia senegal* y *Acacia vereke*.

La *goma arábiga* caracteriza por ser muy soluble para un hidrocoloide, pudiendo formar soluciones con concentraciones variables. Por ejemplo, continúa en solución cuando la concentración de alcohol es inferior a 60%, propiedad esta útil en la formulación de ciertos medicamentos. Las soluciones de goma arábiga presentan baja viscosidad y buena estabilidad en una banda de pH de 2 a 10, lo cual hace de ellas excelentes emulsificantes y protectores mucosos, siendo ello aprovechado en formulaciones anti-tusivas y anti-diarreicas (Robbers J. et al., 1997; Kuklinski C., 2000).

Otros

En cuanto a estudios farmacológicos se refiere, extractos de la corteza central de *Acacia senegal* han demostrado poseer en animales efecto antipirético y analgésico significativo (Shah A. et al. 1989) y efectos hipoglucemiantes (Handa S. et al., 1989). Tanto la *A. senegal* como los extractos etanólicos de *Acacia benthamii*, *Acacia milanoxylon* y *Acacia modesta*, fueron ensayados en ratas sometidas a hiperglucemia experimental, demostrando efecto hipoglucemiante significativo, el cual parecería deberse a una acción estimulante de la secreción de insulina por las células beta del páncreas (Singh K. & Chandra V. 1989). En ese sentido, el bajo contenido en fécula hace que la goma arábiga pueda emplearse como suplemento nutricional en casos de diabetes. En tanto extractos acuosos totales de la corteza demostraron *in vitro* poseer propiedades cardiotónicas (Prabhkar Y. & Suresh Kumar D., 1990). Finalmente, tanto el extracto hexánico como el acuoso no demostraron ejercer actividad antibacteriana *in vitro* (Ahmad I. et al., 1998).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La goma arábiga contiene márgenes muy seguros como

suplemento nutricional (Anderson D., 1986). Sólo se han reportado algunas reacciones alérgicas en pacientes hipersensibles a los componentes polisacáridos de la goma arábiga, evidenciables a través de la aparición de Ig E (Fotisch K. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No se han reportado.

STATUS LEGAL

La goma arábiga se encuentra reconocida por la DAB 10 Alemana y la USP XXII. Algunas farmacopeas europeas contemplan la goma de especies de acacias africanas, no así las provenientes de acacias australianas, asiáticas o americanas (Mc Caleb R., 1993; Gruenwald J., 1998).

ADULTERANTES

En algunos países suelen reemplazar la goma de *Acacia senegal* por otras gomas exudadas de diferentes variedades de acacias. Por ejemplo en Brasil, la goma de angico (*Piptadenia colubrina*) es considerada como uno de los tradicionales sustitutos (Anderson D. et al., 1990).

USOS ETNOMEDICINALES

Las flores de *Acacia senegal* en infusión son utilizadas como descongestivas, antifebriles y aromatizantes. El uso popular le confiere propiedades sedantes así como contra los brotes de histeria. Para este objetivo se prepara una infusión con 2 g de flores por taza de agua hirviendo y se toma una taza después de cada comida principal. La raíz es utilizada en Tanzania para tratar gonorreas.

La decocción de la corteza se utiliza en África por vía externa como astringente (debido a la acción de los taninos) y como antiséptico para el lavado de úlceras y llagas. En casos de quemaduras suele utilizarse una pizca de goma arábiga pulverizada mezclada con una clara de huevo. De esta forma se obtiene una sustancia que es utilizada como cataplasma para evitar la aparición de ampollas en la piel quemada.

El efecto demulcente de la goma arábiga es aconsejado para aliviar todo tipo de mucosas inflamadas, como las del tubo digestivo, urinario y respiratorio. En este último caso suele formar parte de jarabes antitusivos. El mucílago de goma de acacia se prepara con 150 g de goma arábiga y 150 g de agua de cal. A ello se le agrega agua en cantidad suficiente hasta lograr medio litro. Luego se adiciona 15 g de glicerina. Se toma media taza, 2-4 veces al día. La goma de *Acacia angico* es usada popularmente en Brasil, en forma de infusión al 2%, contra bronquitis y enfermedades respiratorias. Para este cometido se le suele añadir flores de malva.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 30 por mil, empleándose las flores. Dos a tres tazas diarias.

Decocción: 50 g/l de corteza. Dos a tres tazas diarias.

Goma: 2 - 3 cucharadas al día en casos de mucosas inflamadas.

OTROS USOS

Empleado en la industria alimentaria como estabilizante, emulsionante, fijador del sabor y aditivo (retrasa la cristalización del azúcar). Muchos chicles o gomas de mascar se hacen con goma arábiga.

CURIOSIDADES

Algunos árboles de las familias de las acacias utilizan hormigas hospedantes para alejar a los animales que supuestamente podrían comer de ellas. ¿Cómo ocurre este fenómeno?. En principio los árboles sirven de hospedaje y alimento a las hormigas a cambio de protección, atacando ferozmente a todo animal que se acerque a comer sus hojas. De igual modo, ciertas acacias producen y almacenan pequeños depósitos de proteína y grasa en la punta de cada foliolo lo cual asegura que las hormigas protejan así la hoja entera.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad I.; Mehmood Z. and Faiz M.: Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. of Ethnopharmacol.* 62: 183-93 (1998).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Bs. Aires. Isis Ed. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. INFYB. Setiembre (1980).
- Anderson D.: Evidence for the safety of gum arabic (*Acacia senegal* (L.) Willd) as a food additive. A brief review. *Food Addit. Contam.* 3 (3): 225-30 (1986).
- Anderson D.; Douglas D.; Morrison N. and Wang W.: Specifications for gum arabic (*Acacia senegal*). *Food Addit. Contam.* 7 (3): 303-21 (1990).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Ed. Tikal S.A. (1998).
- Bruneton J.: *Pharmacognosie. Phytochimie Plantes Médicinales*. 2º Ed. Technique et Documentation. Lavoisier. (1993).
- Burnie D.: *The Tree*. A Dorling Kindersley Limited. History Museum, London. (1988).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia*. Edit. Tikal. España. (1997).
- Dube J.; Reed J. and Ndlovu L.: Proanthocyanidins and other phenolics in *Acacia* leaves of Southern Africa. *Matopos Res. Station. Zimbabwe*. 91 (1-2): 59-67 (2001).
- Fotisch K.; Fah J.; Wuthrich B.; Altmann F.; Hausteiner D. and Vieths S.: IgE antibodies specific for carbohydrates in a patient allergic to gum arabic (*Acacia senegal*). *Allergy*. 53 (11): 1043-51 (1998).
- Gruenwald J.(Ed): *PDR for Herbal Medicines*. 1ª. Edition. Medical Economics Company. (1998).
- Handa S., Chawla A. M.: Hypoglycaemic plants - A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 195-219 (1989).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. Barcelona, España. (2000).
- Martínez M.: *Contribuciones Iberoamericanas al Munda*. Edit. Anaya. S. A. España. (1988).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. Pp. 7-8. USA. (1993).
- Pathak D., Pathak K. and Singla A.: Flavonoids as medicinal agents. Recent advances. *Fitoterapia*. 62 (5): 371-387 (1991).
- Prabhakar Y., Suresh Kumar D.: A survey of cardioactive drug formulations from Ayurveda. *Fitoterapia*. 61 (5): 395-413 (1990).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia y Biotecnología*. Edit. Premier, Brasil (1997).
- Shah A., Tariq M., Ageel A. y Qureshi S.: Cytological studies on some plants used in traditional arab medicine. *Fitoterapia*. 60 (2): 171-177. (1989).
- Siddiqui M., Husain W.: Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia*. 62 (4): 325-329 (1991).
- Van Wyk B. y Van Wik P.: *Trees of southern Africa*. Ed. Struik. Sudáfrica. (1997).

ACEBO



NOMBRE CIENTÍFICO

Ilex aquifolium L. (Aquifoliaceae).

NOMBRES POPULARES

Español: acebo, cardón, agrifolio, colquiyuyo, cardonera.

Portugués: acevino, aquifólio, pica folha.

Inglés: holly, holm.

Otros: houx (Francés), stechpalme (Alemania), agrifoglio (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Pequeño árbol o arbusto originario de Europa que mide entre 3 y 10 metros de altura perteneciente a la familia de las Aquifoláceas. La corteza es de aspecto liso y sus hojas gruesas y brillantes (de color verde claro en la cara superior y verde oscuro en la cara inferior), están acompañadas de numerosas espinas (de unos 6 mm de largo), las cuales predominan en las hojas inferiores las que están más expuestas a las mordeduras de animales. Las flores, pequeñas y blancuecinas, surgen de las axilas de las hojas, presentando cuatro pétalos. Suelen asentar sobre la leña más añosa. Hacen su aparición en otoño-invierno.

Los frutos están representados por bayas carnosas rojizas, similares a las cerezas, que maduran en otoño. Se originan a partir de las flores femeninas. Ornamentalmente existen dos variedades: *Ferox argentea* (presenta ramillas púrpuras y el borde las hojas es blanco-cremoso) y *Madame Briot* (ramas verde-púrpuras, con hojas grandes cuyos márgenes son amarillo brillantes).

HÁBITAT

El género *Ilex* cuenta con unas 400 especies de árboles y arbustos. El acebo crece espontáneo en lugares sombríos y bosques caducifolios de América del norte, oeste de Asia y centro de Europa (de este continente sería originario). Hoy cuenta con una amplia distribución a nivel mundial.

PARTES UTILIZADAS

Hojas (se recolectan a lo largo de todo el año, aunque algunos eligen el inicio de la primavera) y en menor medida la corteza y flores.

HISTORIA

El acebo fue una de las especies predilectas en la costumbre pagana de decoración navideña tomada de los romanos, simbolizando la continuidad de la vida durante la inactividad invernal. También tendría un sentido alegórico,

simbolizando sus frutos rojos la sangre de Jesús y las hojas la corona de espinas. Los druidas ofrendaban el acebo a los espíritus que moraban los bosques. El nombre *aquifolium* significa en latín "hojas con punta" dada la forma característica de las hojas. En la antigüedad las hojas del acebo fueron oficiales.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Principios amargos: ilicina presente en las hojas.

Metilxantinas: teobromina, presente en las hojas en pequeña cantidad.

Taninos: Presente en las hojas y la corteza.

Flavonoides: rutina, kaempferol, quercetin glucósidos.

Otros: resina (10%), menisdaurina (nitril glucósido no cianogénico), ilixantina (pigmento amarillento presente en la corteza), pectina (abundante en la corteza), monoterpénos, triterpénos (α -amirina, β -amirina, ácidos iléxico y ursólico), compuestos fenólicos (ácido clorogénico entre otros), saponinas, esteroides (estigmasterol, β -sitosterol).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El acebo es poco utilizado hoy ya que se trata de una especie protegida en peligro de extinción, cultivándose en muchos casos con fines ornamentales. La tintura alcohólica hecha con las hojas (20 g en 100 cc. de alcohol de 60°) presenta propiedades diuréticas debidas a la presencia de *ilicina*. La actividad broncodilatadora (por la presencia de teobromina), sería muy leve. El efecto diurético y levemente antiinflamatorio de la *ilicina*, sumada a la acción diurética de las *metilxantinas* de la hoja, permite que el acebo pueda ser indicada en casos de bronquitis, artritis y gota (Arteche García A. et al., 1998; Gruenwald J., 1998).

Los principios amargos del acebo le confieren propiedades aperitivas y eupépticas. La pectina de la corteza ejerce acción laxante suave mientras que las bayas provocan diarrea por ser altamente purgantes. Este efecto es tan fuerte que no debe considerarse como medicinal sino más bien como tóxico. El extracto etanólico de *Ilex aquifolium* ha demostrado inhibir *in vitro* y de manera dosis-dependiente, la biosíntesis de leucotrieno B₄, a la vez que protegería del efecto deletéreo de radicales libres (peroxidación lipídica) comportándose como agente antioxidante. En esta actividad tendrían ingerencia los compuestos fenólicos (Muller K. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La utilización de las hojas en forma de tisanas por lo general es bien tolerada. Las bayas, como ya se ha señalado, resultan tóxicas (especialmente en los niños) pudiéndose presentar diarreas, vómitos e incluso convulsiones. La toma de 5 bayas pueden causar náuseas, vómitos y diarrea. Se ha observado que la ingesta de 20 a 30 frutos produce lesiones graves en la mucosa digestiva, pudiendo ocasionar gastroenteritis fatales (Lewin L., 1992). La liga o goma que se extrae de la corteza puede producir obstrucción intestinal en caso de ser ingerida accidentalmente (Duke J., 1992).

CONTRAINDICACIONES

Hasta tanto obtener datos sobre inocuidad, se aconseja no prescribir esta especie a niños, durante el embarazo y la lactancia.

ADULTERACIONES

Más que adulteraciones, existen confusiones con muchas personas que suelen utilizar popularmente esta planta en la creencia que se trata de un muérdago. De ahí que algunos le asignan a esta especie la denominación de «falso muérdago».

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular sudamericano le confiere actividad antiespasmódica, sudorífica, diurética y antipirética, siendo muy utilizado en casos de cólicos estomacales e intestinales en forma de cocimiento, a razón de tres tazas por día. En casos de bronquitis o procesos inflamatorios se puede dosificar por cucharaditas ya sea diluida en agua o en infusión de anís. Las bayas, en bajas dosis, se emplean con fines purgantes. Otro empleo menos significativo es en casos de ictericia. No obstante, es una especie que en la actualidad se utiliza muy poco desde el punto de vista medicinal.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5%. Dos tazas diarias.

Decocción: 30 g/l de hojas. Administrar 3 tazas diarias.

Tintura: 25 gotas/dosis, 2-3 veces al día.

OTROS USOS

Los campesinos europeos utilizan la corteza interna (o segunda corteza) como especie de liga para la caza de pequeños pájaros. Esta práctica es común entre las plantas conocidas como muérdago, tal como acontece con *Ligaria cuneifolia* (muérdago criollo) de Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).
 - Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Edit. Masson. 3a. Edición. (1998).
 - Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Ed. Grijalbo-Mondadori. (1996).
 - Catalano S.; Marsili A.; Morelli J. and Pistelli L.: *Constituents of the leaves of Ilex aquifolium*. *Planta Med.* 33: 416 (1978).
 - Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. 5ª Ed. Boca Raton. Florida. CRC Press. (1987).
 - Font Quer, P.: *El Dioscórides renovado*. Editorial Labor S.A. 7a. edición. (1981).
 - Lewin L.: *Gifte und Vergiftungen*. 6 Aufl., Nachdruck, Haug Verlag, Heidelberg. (1992).
 - Muller K.; Zierys K. and Paper D.: *Ilex aquifolium: protection against enzymatic and non enzymatic lipid peroxidation*. *Planta Med.* 64 (6): 536-40 (1998).
 - Gruenewald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company, Montvale, New Jersey, U.S.A. (1998).
 - Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4a. Edición. Edit. Omega. (1980).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. Barcelona. (1981).
 - Willems M.: *Quantification and distribution of a novel cyanogenic glycoside in Ilex aquifolium*. *Planta Med.* 55: 114 (1989).

ACEROLA**NOMBRE CIENTÍFICO**

Malpighia glabra L.

Sinonimia: *Malpighia puniceifolia* L. y 29 sinonimias más.

NOMBRE POPULAR

Español: acerola, ceraso, huesito

Portugués: acerola, cereja-das-Antilhas, cereja-do-pará, cereja-do-Brasil.

Inglés: acerola, Antillas cherry, Barbados cherry.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o árbol pequeño, perteneciente a la familia de las Malpighiaceas, caracterizado por presentar una altura máxima de 5 metros. Posee hojas siempreverdes ovaladas, flores pequeñas blanco-rosáceas que dan lugar a un fruto en forma de drupa globosa, ovoidal, de color rojo-anaranjado o rojo brillante, de 1-2 cm de diámetro, llegando a pesar hasta 12 g cuando está maduro, con gran cantidad de semillas trilobadas en su interior, y con una apariencia similar al cerezo europeo. En estado adulto puede generar 3-4 zafra anuales, llegando a producir hasta 2 k de frutos en un día, con un total de 20-30 kg en cada zafra.

HÁBITAT

La acerola es originaria de Antillas, América Central y norte de América del Sur. Procedente de Puerto Rico, fue introducida en Brasil a través de Pernambuco. Actualmente se cultiva en Puerto Rico, Cuba, Hawai y Florida (USA).

HISTORIA

El fruto de la acerola fue un remedio tradicional contra la disentería. En el Brasil Conrado Asenjo en 1946 pudo cuantificar el contenido en vitamina C de esta planta, lo cual propulsó su consumo y exportación.

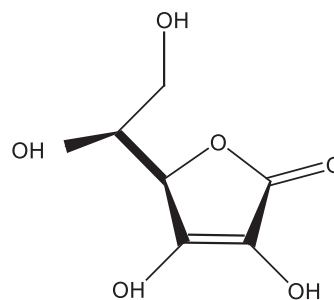
PARTE UTILIZADA

Fruto: Las condiciones de almacenamiento son fundamentales para evitar pérdidas de vitamina C, la cual como se sabe es termosensible (De Lima A. et al., 2000). Por ello muchos productos son suplementados con vitamina C sintética. De los métodos evaluados en Brasil, se pudo comprobar que el almacenaje en recipientes protegidos con lámina de aluminio le provoca pérdidas del 10.40 % (sin aluminio llega al doble), por refrigeración llega al 3,90% y por frizado al 1,30%, por lo que este último método sería el más conveniente para el proceso de almacenamiento (Sentelhas P. et al., 1996; Visentainer J. et al., 1998).

CONSTITUCIÓN QUÍMICA

Ácido ascórbico: 1,5-4 g por cada 100 ml de jugo puro. Su concentración varía según la época del año, el clima, las condiciones de conservación y las localidades donde se cultive (Cruz V. et al., 1995). Cuando la fruta está inmadura es donde en realidad concentra su gran aporte en este ácido. El ácido ascórbico es la forma ácida de la vitamina C, con un pH de 2,3 y con un 99% de actividad como vitamina C. Se oxida fácilmente a ácido dehidroascórbico.

Sales Minerales: calcio (12 mg/%), fósforo (11 mg/%) hierro, magnesio y potasio.



ácido L-ascórbico

Otros: carbohidratos (8,7 g% compuestos principalmente por glucosa, fructosa y sacarosa), proteínas (4 g%), flavonoides (rutina, hesperidina), niacina, caroteno o pro-vitamina A (4,300-12,500 UI/100 g), ácido pantoténico, ácido málico, tiamina, riboflavina, mucílagos y taninos (25% en la corteza). Entre los componentes volátiles obtenidos por destilación y que le dan el aroma al fruto, fueron contabilizados alrededor de 115 constituyentes entre los que destacan: furfural, ácido hexadecanoico, 3-metil-3-butenol y limoneno.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se centran en su gran aporte de vitamina C, lo cual contribuye a fortalecer el sistema inmunológico del organismo. Además posee acción antiescorbútica y antioxidante. Una vaso de jugo puro de acerola (100 ml) contiene entre 1000-5000 mg de vitamina C. La misma cantidad de jugo de guayaba contiene apenas 180 mg; de jugo de cajú 120 mg; de jugo de naranja 80 mg y de jugo de limón puro solamente 30 mg (Matos F., 1994). Una vez ingresado al organismo el ácido ascórbico se convierte de manera reversible a ácido dehidroascórbico. El metabolito principal se excreta por riñones como una sal tipo oxalato (Page C. et al., 1999).

Su aporte es recomendado en estados de déficit inmunológico como aquellos consecutivos a una enfermedad infecciosa, para prevención de cuadros patológicos invernales, durante la niñez, embarazo, lactancia y ancianidad. Incluso existen algunas referencias sobre su empleo en megadosis en casos de cáncer (Leung A. & Foster S., 1996; Rain Tree 2001; Johnson P., 2003). La actividad antioxidante sumada al aporte de sales minerales, mucílagos y proteínas hace de la acerola un producto adecuado en fitocosmética para el abordaje de pieles envejecidas, secas o maltratadas (Teske M. & Trentini A., 1996; Cereza M. & García V., 2000).

Entre las funciones conocidas de la vitamina C cabe señalar que favorece la fabricación de tejido colágeno (de ahí su participación en la cicatrización de heridas), contribuye al metabolismo del calcio y de los aminoácidos *fenilalanina* y *tirosina*, participa en la síntesis de aminas biógenas (noradrenalina y adrenalina) y carnitina (proteína transportadora de ácidos grasos en la mitocondria para la β -oxidación, convierte la forma inactiva del ácido fólico en activa, ejerce efectos protectores contra ciertos agentes cancerígenos (nitrosaminas), promueve la absorción del hierro y facilita su acumulación en médula, bazo e hígado, participa en la formación de dientes y huesos, contribuye al fortalecimiento de los capilares sanguíneos, facilita la detoxificación de sustancias nocivas como plomo, cadmio, cobre, arsénico, DDT, mercurio, etc (Page C. et al., 1999).

La riqueza en taninos que presenta la corteza de *Malpighia glabra* (uno de los motivos de su cultivo) le confiere propiedades astringentes. En otro orden de cosas, el extracto

etanólico elaborado con las hojas de *Malpighia glabra* ha demostrado poseer propiedades antifúngicas *in vitro* frente los dermatofitos *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum* y *Trichophyton rubrum*. En tanto frente a *Candida albicans* no presentó actividad inhibitoria (Cáceres A. et al., 1993).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Es muy improbable la aparición de toxicidad por consumo de vitamina C ya que el organismo por lo general excreta el exceso de esta vitamina que no utiliza. Altos consumos de la fruta de acerola pueden ocasionar flatulencias, diarrea, ligero ardor miccional y/o eritema urticariano en piel. Debido a que el metabolito principal del ácido ascórbico se elimina por riñón como sal oxálica, las dosis masivas pueden ocasionar cálculos renales y diarrea (Page C. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

No conocidas. Se recomienda a aquellos pacientes diabéticos que estén consumiendo megadosis de vitamina C, no realizar simultáneamente pruebas o análisis de glucemia ya que pueden alterar los resultados.

ADULTERACIONES

Generalmente no las hay con la recolección o elaboración de las materias primas. Sí en cambio, se ha constatado la adición de vitamina C sintética en algunos suplementos dietarios que se venden comercialmente, y que lógicamente no figura en el prospecto.

STATUS LEGAL

La acerola se encuentra registrada dentro del anexo I de la Disposición 1637 como suplemento dietario en la República Argentina (Boletín Oficial, 2001). Asimismo figura como suplemento dietario y/o en el código alimentario en la mayoría de los países americanos.

USOS ETNOMEDICINALES

Su principal empleo en América se refiere a la actividad preventiva de resfríos, y como abordaje de diarreas, hepatitis y disenterías. En México se utiliza como astringente y antifebril. Los suplementos de acerola que se expenden en farmacia son empleados fundamentalmente como agentes antioxidantes.

FORMAS GALÉNICAS

Cápsulas - Comprimidos: Existen varias marcas que contienen extractos de acerola con valoración en ácido ascórbico. Conviene conocer el método de procesamiento y si se le ha adicionado vitamina C sintética, en la idea de saber si se está tomando un producto exclusivamente natural.

Shampúes: Al 5%.

Crema y Lociones: Al 10%.

BIBLIOGRAFÍA

- Boletín Oficial: Disposición 1637/2001 de ANMAT. Martes 3 de abril. (2001).
- Boulanger R. and Crouzet J.: Identification of the aroma components of acerola (*Malpighia glabra* L.): free and bound flavour compounds. *Food Chemistry*. 74 (2): 209-16 (2001).
- Cáceres A.; López B.; Juárez X.; del Águila J. and García S.: Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. II. Evaluation of antifungal activity of seven American plants. *J. Ethnopharmacol.* 40 (3): 207-13 (1993).
- Cereza M. and García V.: Acerola, a neglected American fruit with high ascorbic acid content. *Alimentaria*. 37 (309): 113-125 (2000).
- Clement C. and Silva F.: Amazonian small fruits with commercial potential. *Fruit Var. J.* 48 (3): 152-58 (1994).
- Cruz V. et al.: Change in the ascorbic acid content of acerolas (*Malpighia glabra* L.) as function of harvest maturation degree and storage temperature. *Arq. Biol. Tecnol. Curitiba*. 38 (2): 331-37 (1995).
- De Assis S., Martins A., Gnaaglianoni D., De Faria Oliveira O.: Partial purification and characterization of pectin methyltransferase from acerola (*Malpighia glabra* L.). *J. Agric Food Chem* 50 (14): 4103-7 (2002).
- De Lima A. et al.: Acerola's pectin methyltransferase: Studies of heat inactivation. *Food Chemistry*. 71 (4): 465-67 (2000).
- De Medeiros R.: Proportion of ascorbic, dehydroascorbic and diketogulonic acids in green or ripe acerola (*Malpighia punicifolia* L.). *Rev. Bras. Med.* 26 (7): 398-400 (1969).
- Johnson P.: Acerola (*Malpighia glabra* L., *M. punicifolia* L., *M. emarginata* D.C.): agriculture, production and nutrition. *World Rev Nutr Diet* 91: 67-75 (2003).
- Leme J. (Jr); Fonseca H. and Nogueira J.: Variation of ascorbic acid and beta-carotene content in lyophilized cherry from the West Indies (*Malpighia punicifolia* L.). *Arch. Latinoam. Nutr.* 23 (2): 207-15 (1973).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2^a Ed. J. Wiley & Sons. U.S.A. (1996).
- Matos F.: *Farmacias Vivas*. 2^a Ed. Edit. Da Universidade do Ceará. Fortaleza, Brazil. (1994).
- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Ed. Harcourt. (1999).
- Pino J., Marbot R.: Volatile flavor constituents of acerola (*Malpighia emarginata* DC.) fruit. *J. Agric Food Chem* 49 (12): 5880-2 (2001).
- Rain Tree Database: *Acerola* (*Malpighia glabra* L.). (2001).
- Revilla J.: *Apontamentos para a cosmética Amazônica*. Pp. 209. INPA. Co-Edição SEBRAE, Brasil (2002).
- Sentelhas P.; Piza T. et al.: Freezing points of various tropical fruits. *Bragantia*. 55 (2): 231-35 (1996).
- Soares M.; Servin L. et al.: *Leaf anatomy*

of *Malpighia glabra* L. *Arq. Biol. Tecnol. Curitiba*. 40 (3): 738-746 (1997).
- Teske M. y Trentini A.: *Compêndio de Fito-terapia. Fund. Herbarium*. 3ª Ed. (1995).

- Visentainer J.; Vieira O.; Matsushita M. and de Souza N.: *Physico-chemical characterization of acerola (*Malpighia glabra* L.) produced in Maringá, Parana State, Brazil. *Arch. Latinoam. Nutr.* 47 (1): 70-2 (1997).*

- Visentainer J.; Vieira O.; Matsushita M. and de Souza N.: *Vitamin C in Barbados cherry *Malpighia glabra* L. pulp submitted*

to processing and to different forms of storage. Arch. Latinoam. Nutr. 48 (3): 256-59 (1998).

ACHICORIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Cichorium intybus L.

NOMBRES POPULARES

Español: achicoria, intibe, almirón, amargón

Portugués: chicoria-do-café, chicoira, almeirão.

Inglés: chicory (Ingl)

Otros: radicchio, cicoria (Italiano); cichorée sauvage, chico-rée (Francés), Wegwarte (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta bianual o perenne perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), que puede alcanzar el metro y medio de altura (aunque por lo general es un poco más baja), presentando el tallo duro, pubescente y ramificado. Sus hojas inferiores (15 cm de largo) se dividen en lóbulos agudos de bordes sinuosos, mientras que las superiores (más pequeñas) son escasas, lanceoladas u oblongas y dentadas. La raíz (bastante profunda) es fusiforme o cilíndrica, con látex en su interior.

Las flores, ligulares y radiales, son de color celeste-violáceas y rara vez de color rosado o blanco. Forman capítulos estrellados de 3 a 4 cm de diámetro, tendiendo a cerrarse hacia el mediodía. Nacen a los costados del tallo o en el extremo de pequeños ramitos rollizos y huecos, sin hojas. La floración ocurre en verano.

HÁBITAT

La achicoria es oriunda de Europa y Asia siendo su hábitat actual cosmopolita, creciendo en terrenos baldíos, borde de los caminos, terraplenes, terrenos secos y prados.

PARTES UTILIZADAS

Raíz seca, hojas (droga vegetal) y ocasionalmente las cabezuelas florales. La raíz se arranca después de la floración y si es muy gruesa, deberá trozarse longitudinalmente y exponerse al sol para facilitar la desecación. En cambio las hojas conviene tomarlas antes o durante la floración.

HISTORIA

Se cultiva desde hace muchos siglos y de sus propiedades ya hacían mención Dioscórides en su tratado de plantas medicinales, y Galeno, quien refería que esta especie era "amiga del hígado". Los griegos y los romanos la consumían en ensaladas junto a las flores de malva. De igual modo los egipcios,

quienes la agregaban en ensaladas junto al aceite de rosas y vinagre para tratar los dolores de cabeza.

En la Edad Media se la consideraba planta mágica, capaz de dar invulnerabilidad al que la consumiera. También se creía que podía hacer invisible al hombre. Tomada junto con vino, se utilizaba para tratar trastornos hepáticos y dolores de vejiga.

En griego le llamaban Seris de donde deriva la palabra Seriola y posteriormente Escarola. *Cichorium* proviene del griego *kéio* = ir o caminar y *chorión* = campo, en alusión a la tendencia de encontrar estas plantas en los bordes de caminos o pastizales. La palabra *intybus* como endivia provienen del árabe: *bendibeh*. Durante el bloqueo impuesto por Napoleón en algunas puertos de Europa, la raíz de achicoria reemplazó (y aún lo hace) al café.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Inulina: Presente en la raíz hasta en un 58% y en menor medida en las hojas. Por hidrólisis produce principalmente fructosa y en menor medida glucosa. Dentro de los polisacáridos, la inulina (fructano) es uno de los compuestos de menor rango molecular, ya que sus cadenas están constituidas por cerca de 35 unidades de D-frutofurano, unidas entre sí por enlaces glucosídicos (1, 2) y con algún residuo de glucosa. Precipita en la célula como un esferocristal.

Principios amargos: lactucina y lactupicrina (intibina) en la raíz y en la parte aérea.

Cumarinas: cichoriina (esculetina-7-glucósido) muy amargo, presente en las flores, látex de la raíz y hojas.

Ácidos orgánicos: ácidos clorogénico, isoclorogénico y azelaico (en la raíz).

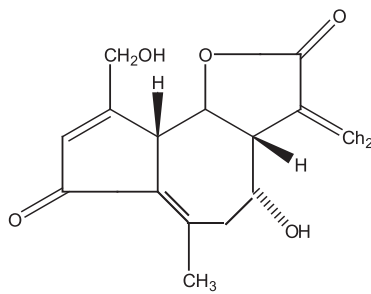
Látex de la raíz: Contiene lactonas sesquiterpénicas (lactucina, lactucopicrina), triterpenos (taraxasterina), esculetina, esculina, hierro y potasio.

Otros: taninos, ácido chicorésido = ácido chicórico (en las hojas), esculetol (hojas), fructosa (hojas y raíz), flavonoides (hiperósido), cichoriina-6-*p*-hidroxifenil acetato (hojas), antocianinas y ácido cumaroilquinico (flores), α -amirina, taraxerona, acetato de baurenilo, β -sitosterol, daucosterol, gomas, pectina y ácidos esteárico, acético y tetra-HO-prido-indol-carboxílico (raíz). La raíz tostada produce por destilación un aroma donde se identificaron diversos compuestos: piracinas, benzotiazoles, aldehídos, hidrocarburos aromáticos, furanos, fenoles, ácidos orgánicos, acetofenona, etc. Asimismo de la raíz tostada se han identificado pequeñas cantidades de alcaloides indólicos (β -carbolinas), harmano y norharmano.

Análisis proximal cada 100 g de hoja fresca: calorías (20), agua (93,1 g), proteínas (1,7 g), grasas (0,2 g), carbohidratos (4,1 g), fibra (0,9 g), ceniza (0,9 g), calcio (79 mg), potasio (420 mg), hierro (1,7 mg), carotenos (158 g), tiamina (0,07 mg), riboflavina (0,12 mg), niacina (0,4 mg), ácido ascórbico (11 mg). (Duke J. & Atchley A., 1986)

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Destacan sus propiedades coleréticas, colagogas, hepato-protectoras y diuréticas. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.



lactucina

Aparato Digestivo

Sus principios amargos le confieren propiedades tónicas y aperitivas estomacales. El *ácido chicorésido* proporciona una acción colerética, colagoga suave (disminuye los niveles de colesterol en plasma y en hígado de ratas) y laxante leve. En la Universidad de Baroda (India) se han desarrollado estudios experimentales de hepatotoxicidad a doble ciego en ratas a las cuales se les suministró altas concentraciones de *tetracloruro de carbono* y *paracetamol*. El grupo que recibió un extracto acuoso en base a semillas de achicoria solas o junto a las partes aéreas de *Achillea millefolium* y *Capparis spinosa*, demostró mayor protección al daño hepático inducido por los fármacos mencionados (Chhaya Gadgoli S., 1995/1997).

En ese contexto, un preparado ayurvédico (Liv-52) basado en extractos de semillas de *Cichorium intybus*, *Achillea millefolium* y *Cassia occidentalis*, cortezas de *Capparis spinosa* y *Terminalia arjuna*, y planta entera de *Tamarix gallica* y *Solanum nigrum*, evidenció un efecto hepatoprotector en ratas frente a una combinación de fármacos hepatotóxicos como rifampicina, pirazinamida e isoniazida. Los autores destacan en el caso de *C. intybus*, el rol antirradicalar de sus constituyentes polifenólicos, en especial los flavonoides (Vijaya Padma V. et al., 1998). De igual modo un ensayo efectuado en ratas con los compuestos polifenólicos de las semillas de achicoria demostró ejercer un efecto hepatoprotector comparable a la *silimarina*, frente a intoxicación con *tetracloruro de carbono* (Ahmed B. et al., 2003).

Extractos etanólicos de achicoria en dosis diaria oral de 300 mg/k a lo largo de 28 días demostraron en ratas prevenir la inmunotoxicidad producida por altas dosis de etanol (Kim J. et al., 2002). Un reciente estudio efectuado en ratas con lesiones ulcerosas gástricas inducidas por etanol, demostró la utilidad del extracto metanólico de raíz de achicoria en prevenir dichas lesiones, lo cual pudo ser corroborado posteriormente en biopsias histopatológicas (Gurbuz I. et al., 2002).

Aparato Urinario

La *inulina* (glúcido de reserva presente en algunas Compuestas que no es digerido en intestino delgado, siendo parcialmente fermentado en colon ascendente) presenta actividad diurética (volumétrica y azotúrica) y a nivel glomerular aumenta la presión osmótica del líquido tubular, inhibiendo la reabsorción activa de sodio en el túbulo contorneado proximal, con lo cual produce un efecto natriurético (Durafford C. et al., 1987; Kuklinski C., 2000). El *ácido chicorésido* también proporciona una acción diurética (Alonso J., 1998). Cuando se administra por vía endovenosa la inulina no se une a las proteínas plasmáticas ni se metaboliza, eliminándose íntegramente por vía renal. No se absorbe ni se excreta a nivel tubular, filtrando por glomérulo. Este comportamiento permite que sea utilizada para estudiar la velocidad de filtración glomerular en pruebas de diagnóstico *in vivo*, al igual que el manitol (Villar del Fresno A., 1999).

Aparato Cardiovascular

Extractos de achicoria presentaron actividad antiarrítmica parasimpaticomimética, reduciendo el ritmo cardíaco en casos de taquicardia supraventricular (Durafford C. et al. 1987). En corazón aislado de ranas, los extractos alcohólicos de achicoria demostraron exhibir una marcada depresión en la amplitud de los movimientos contráctiles, estimulando los efectos de la quinidina (Balbaa S. et al., 1973). Por su parte, el *ácido chicórico* (diéster compuesto por ácido caféico y ácido tartárico) demostró inhibir la contracción inducida por norepinefrina en aorta aislada de ratas, lo cual fue debido a un descenso en el influjo de calcio desde el espacio extracelular sumado a un efecto vasodilatador propio (Sakurai N. et al., 2003).

Inmunidad - Infectología

Extractos alcohólicos de raíz de achicoria exhibieron un efecto inhibitorio *in vitro* en la replicación del HIV (Robinson W. et al., 1996; Wilson E., 1996). Respecto a la inulina, la misma es empleada en medios de cultivo como agente identificador fermentativo para ciertas bacterias (Robbers J. et al., 1997). Los ácidos *clorogénico* e *isoclorogénico* demostraron actividad bacteriostática *in vitro*, sinergizada por la *lactucina*, *lactopirina* y sales minerales, de acuerdo con estudios recientes. Sin embargo, los extractos hexánico, acuoso y alcohólico de la raíz de achicoria no demostraron actividad inhibitoria frente a *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* y *Proteus vulgaris* (Ahmad I. et al., 1998). Algunos trabajos *in vitro* evidenciaron una actividad incrementadora de la proliferación linfocitaria del extracto etanólico (70%) de achicoria luego de estimulación con células alogénicas o fitohemaglutininas (Amirghofran Z. et al., 2000). A nivel de hongos fitopatógenos, el extracto metanólico de achicoria evidenció una actividad inhibitoria (95%) en la germinación de esporas de *Verticillium dahlia* y *Fusarium oxysporum* f. sp. *melonis* (Abou-Jawdah Y. et al., 2002).

Otros

En cuanto al efecto hipoglucemiante conferido por la medicina popular, extractos elaborados con hojas de achicoria no demostraron actividad hipoglucemiante en ratas en modelos de diabetes inducida por alloxano (Atal C. & Kapur B., 1982). No obstante, la achicoria forma parte de preparados y suplementos herbales antidiabéticos (Petlevski R. et al., 2001).

El extracto acuoso de achicoria presentó en animales de laboratorio una acción inhibitoria de la espermatogénesis (Roy-Choudhury A. et al., 1983). A nivel central, la *lactucina* y la *lactupirina* presentaron efecto sedante en ratones (Tyler V., 1993). El extracto acuoso elaborado con la planta entera (pretratado con éter petróleo) demostró actividad antiinflamatoria en ratas (Benoit P. et al., 1976). En cambio, el extracto metanólico no demostró inhibir el edema de oreja de ratón inducido por *acetato de tetra-decanoil-forfol* (Yasukawa K. et al., 1993). Extractos de raíz de achicoria demostraron *in vitro* efectos citotóxicos e inhibitorios del crecimiento de diferentes líneas celulares de leucemia (Seto M. et al., 1988; Lee K. et al., 2000). Asimismo, el extracto etanólico de la raíz (300-700 mg/k/i.p) demostró inhibir el crecimiento del carcinoma ascítico transplantado de Ehrlich en ratones (Hazra B. et al., 2002).

El extracto acuoso de la raíz de achicoria demostró efectos antirradicales *in vitro*, al evitar la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. Sin embargo, dicho extracto contendría también sustancias pro-oxidantes, aunque de menor cuantía (Gazzani G. et al., 2000; Kim T. & Yang K., 2001). Extractos derivados de plantas silvestres de achicoria evidenciaron actividad antioxidante en el test de xantino-oxidasa (Pieroni A. et al., 2002). Finalmente, se pudo comprobar en ratas gas-

trectomizadas y ovariectomizadas que la *inulina* incrementa la absorción de calcio en ratas e incrementa la densidad mineral en tibia y fémur. Similares resultados fueron observados en ratas macho alimentadas con 5 y 10 g de inulina (cada 100 g de ración diaria alimenticia adicionada con 0,5-1 g de calcio). En los animales se pudo constatar no solo un incremento en la absorción de calcio, sino un incremento en la masa ósea mineral de todo el esqueleto (Roberfroid M. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

A dosis normales carece de toxicidad. El látex de la planta fresca puede ocasionar dermatitis de contacto (Adams R., 1969; Mitchell J., 1975). Se han reportado cuatro casos de cuadros alérgicos al consumo de achicoria (de tipo respiratorio y cutáneo) mediado por IgE, en forma de reacción cruzada con el polen de abedul (Cadot P. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

Si bien no existen estudios que confirmen lo contrario, conviene evitar el empleo de altas cantidades de extractos de achicoria durante el embarazo y lactancia. El efecto colágeno de esta especie hace que se contraindique en casos de litiasis vesicular (Brinker F. 1998).

STATUS LEGAL

La achicoria se encuentra aprobada como suplemento dietario por la FDA norteamericana, figurando en el listado GRAS de hierbas seguras para consumo humano (Mc Caleb R., 1993). También se encuentra dentro del listado de drogas vegetales aprobadas por la Comisión "E" de Alemania, recomendándose como orexígeno y en dispepsias (Blumenthal M. et al., 1998). Los Ministerios de Sanidad de Chile, Venezuela y España han aprobado su uso medicinal humano (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Tanto en forma de ensalada como la toma de infusiones son empleadas popularmente en afecciones hepáticas, renales, urinarias, gota y artritis a manera de depurativo orgánico (por sus efectos laxantes y diuréticos). También como orexígeno en casos de pérdida del apetito y en dispepsias. Ciertas comunidades recomiendan el jugo de las hojas frescas como hipoglucemiante.

En las zonas rurales es común preparar el jugo fresco a partir del machacado y exprimido de una buena cantidad de hojas frescas mediante un fuerte lienzo, a efectos de lograr una acción estimuladora de la secreción biliar. El jugo también puede aplicarse por vía externa para tratar verrugas y pequeños tumores de piel. El cocimiento de las flores suele aplicarse en casos de oftalmítis. Las hojas hervidas en vinagre como antidiarreicas. En Marruecos emplean las hojas y raíz en decocción para eliminar cálculos renales.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Se debe realizar con hojas secas (al 10 por mil) o frescas (20-30 por mil), debiéndose tomar una taza después del almuerzo y de la cena. Para lograr un efecto laxante la

proporción será del 100 por 1000 en cocimiento. La infusión de la raíz es al 15 por mil. La Comisión E de Alemania aconseja una dosis media diaria de 3 g de droga o la cantidad equivalente de sus preparados.

Tintura (1:10): Tomar 50-100 gotas, 1-3 veces al día. Otros recomiendan prepararla con 40 g de la raíz en 100 cc. de alcohol de 60°, tomándose por cucharadas diluido en agua, jugo, etc.

Extracto Fluido (1:1): Tomar 30-60 gotas, 1-3 veces al día.

Jarabe: Se prepara con el 5-10% del extracto fluido. Se administra a razón de 30-60 gotas diarias. La 7ª Edición de la Farmacopea Española aconseja un jarabe laxante suave para niños preparado con 30 g de hojas secas de achicoria y 60 g de ruibarbo en infusión hasta completar 360 ml, a lo cual se agrega para disolución 640 g de azúcar. Se dosifica a razón de 30 a 60 g diarios.

USOS COMESTIBLES

Sus hojas (lavadas y trozadas) se comen frescas en forma de ensalada, mientras que su raíz (también comestible) se hierve según las costumbres de algunos países europeos. Suele ser ingrediente de bebidas alcohólicas, postres helados, tortas, gelatinas, etc. En USA el máximo permitido para extractos de achicoria en postres helados es de alrededor del 0,61% (6.116 ppm), en tanto para sustituir al café las cifras permitidas son mucho más amplias (Leung A. & Foster S., 1996).

La raíz de la achicoria silvestre suele ser utilizada por algunos pueblos de Europa en reemplazo del café. En efecto, el llamado "café francés" contiene la raíz de la achicoria o escarola silvestre como ingrediente adicional. En su elaboración se procede al tostado de la raíz (130-140 °C) junto a una pequeña cantidad de grasa. A pesar de no tener cafeína la raíz presenta un sabor amargo y aroma similar al del café (por presencia de derivados del *furfurolo*) y un color oscuro resultante del caramelo producido durante el tostado. La razón de añadir achicoria al café resulta de su menor costo y el abaratamiento que surge de comprar bolsas con esta mezcla. Para que este artilugio resulte legal, la mezcla debe contener por lo menos 51% de café como mínimo.

OTROS USOS

La *inulina* de esta especie sirve como fuente comercial de fructosa.

ESPECIES EMPARENTADAS

Cichorium endivia L.: Más conocida como *endivia* ó *escarola* la cual se cultiva para aprovechamiento de sus hojas blancas y tiernas protegidas de la luz. Ocurre que si se deja crecer ante la luz, presenta un sabor amargo muy intenso que hace difícil su comestibilidad. Por ello se corta la planta al ras de la tierra y luego se deja que el rebrote crezca en la oscuridad. Las hojas blanquecinas del nuevo brote son así menos amargas y más aceptadas. Las ensaladas de endivia como sus jugos son comestibles y a la vez se recomiendan con fines depurativos, pudiéndose preparar también mezclada con achicoria, diente de león, lechuga, ajo picado y aceite de oliva.

BIBLIOGRAFÍA

- Abou-Jawdah Y.; Sobh H. and Salameh A.: *Antimicrobial activities of selected plant flora, growing wild in Lebanon, against phytopathogenic fungi*. J. Agric. Food Chem. 50 (11): 3208-13 (2002).
- Adams R.: *Occupational Contact Dermatitis*. J. B. Lippincott, Philadelphia (1969).
- Ahmad I.; Mehmood Z. and Mohammad F.: *Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties*. J. Ethnopharmacol. 62: 181-193 (1998).
- Ahmed B.; Al-Howiriny T. and Siddiqui A.: *Antibepatosic activity of seeds of Cichorium intybus*. J. Ethnopharmacol. 87 (2-3): 237-40 (2003).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Bs. Aires (1998).
- Amirghofran Z., Azadbakht M, Karimi M.: *Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants*. J. Ethnopharmacol 72 (1-2):167-72 (2000).
- Arteche A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Ed. Masson. 3a. Edición. (1998).
- Atal C. and Kapur B.: *Cultivation and Utilization of Aromatic Plants*. Jammu-Tawi. Reg. Res. Lab. (1982).
- Balboa S. et al. *Planta Med.* 24: 133 (1973).
- Benoit P. S. et al. *Anti-inflammatory activity of whole extracts from Cichorium intybus*. *Lloydia*. 39: 160 (1976).
- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission "E" Monographs*. A.B.C. Austin, Texas (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Brinker F.: *Herbs Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. (1998).
- Cadot P.; Kochuyt A.; van Ree R. and Ceuppens J.: *Oral allergy syndrome to chicory associated with birch pollen allergy*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 131 (1): 19-24 (2003).

- Cameron A. y Fox B.: *Ciencia de los alimentos, nutrición y salud*. Limusa Noriega Editores. (1992).
- Chbaya Gadgoli S. and Mishra H.: Preliminary screening of *Achillea millefolium*, *Cichorium intybus* and *Capparis spinosa*. *Fitoterapia*. 66 (4): 230 (1995).
- Chbaya Gadgoli S. and Mishra H.: Anti-hepatotoxic activity of *Cichorium intybus*. *J. Ethnopharmacol.* 58: 131-4 (1997).
- Du H, Yuan S, Jiang P.: Chemical constituents of *Cichorium intybus* L. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 23 (11):682-3, 704 (1998).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of Proximate Analysis Tables of Higher Plants*. CRC Press, Florida. (1986).
- Duraffourd C., d' Herricourt L. y Lapraz J.: *Cuadernos de Fitoterapia Clínica: Afecciones Cardiovasculares. Vol. 4*. Editorial Masson S. A. (1987).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado. 7a. Edición*. Editorial Labor S. A. (1981).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Gazzani G, Daglia M, Papetti A, Gregotti C.: In vitro and ex vivo anti- and prooxidant components of *Cichorium intybus*. *J Pharm Biomed Anal* 23 (1):127-33 (2000).
- Gurbuz I.; Ustun O.; Yesilada E.; Sezik E. and Akyurek N.: In vivo gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesions. *J. Ethnopharmacol.* 83 (3): 241-4 (2002).
- Hazra B.; Sarkar R.; Bhattacharyya S. and Roy P.: Tumour inhibitory activity of chicory root extract against Ehrlich ascites carcinoma in mice. *Fitoterapia* 73 (7-8): 730-3 (2002).
- He Y.; Guo Y. and Gao Y.: Studies on chemical constituents of root of *Cichorium intybus*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 27 (3): 209-10 (2002).
- Kim J.; Mun Y.; Woo W.; Jeon K.; An H. and Park J.: Effects of the ethanol extract of *Cichorium intybus* on the immunotoxicity by ethanol in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2 (6): 733-44 (2002).
- Kim T and Yang K.: Antioxidative effects of *Cichorium intybus* root extract on LDL (low density lipoprotein) oxidation. *Arch Pharm Res* 24 (5):431-6 (2001).
- Kisiel W. and Michalska K.: A new coumarin glucoside ester from *Cichorium intybus*. *Fitoterapia*. 73 (6): 544-6 (2002).
- Kukulinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Lee K.; Kim J.; Park H.; Yoo O.; Han Y.; Miyamoto K. *Biol. Pharm. Bull.* 23: 1005 (2000).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics. 2ª Ed.* (1996).
- Lipp F.: *Herbalism: living wisdom*. Macmillan & Duncan Baird Publish. London. (1996).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. Pp. 8. U.S.A. (1993).
- Mitchell J.: *Recent Advances in Phytochemistry*. Vol. 9: 111. Plenum Press. N. York (1975).
- Norbaek R.; Nielsen K. and Kondo T.: *Anthocyanins from flowers of Cichorium intybus*. *Phytochemistry*. 60 (4): 357-9 (2002).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. M.I.C.O.F. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).
- Pieroni A.; Janiak V.; Durr C.; Ludeke S.; Trachsel E. and Heinrich M.: *In vitro antioxidant activity of non-cultivated vegetables of ethnic Albanians in southern Italy*. *Phytother. Res.* 16 (5): 467-73 (2002).
- Petlevski R., Hadzija M., Slijepcevic M., Juretic D.: Effect of "antidiabetic" herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. *J Ethnopharmacol* 75 (2-3):181-4 (2001).
- Roberfroid M.; Camps J.; Devogelaer J.: Dietary chicory inulin increases whole-body bone mineral density in growing male rats. *J. Nutr.* 132 (12): 3599-602 (2002).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Biotecnología*. Ed. Premier. Brasil (1997).
- Robinson W. et al.: *Inhibitors of HIV-1 replication that inhibit HIV integrase*. *Proc. National Acad. Sci. (USA)*. 93: 6326-31. (1996).
- Sakurai N.; Iizuka T.; Nakayama S.; Funayama H.; Noguchi M. and Nagai M.: *Vasorelaxant activity of caffeic acid derivatives from Cichorium intybus and Equisetum arvense*. *Yakugaku Zasshi*. 123 (7): 593-8 (2003).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales. 4a. Edición*. Edit. Omega. (1980).
- Seo M.; Miyase T.; Umebara K.; Ueno A.; Hirano Y.; Otani N. *Chem. Pharm. Bull.* 36: 2423 (1988).
- Stevens CV, Meriggi A, Booten K.: Chemical modification of inulin, a valuable renewable resource, and its industrial applications. *Biomacromolecules* 2 (1):1-16 (2001).
- Tyler V.: *The Honest Herbal*. New York. Pharmaceutical Products Press. Pág. 467 (1993).
- Vijaya Padma V.; Suja V. and Shymala Devi C.: *Hepatoprotective effect of Liv-52® on antitubercular drug-induced hepatotoxicity in rats*. *Fitoterapia*. 69 (6): 520-2 (1998).
- Villar del Fresno (Ed) A. y col.: *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).
- Wilson E.: *AIDS conference highlights hope of drug cocktails, chemokine research*. *Chemical and Engineer. News*. July 29, pp. 42-6. (1996).
- Yasukawa K. et al.: *Phytotherapy Research*. 7: 185 (1993).

ACHIOTE



NOMBRE CIENTÍFICO

Bixa orellana L.

Sinonimias: *Bixa arborea* Huber; *Bixa acuminata* B. y 19 sinónimos más.

NOMBRES POPULARES

Español: achiote (México, Perú, Cuba, Puerto Rico, Argentina), bixa, bija (Antillas, Panamá, Colombia), urucú (Bolivia, Paraguay), urucum, achote, rocú, onoto (Venezuela y Guayana), guajachote (El Salvador), analto (Honduras), arnotto, color ipiacu (Guatemala),

Portugués: urucú, urucum, achiote.

Inglés: annatto

Otros: annatto (Italiano), rocouyer (Francés), Orleansbaum (Alemán), diteque (Angola), ósun (África).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de un árbol o arbusto perenne, perteneciente a la familia de las Bixáceas, caracterizado por presentar un follaje de 3-8 metros de alto, hojas alternas largamente pecioladas, acorazonadas, glabras o pubescentes, que pueden medir hasta 15 o 20 cm de largo. Las flores, grandes y vistosas, son de color blanco, rosado o púrpura, de 3 a 5 cm de diámetro, dispuestas en panojas terminales, haciendo su aparición (en áreas tropicales) entre febrero y agosto. Presentan una corola formada por cinco pétalos de color rosa claro y numerosos estambres dorados.

El fruto es una cápsula espinosa oscura, aovada, que mide entre 2 y 5 cm de largo, dehiscente por dos valvas conteniendo entre 30 y 40 semillas, con una cobertura rojiza-anaranjada, que presenta dos sustancias colorantes naturales, llamadas *bixina* y *norbixina*.

HÁBITAT

Oriundo de Brasil (para otros Centroamérica), el hábitat en donde se desarrolla el achiote corresponde a Sudamérica tropical, Centroamérica y en menor medida el norte de Argentina (Salta, Formosa y Corrientes). Crece hasta alturas cercanas a los 2.500 metros. Los cultivos de achiote se han extendido en muchos países tropicales, siendo una especie poco exigente con el suelo siempre que éste tenga buen drenaje. La reproducción se hace por gajos o semillas.

PARTES UTILIZADAS

Semillas (principalmente arilo y pulpa), raíz y hojas. Los pigmentos de las semillas de achiote tienen poca estabilidad a la luz y las altas temperaturas, por lo que deben ser mantenidos en ambiente fresco y aireado, al abrigo de la luz solar y con preferencia en frascos color ámbar.

HISTORIA

El achiote es conocido desde las épocas precolombinas y fue descrito tanto por cronistas europeos como por los

propios indígenas. Su nombre genérico *Bixa* deriva de la denominación conferida por los nativos de la Isla Española (Santo Domingo), en tanto el nombre de especie fue conferido en honor al botánico y explorador don Francisco de Orellana. La denominación popular *urucum* proviene del vocablo tupi *uru-ku* que significa amarillo, en tanto su otro nombre popular *achiote* deriva de una voz nahuatl *achiotl* con la cual se conocía a esta especie en México. Las tribus que asentaban en las orillas del Orinoco se untaban desde la cabeza a los pies con una mezcla de aceite y semillas de achiote. Lo mismo acontecía con los indígenas de Honduras. Esta untura no sólo cumplía con ritos ceremoniales o camoufflage, sino que los protegía contra las picaduras de insectos y del intenso sol.

Los primeros escritos acerca de este uso figuran en el diario de a bordo del primer viaje realizado por Cristóbal Colón, siendo Fernández de Oviedo y Valdés, quien años más tarde, denominó por primera vez a esta especie con el nombre de bixa o bija, ya que los indígenas llamaban al arte de pintarse con esta planta "embijado". Esta técnica consistía en mezclar grasa en caliente con las semillas, de donde extraían la materia colorante. Para ello empleaban grasas o aceites animales provenientes de yacarés, huevos de tortuga o iguanas, obteniendo así una pasta viscosa rojiza con la que untaban todo el cuerpo.

Fue rápidamente exportado por los expedicionarios europeos al viejo continente (en los aranceles reales de 1778 cotizaba cada quintal de achiote a 1600 reales) y desde allí partía al Asia, África y Polinesia, lugares donde en la actualidad crece espontáneamente. De la práctica de su cultivo se han encontrado grabados en antiguas sepulturas peruanas. Otra forma de utilizar el poder colorante de sus semillas era a través de las tinciones de sus tejidos, menajes y alimentos, como en los casos del chocolate (cacao de urucú) o usos similares al azafrán. Los indios chiriguayos la cultivaron y la intercambiaban por otras sustancias con los indios del Chaco. Aún hoy existen comunidades indígenas que se tiñen con fines ceremoniales (los indios "colorados" del Ecuador o los indios "urucum" del Amazonas brasileño).

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Semillas: Son ricas en carotenoides expresados como vitamina A (1000-2000 U.I./g de semilla seca). Entre ellos destacan: bixina (1-5% de la droga seca), betabixina, metilbixina, norbixina, orellina, zeaxantina, β -caroteno (6,8-11,3 mg/100 g), luteína y criptoxantina. También contienen pentosanos, pectinas, proteínas, taninos y un aceite esencial (ishwarano es el mayor componente) con un alto tenor de ácidos grasos poliinsaturados y menor proporción de ácido linoleico y oleico.

La bixina (monometiléster de la norbixina) es de color rojo-anaranjado, siendo insoluble en agua y soluble en grasas, ceras y resinas. Es el principal componente (en especial el isómero *cis*) en las preparaciones liposolubles que se expenden por farmacia. La forma *cis* es inestable y durante la extracción se convierte en la forma *trans* (isómero estable). La norbixina es obtenida por hidrólisis alcalina de la bixina. Es de color amarilla y soluble en agua.

Hojas: Contienen flavonoides (apigenina, hipoaletina, cosmosina, etc), diterpenos (farnesilacetona, geraniol, geranyl formato), alcaloides (vestigios), ácido gálico (benzenoide), ácido alfitólico y aceite esencial (bixaganeno o ishwarano).

Análisis proximal de 100 g de la semilla seca: proteínas (13-17%); triptofano, lisina, metionina, isoleucina, fenilalanina, treonina y caseína; grasa (5%); cenizas (5.4%); altas concentraciones de fósforo, escasas de calcio y 0% de agua. En 100 g de planta fresca tenemos: calorías (54), agua (84,4

g), grasas (0,3 g), carbohidratos (14,3 g), fibra (0,5 g), ceniza (1 g), calcio (7 mg), fósforo (10 mg), hierro (0,8 mg), caroteno (90 μ g), riboflavina (0,05 mg), niacina (0,3 mg) y ácido ascórbico (2 mg). (Duke J. & Atchley A., 1986)

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El achiote es vastamente empleado en la industria alimentaria como colorante. Varios estudios hechos con carotenoides de la semilla demostraron importantes efectos biológicos que a continuación se detallan:

Actividad Antimicrobiana

Las hojas administradas en forma de tintura han demostrado una importante acción inhibitoria sobre *Neisseria gonorrhoeae* mostrando la mayor actividad entre 46 plantas estudiadas (Cáceres A. et al. 1995). No así la tintura elaborada con las semillas o con la raíz, la cual se había señalado con anterioridad con iguales propiedades (Morton 1981). La tintura de la raíz tampoco resultó ser efectiva frente a *Escherichia coli*, *S. enteritidis*, *S. dysenteriae* y *S. flexneri*, siendo sólo efectiva frente a *Salmonella typhi* (Cáceres A. et al., 1990).

Por su parte, las hojas en infusión demostraron actividad inhibitoria frente a *Trichomonas vaginalis* (Cáceres A., 1990) y sobre flora dermatofítica (Girón L. & Cáceres A., 1995). La tintura elaborada con corteza y hojas de achiote presentó actividad contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi* y *S. flexnerii*. También frente a *Aspergillus flavus*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium gypseum* y *Trichophyton rubrum*. (Cáceres A. et al., 1996). Un componente triterpenoide de la hoja (ácido alfitólico) demostró *in vitro* actividad inhibitoria frente a *Microsporium gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes* (Freixa B. et al., 2002).

Investigaciones realizadas en Canadá dan cuenta que el extracto alcohólico de las hojas de achiote han evidenciado *in vitro*, efectos inhibitorios sobre el crecimiento de cultivos de bacterias Gram (+) tales como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus faecalis*. En cuanto a cultivos Gram (-) como es el caso de *Escherichia coli*, los resultados fueron algo menores, del mismo modo que frente a los hongos *Candida utilis* y *Aspergillus niger* (Irobi O. et al., 1996). Sin embargo estudios previos realizados con extractos etanólicos del fruto y las hojas habían demostrado actividad antibacteriana *in vitro* sobre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (George M., 1949) y sobre *Salmonella typhi* (Cáceres A., 1989). Un reciente estudio *in vitro* da cuenta que extractos etanólicos elaborados a partir de hojas y semillas de achiote resultaron efectivas frente a *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Candida albicans*. En todos los casos la actividad fue algo menor a la evidenciada por *gentamicina*, salvo el caso de *Candida albicans* que fue testada frente a *nistatina*, dando halos inhibitorios bastante aproximados (Fleischer T. et al., 2003). Finalmente, sobre un total de 178 especies empleadas por la etnia Tacana (Bolivia) testadas, sólo cinco extractos (entre ellos el de *Bixa orellana*) demostraron una fuerte actividad antimalárica *in vitro* en el test de inhibición de la polimerización hemática en dosis de 2,5 mg/ml (Baelmans R. et al., 2000).

Actividad Hipoglucemiante

El extracto acuoso y clorofórmico de la semilla introducido por intubación gástrica en perros anestesiados demostró acción hipoglucemiante significativa, no insulino-dependiente (Morrison E., 1985), lo mismo que las raíces en forma de decocción (Saravia Gómez A. et al., 1995; Girón L. & Cáceres A., 1995). Paradójicamente, el extracto alcohólico ha provocado hiperglucemia en perros anestesiados, lo cual

se debería a la presencia del *metil-éster trans-bixina*. El examen de los tejidos reveló daño mitocondrial y en el sistema retículo endotelial de hígado y páncreas (Morrison E., 1985; Morrison E. et al., 1991).

Otros

La concentración de provitamina A o carotenos presentes en las semillas le otorgan actividad antioxidante beneficiosa contra la acción deletérea proporcionada por los radicales libres y los de la luz solar (Rizzini & Mors, 1976). El extracto acuoso de las raíces demostró efecto relajante en ileon aislado de cobayo (en dosis de 1 mg/kg) y actividad antisecretora gástrica en ratas (en dosis de 400 mg/kg), mientras que el extracto hidroalcohólico ha demostrado inhibir la enzima prostaglandina sintetasa en concentraciones de 750 µg/ml (Tseng et al., 1992).

El mismo extracto acuoso administrado a ratas en dosis de 50 mg/kg ha determinado hipotensión arterial, y en dosis de 21 mg/kg sedación leve (Cáceres A., 1990). La decocción de semillas y hojas, en dosis de 320 mg/ml no presentó actividad cardiotónica en tejido cardíaco de cobayo (Carbajal D. et al., 1991). Tanto el extracto acuoso como el etanólico inhiben la proliferación de células de linfoma Molt4 (Weniger B. et al., 1993).

El extracto acuoso de la semilla administrado por vía intraperitoneal en ratas provocó una disminución de la actividad motora y una elevación de la diuresis, sin señales de toxicidad. Asimismo, la decocción de las hojas indujo la contracción del útero aislado de la rata, mientras que por otro lado, la infusión no ha demostrado en ratas actividad antiinflamatoria en modelos experimentales de edema plantar inducidos por carragenina (Lagos S., 1995). En cambio, en ese mismo modelo inflamatorio la asociación (2:1) del extracto acuoso atomizado de las hojas de *Bixa orellana* y corteza de *Uncaria tomentosa*, demostró efectos antiinflamatorios estadísticamente significativos por vía peroral y cicatrizantes por vía tópica (Arroyo J. & Li E., 1999). Finalmente la administración intradérmica a ratas de un extracto de *Bixa orellana* evidenció un 100% de capacidad neutralizadora de hemorragias provocadas por mordedura de *Bothrops atrox venom* (Otero R. et al., 2000).



EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No observados a dosis usuales, en cambio dosis muy elevadas pueden tener un efecto purgante y hepatotóxico. Sólo ha sido reportado un caso de anafilaxia debido a la ingesta de leche y cereales que contenían colorantes de *Bixa orellana*, manifestándose el cuadro a través de urticaria,

angioedema y severa hipotensión arterial (Nish W. et al., 1991). En perros se detectó toxicidad hepática y pancreática, con la administración de la semilla a dosis muy altas, con aumento de la insulinemia. Dicha toxicidad disminuyó tras la administración de riboflavina (Morrison E. et al., 1987). De acuerdo con los trabajos del grupo científico TRAMIL realizados en la flora caribeña, se determinó que la administración de la infusión de las hojas en dosis de 5 g/kg en ratas no ha resultado tóxica. De igual modo ocurre con la ingesta de las semillas (Serrano M. & Sandberg F., 1988) y el agregado de 250 g/ml de bixina en cultivos de fibroblastos humanos (Weniger B. et al., 1992).

La DL50 de la administración de la semilla por vía intraperitoneal en ratones, es de 700 mg/kg y por vía oral de 1.092 (+/- 200) mg/kg (García D., 1995). La determinación de la DL50 de la combinación (2:1) del extracto acuoso de hojas de *Bixa orellana* y corteza de *Uncaria tomentosa* demostró muy baja toxicidad, del orden de 28.000:14.000 mg/kg. La administración subcrónica de dicha combinación no provocó alteraciones en los parámetros de proteínas totales, albúmina, globulinas y transaminasas (Arroyo J. & Li E., 1999).

CONTRAINDICACIONES

El consumo de las semillas o la raíz puede resultar abortivo (Morton J., 1980).

STATUS LEGAL

Aprobado como colorante para alimentos se encuentra en la mayoría de los Códex Alimentarios. Inscrito en la Farmacopea Asiática (1977) y recomendado por la Farmacopea Caribeña (Germosén Robineau L. (1997). Figura en clase 1 (hierbas seguras en uso apropiado) por la American Herbal Products Association of USA (McGuffin M. et al., 1997). La F.D.A. (Food & Drug Administration) norteamericana acepta el extracto preparado de las semillas de *Bixa orellana* como aditivo alimentario. De igual modo los Códigos Alimentarios Argentino y Brasileño lo incluyen también, siendo conocido como naranja natural n°4 (CI 75120). En Europa tanto la *bixina* como la *norbixina*, lipo e hidrosoluble respectivamente, están registradas como colorante alimentario autorizado por la Unión Europea (E160b).

USOS ETNOMEDICINALES

El achiote es una de las especies vegetales con mayor acreditación de espectro terapéutico popular, fama que le llega de más de cuatro siglos de uso por las comunidades indígenas sudamericanas. Respecto al uso de la semilla se le atribuyen propiedades astringentes, febrífugas, antidisentéricas, diuréticas y afrodisíacas. En forma de infusión o jarabe son usadas con fines expectorantes en casos de bronquitis (Brasil), mientras que la pulpa aplicada directamente en heridas de piel y quemaduras, evitaría la formación de ampollas (Cuba y Guatemala).

Según refiere Piso, desde el siglo XVII en casos de envenenamiento por el ácido prúsico contenido en la mandioca o yuca agria (*Manihot esculenta*), los indígenas utilizaban las semillas como antídoto (tener en cuenta que los tubérculos de la yuca para que sean comestibles deben coccionarse a efectos de eliminar los heterósidos cianogénicos que contiene). Asimismo en la epidemia de viruela acaecida en Guatemala entre 1908 y 1910, algunos autores mencionaron la gran utilidad dispensada por estas semillas para evitar las huellas que dejaba en la piel esta enfermedad. El achiote además, se considera una de las plantas incorporadas a los rituales afro-brasileños característicos del norte de ese país.

Hieronymus, en el año 1882, hacía referencia al efecto

laxante de la masa pulposa que envuelve la semilla, con una efectividad similar al ruibarbo. En Colombia, se prepara la decocción de las semillas o de la parte interna del fruto en leche y se practican gargarismos en casos de amigdalitis. El beber esta infusión le otorgaría propiedades afrodisíacas y digestivas. Con ellas también pincelan las ampollas formadas por el herpes zoster y eczemas de la piel.

Es común en Centroamérica hacer un extracto con las semillas y aplicar el polvo resultante sólo o junto a infusión de manzanilla en procesos inflamatorios locales. Para hacer el extracto se colocan las semillas en un recipiente con agua y se deja reposar toda la noche. Al día siguiente se refriegan las semillas contra el fondo para que se vaya desprendiendo el colorante, dejándolo luego precipitar. A continuación se tira el agua y se extrae la masa rojiza para dejarla secar al sol. En algunas regiones del Caribe se emplean las semillas en suspensión oleosa para tratar la diabetes.

Las hojas se emplean en forma de cataplasma para aliviar cefaleas. La decocción de las mismas se emplea en forma de gargarismos en afecciones de garganta (Bolivia), contra enfermedades hepáticas (Colombia), diurético, enfermedades cardíacas, afrodisíaco y expectorante (Brasil) y para combatir diarreas, fiebres, sarampión y disenterías (Honduras). El jugo obtenido de las hojas machacadas se utiliza como antiemético y antidiarreico (Guatemala).

La raíz en decocción era usada antiguamente como digestivo. Actualmente como antiasmático (Cuba), diurético y antiinflamatorio (Guatemala). La corteza machacada y macerada en agua es utilizada en casos de ictericia, disentería y como desintoxicante. La infusión de la misma como antidiarreica y calmante en hemorroides (Argentina). Del tronco se obtiene una sustancia gomosa semejante a la goma arábiga utilizada en la elaboración de soluciones emolientes.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 10-15 g de raíz o semillas en 1 litro de agua (tomar 1-3 tazas al día). Si se emplea la infusión es al 2%.

Polvo: Hasta 1 g de raíz o semillas al día.

Uso externo: Las experiencias farmacotécnicas clínicas recomiendan la dilución 1: 4 (10 g de polvo de semillas para 40 ml de aceite) como dosis de preparación adecuada. También puede aplicarse la infusión en aplicación tópica. En fitocosmética se emplea el extracto oleoso al 2 - 6% como agente protector solar o bronceador. También se han confeccionado cápsulas elaboradas con polvo de urucum sólo o en combinación con betacaroteno o extractos de zanahoria, para otorgar un color bronceado a la piel sin demasiada exposición solar. Los resultados son menores y más lentos que los obtenidos por cataxantina, aunque menos peligrosos y sin tinción de las palmas de las manos.

USOS ALIMENTICIOS

Es común encontrar referencias sobre su uso popular como condimento, saborizante y colorante de las comidas. La bixina (insoluble en agua y soluble en grasas) es la sustancia empleada como colorante de alimentos, siendo inocua para la salud. Se la usa para dar coloración más marcada a quesos, mantecas, margarinas, grasas, aceites, huevos, fideos, cereales, salchichas, bebidas enlatadas, helados, caramelos, chocolates, carnes y como sustituto del azafrán en comidas caseras. En Inglaterra, por ejemplo, la bixina le da tinte o coloración a un queso llamado "Red Leicester". En la industria alimenticia el achiote puede prepararse de tres formas diferentes.

a) El achiote liposoluble es un extracto en suspensión aceitosa, preparado a partir del pericarpio de las semillas, con aceite vegetal comestible. Es utilizado en los pro-

ductos alimentarios grasos (materias grasas en general, como la manteca) y en la industria cosmética para la preparación de filtros solares.

- b) El achiote hidrosoluble es preparado mediante extracción con hidróxido de sodio o potasio, a partir del pericarpio de las semillas, o también por hidrólisis. Se obtiene así un colorante de suma importancia para la industria láctea (quesos, yogures, etc).
- c) El extracto en polvo de achiote se obtiene a partir del pericarpio de las semillas por extracción con una solución hidroalcohólica alcalina (amoniacal). Se emplea en la industria alimentaria ya que puede ser utilizado en sustancias alimentarias lipo o hidrosolubles. Las emulsiones tipo aceite en agua (o/w) se emplean para colorear helados y cereales.

CURIOSIDADES

El achiote era utilizado por los indígenas para untarse el cuerpo con motivo de fiestas, protección solar, protección contra insectos o ceremonialmente. En tal sentido, elaboraban pomadas para friccionar el cuerpo a partir de grasas animales (yacaré, iguana, capibara, aceites de pescado) o vegetales como el *aceite de palma* (*Jessinia polycarpa*). Éstas se mezclaban en caliente junto a los colorantes obtenidos de las semillas del achiote y a la masa resultante le terminaban de dar consistencia agregándole en frío grasas de mayor densidad o resinas como la de *icica* (*Protium heptaphyllum*). El achiote demostró ser una excelente sustancia tintórea, sobretudo en España y Francia, cuya industria textil comenzó a aventajar a las italianas de Génova, Florencia y Venecia. Esto motivó intereses económicos que derivaron, durante un tiempo, en la prohibición de importar productos tintóreos americanos. Sin embargo, tras una astuta maniobra del ministro de la corte francesa de Luis XIV, Baptiste Colbert, permitió levantar la prohibición tanto para el achiote, como para el palo campeche y el palo Brasil, los cuales fueron considerados como "imprescindibles" para ciertos tejidos como la lana, la cera o el algodón. Todo este auge del achiote como producto tintóreo textil acabó en 1856, año en que el químico inglés William H. Perkin crea el primer tinte artificial, denominado malveína, originando así el sistemático reemplazo de los productos naturales por los artificiales.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Carballo A.: *Plantas Medicinales del Escambray cubano. Apuntes científicos*. TRAMIL VII, Isla San Andrés, Colombia. Enda-Caribe. (1994).
- Carvalho P.: *Annatto: technological advances and perspectives*. *Arch. Latinoam. Nutr.* 49 (3 Suppl. 1): 71S-73S (1999).
- Castro E.: *Los aceites en cosmética*. *Fitociencia*. 2 (2): 14-16 (1999).
- Di Stasi L., Hiruma C., Guimarães E. y Santos C.: *Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon*. *Fitoterapia*. 65 (6): 232-40. (1994).
- Duke J. and Astobley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. CRS Press. pp.389 (1986).
- Evans W.: *Annatto: a natural choice*. *Biologist*. 47 (4): 181-84 (2000).
- Fleischer T.; Ameade E.; Mensab M. and Sawyer I.: *Antimicrobial activity of the leaves and seeds of Bixa orellana*. *Fitoterapia*. 74 (1-2): 136-8 (2003).
- Fleurentin J.: *Plantas Medicinales en Guadalupe*. *Medic. Holística*. 40: 181. Madrid. (1995).
- Fox B. y Cameron A.: *Ciencia de los alimentos, nutrición y Salud*. Limusa Noriega Editores. (1992).
- Bressani R.; Porta España de Barneón F.; Brabam J.; Elias L. and Gómez Brenes R.: *Chemical composition, amino acid content and nutritive value of the protein of the annatto seed (Bixa orellana)*. *Arch. Latinoam. Nutr.* 33 (2): 356-76 (1983).
- Cáceres A.; Cano O.; Samayoa B. and Aguilar L.: *Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. I. Screening of 84 plants against enterobacteria*. *J. Ethnopharmacol.* 30: 55-73 (1990).
- Cáceres A. et al.: *Memorias*. CYTED, pp. 212 (1994).
- Cáceres A.; Menéndez H.; Méndez E.; Cobobón E. et al.: *Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases*. *J. Ethnopharmacol.* 48: 85-88 (1995).
- Carbajal D.; Casaco A.; Arruazabalala L.; González R. and Fuentes V.: *Pharmacological screening of plant decoctions commonly used in Cuban folk medicine*. *J. Ethnopharmacol.* 33: 21-4 (1991).

- Freixa B.; Vila R.; Bighelli A.; Castola V.; Iglesias J.; Ghia F.; Casanova J. and Cañigüeral S.: *Alphitolic acid: an unusual triterpenoid from leaves of Bixa orellana and evaluation of its antifungal activity*. 50^a. Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Poster. B-198. September 8-12 (2002).

- García D. y Sáenz T.: *Toxicidad aguda de algunas plantas* TRAMIL. Universidad de Sevilla. (1995).

- George M. y Pandalai K.: *Investigation of plants antibiotics*. Indian J. Medicine Res. N° 37 (1949).

- Germosén Robineau L. (Ed): *Farmacopea Caribeña*. Edic. TRAMIL. Santo Domingo. (1997).

- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Grupo TRAMIL. Colombia. (1995).

- Hieronymus J.: *Boletín de la Academia Nacional de Ciencias de Córdoba*, 4 (III y IV). (1882).

- Irobi O.; Moo Young M. and Anderson W.: *Antimicrobial activity of annatto extract*. Intern. J. Pharmacogn. 34 (2): 87-90 (1996).

- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients*. 2^a Ed. J. Wiley & Sons (Ed). U.S.A. (1996).

- Marzocca, A.: *Index de plantas colorantes, tintóreas y curtientes*. Serie de la Academia Nacional Agronomía y Veterinaria. N° 9. (1993).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).

- Mercadante A.: *Isolation of methyl 9'-apo-6'-licopenoate from Bixa orellana*. Phytochemistry 41 (4): 1201-1203. (1996).

- Morrison E. y West M.: *The effect of B. orellana on blood sugar levels in the anesthetized dog*. West Indian Med. J 34 (1): 38-42 (1985).

- Morrison E.; Thompson H.; Pascoe K.; West M. and Fletcher C.: *Extraction of an hyperglycaemic principle from the annatto (Bixa orellana), a medicinal plant in the West Indies*. Trop. Geogr. Med. 43 (1-2): 184-88 (1991).

- Morton J.: *Atlas of Medicinal Plants of Middle America*: Charles C. Thomas. Springfield. (1981).

- Nish W.; Whisman B.; Goetz D. and Ramirez D.: *Anaphylaxis to annatto dye: a case report*. Ann. Allergy, 66 (2): 129-31 (1991).

- Otero R.; Nuñez V.; Barona J.; Fonnegra R.; Jiménez S.; Osorio R.; Saldarriaga M. and Díaz A.: *Snakebites and ethnobotany in the northwest region of Colombia*. Part III. Neutralization of the haemorrhagic effect of *Bothrops atrox* venom. J. Ethnopharmacol. 73 (1-2): 233-41 (2000).

- Parodi L.: *La Agricultura Aborigen Argentina*. EUDEBA. (1966).

- Rizzini C. and Mors W.: *Botánica Económica Brasileña*. San Pablo, EPU/EDUSP. (1976).

- Saravia Gómez, A.: *Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala*. Trabajo presentado en el Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).

- Scotter M.; Wilson L.; Appleton G. and Castle L.: *Analysis of annatto (Bixa orellana) food coloring formulations*. II. J. Agric. Food Chem. 48 (2): 484-88 (2000).

- Soukup J.: *Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana y catálogo de los géneros*. Editor Salesiana, Lima. (1990).

- Tseng C.; Iwakami S.; Mikajiri A.; Shibuya M.; Hanaoka F. et al.: *Inhibition of in vitro prostaglandin and leukotriene biosynthesis by cinnamoyl -b-phenethylamine and N-acetyldopamine derivatives*. Chem. Pharm. Bull. 40 (2): 396-400 (1992).

- Wurts M. and Torreblanca R.: *Analysis of the seed Bixa orellana and the waste generated in the extraction of its pigments*. Arch. Latinoam. Nutr. 33 (3): 606-19 (1983).

ACIANO



NOMBRE CIENTÍFICO

Centaurea cyanus L. Sinonimias: *C. cyanocephala* Velen.; *C. pulchra* DC.; *C. segetalis* Salisb.; *C. umbrosa* Huet & Reut.; *Cyanus segetum* Hill.

NOMBRES POPULARES

Español: aciano, azulejo, anciano, ojeras, liebrequilla, botoncillo, aldiza.

Portugués: fidalguinhos.

Inglés: cornflower, blue bottle.

Otros: centaurée bleuet (Francés), fiordaliso (Italiano), Kornblume (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Planta herbácea, anual, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), de tallo delgado y flexible, que alcanza a medir unos 30 - 90 cm de altura. Las hojas, de color verde grisáceas, son estrechas y lanceoladas, dispuestas a lo largo de los tallos y ligeramente puntiagudas, pudiendo medir entre 8 y 15 cm. de largo. Las flores, de un color azul intenso en la mayoría de las veces, se disponen en forma de cabezuelas de pétalos recortados. Los capítulos, de 2,5 a 3 cm. de diámetro son de color verde vivo. La época de floración es en primavera.

HÁBITAT

El aciano es originario de Europa meridional y oriental. Crece en terrenos baldíos, terraplenes, a los costados de

carreteras, etc, presentando la característica de ser invasor de sembrados, siendo considerado como "mala hierba" en algunos sitios, en especial en cultivos de maíz.

PARTES UTILIZADAS

Flores y en menor medida las hojas. Las flores deben ser recolectadas a fines de la primavera y en la época de verano. Se tratará de utilizar aquellas en que resalte el color azul de las mismas (sobretudo las exteriores).

HISTORIA

Desde muy antiguo se conocen sus virtudes descongestivas oftálmicas, de ahí su nombre popular de ojeras ó quiebra anteojos (casse lunette) como le llamaban los franceses. El nombre *Centaurea* proviene de «Quirón», un centauro mitológico que era famoso por su conocimiento de las hierbas, revelando las virtudes de esta especie. Según N. Culpeper, el aciano junto al llantén, la cola de caballo y la consuelda son los remedios más eficaces para tratar picaduras de alacrán. La tradición afirma que el aciano es más eficaz en ojos azules que en ojos castaños. En la década del '20 los acianos eran malezas comunes en los campos de maíz, pero fueron reducidos por los sistemas de cultivo modernos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Principio amargo: centaurina ó cnicina y cichoriína.

Pigmentos antociánicos: cianina (presente en las flores en una proporción del 0,7%) y cianocentaurina.

Otros: sales potásicas, políinos, materias minerales (10%), cianidina (glucósido), polisacáridos (compuestos principalmente por ácido galacturónico, arabinosa, glucosa, rhamnosa y galactosa), taninos, flavonoides, mucílago, cera, pelargonina (3,75%, alcaloides indólicos (en las semillas): moschamina, *cis*-moschamina, centciamina y *cis*-centciamina).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La *centaurina* y la *cichoriína*, al ser el principios amargos, le confieren propiedades eupépticas y aperitivas. Su presencia ya fue señalada por Dulong en 1830, y aparentemente sería responsable de la actividad antipirética. Los flavonoides y las sales potásicas son responsables del efecto diurético. El mucílago sería beneficioso en los casos de catarro bronquial. Los políinos tendrían actividad antibiótica, antiinflamatoria, febrífuga y astringente suave. Además le confieren

junto a la centaurina y cichoriína, el carácter amargo-eupéptico cuando se emplea por vía interna (Arteche García A. et al., 1998).

La cianina tendría efecto de tipo vitamina P, es decir, favorecedor de la microcirculación en extremidades y en la retina, mejorando así la agudeza visual. Con este fin se suelen preparar colirios asociados al llantén, manzanilla, hamamelis o meliloto, isotoniizando la solución al 9‰ de cloruro sódico, es decir, 9 g de ClNa por litro (Arteche García A. et al., 1998). En lo que respecta a los polisacáridos presentes en las cabezuelas florales, los mismos han evidenciado propiedades antiinflamatorias en modelos animales de inflamación y edema (inhibición de carragenina, zimósán o aceite de crotón) observándose además una acción de interferencia con el sistema del complemento (Garbacki N. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis recomendadas no se han documentado (McGuffin M. et al., 1997; Gruenwald J., 1998).

CONTRAINDICACIONES

En virtud de la ausencia de ensayos que confirmen su inocuidad en período gestacional y en lactancia, se recomienda no suministrar infusiones y extractos por vía interna, hasta tanto obtener datos de inocuidad.

STATUS LEGAL

El aciano se encuentra dentro del listado de hierbas no aprobadas para uso humano por la Comisión "E" de Monografías de Alemania en virtud de no haberse documentado fehacientemente sus supuestas virtudes terapéuticas. En cambio, esa comisión no objeta su empleo como agente

colorante de infusiones o tisanas (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión se utiliza fundamentalmente como eupéptico, antibronquítico, antiinflamatorio y diurético. Menos frecuentemente en dismenorreas, gripe y como expectorante. En uso externo, siguiendo la tradición popular, se aplica la infusión en forma de colirio o compresas en casos de blefaritis, conjuntivitis, úlceras de córnea, etc. También en candidiasis vaginal.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Se prepara con una cucharada de postre por taza a tomar, se infunde unos 10 minutos, se cuele y se toman tres tazas diarias. Al 1% en forma de colirios o compresas oculares. En este caso puede asociarse con manzanilla e isotoniizar con 9 g de cloruro sódico por litro.

Decocción: 15-25 g/litro. Administrar 3 tazas diarias.

OTROS USOS

Los flósculos pueden secarse para ser usados en popurrís, o ser consumidos frescos en ensaladas. También se añaden extractos de aciano a enjuagues y champús capilares. Úsase como colorante en la preparación de tisanas.

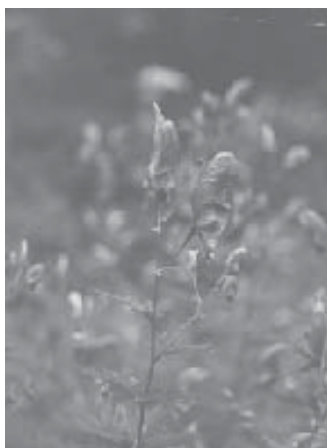
CURIOSIDADES

El crecimiento del aciano en campos de cereales en Europa, hace que deba competir con éstos en la obtención de agua, nutrientes, aire y luz, lo cual sumado a la acción deletérea de herbicidas, pone en peligro de extinción a esta especie. Por otro lado, la raíz de aciano segrega una sustancia que favorece el desarrollo del lino.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. S. A. (1998).
- Arteche A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Edic. 3a. Ed., España (1998).
- Blumenthal M. (Ed) et al.: *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council. USA. (1998)*.
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Font Quer, Pio: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S.A. 7a. edición. (1981).
- Garbacki N.; Gloaguen V.; Damas J.; Boddart P.; Tits M. and Angenot L.: *Anti-inflammatory and immunological effects of Centaurea cyanus flower-heads*. J. Ethnopharmacol. 68 (1-3): 235-41 (1999).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED, Colombia (2000).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Peris J.; Stübting G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. M.I.C.O.F. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- Sarker S, Laird A, Nahar L, Kumarsamy Y, Jaspars M.: *Indole alkaloids from the seeds of Centaurea cyanus (Asteraceae)*. *Phytochemistry* 57 (8):1273-6 (2001).
- Schauenberg P. y Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega. 4a. Edición. (1980).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. Barcelona. (1981).

ACÓNITO



NOMBRE CIENTÍFICO

Aconitum napellus L.

Sinonimia: *Aconitum vulgare* DC.

NOMBRES POPULARES

Español: acónito, napelo, anapelo, matalobos, capuchón de monje, vedegambre azul.

Portugués: acónito, napello, carruagem-de-Vênus.

Inglés: aconite, monkshood

Otros: aconit napel (Francés), Eisenhut, Sturmhut (Alemán), aconito, risigallo (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta arbustiva perenne, perteneciente a la familia de las Ranunculáceas, que puede llegar a medir hasta el metro y medio de altura (normalmente 1 metro), siendo su tallo erguido y poco ramificado. Las hojas, digitadas, se hallan recortadas en 5-7 segmentos, siendo de color verde oscuro. Sus flores azul violáceas son ligeramente pedunculadas y resaltan por su aspecto llamativo. El fruto está representado por tres a cinco cápsulas ovales (folículos), en tanto la raíz, donde se encuentran los principios activos altamente tóxicos, es tuberificada y de color negruzco, estando dividida en un gran número de raicillas. La época de floración ocurre a fines de primavera y durante todo el verano.

HÁBITAT

El acónito es una especie europea originaria de los Alpes, Vosgos, Apeninos y Pirineos, encontrándose además distribuido en Asia, América y Europa, en zonas montañosas hasta los 2.000 metros de altura. Su hábitat lo constituyen los lugares umbríos, pastizales, costados de arroyos, alrededores de establos, preferentemente en suelos nitrificados. Se lo utiliza también como planta de jardín decorativa.

PARTE UTILIZADA

La materia médica está constituida por la raíz, la cual presenta olor débil y sabor acre (inicialmente dulce), dando un característico hormigueo y sensación de acorchamiento en la lengua. De acuerdo con la Farmacopea Brasileira, el acónito debe contener un mínimo de 0,5% de alcaloides solubles en éter. Cabe señalar que se trata de una planta sumamente tóxica por lo que su utilidad medicinal es muy limitada. Sólo algunos ejemplares no resultan tóxicos debido a singularidades del clima (Groenlandia y Laponia). Al respecto, los lapones suelen comer fritos los brotes del acónito.

Únicamente son empleadas la raíz seca (recolectada en otoño) y en escasísimas oportunidades las hojas (la toxicidad de las hojas aumenta antes de la floración). Se recomienda la utilización de guantes durante la cosecha, habida cuenta que el manipuleo de la planta puede acarrear urticación en la piel. En caso de emplearse las hojas, se tomará la precaución de que sean frescas, ya que el secado inactiva el poder de sus principios activos.

HISTORIA

Se cree que en China ya se conocía esta hierba desde hace más de dos mil años, utilizándola como veneno para sus lanzas. Posiblemente la palabra acónito provenga del vocablo latino *akontion* que significa "dardo", en clara alusión a ese uso en la antigüedad. Para otros deriva del griego *acoim* = *guijarro*, una especie de canto rodado que abunda en terrenos donde crece la planta. Según Teofrasto, es el nombre de una ciudad antigua correspondiente a Bitinia. El término *napellus* significa "nabo pequeño" e indicaría la forma que presenta su raíz tuberosa. La designación de «capuchón de monge» o «monkshood» (inglés) se refiere al parecido de los capullos florales con la capucha que usaban los monges benedictinos.

En tanto la denominación alemana Eisenhut o Sturmhut significa «sombbrero» o «yelmo». El término «matalobos» hace referencia a la costumbre de algunos lobos de comer raíces de plantas durante el invierno para asegurar su supervivencia, en cuyo caso más de una vez como equivocadamente estas raíces lo cual produce la muerte de los animales. Según la mitología griega, el veneno del acónito fue formado por la espuma que caía de la boca de Cerebus, el perro de tres cabezas. Era considerado el veneno sagrado de Hécate, diosa de la brujería. Para lo pueblos germánicos, era el «sombbrero de Thor». En Europa fue muy utilizada la decocción de la raíz del acónito como

medida de ajusticiamiento de delincuentes. En la isla griega de Ceos se administraba para permitir morir de una vez a quienes estaban muy enfermos o desahuciados. Recién al final del siglo XVIII entra en las Materias Médicas de Europa, y su principio activo más importante (*aconitina*) es aislado en 1860 en su forma amorfa por Hottot, en tanto Duquesnel logra aislar la forma cristalizada o pura recién en 1872.

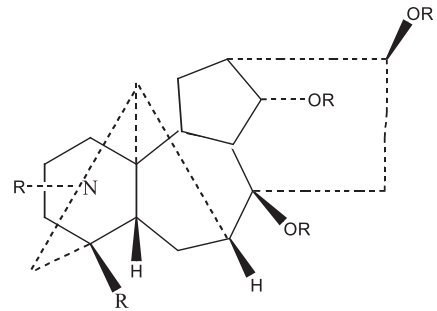
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides (0,5-1,5%): aconitina (30%), isoaconitina, mesaconitina, neopelina, napelina, napelonina, neolina, jesaco-

nitina, hipaconitina, cardiopetamina, licaconitina, sembusinas, etc. Los alcaloides aparecen en la planta como alcalinas libres o formando ésteres con ácido acético o ácidos aromáticos (benzoico, anísico, verátrico, antranílico). Dichos ésteres resultan más tóxicos que las alcalinas libres. La aconitina (acetilbenzoilaconina) se encuentra en todas las partes de la planta, siendo la raíz el sector de máxima concentración.

Ácidos orgánicos: ácido acónito, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, etc.

Otros: ubiquinonas, colina, resina, almidón (raíz), materias minerales (3-5%) y vestigios de efedrina.



aconitina (esqueleto base)

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El acónito es una especie de aplicación medicinal altamente restringida habida cuenta de su contenido en alcaloides tóxicos. Otro factor limitante es la gran variabilidad que presentan estos alcaloides en muestras de plantas de una misma región, pudiéndose observar variaciones de hasta 20 veces mayor concentración de alcaloides en unos ejemplares respecto de otros. Los usos tópicos, en cambio, han incrementado considerablemente la atención médica.

Actividad analgésica

El alcaloide *aconitina* le confiere a esta especie propiedades analgésicas, siendo utilizado en China una tintura elaborada a partir de diferentes especies de acónito como anestésico en casos de odontalgias. Su acción se centra en las terminales nerviosas nociceptivas incrementando la permeabilidad de las membranas a los iones sodio, retrasando la repolarización. Si bien inicialmente produce un efecto estimulante, a posteriori causa parálisis de las terminales nerviosas motoras y sensitivas y en S.N.C. Esto puede verificarse cuando la aconitina se aplica externamente (neuralgias intercostales y del trigémino), dando inicialmente sensación de quemazón y ardor para luego sobrevenir la anestesia (Oyama T. et al., 1994).

La *mesaconitina* ha demostrado en animales poseer un efecto analgésico superior a la morfina. En cambio, la raíz total procesada resultó tener una actividad nociceptiva inferior a antiinflamatorios usuales tales como el diclofenac, indometacina y aminopirina (Isono T. et al., 1994). Respecto a este punto, la acción más marcada sería patrimonio de *Aconitum chinensis* Sieb., debido a los monoglicéridos aislados de la raíz, y *Aconitum pseudogeniculatum* Wang, debido principalmente al alcaloide *yunaconitina*. (Handa S. et al. 1992).

Actividad Inmunológica

Las ubiquinonas de *Aconitum napellus* tendrían un efecto favorecedor de la fagocitosis celular (Wagner y Proksch, 1985; Zhang L. et al., 1994) lo cual abre las puertas para un futuro estudio inmunomodulador. En ese sentido, se han realizado algunos ensayos preliminares con *Aconitum heterophyllum* que demostraron un incremento en la actividad fa-

gocitaria e inhibición en la fabricación de anticuerpos (Atal C. et al., 1986; Melchart D. et al., 1995).

Otras

En ensayos de laboratorio, los extractos acuosos y metanólicos de las raíces de *Aconitum carmichaeli* (una variedad asiática muy emparentada) han demostrado reducir *in vitro* la glucosa en sangre de ratas aloxanzadas, efecto este relacionado con la actividad de cuatro glicanos denominados A, B, C y D (Handa S. et al., 1989). Sin embargo su toxicidad en humanos desaconseja su empleo (ver Efectos Tóxicos). No obstante existen referencias acerca del empleo popular en China de la corteza subterránea, como tónico cardíaco, laxante suave, anestésico local, antirreumático, estomáquico y antiinflamatorio (Chin W. & Keng H., 1990).

El conjunto de alcaloides presentes en *Aconitum napellus* proporciona, a bajas dosis en animales de laboratorio, un efecto antipirético, antitusivo, levemente hipotensor y ligeramente bradicardizante (Ikram M. et al., 1991; Kimura I. et al., 1994). La *aconitina* en altas dosis genera un efecto incrementador de la fuerza de contractilidad cardíaca en animales de laboratorio (inotropismo positivo), seguido de taquicardia, arritmia y paro cardíaco, todo lo cual constituye una cualidad común a todas las especies de acónito (Kumar S., Prabhakar Y., 1990). Debido a la capacidad de la *aconitina* de generar o disparar arritmias cardíacas, se la emplea en farmacología experimental (Gruenwald J., 1998; Imazio M. et al., 2000).

En otro orden de cosas el *Aconitum napellus* forma parte de un preparado realizado con extractos de 20 plantas (conocido como Padma 28 ®) el cual ha sido ensayado con éxito en humanos como antioxidante, hipolipemiente e inhibidor de la agregación plaquetaria (Webb G., 1996).

Dicho preparado fue usado en Suiza durante 15 años en el tratamiento de oclusiones arteriales periféricas y síndrome de claudicación intermitente. En una prueba a doble ciego controlada con placebo, 50 pacientes que habían recibido el producto activo a lo largo de 16 semanas (760 mg. diarios) mostraron descensos importantes en los niveles de colesterol LDL y triglicéridos, así como una mejor resistencia a la marcha prolongada y una significativa reducción en los porcentajes de agregación plaquetaria, respecto a los 50 pacientes del grupo control. Si bien el mecanismo de acción no pudo ser dilucidado, se piensa en un efecto sinérgico entre los 20 componentes del producto, los cuales comparten varios principios activos afines, sin provocar ningún caso de intolerancia o efectos adversos (Smulski H. & Wojcicki J., 1996).

En cuanto a la administración homeopática de *Aconitum napellus* en otitis media en pediatría, se pudo constatar sobre 103 niños evaluados una mejoría sintomática global y menor cantidad de recidivas respecto a otro grupo de niños (28) tratados con los fármacos convencionales basados en antibióticos, secretolíticos y antipiréticos (Frieze K. et al., 1997). Finalmente, se ha podido aislar en plantas del género *Aconitum* un alcaloide diterpenoide conocido como *songorina*, el cual demostró en cerebro de ratas incrementar la transmisión sináptica excitatoria en la región del hipocampo, comportándose como un antagonista no competitivo de los receptores GABA-A (Zhao X. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La *aconitina* es un alcaloide muy tóxico, calculándose entre 1 y 3 mg la dosis mortal en humanos (2-4 g de tubérculo fresco aproximadamente). Inicialmente provoca un cuadro de excitación psicomotriz generalizada, hormigueo o picazón en mejillas y lengua, acompañado de miedo extremo a la muerte como síntoma subjetivo psiquiátrico (muy tenido

en cuenta por la Medicina Homeopática).

El área más comúnmente afectada es la correspondiente a la inervación del nervio trigémino, a la cual bloquea (de ahí su utilidad en forma local en casos de neuralgias de este nervio, con un 70% de efectividad según una experiencia realizada en la década del '40 por J. Fleming y cols), experimentándose la rara sensación que la piel de la cara se encoge alrededor de su boca y que la cabeza se agranda.

La torpeza de los movimientos y la parálisis de los miembros inferiores y superiores (en ese orden) corresponden a la segunda etapa de intoxicación. *A posteriori* sobreviene salivación profusa, hipotermia, convulsiones y trastornos digestivos: náuseas, vómitos y diarreas. Por último, la toxicidad puede alcanzar los centros bulbar y cardiorrespiratorio pudiendo ocasionar la muerte por asfixia en pocas horas (alrededor de dos horas de haber tomado la pócima) o por severas arritmias ventriculares (Villar del Fresno A., 1999; Imazio M. et al., 2000; Elliott S., 2002; Sorensen B., 2003).

Durante los episodios de intoxicación se recurre a vomitivos y a antidotizar al sujeto con *digitalina* o *atropina* para resguardar la función cardíaca. La introducción de taninos o yoduro potásico neutralizan la acción de la *aconitina* en el tubo digestivo. Por último, se recurre a la respiración artificial o masaje cardíaco si hiciera falta.

En China y Taiwán su dosificación está perfectamente regulada por las respectivas farmacopeas, no siendo así en Hong Kong donde se suele prescribir a dosis superiores (Huang K., 1993).. En un informe publicado en la revista "The Lancet" correspondiente a un reporte médico chino sobre casos de envenenamiento yatrogénico ocurridos en Hong Kong, se determinó que las especies *Aconitum kusnezoff* y *Aconitum carmichaeli* (éste último conocido como "fu-zi" ó "bushi") eran responsables de un importante número de intoxicaciones en pacientes que las habían consumido en comercios con fines antiartrósicos. El informe termina señalando que de las 7.000 especies de plantas medicinales utilizadas en China, 150 son las más comúnmente empleadas, y de ellas, 10 son tóxicas (entre ellas estas dos variedades de acónito).(Chan T. et al., 1993). Por tal motivo, se deberá abstener de utilizar ciertos preparados comerciales que no cuenten con todas las garantías sanitarias para su consumo (But P. et al., 1994).

El consumo accidental en Alemania de la cabezuela floral (capucha) de *Aconitum napellus* en un niño de 20 meses de edad provocó su deceso (Feldkamp A. et al., 1991). En una estadística llevada a cabo entre 1966 y 1994 en un centro de información toxicológico de Suiza, se denunciaron 4 casos de intoxicación con el consumo de *Aconitum napellus*, los cuales provocaron en dos casos taquiarritmias y en los otros dos casos bloqueo aurículo-ventricular de 2 y 3 grado (Jaspersen Schib R. et al., 1996).

Recientemente fue reportado un caso de intoxicación en un matrimonio que consumió un brebaje en base a semillas y raíz de acónito, en la confusión que se trataba de la planta «achicoria de montaña». A nivel cardíaco ambos presentaron taquiarritmias con alargamiento del segmento QRS y parálisis respiratoria que requirió, en el caso del hombre, ventilación asistida (Gaibazzi N. et al., 2002).

Los tubérculos de *A. japonicum* y *A. carmichaeli* cuando son decocionados en agua a 100°C transforman gradualmente los alcaloides tóxicos en benzoilconinas que presentan menor toxicidad (De Smet P., 1997).

Un reciente informe da cuenta que las semillas de *Aconitum napellus* producen en ratas arritmias cardíacas severas, lo cual estaría relacionado con un alto tenor de alcaloides en esta parte de la planta (Imazio M. et al., 2000). Se han señalado cuadros tóxicos en ganado vacuno que ha ingerido plantas de acónito (Fico G. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No administrar extractos de acónito por vía oral bajo ninguna circunstancia sin la debida supervización profesional (Arteche García A., 1998). Las formulaciones homeopáticas no tendrían estas contraindicaciones.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar en forma conjunta con alcohol, hipnosedantes, antidepresivos, antihistamínicos y espasmolíticos (D'Arcy P., 1993).

STATUS LEGAL

El acónito figura en numerosas farmacopeas. Fue registrado en la 5ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina y en la 3ª Edición de la Farmacopea Brasileira. Debido al alto peligro de toxicidad, la venta de estas hierbas están controladas estrictamente por los ministerios de salud de cada país. No obstante la preparación homeopática (mayor a la centesimal 3) es de venta libre y no requiere receta en la mayoría de los países. Actualmente figura en Argentina en el anexo II (Disposición 1637/2001) de especies que no pueden ser registradas como suplemento dietario (ANMAT, 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

No existen referencias de uso oral (salvo en forma homeopática) para cualquiera de las partes que conforman esta especie. La cocción de las raíces y hojas aplicado en forma de fomento o agregado al agua de baño, se recomienda en casos de dolores neurálgicos. Con idéntico fin se puede utilizar la tintura alcohólica de la raíz o la pomada. La tintura se prepara pulverizando en un mortero 500 g de planta entera y sobre el resultante se añade alcohol de 40°. Se deja macerar la mezcla en una vasija por espacio de quince días, luego se filtra y se obtiene así una bebida que se puede guardar y tomar a razón de 2 g. por día.

En casos de odontalgias, se friccionan las encías con unas gotas de la tintura de acónito o introduciendo una mecha de algodón empapada en la misma tintura. En Europa suele prepararse un ungüento o pomada en base a acónito

para el tratamiento de neuralgias trigeminales o cialgias, incluso en fuertes dolores reumáticos. En relación a los síntomas de toxicidad se utilizan diluciones centesimales para uso homeopático, sin ningún tipo de riesgo.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: De las raíces y hojas al 2%o para aplicación externa (fricciones).

Tintura: Debe tener una valoración en alcaloides cercana al 0,05%. Se aplica en forma de fricciones por vía externa.

Extracto fluido: En relación 1:1, para la elaboración de pomadas o cremas analgésicas.

OTROS USOS

Desde hace varios años las especies de *Aconitum sp.* y *Delphinium sp.* se emplean como fuente de productos para control de plagas de insectos, parásitos, gusanos y otros organismos, debido a su contenido en alcaloides diterpénicos.

CURIOSIDADES

Antiguamente en algunos países de Europa, a los condenados a muerte le administraban una copa de acónito o cicuta a la hora de la ejecución. Incluso en la isla griega de Ceos, se obligaba a los ancianos muy débiles a ingerir una pócima de *aconitina* para acabar con sus «penosas vidas».

Aunque el acónito no se considera droga alucinógena, ciertas personas intoxicadas han descrito algunas sensaciones extrañas como la de «poseer plumas en el cuerpo», lo cual era uno de los efectos pretendidos por las «brujas» medievales que empleaban el acónito en sus brebajes, a efectos de obtener sensaciones de «vuelo» similares a los pájaros.

Hasta la década del '40 fue muy empleada la alcoholatura de acónito en farmacia magistral, estando elaborada la misma a partir de las hojas según data del Códex de 1908. Se prescribía a razón de 20-30 gotas al día, alcanzando en casos extremos los 3 g diarios. Su indicación se limitaba al tratamiento inicial de la hipertermia y en asociación con drogas expectorantes en casos de bronquitis, catarros y gripe.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Argentina. (1998).
- Arteche García A. (Ed) y cols.: Fitoterapia: Vademecum de prescripción. Masson Ed., 3a. edición. (1998).
- Atal C. et al. J. Ethnopharmacol. 2: 133-41 (1986).
- Bugatti C.; Colombo M.; Tomé F.: Extraction and purification of lipoalkaloids from *Aconitum napellus* roots and leaves. *Planta Med.* 58 (7): A695 (1992).
- But P.; Tai Y. and Young K.: Three fatal cases of herbal aconite poisoning. *Veter. Human Toxicol.* 36 (3): 212-5. (1994).
- Chan T., Chan J., Tomlinson B.: Chinese Herbal Medicines Revisited. *The Lancet.* 342: 1532-34 (1993).
- Chen Y.; Koelliker S.; Oehme M. and Katz A.: Isolation of diterpenoid alkaloids from herb and flowers of *Aconitum napellus* sp. *vulgare* and electro spray ion trap multiple MS study of these alkaloids. *J. Nat. Prod.* 62 (5): 701-04 (1999).
- Chin W. and Keng H.: Chinese Medicinal Herbs. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- D'Arcy P.: Adverse reactions and interactions with herbal medicines. Part II. *Drug Interactions. Adverse Drug React. Toxicol. Res.* 12 (3): 147-62 (1993).
- De la Fuente G.; Reina M.; Valencia E. and Rodríguez Ojeda A.: The diterpenoid alkaloids from *Aconitum napellus*. *Heterocycles* 27 (5): 1109-1113 (1989).
- De Oliveira F.; Akişue G. y Kubota Akişue M.: *Farmacognosia*. Edit. Eiteneu. Brasil (1998).
- De Smet P.: *An Introduction to Herbal Pharmacovigilance. Adverse Effects of Herbal Drugs*. 3: 1-8 (1997).
- Duke J.: Hierbas con potencial Antisida. *Medicina Holística*. 28: 39-43. (1991).
- Elliott S.: A case of fatal poisoning with the aconite plant: quantitative analysis in biological fluid. *Sci. Justice*. 42 (2): 111-5 (2002).
- Feldkamp A.; Koster B. and Weber H.: Fatal poisoning caused by aconite monk's hood (*Aconitum napellus*). *Monatsschr Kinderweihlkd.* 139 (6): 366-67 (1991).
- Fico G.; Braca A.; Di Tommasi N.; Tome F. and Morelli I.: Diterpenoid alkaloid toxicosis in cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 44 (1): 8-10 (2002).
- Friese K.; Kruse S.; Ludtke R. and Moeller H.: The homeopathic treatment of otitis media in children. *Comparisons with conventional therapy*. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 35 (7): 296-301 (1997).
- Gaibazzi N.; Gelmini G.; Montresor G.; Canel D. et al.: Long QRS tachycardia secondary to *Aconitum napellus* alkaloid ingestion. *Ital. Heart J.* 3 (8): 874-7 (2002).
- Gruenvald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. U.S.A. (1998).
- Gupta M. (Ed) et al.: 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1995).
- Handa S., Chawla A., Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia*. 63 (1):32-36 (1992).
- Huang K.: *The Pharmacology of Chinese Herbs*. Boca Raton. Fl. CRC Press. (1993).
- Imazio M.; Belli R.; Pomari F.; Cecchi E. et al.: Malignant ventricular arrhythmias due to *Aconitum napellus* seeds. *Circulation*. 102 (23): 2907-08 (2000).
- Ikeram M.; Khattak S. and Gilani S.: Antipyretic studies on some indigenous Pakistani medicinal plants. II. *J. Ethnopharmacol.* 19 (2): 185-92 (1987).
- Isono T.; Oyama T. and Asami A.: The analgesic mechanism of processed aconiti tuber: the involvement of descending inhibitory systems. *American J. Chinese Med.* 22 (1): 83-94. (1994).
- Jaspersen Schib R.; Theus L.; Guirguis Oeschger M.; Gossweiler B. and Meier Abt P.: Serious plant poisonings in Switzerland 1966-1994. *Case analysis from the Swiss Toxicology Information Center*. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 126 (25): 1085-98 (1996).
- Kimura I. et al.: Aconitine-induced bradycardia, centrally acting muscarinic effects are inhibited peripherally by bigenamine in conscious mice. *Phytother. Res.* 8 (3): 129-34 (1994).
- Liu H.; Katz A.: Norditerpenoid alkaloids from *Aconitum napellus* spp. *neomontanum*. *Planta Med.* 62 (2): 190-91 (1997).
- Mahajani S.; Joshi R.; Gangar V. and Parikh K.: Some observations on the toxicity and antipyretic activity of crude and processed aconite roots. *Planta Med.* 56: 665 (1990).
- Melchart D. et al. J. *Altern. Compl. Med.* 2: 145-60 (1995).
- Moreau F.: *Alcaloides y Plantas Alcaloides*. Edit. Oikos-Tau S.A. Barcelona. (1973).
- Oyama T.; Isono T.; Suzuki Y. et al.: Antinociceptive effects of aconiti tuber and his alkaloids. *American J. Chinese Med.* 22 (2): 175-182. (1994).
- Prabhakar Y.; Suresh K.: A survey of cardioactive drug formulations from Ayurveda. *Fitoterapia*. 61 (5): 435 (1990).
- Radley R.: *Enciclopedia de las sustancias psicoactivas*. Paidós Divulgación. España. (1999).
- Schauenberg P., Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4a. Edición. Edit. Omega. (1980).
- Smulski H. and Wojcicki J.: Placebo controlled, double blind trial to determine the efficacy of the Tibetan plant preparation Padma 28 for Intermittent Claudication. *Alternative Therapies*. 1 (3): 44-9. (1996).
- Sorensen B.: Poisoning with *Aconitum napellus*. *Ugeskr Laeger.* 165 (20): 2109-10 (2003).
- Sun A.; Chen D. and Bi P.: Determination of the aconitine alkaloids in traditional chinese medicine chuamwu and caowu by HPLC. Se

Pu. 17 (1): 67-9 (1999).

- Villar del Fresno A. (Ed): *Farmacognosia General*. Editorial Síntesis. España. (1999).

- Webb G.: *Antioxidant effect of Tibetan plant*

preparation. Herbalgram. 37:14. (1996).

- Zhang L.; Huang Y.; Wei L. and Xiao P.: *Several compounds from Chinese Traditional and Herbal Medicine as Immunomodulators.*

Phytotherapy Res. 9: 315-22 (1995).

- Zhao X.; Wang Y.; Li Y.; Chen X.; Yang H.; Yue J. and Hu G.: *Songorine, a diterpe-*

noid alkaloid of the genus Aconitum, is a novel

GABA(A) receptor antagonist in rat brain. Neurosci. Lett. 337 (1): 33-6 (2003).

ADELFA



NOMBRE CIENTÍFICO

Nerium oleander L. Sinonimias: *N. odoratum* Lam.; *N. odorum* Sol.; *N. verecundum* Salisb.; *Nerium indicum* Mill.; *Nerium laurifolium* Lamk.

NOMBRES POPULARES

Español: adelfa, laurel rosa, rosa del Perú (Rep. Dominicana), rosa francesa (Cuba), verberia (Venezuela), azuceno de La Habana (Cuba).

Portugués: loendro, nerio, loendreiro, espirradeira.

Inglés: oleander, rose laurel.

Otros: laurier rose (Francés), oleandro, leandro (Italiano), Olean-derblätter, wohlriechender Oleander (Alemán).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Arbusto de aroma agradable e intenso perteneciente a la familia de las Apocináceas que puede medir entre 2 y 5 metros de alto. Sus hojas son lanceoladas, duras, amargas al masticado, con nervaduras numerosas y que nacen enfrentadas unas con otras, o de tres en tres por cada nudo. Sus grandes flores miden unos 5 cm de diámetro aproximadamente, presentando una coloración que varía entre el blanco, el rosa y el rojizo. La floración ocurre en época de verano. El fruto es una doble vaina o folículo coriáceo que forma hermosos ramilletes en el extremo de las ramas.

HÁBITAT

Este arbusto crece a orillas de las corrientes de agua y también en cauces secos o en tierras bajas. Originario de Europa y Sur de Asia, la adelfa es frecuentemente cultivada en parques y jardines en forma ornamental. Se encuentra aclimatada en Indochina, norte de África y regiones subtropicales de América.

PARTE UTILIZADA

Hojas. En menor medida se emplea la corteza, flores y frutos.

HISTORIA

La denominación *Nerium* proviene del griego, *Nereus*, que simbolizaba al dios del Mar y al padre de las Nereidas, en alusión a lo

común de encontrar este arbusto en las zonas aledañas a la costa. En tanto *oleander* indica el parecido de sus hojas con las del olivo. En el libro original de Dioscórides, traducido por Andrés de Laguna, se hace mención a su alta toxicidad de la siguiente manera: «... las cabras y ovejas flacas, embebiendo tan sólo el agua de la infusión, mueren...». De igual modo, el pensador Libanius (314-400 d.C) hacía mención a la muerte de una persona por inhalar durante toda la noche el aroma tóxico de una adelfa puesta en un florero dentro del cuarto de dormir.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos cardiotónicos (0,50-1%): oleandrina, la cual se hidroliza en oleandrosa y oleandrogenina; glucosil-oleandrina, gentiobiosil-oleandrina, estrofantina, neriantina, adinerina, folinerina, odorinas-A-H, nericina, neridigina, nerilatina, 3-HO-cardatetraenólido, etc.

Flavonoides: rutina, nicotiflorina (derivado del kaempferol), etc.

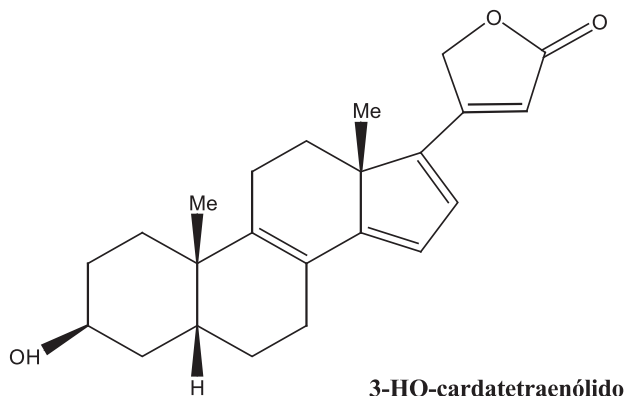
Otros: ácido ursólico, ácido clorogénico, resina, umbeliferona (aceite esencial), heterósidos cianogénicos, polisacáridos (ácido galacturónico, ramnosa, arabinosa y galactosa) y taninos.

Corteza: Contiene los heterósidos cardiotónicos: nerina, rosginina y cortenerina.

Semillas: adigósido (heterósido cardiotónico).

Fruto: esteroides (campesterol, β -sitosterol, α -espinasterol y estigmasterol).

Raíz: proceragenina, neridienona-A, cardenólidos con estructura esteroidal.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento no existen indicaciones de uso medicinal por vía oral para esta especie, salvo indicaciones precisas a nivel cardiovascular. Las aplicaciones tópicas en casos de infecciones dermatológicas como así también algunos ensayos promisorios en el área inmuno-oncológica, abren nuevas perspectivas de empleo para esta especie.

Actividad Cardiovascular

Los heterósidos cardiotónicos le confieren una acción de tipo digital, actuando a través de mecanismos de acción similares a esta planta, de ahí que deban extremarse los recaudos para evitar efectos tóxicos o arrítmicos cuando se consuma accidentalmente. Dentro de la actividad cardiotónica, la adelfa proporcionaría una acción más rápida (aunque de menor intensidad) que la digital, y un efecto cronotrope ne-

gativo menos marcado que *Digitalis purpurea* (Duraffourd C. et al. 1987) lo cual se contrapone con lo señalado en el año 1935 por Flury y Neumann. El *neriósido* (*nerina*) demostró disminuir el ritmo cardíaco y amplificar las contracciones en perros, en tanto *neriantina*, *rosaginina* y *adinerina* carecerían de actividad cardiovascular. Por su parte, la *oleandrina* (glucósido de rápida absorción, pero de eliminación lenta) tiene una acción similar sobre el ritmo cardíaco, aunque de menor intensidad, ejerciendo además un efecto hipertensor (Garnier G. et al., 1961).

Los heterósidos cardiotónicos de adelfa han sido probados con éxito en animales en casos de arritmias que cursan con soplo de la válvula mitral (Hurtado M. & Carballo A., 1990). En un estudio reciente efectuado en Cuba el extracto fluido con menstro hidroalcohólico al 30% en dosis de 0,71 mg/g y 1,30 mg/g ha demostrado efectos cardiotónicos en cobayos de manera significativa ($p < 0,05$) y sin modificación del flujo coronario, pero a dosis mayores (5,13 mg/g) provocó arritmias (Céspedes Valcarcel A. et al., 1999).

Inmunidad - Oncología experimental

El extracto acuoso de adelfa es empleado en Turquía para el tratamiento de algunos tipos de tumores (Özel H., 1988), encontrándose que la fracción polisacárida de dicho extracto (rico en poligalacturoranos) presenta un efecto inmunoestimulante al demostrar, *in vitro*, un incremento significativo de la actividad fagocitaria y un poder necrotizante en células tumorales cultivadas (Carbik I. et al., 1990). Sin embargo, los tests *in vivo* sobre aplicación de estos polisacáridos en modelos de células tumorales no arrojaron resultados positivos hasta la fecha (Müller B. et al., 1991).

Estudios recientes comprobaron el efecto citotóxico de la *oleandrina* y un extracto de *Nerium oleander* (Anvirzel®) en cultivos de células tumorales humanas, aunque no en el de células cancerígenas murinas (Pathak S. et al., 2000; Wang X. et al., 2000). En ese sentido, la *oleandrina* demostró actuar suprimiendo la transcripción nuclear del factor kappa-B (NF-kappaB), del activador proteínico-1 (AP-1) y kinasas asociadas en estudios de tumorigénesis experimental (Manna S. et al., 2000). Por otra parte la *oleandrina* y la *oleandroginina* demostraron *in vitro* inhibir el factor 2 de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) a partir de células de cáncer de próstata humanas PC-3 y DU-145 (Ada S. et al., 2001).

Actividad sobre S.N.C.

A este nivel distintas fracciones del extracto metanólico de adelfa evidenciaron una actividad depresora tras ser administrado en ratas. Las fracciones B-1 y B-3 demostraron reducir la actividad motora y prolongar el período de sueño provocado por hexobarbital. Sobre convulsiones inducidas por picrotoxina y bicuculina la fracción B1 exhibió un 40% de protección, en tanto la fracción B3 exhibió protección del 60%, respectivamente (Zia A. et al., 1995).

En dosis de 25 mg/k i.p. los cardenólidos *neridigina*, *nerina*, *neritalina* y *odorina H* aislados del extracto metanólico de las hojas han demostrado poseer actividad depresora central (Siddiqui B. et al., 1997; Begum S. et al., 1999). La *oleandrina* demostró poseer actividad antiinflamatoria al suprimir la activación del factor nuclear kappa-B, involucrado tanto en procesos tumorales como inflamatorios (Manna S. et al., 2000).

Actividad Insecticida

Un estudio efectuado en Brasil demostró la actividad insecticida de un extracto de *Nerium oleander* en concentración de 100 ppm contra larvas de *Aedes fluviatilis* (Consoli R. et al., 1988; Silva A. et al., 2001). En un estudio efectuado en Guatemala, la decocción de la hoja de adelfa no demostró actividad directa sobre los insectos de las especies *Spodoptera spp.*,

Sitotroga spp., y *Zabrotes spp.* (Herrera J., 1990).

En cambio, el extracto éter-petrólico purificado elaborado a partir de las hojas de *Nerium oleander*, demostró en India actividad insecticida frente a los estadios larvarios I y II de *Culex quinquefasciatus* y *Anopheles stephensi* (Pushpalatha E. & Muthukrishnan J., 1995). Finalmente, a partir del extracto etanólico de las hojas de adelfa se pudo descubrir en Egipto una actividad insecticida contra diferentes estadios larvarios de *Muscina stabulans* (El Shazly M. et al., 1996).

Otros

Además de la acción de tipo digital, los heterósidos cardiotónicos proporcionarían una actividad diurética reforzada por la presencia de los flavonoides. En el caso de la *folinerina* presenta además de su acción cardiotónica un efecto emético. Tanto el extracto acuoso como el extracto etanólico de las hojas y flores de la adelfa fueron ensayados a efectos de comprobar una virtual actividad antibacteriana, en comparación con penicilina y estreptomocina, y una virtual actividad antihelmíntica y antifúngica, resultando negativo en todos los casos (Naqvi S. et al., 1990).

Únicamente se ha observado una actividad antibacteriana específica contra *Salmonella paratyphi A* (Aynehchi Y., 1982). Sin embargo, un estudio más reciente con un nuevo cardenólido derivado de la *adinerina*, demostró *in vitro* exhibir una significativa actividad frente a gérmenes Gram (+) y Gram (-). (Huq M. et al., 1998). Dos fracciones del extracto metanólico de *Nerium oleander* exhibieron en ratas actividad analgésica (Zia A. et al., 1995). La *oleandrina* demostró poseer actividad antiinflamatoria al suprimir la activación del factor nuclear kappa-B, involucrado tanto en procesos tumorales como inflamatorios (Manna S. et al., 2000). Finalmente la *rosagenina* demostró poseer propiedades semejantes a la *estricnina* (Fonnegra R. et al., 2001).

FARMACOCINETICA

Estudios farmacocinéticos efectuados en roedores con *oleandrina* marcada administrada por vía oral (80 µg/kg) evidenciaron una rápida absorción (Cmax. 20 minutos) pero una vida media de eliminación prolongada (2,3 +/- 0,5 horas), calculándose la biodisponibilidad en un 30%. En tanto la administración intravenosa (40 µg/kg) demostró una vida media de eliminación más corta (0,4 +/- 0,1 horas). La *oleandrina* inyectada alcanzó concentraciones hepáticas casi del doble respecto a riñón y corazón.

Su aglicona (*oleandroginina*) también fue hallada en estos dos últimos órganos. A las 24 horas de la dosis inyectada, el 8% fue excretado por orina (4,4% de *oleandroginina* y 1,9% de la *oleandrina*). El 66% de lo inyectado fue hallado en heces (*oleandroginina* y *oleandrina* en partes iguales). La captación de *oleandrina* marcada por tejido cerebral luego de una inyección intraperitoneal de un extracto de adelfa (700 mg/k) fue considerada alta, lo que implica el paso de la *oleandrina* a través de la barrera hemoencefálica (Ni D. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: Dada su potencial toxicidad (todas las partes de la planta son tóxicas para el hombre, especialmente las flores), no se aconseja el uso por vía interna de este arbusto salvo precisa indicación facultativa. Se ha señalado que las infusiones serían más tóxicas que los extractos alcohólicos, como así también las plantas silvestres serían más tóxicas que las cultivadas. Entre los casos de intoxicación accidental figuran las ingestas de flores o frutos, y el empleo de ramas como estacas para asar carnes (Langford S. & Boor J., 1996; Le Couteur D. et al., 2002). Son varios los relatos que hacen mención a la toxicidad de la adelfa. Uno de esos casos fue comentado por el naturalista

inglés John Lindley (1799-1865) quien había mencionado el caso de un niño que murió a las 48 horas de haber comido accidentalmente flores de este arbusto. Se han reportado dos casos de intoxicación de tipo digitálica con la ingesta de siete hojas en una mujer adulta, y con seis semillas en un niño de 12 años (Romano J. et al., 1990).

Entre los síntomas de intoxicación (similares a la ocasionada por digital) se observan: náuseas, vómitos, mareos, epigastralgia, diarrea (entre las 4-12 horas), arritmias (pulso acelerado inicialmente para luego hacerse bradisfígmico), incontinencia urinaria, marcada hiperkalemia, convulsiones tetaniformes, fallo renal, fibrilación o bloqueo cardíaco y paro respiratorio. La muerte puede sobrevenir a las 12-24 horas (Muti O., 1992; Nishioka S., 1995; Tracqui A. et al., 1998). En un centro de intoxicaciones de Turquía, entre los años 1983 y 1998 del total de ingresos humanos por envenenamiento con especies tóxicas, el 7 % correspondió a *Nerium oleander*, en tanto el mayor número de ingresos correspondió a *Atractylis gummifera* con el 32% (Hamouda C. et al., 2000).

Estudios en Animales: En perros sometidos a una intoxicación voluntaria con extractos de *Nerium oleander* administrados en forma endovenosa a dosis de 40 mg/k, se pudo constatar que la administración posterior de fructosa 1,6-difosfato contrarresta o atenúa la mayor parte de los efectos cardiotoxicos observados. Debe tenerse en cuenta que esta sustancia también disminuye los síntomas derivados de intoxicación por digitálicos (Markov A. et al., 1999).

En casos de intoxicaciones en ovejas se pudo comprobar que la ingesta de hasta 0,25 g/k produce inquietud, movimientos masticatorios reiterados, disnea, distensión abdominal, incoordinación de movimientos, paresias en miembros inferiores, reclinación postural y muerte, la cual puede sobrevenir a las 4-24 hs de la ingesta. En dosis menores (hasta 0,06 g/k) se observan hemorragias, cianosis, enfisema, enteritis, degeneración grasa en hígado y riñón y muerte a los 3-14 días de haberse producido la ingesta (Ada S. et al., 2001). Síntomas similares fueron observados en un asno que consumió hojas y flores de adelfa (Smith P. et al., 2003).

Los estudios en animales han demostrado que son varias las especies expuestas a la intoxicación con este arbusto. La combinación de *Nerium oleander* con *Citrullus colocynthis* demostró un efecto tóxico sinérgico en ratas, respecto a cada especie por separado (Al Yahya M. et al., 2000). De igual modo la combinación entre hojas de adelfa y hojas de *Rhazya stricta* (Adam S. et al., 2002); ó los frutos de *Cassia senna* y hojas de adelfa (Al Yahya M. et al., 2002).

La administración subcutánea a ratas del extracto etanólico de las hojas de adelfa, a dosis de 1.000 mg/k, 1 vez por semana, durante 9 semanas consecutivas, produce aumento de peso y depresión psicofísica, probablemente debida a una menor actividad cardíaca; en tanto dosis de 4.000 mg/k/s.c. en igual cantidad de días, produce cambios severos en la actividad eléctrica miocárdica que conducen al paro cardíaco (Haebe M. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

El contenido en cardenólidos contraindica su empleo durante el embarazo, lactancia y niñez.

STATUS LEGAL

La adelfa es una planta que está reconocida en la Farmacopea Francesa (9ª Ed), Farmacopea de Vietnam (1971) y registrada desde 1973 por el Directorio de Drogas del Japón (Germosén Robineau L., 1995) En Argentina la planta entera se encuentra en listado negativo de drogas vegetales para ser incorporadas como suplemento dietario, mientras que en Alemania la hoja figura dentro del listado de drogas no aprobadas para consumo humano por la Comisión «E» de Monografías (Blumenthal M., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración simultánea de extractos de *Nerium oleander* junto con quinidina, digitálicos, sales cálcicas, diuréticos saluréticos, laxantes antraquinónicos o glucocorticoides pueden incrementar la eficacia y la toxicidad de esa drogas (Gruenwald J., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

En el pasado, se utilizaba la adelfa para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, debido a su acción diurética. En la República Dominicana se emplea la decocción de las hojas aplicada en forma de fricciones para combatir la pediculosis, sarna y tiñas, mientras que en Turquía los extractos alcohólicos se recomiendan en patología tumoral y la decocción de las hojas por vía tópica para tratar absesos. En Cuba refieren el uso de la corteza hervida en forma de baño o compresa para aplicar sobre úlceras; en tanto el jugo de las hojas por vía externa se emplea para eliminar verrugas. Las hojas trozadas se dejan entre 8 y 10 días en vinagre, aplicándose luego en el cuerpo como insecticida.

En Venezuela emplean la decocción de las flores en forma de inhalación para combatir la sinusitis. En el noroeste de África supo ser utilizada la hoja y sumidades floridas untadas con miel o grasa de cerdo y aplicada como emplasto, en casos de sarna. En Marruecos emplean la infusión de la raíz en altas dosis por vía interna como abortivo. Respecto a su uso como cardiotónico es más aconsejable y seguro utilizar digital. En el supuesto de ser utilizada la adelfa, se puede administrar el extracto fluido a razón de 0,10 a 0,50 gr diarios, bajo estricta vigilancia médica.

FORMAS GALÉNICAS

Únicamente bajo estricta vigilancia médica.

Extracto Fluido: Titulado al 1% de oleandrina. Se administran 2 gotas, 2-3 veces al día.

Polvo de corteza o del fruto: 0,06 a 0,1 g por dosis.

CURIOSIDADES

Cuentan algunos historiadores que durante la invasión francesa a España, varios soldados de las tropas de Napoleón murieron intoxicados por haber asado conejos y piezas de caza ensartados en ramas de adelfa. Debe tenerse en cuenta que durante centurias la adelfa fue empleada como veneno para ratas. Incluso algunas mujeres indígenas americanas, luego de conocer la toxicidad de esta planta introducida, la empleaban para asesinar a sus maridos.

BIBLIOGRAFÍA

- Adam S, Al-Yahya M, Al-Farhan A.: Acute toxicity of various oral doses of dried *Nerium oleander* leaves in sheep. *Am J Chin Med* 29 (3-4):525-32 (2001).
- Adam S., Al-Yahya M., Al-Farhan A.: Toxicity of *Nerium oleander* and *Rhazya stricta* in Najdi sheep: hematologic and clinicopathologic alterations. *Am J Chin Med* 30 (2-3):255-62 (2002).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Al-Yahya M.; Al-Farhan A. and Adam S.: Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rats. *Fitoterapia*. 71 (4): 385-91 (2000).
- Al-Yahya M., Al-Farhan A., Adam S.: Toxicological interactions of *Cassia senna* and *Nerium oleander* in the diet of rats. *Am J Chin Med*. 30 (4):579-87 (2002).
- Aynehchi A.: Screening of iranian plants for antimicrobial activity. *Acta Pharmacol* 19 (4): 303 (1982).
- Begum S.; Siddiqui B.; Sultana R.; Zia A. and Suria A.: Bio-active cardenolides from the leaves of *Nerium oleander*. *Phytochemistry*. 50 (3): 435-38 (1999).

- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council. U.S.A. (1998).*

- Carbik I.; Baser K.; Özel H., Ergun B. and Wagner H.: Immunologically active polysaccharides from the aqueous extract of *Nerium oleander*. *Planta Medica*. 56: 668. (1990).

- Céspedes Valcarvel A.; Corral Salvado A.; Día Olivera C. y Morales Fundora Y.: Efecto del *Nerium oleander* en modelo de corazón aislado de cobjayo. *Rev. Cub. Plant. Med.* 3 (2): 74-8 (1999).

- Consoli R.; Méndez N.; Pereira J.; Santos B. and Lamouner M.: Effect of several extracts derived from plants on the survival of larvae of *Aedes fluviatilis* in the laboratory. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 83 (1): 87-93 (1988).

- Duraffourd C., d'Hervicourt L., Lapraz J.: Cuadernos de Fitoterapia: Afecciones Cardiovasculares. N° 4. Editorial Masson S. A. (1987).

- El-Shazly M.; Nassar M. and El-Sherief H.: Toxic effect of ethanolic extract of *Nerium oleander* leaves against different developmental stages of *Muscina stabulans*. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 26 (2): 461-73 (1996).

- Fomngra R.: Aspectos tóxicos de plantas medicinales usadas en el área metropolitana de Medellín, Antioquia (Colombia). Abstract Pp. 34. 1° Simposio Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Fito 2001. 29 Nov - 1° Dic. Lima, Perú (2001).

- Font Quer, P.: El *Dioscórides* Renovado. 7a. Edición. Editorial Labor S. A. (1981).

- Garnier G.; Bezanger-Beauquesne L.: Ressources médicinales de la flore française. Ed. Vigot Frères. (1961).

- Germosén Robineau L. (Ed): *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Ed. Tramil. (1995).

- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines. Medicals Economic Company. New Jersey, U.S.A. (1998).*

- Haeba M., Mohamed A., Mehdi A., Nair G.: Toxicity of *Nerium oleander* leaf extract in mice. *J Environ Biol.* 23 (3):231-7 (2002).

- Hamouda C.; Amamou M.; Thabet H.; Yacoub M. et al.: Plant poisonings from herbal medication admitted to a Tunisian toxicologic intensive care unit. *Vet. Hum. Toxicol.* 42 (3): 137-41 (2000).

- Herrera J.: Determinación de actividades biológicas de vegetales utilizados en medicina tradicional. *Tramit V. Livingston, Guatemala. Enda-Caribe/Conaplamed. (1990).*

- Huq M.; Jabbar A.; Rashid M. and Hasan C.: A new cardenolide from the roots of *Nerium oleander*. *Fitoterapia*. 69 (6): 545-46 (1998).

- Huq M.; Jabbar A.; Rashid M.; Hasan C.; Ito C. and Furukawa H.: Steroids from the roots of *Nerium oleander*. *J. Nat. Prod.* 62 (8): 1065-67 (1999).

- Hurtado M.; Carballo A.: Las plantas medicinales TRAMIL en la farmacopea soviética. *TRAMIL 5. Livingston Guatemala. (1990).*

- Langford S.; Boor P.: *Oleander toxicity an examination of human and animal toxic exposures.* *Toxicol.* 109 (1): 1-13 (1996).

- Le Couteur D. and Fisher A.: Chronic and criminal administration of *Nerium oleander*. *J Toxicol Clin Toxicol.* 40 (4):523-4 (2002).

- Manna S.; Sab N.; Newman R.; Cisneros A. and Aggarwal B.: *Oleandrin* supresses activation of nuclear transcription factor-kappaB, activator protein-1, and c-Jun NH2-terminal kinase. *Cancer Res.* 60 (14): 3838-47 (2000).

- Marchan Carranza E.; Gijón Rodríguez J.; Márquez Moreno M. and Carrasco Antuna M.: *Digitalis* poisoning by the leaves of *Nerium oleander*. *Rev. Clin. Esp.* 195 (7): 516 (1995).

- Markov A.; Payment M.; Hume A.; Rao M.; Markov M.; Skelton T. and Lehan P.: *Fructose-1,6-diphosphate in the treatment of oleander toxicity in dogs.* *Vet. Hum. Toxicol.* 41 (1): 9-15 (1999).

- Muller B.; Roskopf F.; Paper D.; Kraus J. and Franz G.: *Polysaccharides from Nerium oleander.* *Pharmazie.* 46 (9): 657-63 (1991).

- Mutti O.: *Toxicología Vegetal. En: Intoxicaciones más frecuentes en pediatría.* Talamoni M. Edit. H. Macchi. Buenos Aires. (1992).

- Naqvi S., Khan M., Vohora S.: *Anti-bacterial, anti-fungal and anthelmintic investigations on Indian medicinal plants.* *Fitoterapia* 62: 221-228 (1991).

- Ni D, Madden T., Johansen M., Félix E, Ho D, Newman R.: Murine pharmacokinetics and metabolism of oleandrin, a cytotoxic component of *Nerium oleander*. *J Exp Ther Oncol.* 2 (5):278-85 (2002).

- Nishioka S.; Resende E.: *Transitory complete atrioventricular block associated to ingestion of Nerium oleander.* *Rev. Assoc. Med. Bras.* 41 (1): 60-62 (1995).

- Ögel H.: *Nerium oleander ekstreri noi ve noo nun habis tümörletrinde etkisine ait klinik neticeler.* *TDA- Yayini, pp. 66, Maltepe, Ankara, Turkey. (1988).*

- Pathak S.; Multani S.; Narayan S.; Kumar V. and Newman R.: *Anvirzel, an extract of Nerium oleander, induces cell death in human but not murine cancer cells.* *Anticancer Drugs.* 11 (6): 455-63 (2000).

- Pushpalatha E. and Muthukrishnan J.: *Larvicidal activity of a few plant extracts against Culex quinquefasciatus and Anopheles stephensi.* *Indian J. Malarial.* 32 (1): 14-23 (1995).

- Ranger E.: *Cardiotonics on postage stamps.* *Herbalgram* 36: 34-40. U.S.A.(1996).

- Robineau L. and Soejarto D.: *TRAMIL: A Research Project on the Medicinal Plant Resources of the Caribbean. Medicinal Resources of the Tropical Forest. (1995).*

- Romano J. and Mombelli G.: *Intoxication with Oleander leaves.* *Schweiz Med. Wochenschr* 120 (16): 596-597 (1990).

- Siddiqui B.; Sultana R.; Begum S.; Zia A. and Suria A.: *Cardenolides from the methanolic extract of Nerium oleander leaves possessing central nervous system depressant activity in mice.* *J. Nat. Prod.* 60 (6): 540-4 (1997).

- Silva A.; Oliveira Machado S.; Rego T. and Domínguez A.: *Plantas utilizadas no controle de pragas e doenças de espécies cultivadas nos hortos medicinais de São Luís.* Abstract 0267. 52° Congresso Nacional de Botânica. XXIV Reunião Nordestina de Botânica. 22-28 julho. (2001).

- Smith J, Madden T, Vijjeswarapu M, Newman R.: *Inhibition of export of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) from the prostate cancer cell lines PC3 and DU145 by Anvirzel and its cardiac glycoside component, oleandrin.* *Biochem Pharmacol* 62 (4):469-72 (2001).

- Smith P, Aldridge B, Kittleson M.: *Oleander toxicosis in a donkey.* *J Vet Intern Med.* 17 (1):111-4 (2003).

- Tracqui A.; Kintz P.; Branche F. and Ludes B.: *Confirmation of oleander poisoning by HPLC/MS.* *Int. J. Legal Med.* 111 (1): 32-4 (1998).

- Wang X.; Plomley J.; Newman R and Cisneros A.: *LC/MS/MS analysis of an oleander extract for cancer treatment.* *Anal. Chem.* 72 (15): 3547-52 (2000).

- Zia A.; Siddiqui B.; Begum S.; Siddiqui S. and Suria A.: *Studies on the constituents of the leaves of Nerium oleander on behaviour pattern in mice.* *J. Ethnopharmacol.* 49 (1): 33-39 (1995).

ADORMIDERA



NOMBRE CIENTÍFICO
Papaver somniferum L.

NOMBRES POPULARES

Español: adormidera, dormidera, amapola blanca, opio.

Portugués: papoula ordinaria, dormideira

Inglés: poppy, opium poppy

Otros: papavero somnífero (Italiano), pavot somnifère (Francés), weisser Gartenmohn, Schlafmohn (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Planta anual perteneciente a la familia de las Papaveráceas, cuyo tallo alargado puede medir entre 100 -150 cm de altura. Las hojas son grandes, dentadas y de color verde brillante. Carecen de pecíolo y abrazan al tallo por su base. Las flores, también grandes, son de color lila, blanco o púrpura, con una mancha rojo violácea o negra en la base de sus 4 pétalos. Florecen entre primavera y verano. Sus frutos son cápsulas de tipo oval, coronadas por un disco característico que resulta de la soldadura de los estigmas de la flor. Cada uno produce alrededor de 30 mil semillas que salen de la cápsula a través de pequeños orificios ubicados por debajo del disco estigmático. La planta nace en otoño o primavera y perdura, si no la deteriora el invierno, hasta el verano siguiente.

HÁBITAT

La adormidera es originaria de Oriente Medio, países balcánicos y oeste de Asia donde aún se cultiva (especialmente China y Corea). Tiene predilección por los suelos arcillosos o calcáreos y atmósferas soleadas. El cultivo de adormidera está controlado internacionalmente por el Consejo de Control de Narcóticos de las Naciones Unidas. Para la obtención de morfina se emplea comúnmente la paja de esta especie, siendo Turquía, Francia, Australia y España sus principales productores. La mayor parte del opio destinado al comercio ilegal se origina en zonas de frontera como Tailandia, Myanmar y Laos (conocido como el «triángulo dorado»). También se han encontrado cultivos clandestinos en Paquistán, India, Afganistán y México.

HISTORIA

A pesar de su fama como planta adictiva, los usos primitivos que se le conocieron datan del siglo IV antes de Cristo (Grecia y Roma) siendo utilizada como antidiarreica y antidisentérica. No obstante, de acuerdo con estudios antropológicos, habría evidencias de su cultivo hace unos 2.000 años a.C. con fines alimenticios. El opio egipcio (también llamado opio thebaico por proceder de la ciudad de Tebas) se conoce como hierba medicinal aparentemente desde el siglo VI. La literatura clásica antigua la menciona en un capítulo de «La Odisea» en donde Helena de Troya hizo beber a Telémaco un brebaje preparado con ella. También se afirma que la droga que Polidamna le entrega a Helena de Troya para olvidar sus penas, era extraída de la adormidera. Estudiosos de la Biblia mencionan que el vino mezclado con hiel ofrendado a Jesús antes de ser crucificado, en realidad contenía una infusión de ácido acético y semillas de adormidera. Ocurre que el color del opio se asemeja mucho al de la hiel (piel) del buey (Mateo 27: 33-34).

Fueron los árabes quienes introdujeron el opio (del gr *opos* = jugo) en Europa y la India. Dioscórides, en el año 50 d.C. escribía respecto a la adormidera: «... *excelente remedio para quitar totalmente el dolor, mitigar la tos, reprimir los humores que pasan a los pulmones y evitar los fluxos estomacales*». En la ciudad de Roma se contabilizaron cerca de 800 tiendas dedicadas al expendio de opio, siendo el impuesto que gravaba su distribución, equivalente al 15% de los tributos totales de esa ciudad. Mientras tanto, los árabes crearon enormes plantaciones en Afganistán, Pakistán, India, Indonesia, China e Indochina. Precisamente un médico árabe del siglo XI llamado Mesue, popularizó la toma de un jarabe basado en el opio para calmar la tos, al cual se conoció con el nombre de Sirope de Mesue.

La fama como narcótico fue adquirida precisamente en China a través de las clásicas fumatas. El opio destinado a las mismas, suele sufrir ciertas manipulaciones. Una de ellas es dejarlo fermentar por la acción de un hongo (*Aspergillus niger*) durante 12 meses, lo cual arroja un producto que se denomina *chandoo*. Durante las fumatas, los consumidores de opio utilizan una pequeña lámpara, un alfiler de unos 15 cm de largo y una pipa con una boquilla, que termina en una esfera de porcelana con una abertura, a modo de chimenea, que almacena el opio en estado líquido. Con un alfiler se toma una gota de opio y se calienta a la luz de la lámpara y, cuando parece secarse, se introduce en el orificio de la abertura de la esfera de porcelana. Por lo general, el fumador se encuentra tendido, con la cabeza apoyada en una almohada, y acerca la pipa a la lámpara con una mano, mientras que la otra (que tiene el alfiler) introduce en la abertura el opio quemado; así el humo que se produce es aspirado de una sola vez.

El número de consumidores de *chandoo* se estiman en más de 200 millones pertenecientes a China, India, Indonesia y Tailandia. Los efectos de esta costumbre han llevado a muchos fumadores al suicidio. Cabe señalar que en algunos puntos de Asia, aún existen comedores de opio. Como el opio bruto no se puede fumar debido a su aroma nauseabundo (por eso el proceso de fermentación tan largo), ciertas etnias sobretodo musulmanas prefieren ingerirlo, con lo cual obtienen un efecto somnífero mayor al del *chandoo*. El viajero y escritor ruso Vereschaguine señalaba en referencia a un comedor del antiguo Turquestán ruso: «*Los sujetos comedores de opio son fácilmente reconocibles entre mil hombres. Presentan languidez, movimientos tímidos, mirada perdida, rostro desencajado y amarillento y su aspecto general enfermizo.*»

En el siglo XVI, Paracelso utilizaba el opio en forma de tintura de láudano (ver más adelante) para mitigar el dolor dentario en los niños. En 1680, el famoso clínico inglés

Sydenham expresaba «... *Si toda la materia médica disponible se limitara a una sola droga, la mayoría de nosotros elegiríamos el opio.*...». El principal alcaloide de esta planta, la *morfina*, fue aislado por primera vez en 1806, por Sertürner. El nombre (morfina) fue puesto en honor a Morfeo, el Dios griego del sueño (de ahí el dicho popular de caer en los brazos de Morfeo). En 1832 Robiquet aisla la *codeína* y en 1848, Merck aisla la *papaverina*.

Más allá de su valor terapéutico, el opio creó un gran negocio lucrativo como droga recreacional, especialmente en el territorio chino. Luego de repetidas advertencias del gobierno chino hacia las fuerzas inglesas y portuguesas para que cesen la entrada de opio en Oriente, decidieron quemar un cargamento de un millón y medio de kilogramos de opio, en el puerto de Cantón, en el año 1839. Esto originó la protesta enérgica de las fuerzas colonialistas, desatándose una cruenta guerra anglo-china, llamada «la guerra del opio», que duró desde 1840 hasta 1842. y que arrojó como resultado el quiebre de la economía china hacia 1860, la pérdida de 400.000 kilómetros cuadrados de territorio a favor de Rusia, que sólo había oficiado como «mediador», y la cesión del territorio de Hong Kong a las fuerzas británicas, a modo de «arrendamiento» hasta las postrimerías del siglo XX. Asimismo debieron abrir otros cinco puertos dedicados a la importación de estupefacientes. Finalmente, la propia China comenzó a cultivar su propio opio. A partir de 1860 se popularizó el uso de alcaloides puros en lugar de los primitivos preparados con opio crudo.

En el siglo siguiente, se descubrieron más de 20 alcaloides y los cultivos tradicionales quedaron finalmente limitados al continente asiático (China, India y Turquía). Sin embargo, la llegada de trabajadores chinos (fumadores de opio) a tierras americanas y la invención de la jeringa hipodérmica (utilizada para calmar los dolores de los soldados heridos durante la Primer Guerra Mundial), comienza a propagar el uso de la morfina en forma indiscriminada, aunque en menor medida que el alcohol. En 1951 Eckenhoff y col. utilizan la nalorfina para contrarrestar los efectos tóxicos de la morfina. Unos años más tarde, se crea a partir de la nalorfina una sustancia más segura: la naloxona. En Sudamérica existen grandes cantidades de adormidera traídas por los españoles, la cual se ha dispersado a lo largo de valles y prados debido a su gran capacidad de reproducción. No obstante, los cultivos en América son muy escasos comparados con los de Asia. A efectos de controlar dichos cultivos las Naciones Unidas crearon la llamada Junta Permanente del Opio.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el látex desecado de la cápsula inmadura. Las diferentes partes de la planta con solo rasgarlas exudan un jugo lechoso (látex) que contiene el principio activo, aunque comúnmente se utiliza el obtenido de las cápsulas. La mejor época de recolección es a fines de mayo (en el hemisferio norte) y en las horas de calor para facilitar el secado del látex.

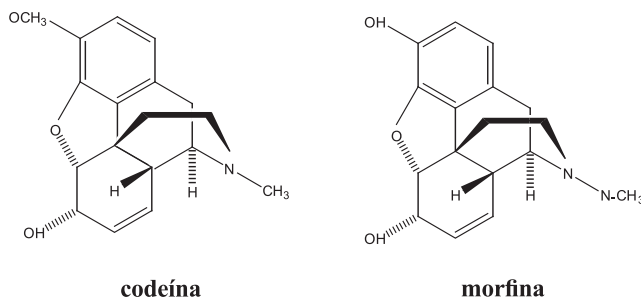
Las cápsulas alcanzan el máximo contenido en morfina (el principal alcaloide del látex) a las dos semanas y media después de la floración (más o menos en concordancia con el desprendimiento de los pétalos), mientras que el resto de los alcaloides lo hacen algo antes. Las cápsulas inmaduras tienen un color verde-azulado, el cual al madurar se torna amarillento. La técnica de extracción del látex a partir de la planta debe ser cuidadosa. La incisión de la cápsula inmadura no debe ser muy profunda, ya que el látex puede colarse hacia dentro de la cápsula, ni tampoco demasiado superficial ya que brotaría de ella poca cantidad.

El corte ideal debe realizarse en la base de la cápsula,

abarcando prácticamente todo su contorno. La parte más externa de la cápsula corresponde al epicarpio; la intermedia (contiene los tubos lactíferos) se denomina mesocarpio; y la parte más interna que contiene las semillas es el endocarpio. Las incisiones como máximo deben alcanzar el mesocarpio, en la medida que éste sea de buen grosor. Una vez obtenido el jugo lechoso, se pone a secar al contacto con el aire para obtener así una masa parda gomosa, que al deshidratarse y pulverizarse, permite obtener el producto farmacéutico.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Se trata de una planta reservada al uso profesional estricto ya que contiene no menos de 25 alcaloides diferentes, siendo uno de los vegetales más complejos desde el punto de vista de su composición química. Estos alcaloides se encuentran disueltos en una especie de jugo lechoso (látex) que fluye por prácticamente toda la planta, el cual una vez deshidratado recibe el nombre de opio, siendo su principal componente la morfina, concentrándose mayormente en las cápsulas o cabezuelas. El conjunto de los alcaloides de la adormidera se pueden dividir en:



Alcaloides:

- **Fenantrenicos:** morfina (10-20%), codeína (0,5%), tebaína (0,2%), folcodina (0,1%), etc.
- **Bencilisoquinolínicos:** papaverina (1 %), noscapina (6 %), laudanina, narceína, cotarnina (se obtiene por oxidación de la noscapina), etc.
- **Otros grupos:** tetrahydroisoquinolina, criptoquina, benzo-fenantrideno (sanguinarina) y otros aún no identificados.

La morfina puede sintetizarse en laboratorio, pero ello implica una ardua tarea, por lo que se prefiere extraerlo de la planta. Los demás alcaloides pueden obtenerse en forma semisintética a partir de la morfina o la tebaína, con ligeros cambios en la estructura química. Por ejemplo, la codeína es una metilmorfina que surge de sustituir un grupo metilo en lugar del oxhidrilo fenólico. Se ha demostrado que la morfina se encuentra presente en la leche, fluido cerebroespinal y en tejido nervioso de mamíferos. Los mecanismos biosintéticos tendrían su punto de partida en hígado, células sanguíneas y cerebro. En cerebro de ratas se han descubierto receptores mu-opioides específicos para la morfina.

La tebaína, en cambio, difiere de la morfina por tener ambos grupos OH metilados y poseer dos dobles ligaduras en el anillo delta. La apomorfina es un poderoso emético y agonista dopaminérgico, preparado a partir de la molécula de morfina, mientras que la heroína se prepara a partir de la morfina por acetilación de los grupos OH fenólico y alcohólico.

Otros: En los frutos encontramos ácido mecónico (3-5 %), dextrosa, pectinas, sales minerales, albuminoides, ceras, caucho, etc. Las semillas, prácticamente exentas de sustancias tóxicas, contienen un 40-50% de aceite graso muy rico en ácidos linoleico, oleico y linolénico, utilizado en farmacia y en el arte culinario. Además son ricas en lecitina y albúmina. Cuando la semilla está seca carece totalmente de

morfina y es utilizada como alimento (ver usos culinarios).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se trata de una especie de estricta vigilancia y empleo médico. La morfina actúa fundamentalmente sobre el S.N.C. y en el sistema digestivo. En el primer caso produce analgesia marcada (sin pérdida de la conciencia), sopor, depresión respiratoria y cambios de carácter, actuando como agonista de receptores específicos fundamentalmente en el sistema límbico, tálamo, hipotálamo, cuerpo estriado, mesencéfalo y médula espinal. A nivel digestivo produce una menor motilidad gastrointestinal, náuseas y vómitos, lo cual puede acompañarse de alteraciones en el sistema nervioso autónomo y endócrino.

Actividad Analgésica

La prescripción de morfina a un individuo dolorido provoca síntomas o sensaciones diferentes a las de un individuo normal. En el primer caso suele haber una virtual desaparición del dolor acompañado de una sensación de pesadez en las extremidades y cuerpo acalorado, picazón nasal, boca seca y ocasionalmente euforia o somnolencia. En el segundo caso la sensación inicial es desagradable: apatía mental, acalculia, astenia marcada, sopor, disminución de la agudeza visual, náuseas y vómitos (Goodman & Gilman A., 1992).

La acción analgésica de la morfina es superior, subjetivamente hablando, en casos de dolor sordo continuo que en los casos agudos breves. Existirían receptores específicos para la morfina en cerebro, denominados mu (μ) y kappa (κ) opioides (Benyhe S., 1994). Es importante señalar que no altera el umbral ni la respuesta de las terminaciones nerviosas aferentes a los estímulos nocivos, ni deteriora la conducción del impulso nervioso a lo largo de los nervios periféricos; lo cual implica que si el paciente tiene su piel en contacto con el fuego, sentirá el dolor de todos modos (Carter A., 1996). La codeína presenta también efecto analgésico, aunque de menor magnitud que la morfina (alrededor de un 20% de ella). Su absorción por vía oral es buena, muy superior a la de la morfina. Su afinidad por los receptores opiáceos es muy baja por lo que se piensa que el rol analgésico estaría dado más que nada por su capacidad de transformarse en morfina (cercano al 10%). Suele asociarse en este sentido a ibuprofeno, paracetamol o salicilatos (Calixto J. et al., 2000).

La tebaína (suele estar en mayores concentraciones en la variedad *Papaver bracteatum* L.) no es utilizada farmacológicamente ya que tiene poca acción analgésica, es espasmogénica y puede producir crisis epilépticas aún con dosis bajas. En ese sentido dosis de 1 a 10 mg/k de naltrindol no bloquean el efecto convulsivante de tebaína. Su única importancia radica en ser la sustancia precursora de la naloxona (antagonista opiáceo). A dosis de 30 mg/k produce un efecto antinociceptivo pobre en ratas. Sin embargo la tebaína resultó ser más efectiva al actuar en el sistema de receptores μ (mu) y δ (delta)-opioides (Vincent P., 1979; Aceto M. et al., 1999).

Actividad en S.N.C.

La morfina es una base de pKa = 8, liposoluble, que traspasa fácilmente la barrera hematoencefálica, actuando sobre receptores agonistas μ , δ y κ . Los mecanismos por los cuales produce euforia, tranquilidad y otros estados de ánimo no están del todo claros, aunque se postula que tendría un papel importante en dichos síntomas el locus coeruleus cerebral, debido a que es el sitio que concentra mayor cantidad de receptores opiáceos (Haas L., 1995). En algunos casos se observan alucinaciones parecidas a las observadas con

L.S.D. Los expertos afirman que el L.S.D le proporciona al paciente una participación activa en su alucinación, mientras que la derivada de los opiáceos, les confiere una participación meramente pasiva, como si se tratara de un espectador (Brenneisen R. & Borner S., 1985; Goodman & Gilman A., 1992). La actividad anticolinérgica o parasimpaticolítica de la morfina puede incidir favorablemente en el mal de Parkinson, aunque en la actualidad existen drogas mucho más seguras (Williamson E. et al., 1996).

Efecto Antiespasmódico - Antidiarreico

A nivel intestinal la *morfina* produce un efecto parasimpaticolítico con disminución de la motilidad intestinal concordante con su uso hace varios siglos atrás para aliviar la diarrea y la disentería (incluso antes de conocerse sus bondades analgésicas). A su vez, la morfina incrementa el tono muscular, contrae los esfínteres pilórico, ileopilórico y anal (ocasionalmente ha producido constipación severa), aumentando el tono intestinal y reduciendo las secreciones (Villar del Fresno A., 1999).

La *papaverina* (6,7-dimetoxi-1-veratrilisoquinolina) en forma de clorhidrato es un relajante no específico del músculo liso muy empleado como antiespasmódico (isquemia cerebral, periférica y coronaria), siendo actualmente obtenido por síntesis (Royer R., 1978; Goodman & Gilman A., 1992). Como antidiarreico se ha empleado el elixir paregórico o tintura de opio canforada. Para su ingesta conviene mezclarlo con agua, conformando así una solución lechosa. En pequeñas dosis puede controlar una diarrea sin producir efectos narcóticos (Robbers J. et al., 1997). No obstante, el empleo de morfina o derivados para el tratamiento de la diarrea debe figurar como última opción terapéutica (Schulz V. et al., 2001).

Sistema Respiratorio

La *morfina* a dosis terapéuticas es un depresor primario de casi todas las actividades, en especial las correspondientes a frecuencia y volumen minuto respiratorios. Provoca aumento de la pCO₂ arterial y disminución de la sensibilidad del centro respiratorio. En altas dosis puede originar la muerte por paro respiratorio. Asimismo, tiene la capacidad de deprimir el efecto tusígeno por acción directa sobre el bulbo raquídeo, independientemente del efecto depresor respiratorio. La *codeína* tiene la característica de presentar acción depresora del centro respiratorio, en menor proporción que la *morfina*, pero siendo muy eficaz por vía oral.

Una dosis oral de *codeína* de 15 mg es ineficaz desde el punto de vista analgésico pero muy eficaz como antitusígeno, aunque es ligeramente depresor respiratorio. La *noscapina* es un potente antitusivo, siendo empleado frecuentemente en pediatría. Hoy se ha progresado mucho en cuanto a separar un efecto de otro (antitusígeno

y depresor), por lo que el uso de *codeína* como antitusivo de primera elección se fue dejando de lado en favor de la aparición de nuevos compuestos antitusivos no opiáceos o derivados. Este último es el caso de la *codeína*, un buen antitusivo derivado de la *codeína* (Kuklinski C., 2000).

Otros

En el plano oftálmico la *morfina* provoca miosis pupilar por contracción pupilar y a nivel endocrino se comprobó que suprime la secreción de las hormonas luteinizante (LH) y tirotrófina (TSH) pero aumenta la liberación de prolactina y, en algunas ocasiones, de somatotrofina. El efecto de náuseas y vómitos producidos por la *morfina* se debe a la estimulación de la zona gatillo ubicada en la cara posterior del bulbo. Sin embargo, este efecto no es observable en todos los pacientes. Un derivado morfínico: la *apomorfina*, es empleado

como droga emetizante. En cuanto al enrojecimiento y el prurito observado en los pacientes tratados se debería a una vasodilatación cutánea debido a la presencia de histamina (Roger R., 1978; Goodman & Gilman A., 1992).

A nivel cardiovascular la *morfina* no provoca alteraciones de la presión arterial ni de la frecuencia cardíaca pero genera dilatación en los vasos de capacitancia y resistencia, pudiendo así causar hipotensión ortostática cuando se desea pasar de la posición de acostado a de pie (Benyhe S., 1994). La *papaverina* es un vasodilatador arteriolar tanto a nivel de la circulación coronaria, sistémica y cerebral. A altas dosis puede provocar arritmias cardíacas por depresión del sistema de conducción y aumento de las transaminasas hepáticas. En la actualidad se emplea también en forma inyectable local para mantener la erección en casos de impotencia sexual.

Extractos de las semillas de *Papaver somniferum* han demostrado inhibir significativamente la inducción de carcinoma de células escamosas de estómago en ratas alimentadas con benzopirenos. En cambio no resultó efectivo en hepatomas inducidos por 3'-metil-4-dimetilaminoazobenceno (Aruna K. et al., 1992). Por último, las cápsulas de *Papaver somniferum* producen un alcaloide benzofenantrideno conocido como *sanguinarina* (presente en otras especies como *Sanguinaria canadensis*) con propiedades antimicrobianas. Dicho alcaloide se presenta de manera cuantificable sólo a partir del 5º día de la germinación y continúa *in crescendo* hasta el día 20 (Huang F. & Kutchang T., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La capacidad del organismo de presentar tolerancia incrementa el riesgo de generar dependencia física y psíquica con el uso continuo de *morfina*. Esto limita su prescripción terapéutica a casos muy especiales, como por ejemplo el dolor oncológico. Los síntomas de toxicidad primarios son: pesadez de cabeza, sequedad bucal y epidérmica, acaloramiento, vértigos, náuseas, vómitos, sudoración, miosis y trastornos emocionales. En una segunda fase sobrevienen: somnolencia, hipoestesia, respiración lenta y, ocasionalmente, convulsiones. La tercera fase ya se corresponde con un estadio final en donde se acentúa la bradipnea (4 ó 5 inspiraciones por minuto), sobreviene el coma, midriasis y finalmente la muerte por paro respiratorio.

Cabe señalar que el período de coma puede ser muy prolongado y, no obstante la gravedad que ello implica, se han podido revertir muchos casos tratados oportunamente. En cuanto a la planta en sí, la intoxicación dependerá del volumen de opio presente en el preparado más que el número de cabezuelas utilizadas. Es difícil precisar la cantidad exacta necesaria para matar a un hombre. Hay personas que se han envenenado con sólo 10 gotas de *láudano* (ver más adelante), mientras otros han resistido dosis de 75 mg de *morfina* (intento de suicidio) y sólo han sufrido una intoxicación hepática.

El síndrome de abstinencia está caracterizado por sopor, sudoración, excitación, dolor musculoesquelético, ansiedad, insomnio, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, diarrea, midriasis, taquicardia y agitación respiratoria. Todos síntomas contrarios al que produce el alcaloide. En la actualidad los casos de dependencia no se limitan únicamente a la morfina sino al resto de alcaloides y a los acetyl-derivados de morfina (*heroína*, 3-monoacetyl*morfina* y 6-monoacetyl*morfina*) y de *codeína* (*acetylcodeína*). (Kala M., 1997). En Polonia se comercializa clandestinamente un preparado llamado «kompot» compuesto por varios de los alcaloides de *Papaver somniferum* más *heroína*, el cual ha ocasionado varios casos de síndrome de Guillán Barré entre sus consumidores. (Gawlikowsky T. et al., 2001).

En casos de dependencia, debido a su similitud estructural con la morfina, se ha intentado a comienzos de siglo tratar a los adictos con berberina. También se ha intentado con Opium en forma homeopática. En ambos casos los resultados han sido mediocres. En casos de intoxicación aguda ha resultado útil el tratamiento precoz con naloxona intravenosa (Groszek B. et al., 1997). Paralelamente puede ensayarse lavaje gástrico con solución de permanganato de potasio color borgoña y sulfato de sodio, con posterior instilación de carbón activado. Se reequilibrará el medio interno y se administrará bicarbonato de sodio en caso de acidosis, y expansores plasmáticos ante la aparición de shock hipovolémico. La intubación y la administración de oxígeno pueden llegar a ser necesarios (Gruenwald J., 1998).

En análisis de orina se han hallado metabolitos de morfina, codeína y derivados en personas que consumieron alimentos sazonados con semillas de adormidera. Ello implica un mayor control en la cantidad o en niveles máximos permitidos como aditivo alimentario (Lo D. & Chua T., 1992). Se han detectado casos de asma ocupacional en trabajadores de la industria farmacéutica durante la manipulación y extracción de los principios activos de *Papaver somniferum*. El proceso alérgico estaría mediado por IgE, no existiendo evidencias de algún efecto tóxico directo de los alcaloides (Moneo I. et al., 1993). La exposición prenatal a morfina determina alteraciones que persisten durante la edad adulta. En ratas afecta la velocidad de recambio y niveles de noradrenalina y dopamina en varias zonas del S.N.C., mientras que en humanos produce secuelas en el área de la atención (Vathy I. et al., 1995; Hickey J. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

El uso farmacéutico de estos alcaloides deberá ser recomendado con mucha precaución en aquellos casos en donde la reserva respiratoria pueda estar disminuida (escoliosis severas, obesidad grave, cor pulmonale). En casos de cólicos vesiculares puede haber incremento de los síntomas (por contracción del esfínter de Oddi y aumento de la presión en el tracto biliar aún con dosis mínimas), por lo que la administración de morfina en estos casos no es aconsejable. Finalmente no administrar durante el embarazo y la lactancia, debido a la presencia de fetotoxinas en el látex (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las sustancias antidepresivas tales como los inhibidores de la monoaminoxidasa (tranilcipromina) y tricíclicos (amitriptilina) pueden aumentar los efectos depresores en combinación con preparados de adormidera. De igual modo las anfetaminas (dietilpropión) y la fenotiazina.

STATUS LEGAL

La adormidera no figura en listados de suplementos dietarios ni en farmacoformas. *Codeína*, *tebaína* y *morfina* son considerados especialidades medicinales.

USOS MEDICINALES

Como ya se ha dicho anteriormente, el uso de la adormidera y de su principal alcaloide, la morfina, queda supeditada a la exclusiva prescripción y vigilancia médica. La morfina es prescrita en casos de algias muy marcadas (dolor oncológico, posoperatorios, cólicos renales muy intensos, etc) en forma de sal hidrosoluble (como clorhidrato). Se aplica en forma inyectable en una solución acuosa estéril para uso parenteral, al 1 ó 2%, ó también por vía oral en una dosis de 20-100 mg por día. La vía hipodérmica o subcutánea a razón de una dosis de 10 mg/70 kg. de peso corporal, es adecuada para iniciar un tratamiento. En niños y lactantes,

la dosis varía entre 0,1 y 0,2 mg/kg, en inyección subcutánea o intramuscular.

Con referencia a la *codeína*, la misma se encuentra formando parte de numerosos preparados en forma de jarabe para la tos (10 mg en una dosis de 5 ml). Una dosis de 30 mg de *codeína* presenta una analgesia similar a la de un comprimido (500 mg) de aspirina. En ese sentido, existen en la actualidad presentaciones comerciales en cuya fórmula asocian codeína con ibuprofeno. Por último, la *papaverina* puede ser útil como espasmolítico en casos de cólicos vesiculares, renales o intestinales, siendo la dosis oral de 25-30 mg en forma de clorhidrato, a razón de dos o tres tomas diarias. Actualmente su uso como espasmolítico se va extinguiendo a favor de nuevos compuestos más eficaces. Sin embargo, crece su aplicación local en casos de disfunción sexual eréctil.

USOS ETNOMEDICINALES

Las aplicaciones folclóricas del opio se centran en cuatro tópicos claves: sedante, analgésico, antitúscico y antidiarreico (espasmolítico). En casos de odontalgias y dolor de garganta, se acostumbra el empleo de las cabezas de adormidera maduras, ya que únicamente presentan trazas de alcaloides, preparándose una decocción con 10 g de cápsulas de adormidera más 20 g de raíz de altea. Posteriormente se cuele y se procede a realizar buches o gargarismos. Debe recordarse que las cápsulas recolectadas antes que la planta alcance la madurez son muy peligrosas debido al alto contenido en principios activos.

En Marruecos emplean la decocción del fruto como analgésico y somnífero. Para embellecer el cutis facial algunas mujeres marroquíes se lavan la cara con el agua de las flores puestas en remojo durante algunas horas. Si bien hoy ya está en desuso el empleo de opio como antidiarreico, debe recordarse que nunca hay que administrarlo en casos de diarreas de origen infeccioso ya que tiende a enmascarar el cuadro. Suele ser común en algunos pueblos, la utilización de un preparado conocido como láudano, el cual está compuesto por opio, vino blanco, tintura de azafrán y esencias de canela y clavo de olor. Antiguamente se preparaba con miel y levadura de cerveza. Un gramo de láudano puede llegar a contener 0,25 g. de opio, cantidad suficiente para crear dependencia.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 6 g de flores secas por litro de agua.

Vía Externa: Las cápsulas se pueden aplicar en forma de cataplasmas.

Homeopatía: Se utiliza el conocido *Opium*, el cual en diluciones infinitesimales, se puede prescribir libremente.

USOS CULINARIOS

En los países de Europa del este se emplean las semillas secas de la variedad blanca para, una vez mezcladas con harina y amasadas, hacer panes, tortas, bizcochos o como aderezo para alimentos cocidos. En Norteamérica se suelen adornar los panes con semillas de adormidera, que les proporcionan así un agradable sabor. En Francia elaboran con ella un aceite prensado en frío de sabor almendrado (huile d'oeillette) que se emplea para aderezar ensaladas.

CURIOSIDADES

Para el tratamiento de adictos a la morfina, en Tailandia se realizan curas de acuerdo a los ritos chamánicos Hmong, por los cuales se invoca a la supuesta deidad que penetró en el cuerpo del adicto a hacer abandono de él y cederle un palacio en miniatura para que allí se aloje, junto a las pertenencias adictivas del sujeto, tales como pipas, cigarrillos, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- Aceto M.; Harris L.; Aboud M. and Rice K.: Stereoselective mu- and delta-opioid receptor-related antinociception and binding with (+)-thebaine. *Eur. J. Pharmacol.* 365 (2-3): 143-47 (1999).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Aruna K. and Sivaramakrishnan V.: Anticarcinogenic effects of some Indian plant products. *Food Chem. Toxicol.* 30 (11): 953-56 (1992).
- Benyhe S.: Morphine: new aspects in the study of an ancient compound. *Life Sci.* 55 (13): 969-79 (1994).
- Berdonces J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Ed. Tikal. España. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Brenneisen R. and Borner S.: Psychotropic drugs. IV. The morphinan alkaloid content of *Papaver somniferum* and *Papaver bracteatum*. *Pharm. Acta Helv.* 60 (11): 302-10 (1985).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Public. USA. (1998).
- Calixto J.; Beirith A.; Ferrerira J.; Santos A.; Filho V. and Yunes R.: Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytother. Res.* 14 (6): 401-18 (2000).
- Carter A.: Narcosis and nighshade. *British Med. J.* 313 (7072): 1630-32 (1996).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia*. Edic. Tikal. (1999).
- Font Quer, P.: *El Dioscórides Renovado*. 7a. Edición. Edit. Labor S. A. (1981).
- Gawlikowski T, Winnik L.: Guillain-Barre syndrome as a result of poisoning with a mixture of "kompot" (Polish heroin) and drugs. *Przegl Lek* 58 (4):357-8 (2001).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Edit. Médica Panamericana. 8ª. Ed. (1992).
- Groszek B.; Pach J. and Kala M.: Use of naloxone in acute poisoning with opiates in substance dependent persons. *Przegl. Lek.* 54 (6): 426-29 (1997).
- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medicals Economic Company. USA. (1998).
- Haas L.: *Papaver somniferum* (opium poppy). *J. Neurol. Psychiatry.* 58 (4): 402 (1995).
- Hickey J.; Suers P.; Newlin D.; Spurgeon L. and Porges S. *Addict Behav.* 20: 43-59 (1995).
- Huang F. and Kutchan T.: Distribution of morphinan and benzo(c)phenanthridine alkaloid gene transcript accumulation in *Papaver somniferum*. *Phytochemistry.* 53 (5): 555-64 (2000).
- Kala M.: *Dependence producing substances in the practice of the Institute of Forensic Experts in Krakow*. *Przegl. Lek.* 54 (6): 430-37 (1997).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Ed. Omega S. A. España. (2000).
- Lipp F.: *Herbalism: Living Wisdom*. Macmillan & Duncan B. Publisher, London. (1996).
- Lo D.; Chua T.: Poppy seeds: implications of consumption. *Med. Sci. Law.* 32 (4): 296-302 (1992).
- Málaga C.: *Plantas Curativas del Perú*. Editorial Mercurio S.A. Lima, Perú. (1988).
- Mergouki A.; Ed-derfonji F. and Molero Mesa J.: *Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco)*. *Fitoterapia.* 71: 278-307 (2000).
- Moneo I.; Alday E.; Ramos C. and Curiel G.: Occupational asthma caused by *Papaver somniferum*. *Allergol. Immunopatol.* 21 (4): 145-48 (1993).
- Moreau F.: *Alcaloides y Plantas alcaloides*. Edit. Oikos-Tau S. A. Barcelona. (1973).
- Nájera M.: *La Herboristería en la República Argentina*. Rev. Farmacéutica. Primavera (1989).
- Neal M.: *Farmacología Médica en Esquemas*. Serv. Bibliográficos S. A. CTM. 1ª Reimp. (1996).
- Roberts M.; McCarthy D.; Kutchan T. and Coscia C.: *Localization of enzymes and alkaloidal metabolites in Papaver latex*. *Arch. Biochem. Biophys.* 222 (2): 599-609 (1983).
- Royer R.: *Pharmacology of morphine and its derivatives*. *Review. Ann. Anesthesiol.* Fr. 19 (5): 326-32 (1978).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer. (2001).
- Vathy I.; Rimanczki A.; Eaton R. and Katay L. *Brain Res.* 662: 209-215 (1995).
- Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).
- Vincent P. and Engelke B.: HPLC determination of the five major alkaloids in *Papaver somniferum* and thebaine in *Papaver bracteatum* capsular tissue. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 62 (2): 310-14 (1979).
- Wei Guang M.; Yukibaru F.; Satoshi T. and Toshibiko O.: *Fungitoxic alkaloids from Hokkaido Papaveraceae*. *Fitoterapia.* 71: 527-34 (2000).
- Williamson E.; Okpako D. and Evans F.: *Selection, preparation and pharmacological evaluation of plant material*. Vol. 1. J. Wiley Editor. USA. (1996).
- Yasmin R. and Naru A.: *Biochemical analysis of Papaver somniferum*. *Biochem. Soc. Trans.* 19 (4): 436-S (1991).

AGÁRICO



NOMBRE CIENTÍFICO

Polyporus officinalis Fries. (Poliporaceae)

Sinonimia: *Fomes officinalis* Faull.

NOMBRES POPULARES

Español: agárico blanco, polípero, hongo del alerce

Portugués: agárico.

Inglés: agaric.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un hongo blanquecino, perteneciente a la familia de las Poliporáceas, que suele infectar árboles tales como alerces, cedros, pinos y demás coníferas. Mide unos 50 cm de largo por 30 cm de ancho. Su consistencia es carnosa o corchosa y presenta en su cara superior una especie de cáscara con surcos y verrugas irregulares de color blanco-amarillento. La parte interna es blanda, carnosa y flexible. Carece de tallo y desprende un aroma que asemeja a la harina.

HÁBITAT

El agárico es de desarrollo lento, pudiendo abarcar años en completarlo. Aunque tiene una distribución mundial bastante amplia, suele abundar en regiones correspondientes al norte de África, Tirol y Alpes suizos.

PARTES UTILIZADAS

El cuerpo fructífero.

HISTORIA

Para Galeno, el agárico era un muy buen remedio digestivo. Para Demócrito, era excelente contra los dolores, tanto internos como externos. Fue uno de los ingredientes secretos de la famosa tintura antipirética de Warburg que hizo furor en Europa a fines del siglo pasado. También fue utilizado como antidiarreico y como inhibidor de la lactancia. Comemale en 1891 inició los estudios sobre la agaricina.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Agaricina (14-18%) y agaricol. La agaricina es un polvo blanco cristalino, inodoro, insípido, soluble en alcohol y muy poco soluble en agua.

Resinas: muy abundantes, entre 50-80%.

Otros: colesterol, fitosteroles, alcohol palmitílico, parafina, hidrocarburos, ácido ricinoleico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La *agaricina* es una sustancia irritativa ya sea por vía interna o aplicada localmente. Sin embargo a pequeñas dosis disminuye las secreciones sudorosas profusas con bastante eficacia debido a un efecto inhibitorio de las terminaciones nerviosas de las glándulas sudoríparas, en forma similar a la atropina. La acción antisudoral se manifiesta a las dos horas aproximadamente, pudiendo durar unas 5-6 horas. Dosis algo mayores ejercen un efecto laxante debido a la presencia del *ácido ricinoleico*, pero coincidente con la aparición simultánea de cefaleas debido a la *agaricina*. El *ácido*

ricinoleico, al igual que otros surfactantes aniónicos, disminuye la absorción neta de agua y electrolitos, a la vez que estimula el peristaltismo intestinal (Alonso J. 1998; Arteché García A et al., 1998).

Asociada a la *teofilina*, la *agaricina* refuerza el efecto broncodilatador al tratarse de una sustancia analéptica respiratoria. Sin embargo, el hecho de ser irritativa del tracto digestivo (esofagitis, gastritis, enteritis), hace aconsejable el empleo de opiáceos en forma conjunta para evitar efectos desagradables, lo cual no lo hace recomendable en usos prolongados (Alonso J., 1998; Arteché García A. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Se tendrá en cuenta el efecto irritativo de la vía digestiva que eventualmente puede aparecer, debido al *ácido ricinoleico*. Las cefaleas suelen ser dadas por altas dosis de agaricina, y cuando aparecen, son de baja intensidad y se toleran bien. Se aconseja emplear este hongo únicamente bajo estricto seguimiento facultativo.

CONTRAINDICACIONES

No administrar en el embarazo y lactancia, hasta tanto demostrar su inocuidad en estos casos.

STATUS LEGAL

El agárico fue registrado en la 3ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina.

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea como anhidrótico, laxante y antiasmático, aunque en la actualidad el agárico sólo se utiliza para el primer fin, es decir, para aliviar los sudores profusos, ya que en ese sentido es muy efectivo. Ya se ha sintetizado químicamente la *agaricina* para ser utilizada con los mismos fines, siendo la dosis cinco veces menor: 0,1 g.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Para tratamiento de hiperhidrosis se recomienda 0,50-1 g por taza, preferentemente antes de acostarse. Como purgante se administran 2-3 g.

Polvo: Se trata de una sustancia blanca, esponjosa, ligera y friable, de sabor dulzón y resabio amargo, presente bajo la corteza dura del hongo, y que se dosifica entre 250 mg hasta 1 g/día en forma de píldoras o comprimidos.

ESPECIES RELACIONADAS

***Polyporus umbellatus* Fries (*Grifolia umbellata* Pers.):** Conocido en China como *zhu ling* (*chuling*), este hongo ha sido muy estudiado en la última década debido a sus probables virtudes en el área inmuno-oncológica. Al respecto, la fracción polisacárida ha demostrado incrementar el número de macrófagos en cavidad peritoneal de ratas con lesiones tóxicas hepáticas (Zhang Y. et al., 1991). Un estudio previo ya había dado cuenta del efecto hepatoprotector de los polisacáridos de *Polyporus umbellatus* (Lin Y. & Wu G., 1988). Otro estudio *in vitro* llevado a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad de California ha encontrado que extractos de este hongo aumentan la linfoblastogénesis, manteniendo la actividad del sistema mononuclear macrófago de manera estable. Estos mismos extractos (solos o combinados con mitomicina C) producen inhibición del crecimiento del sarcoma S-180 transplantado en ratones (Chang S., 1992; You J. et al., 1994).

A su vez, extractos de *Polyporus umbellatus* han logrado revertir la inmunosupresión acompañante del proceso patogénico de la brucelosis (Zhang J., 1992). Componentes de este hongo conocidos como *poliporusteronas A-G* han demostrado poseer efecto citotóxico sobre la proliferación de células de leucemia 1210 (Ohsawa T. et al., 1992). En combinación con *Salvia miltiorrhiza* ha demostrado mejorar significativamente los parámetros serológicos y la carga antigénica en 30 pacientes portadores de hepatitis B (Xiong L., 1993). Por otra parte los polisacáridos de este hongo han logrado revertir las manifestaciones caquécticas inducidas por toxohormona-L aislada del fluido ascítico de hepatomas primarios en ratas (Wu G. et al., 1997). Recientemente se ha informado que los compuestos *acetosiringona* y *poliporusterona A* y *B* aislados del extracto etanólico tendrían efectos beneficiosos para el crecimiento capilar (Inaoka Y. et al., 1994; Ishida H. et al., 1999).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*, pp. 31. Rev. INFYB. Setiembre. (1980).
- Arnaud F.: *Terapéutica Farmacológica y Medicina Médica*. Salvat Edit. España. (1934).
- Arteché García A. (Ed). et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. (1998).
- Font Quer, P.: *El Dioscórides Renovado*. Editorial Labor S.A. 7a. Edición. (1981).
- Chang S.: *Sobre el tratamiento del Sida con hierbas chinas*. En: *Estimular la Inmunidad de Otra Forma*. Edit. Medicinas Complementarias, España. (1992).
- Inaoka Y.; Shakyu A.; Fukazawa H.; Ishida H. et al.: *Studies on active substances in herbs used for hair treatment. I. Polyporus umbellatus*. *Chem. Pharm. Bull.* 42 (3): 530-33 (1994).
- Ishida H.; Inaoka Y.; Shibatani J.; Fukushima M. and Tsyji K.: *Studies of the active substances in herbs used for hair treatment*. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (11): 1189-92 (1999).
- Lin Y. and Wu G.: *Protective effect of Polyporus umbellatus polysaccharide on toxic hepatitis in mice*. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 9 (4): 345-48 (1988).
- Ortega Mata M.: *Alimentación y Cáncer*. *Anales Rev. Acad. Farmacia.* 60: 5 - 62. España. (1994).
- Ohsawa T.; Yukawa M.; Takao C.; Murayama M. and Bando H.: *Studies on constituents of fruit body of Polyporus umbellatus and their cytotoxic activity*. *Chem Pharm. Bull (Tokyo)*. 40 (1): 143-47 (1992).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. Barcelona. (1981).
- Wu G.; Zhang L. and Okuda H.: *Inhibitive effect of Polyporus umbellatus polysaccharides on cachexic manifestation induced by toxohormone-L in rats*. *Zhongguo Zhong Xi Jie He Za Zhi.* 17 (4): 232-33 (1997).
- Xiong L.: *Therapeutic effect of combined therapy of Salvia miltiorrhiza and Polyporus umbellatus polysaccharide in the treatment of chronic hepatitis B*. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 13 (9): 533-35 y 516-17 (1993).
- You J.; Hau D.; Chen K and Huang H.: *Combined effects of Polyporus umbellatus extract and mitomycin C on experimental liver cancer*. *Am. J. Chin. Med.* 22 (1): 19-28 (1994).
- Zhang J.: *A study on the role of immunosuppression in the pathogenesis of brucellosis*. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 14 (3): 168-72 (1992).
- Zhang Y.; Liu Y. and Yan S.: *Effect of Polyporus umbellatus polysaccharide on function of macrophages in the peritoneal cavities of mice with liver lesions*. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 11 (4): 225-26 (1991).

AGAVE



NOMBRE CIENTÍFICO

Agave americana L. Sinonimias: Citadas alrededor de 20 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: pita, agave, maguay, cabuya, azabara.

Portugués: pita, abecedaria, babosa brava.

Inglés: century plant, agave, American aloe.

Otros: drag sabra (Árabe); agave (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta monocotiledónea perteneciente a la familia de las Amarilidáceas, cuya altura alcanza entre 2 ó 3 metros, y que presenta la particularidad de asemejarse mucho a los áloes con los cuales a menudo se confunde. Presenta hojas gruesas de 15-20 cm de ancho, color gris verdoso, con bordes amarillentos y espinosos, aunque sólo una espina en la punta. Las flores, de color amarillo, alcanzan a medir unos 3 cm de largo y aparecen a los 10 años de edad, muriendo poco después de la floración (lo cual no ocurre con los áloes).

HÁBITAT

El agave es originario de América tropical, especialmente de México en donde el género *Agave* cuenta con 179 especies de las casi 300 existentes (habita principalmente en los estados de Aguascalientes, México D.F., Hidalgo, Puebla, Oaxaca, Zacatecas, San Luis de Potosí y Yucatán). Hoy se cultiva en muchos países de Sudamérica (especialmente en Brasil), Europa meridional, India central y África meridional como planta ornamental en jardines, plazas y paseos públicos. Puede crecer por encima de los 2.500 metros s.n.m, en sitios donde es difícil proveerse de agua. Su reproducción es por retoños y no por semillas.

PARTE UTILIZADA

Las hojas y la savia o jugo. Ocasionalmente la raíz.

HISTORIA

La palabra *agave* significa en griego “admirable”, “ilustre” y hace referencia al aspecto suculento de sus hojas. Los ingleses la denominan century plant en la equivocada creencia que esta planta solo florecía cuando cumplía cien años. Hernán Cortés, en sus escritos conocidos como “Cartas de Relación” dirigidos a Carlos V^o, hacía referencia al uso del agave ó maguay por parte de los indios Tianguis de Tenochtitlán de la siguiente forma: “... Venden miel de abejas y cera; miel de cañas de maíz que son tan melosas como las de azúcar, y miel de unas plantas que llaman entre otras y éstas “maguay”, que es muy mejor que el arrope; y de esta planta facen vino, que así mismo venden...”. Según Gar-

cilaso, en Perú era conocido con el nombre de “chuchau”.

Entre las especies denominadas como agave, se hace mención también a *Agave sisalana* la cual es actualmente uno de los principales cultivos en África, en especial de Tanzania, Kenia, Angola, Mozambique y Madagascar. Durante la época de las colonias, los visitantes ingleses llevaron plantas de Belize y Yucatán a Kew (Inglaterra) y de allí a las colonias inglesas del África, entre los años 1836 y 1842. Al partir del puerto de Sisal (hasta el día de hoy siguen partiendo de allí los buques) le fue conferido el nombre de sisalana. En Brasil, fue introducido en 1903 en los municipios de Madre de Dios y Maragogipe, en Bahía.

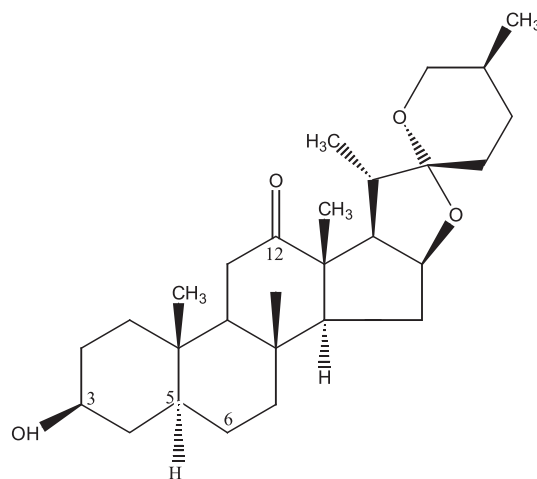
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Saponinas: hecogenina (principal), tigogenina, espirostanol. La hecogenina tiene una estructura similar a la diosgenina, pero sin el doble enlace en 5,6, y con un carbonilo en posición 12. También forma heterósidos con el azúcar unido al OH de la posición 3. De las hojas fermentadas se obtuvieron las saponinas agamenósidos C-D y F, contalosaponina-1 y honguangenina.

Zumo o savia: glucosa (agavosa), proteínas (8%), minerales (0,6%), ácido oxálico.

Otros: ácido floionólico, aceite volátil (muy picante), cutina, ácido málico, goma, enzimas proteolíticas y agua.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS



hecogenina

En la actualidad el agave se cultiva para la producción de fibras, así como para el aprovechamiento de los subproductos de la desfibración, entre ellos el jugo utilizable para la obtención de *hecogenina*. Se considera que la *hecogenina* es una de las saponinas más importantes como fuente de obtención de fármacos esteroidícos.

En el caso de las hojas de sisal (*Agave sisalana*), ricas en *hecogenina* (0,7 %), producen un zumo muy rico en saponósidos que se deja fermentar durante una semana para completar la hidrólisis, obteniéndose por filtración *hecogenina*, cuya riqueza en el concentrado final alcanza un 12%. De esta manera la fermentación causa la precipitación de las geninas hidrolizadas las cuales se depositan en el fondo del recipiente. Este depósito representa casi 1/7 parte del volumen original del jugo, con un contenido cercano al 80% de las saponinas originalmente presentes. El 20% restante queda en el sobrenadante que es desechado (Recio M. et al., 1995; Villar del Fresno A., 1999; Sharapin N., 2000).

Actividad Antiinflamatoria

Entre los fármacos antiinflamatorios naturales cuentan las saponinas esteroidales, esencialmente *diosgenina* y *hecogeni-*

na cuyas fuentes principales son los tubérculos de especies como la *Dioscorea* y las hojas de *Agave*. Al respecto, el extracto acuoso liofilizado de *Agave americana* ha demostrado en ratas poseer propiedades antiinflamatorias en el test de edema plantar bajo inducción por carragenina. En efecto, la administración del mismo con contenido de saponinas esteroidales identificables por vía intraperitoneal en dosis de 200-300 mg/k, evidenció mejores resultados antiinflamatorios (y menores efectos gastroerosivos) respecto a 5 mg/k de indometacina o fosfato de dexametasona en dosis equivalentes al contenido molar de *hecogeninas* del extracto liofilizado (Peana A. et al., 1997).

Actividad Insecticida - Molusquicida

Dentro de la importancia que implica el control de vectores de enfermedades tropicales, extractos elaborados a partir de hojas y semillas de *A. americana* demostraron actividad larvicida contra diferentes estadios larvares de los mosquitos *Aedes fluviatilis*, *A. aegypti*, *Culex quinquefasciatus* y *Anopheles stephensi* (Dharmshaktu N. et al., 1987; Consoli R. et al., 1988). También se ha documentado en Egipto actividad molusquicida a partir de las saponinas de *A. americana* var. *marginata* y de *A. decipiens* (Shoeb H. et al., 1984; Abdel Gawad M. et al., 1999).

Otros

Investigadores chinos lograron aislar de las hojas de *Agave americana* dos sustancias esteroidales: *anordina* y *dinordina*, ambas con probados efectos antifertilidad en roedores (Crabbe P. 1979). En base a la similitud estructural de las saponinas esteroidales con los corticoides, en Cuba se prepara una loción elaborada a partir del jugo de agave con resultados promisorios en eczemas, psoriasis y dermatopatías crónicas (Freyre Romero C. et al., 1997).

Al respecto, la presencia de una aminopeptidasa (enzima proteolítica) contribuye a la cicatrización de heridas necróticas y úlceras tórpidas (Cabieses F., 1993). En otro orden de cosas, la goma del agave presenta un suave efecto laxante. Los estudios efectuados en Guatemala sobre una posible acción antigonorreica de la raíz han resultado negativos (Cáceres A. et al., 1995).

Los extractos etanólico y acuoso elaborados a partir de las hojas de *Agave americana* demostraron una actividad inhibitoria moderada en el ensayo sobre la enzima convertidora de angiotensina (ECA) a efectos de evidenciar un efecto antihipertensivo de esta especie (Duncan A. et al., 1999). Por último el *tetraglucósido* de *hecogenina* ha demostrado *in vitro* actividad citotóxica en el modelo de leucemia promielocítica humana HL-60 con una IC50 valorada en 4,3 µg/ml (Yokosuka A. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Se han documentado casos de dermatitis de contacto en humanos con la savia de esta especie tanto en extremidades como en cuero cabelludo. En este último caso se debe a la creencia que la savia de agave puede hacer crecer el cabello (Kerner J. et al., 1973; Brenner S. et al., 1998; Golan H. et al., 2000). El contenido en *ácido oxálico* de las hojas contribuye a generar un efecto irritante sobre las membranas mucosas, que puede corroborarse con solo masticar las hojas (Cabieses F., 1993). El tipo de lesión que produce en piel es de tipo vesiculopapular y en raras ocasiones de tipo purpúrico con evidencias de vasculitis leucocitoclástica (Ricks M. et al., 1999; Cherpelis B. & Fenske N., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Los extractos crudos de *A. americana* contienen compuestos uterotónicos, uno de los cuales fue purificado y homo-

geneizado por cromatografía, presentando una acción similar a la acetilcolina, y con una estructura semejante a esta última (de tipo acetilo) proveniente de la colina (Basilio C. et al., 1989). Por tal motivo, no se recomienda el empleo de extractos orales de agave en el embarazo (Brinker F., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Tanto las hojas frescas o secas, como el jugo, la raíz y la goma tendrían efecto laxante, diurético, emenagogo e insecticida para la medicina popular. Las hojas y su jugo son aplicados a modo de emplastos o fricciones en contusiones o dolores articulares. El jugo ingerido de manera directa, tendría efectos digestivos. En México, el aguamiel (extraído de *A. salmiana* y *A. mapisaga*) es recomendado en casos de enfermedades venéreas, administrándose medio litro antes de cada comida principal durante 3 semanas consecutivas. Asimismo, las pencas asadas por vía externa se aplican sobre úlceras diabéticas, combinándolo con las tomas orales del zumo. En Guatemala se emplea como vulnerario en lesiones de piel por leishmaniasis. Para la obtención de efectos diuréticos o laxantes se procede a la decocción de las hojas.

Con el residuo obtenido por evaporación del jugo de los tallos (miel de maguey) se procede a su fermentación, y se obtiene la bebida mexicana conocida como pulke. Con un procedimiento similar en Baja California se obtiene el mezcal de *Agave schottii* empleado por vía oral como hipotensor arterial. En Marruecos indican una bebida con las hojas picadas finamente y posteriormente cocidas para ser empleadas como contraceptivo y abortivo. En casos de dolores reumáticos la cocción de las hojas es aplicada en forma de fricciones sobre las partes doloridas.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: A partir de las hojas en una proporción de 30 g/l.

Polvo: De las hojas: 2 g varias veces al día.

OTROS USOS

El *pulke* (obtenidos de *A. salmiana* y *A. mapisaga*) fue muy utilizado antes y después de la conquista de México, alcanzando su máximo esplendor entre 1825 y 1910, dando origen así a una economía pujante para los hacendados de la época que les permitió amasar increíbles fortunas. Las hojas reducidas a polvo se utilizan como rapé. La raíz se emplea en los países tropicales en la elaboración de productos de limpieza de industria y en la construcción de cercas para el ganado.

El pulke es la bebida nacional de los mexicanos y sustituye al vino y la cerveza. Por destilación del mismo (generalmente a partir de *A. tequilana*) se obtiene un aguardiente muy conocido: el tequila o aguardiente de maguey. Por su parte el mezcal es una bebida aún más fuerte, obtenida por destilación de *A. angustifolia*, *A. karwinskii* y *A. americana*. Asimismo, son muy empleadas por su fuerte consistencia las fibras extraídas de las hojas de distintas variedades de agaves, entre los que destacan el henequén (*A. fourcroydes*), el ixtle (*A. heteracantha*), la lechuguilla (*A. lechuguilla*) y el sisal (*Agave sisalana*). Tanto el sisal como el henequén son muy utilizados para cordelería, alfombras, costales y material de embalaje. Por su parte, del *A. lechuguilla* se obtienen materiales para la fabricación de explosivos y del *A. fourcroydes* se obtiene cera a partir de las hojas.

CURIOSIDADES

El agave es muy importante dentro del ecosistema árido y seco en que se desarrolla, ya que capta el agua de las lluvias en su base, como así también otros materiales que

acarrea el aire y de esta manera le proporciona al hombre entre uno y seis litros diarios de (miel de maguey), además de colaborar con el desarrollo de insectos, lagartijas y pequeños roedores.

El pulke era utilizado por los indígenas con fines ceremoniales y sólo se permitía su uso a las personas que tuvieran más de 70 años. La embriaguez fuera del acto ceremonial era castigado con la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel Gawad M.; El Sayed M.; Abdel-Hammed E.: Molluscicidal steroidal saponins and lipid content of *Agave decipiens*. *Fitoterapia*. 70: 371-81 (1999).
- Almeida R.: Maguey: La planta de los dioses. *Rev. Española de Medicina Natural*. N° 17. (1991).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Basilio C.; Seyler L.; Bernstein J.; Castro de la Mata R.: Isolation and characterization of an interactive compound from *Agave americana*. *P. R. Health Sci.* 8 (3): 295-99 (1989).
- Brenner S.; Landau M. and Goldberg I.: Contact dermatitis with systemic symptoms from *Agave americana*. *Dermatol.* 196 (4): 408-11 (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. U.S.A (1998).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis, España. (1997).
- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Tomo II. Pp. 588-95. Diselpesa Ediciones. Perú. (1993).
- Cáceres A., Menendez H., Mendez E., Cobón E. et al.: Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. *J. Ethnopharmacol.* 48: 85-8 (1995).
- Cherpelis B. and Fenske N.: Purpuric irritant contact dermatitis induced by *Agave americana*. *Cutis*. 66 (4): 287-88 (2000).
- Consoli R.; Méndez N.; Pereira J.; Santos B. and Lamounier M.: Effect of several extracts derived from plants on the survival of larvae of *Aedes fluviatilis* in the laboratory. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 83 (1): 87-93 (1988).
- Crabbe P. Mexican plants and human fertility. *UNESCO Cour.* 7: 33-4 (1979).
- Dharmshaktu N.; Prabhakaran P. and Menon P.: Laboratory study on the mosquito larvicidal properties of leaf and seed extract of the plant *Agave americana*. *J. Trop. Med. Hyg.* 90 (2): 79-82 (1987).
- Duncan A.; Jager A. and Van Staden J.: Screening of Zulu medicinal plants for angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *J. Ethnopharmacol.* 68 (1-3): 63-70 (1999).
- Enciso M.: *Manual del magueyero*. Editorial Trucco. México. (1950).
- Ferrer Serrano C.; Rodríguez Sosa y Zumalacárregui B.: Obtención y caracterización de componentes de la hoja de benequén (*Agave fourcroydes* L.) para el aprovechamiento integral de la planta. Facultad de Ingen. Química de La Habana, Cuba. Abstract P-208. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. (1997).
- Freyre Romero C.; Ferrer C.; Rodríguez A. y Zumalacárregui B.: Estudio preliminar de los componentes del jugo de benequén (*Agave fourcroydes* L.). Facultad de Ingeniería Química de la Habana, Cuba. Abstract P-202. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. (1997).
- Golan H.; Landau M.; Goldberg I. and Brenner S.: Dermatitis from contact with *Agave americana*. *Harefuab.* 139 (7-8): 276-78 (2000).
- Herrera M. y Prósperi M.: ¿Qué sabe Ud. del Aloe?. Editorial Astrolabio. Buenos Aires. (1992).
- Jin J., Liu X., Yang C.: A new steroidal glycoside from fermented leaves of *Agave americana*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 27 (6): 431-4 (2002).
- Jin J., Liu X., Yang C.: Three new hecogenin glycosides from fermented leaves of *Agave americana*. *J. Asian Nat Prod Res.* 5 (2): 95-103 (2003).
- Kerner J.; Mitchell J. and Maibach H.: Irritant contact dermatitis from *Agave americana*. Incorrect use of sap as "hair restorer". *Arch. Dermatol.* 108 (1): 102-03 (1973).
- Kinjia P.; Bobejko W.; Krochmaljuk W. and Tschirva W.: The saponins in the leaves of *Agave americana*. *Pharmazie*. 30 (6): 396-97 (1975).
- Martínez M.: *Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina y Agricultura*. Anaya Ed. (1988).
- Peana A.; Moretti M.; Manconi V.; Desole G. and Pippia P.: Anti-inflammatory activity of aqueous extracts and steroidal saponins of *Agave americana*. *Planta Med.* 63 (3): 199-202 (1997).
- Ramírez Martínez J.: *Plantas mixtecas y sus aplicaciones*. 1º Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. Tlaxcala. 24-30 junio. (1996).
- Recio M.; Giner R.; Mániz S. and Ríos J.: Structural requirements for the antiinflammatory activity of natural triterpenoids. *Planta Med.* 61: 182-85 (1995).
- Ricks M.; Vogel P.; Elston D. and Hivnor C.: Purpuric agave dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 40 (2): 356-58 (1999).
- Sharapin N.: *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos*. CYTED. Colombia. (2000).
- Shoeb H.; Hassan A.; El-Sayed M. and Refaby L.: The molluscicidal properties of *Agave americana* (var. *marginata*) and *Agave decipiens*. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 14 (1): 265-73 (1984).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. Barcelona. (1981).
- Villar del Fresno A. (Ed): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).
- Williams J.: *Terraforming in Southern Baja California*. *HerbalGram*. 50: 5863 (2000).
- Yokosuka A.; Mimaki Y.; Kuroda M. and Sashida Y.: A new steroidal saponin from the leaves of *Agave americana*. *Planta Med.* 66 (4): 393-96 (2000).

AGNOCASTO



NOMBRE CIENTÍFICO

Vitex agnus-castus L.

NOMBRES POPULARES

Español: agnocasto, sauzgatillo, pimienta loco.
Portugués: agnocasto, pimenteiro silvestre, liamba.
Inglés: chasteberry, chaste tree, hemp tree.
Otros: gattilier, agneu chaste (Francés); Keuschlaum, Mönchpfeffer (Alemán), agnocasto, albero del pepe (Italiano), Angarf (Árabe).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto aromático, perteneciente a la familia de las Verbenáceas, caracterizado por presentar tallos erectos gris-amarillentos que le confieren a la planta una altura cercana a los 6 metros. Presenta hojas opuestas, algodonosas en el envés, divididas en 5-7 folíolos lanceolados de hasta 10 cm de largo cada uno; las flores son pequeñas y se encuentran agrupadas en cimas densas de hasta 15 cm de diámetro, con corola bilabiada azul o violácea, haciendo su aparición en el verano. El fruto es una diminuta drupa rojo-negruzca de aspecto carnosos, con aroma similar al de la pimienta.

HÁBITAT

El sauzgatillo es originario del sur de Europa (región mediterránea) y fue posteriormente naturalizado en las regiones cálidas de varios países. Crece sobre suelos arenosos o arcillosos, bien drenados y soleados. A menudo es cultivado como ornamental, en especial la variedad alba.

PARTE UTILIZADA

Los frutos (principalmente) y las sumidades floridas, los cuales se recolectan en otoño. El fruto presenta un sabor aromático y picante.

HISTORIA

Esta especie recibió varios nombres a lo largo de su historia. En la Edad Media fue conocido como *piper agreste* (pimienta salvaje) ya que los monjes europeos empleaban las semillas molidas como condimento para reprimir la libido. También se lo conoció como *viticis* (derivado de *wilow* = sauce y de aquí *saucegatillo*, ya que sus hojas y ramas se empleaban en

cestería al igual que este último) o agnus-castus, siendo costumbre en las mujeres de la antigua Grecia poner sus hojas en la cama como señal de castidad. Dicha creencia se basa en que la planta contenía una sustancia que disminuía la libido en los varones (de hecho el *sauzgatillo* contiene varios principios activos de acción hormonal).

En ese sentido, los romanos decían que «*si se tenía una ramita en la faja o en la mano no se sufría del frotamiento entre los muslos*». Plinio refiere que la llamaban *lygos* o *agnos*, debido a que las matronas atenienses preservaban su castidad durante la Thesmophoria (fiesta de la fertilidad en honor de Demetria, diosa de la agricultura).

Este mismo historiador griego recomendaba la ingesta de una bebida basada en sus semillas como febrífugo, a la vez que resaltaba sus supuestos poderes afrodisíacos. Dioscórides mencionaba sus beneficios en casos de cefaleas relacionadas con la menstruación. A su vez señalaba que su empleo en las mujeres «baja la leche y expele la menstruación».

En los años 900 d.C y 1200 d.C aparece esta planta en los formularios médicos árabes de Al-Kindi y Al-Samarquandi, respectivamente. En 1618 fue incluida en la primera Farmacopea de Londres, pero rápidamente deja su estado oficial. En 1777 sólo aparece en el Dispensatorium Brunsvicense. En la Farmacopea Universalis de James (1747) se señala que su utilización puede reprimir el deseo sexual en las personas muy excitables, pero a su vez, podía estimular el deseo en las personas frías. En 1930 Lab. Madaus de Alemania prepara el primer producto comercial de Vitex y en 1953 aparece el primer trabajo clínico sobre su actividad galactogoga.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Sumidades floridas: Contienen flavonoides (casticina principalmente y en menor medida quercetagina, homorientina, penduletina, crisofanol D, luteolina-7-glucósido, 5-hidroxi-tetrametoxiflavona), glucósido colorante (vitexina), castina (sesquiterpeno identificado como principio amargo), taninos, viticina (alcaloide) y sales minerales. En las hojas se han identificado iridoides: aucubósido (0,3%), agnósido (0,6%), eurastósido.

Frutos: Presentan un aceite esencial (0,5%) rico en cineol y pineno. En la fracción lipídica se han aislado tres diterpenos labdánicos: rotundifurano, vitexilactona y el 6 β ,7 β -diacetoxi-13HO-labda-8,14,dieno.

Raíz: La corteza de la raíz presenta varios flavonoides, en especial luteolina y derivados, artemetina e isoramnetina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas están relacionadas principalmente con una actividad hormonal útil en dismenorreas y síndrome premenstrual; y en menor medida con una actividad sedante y espasmolítica. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados por actividad terapéutica.

Actividad Hormonal

Si bien el mecanismo de acción de esta especie no está bien definido (no se han identificado compuestos hormonales), los extractos de agnocasto han demostrado *in vitro* ejercer un efecto modificador del equilibrio entre estrógenos y progesterona a favor de esta última (efecto antiestrogénico), lo cual se ejercería a través de varias vías: inhibición de la secreción de la hormona FSH (folículo-estimulante) en la hipófisis anterior, estimulación de la secreción de LH (luteinizante) y disminución de la producción de prolactina. Asimismo se ha visto que prolonga la fase de hipertermia en las curvas de temperatura basal y normaliza el test LH-RH (Amann W., 1982; Kartnig T., 1986; Cahill

D. et al., 1994). Existen estudios que refieren una acción lactogénica del agnocasto, no habiéndose documentado cambios en la composición de la leche (Kartnig T., 1986; Bruckner C., 1989).

Los extractos alcohólicos de agnocasto ya se comercializaban en Alemania desde la década del 50', país en donde se realizaron la mayoría de los estudios, estando indicado en el tratamiento de deficiencias del cuerpo lúteo con ciclos menstruales cortos por deficiencias de progesterona. También en casos de insuficiencia ovárica, metrorragias, mastopatías, síndrome premenstrual y dismenorreas (Amann W., 1979; Houghton P., 1994). Las drogas que disminuyen la secreción de prolactina han demostrado prolongar la fase lútea del ciclo menstrual, hecho que también provoca el agnocasto (Milewicz A. et al., 1993; Blumenthal M. et al., 2000).

En estudios *in vivo* a doble ciego, dichos extractos administrados a lo largo de 90 días en dosis de 20 mg diarios, lograron reducir los déficits hormonales en fase luteínica debidos a hiperprolactinemia, alcanzando a estabilizar los niveles de 17- β -estradiol y progesterona (Milewicz A. et al., 1993). Durante la hiperprolactinemia, la excesiva secreción de prolactina puede causar inflamación y dolor en mamas, por lo que esta especie se ha visto eficaz en controlar estos casos, a través de dos estudios doble ciego *versus* placebo (Helaska M. et al., 1998; Tschudin S. & Huber R., 2000).

En estudios *in vitro* determinaron un efecto dopaminérgico, inhibiendo la secreción basal de prolactina y la inducida por TRH (Sliutz G. et al., 1993). Al respecto, un estudio *in vitro* más reciente demostró que el extracto etanólico del fruto de agnocasto ejerce una relativa potente inhibición sobre receptores para dopamina (D2) y opiodes (subtipos mu y kappa). También la fracción lipofílica rica en diterpenos del labdano demostró ejercer un efecto inhibitorio en la unión con receptores para dopamina D2. La fracción acuosa del extracto, en cambio, demostró una inhibición más marcada sobre la unión con receptores opioides delta. La administración de espiperona (un potente antagonista de receptores D2) demostró antagonizar el efecto del extracto de agnocasto, lo cual indica sin lugar a dudas que éste ejerce una actividad dopaminérgica mediada por receptores D2. En experiencias de superfusión, dicha fracción acuosa inhibió la liberación de acetilcolina de manera concentración-dependiente (Meier B., 2000; Hoberg E. et al., 2000). Un estudio efectuado sobre cultivo de células endometriales demostró que el extracto metanólico de agnocasto produce una afinidad de tipo competitiva con receptores estrogénicos α y β , sin estimular la actividad de la fosfatasa alcalina (Liu J. et al., 2001).

Síndrome Premenstrual

Tanto la hiperprolactinemia como los defectos en la fase lútea son los causales principales del síndrome premenstrual y la mastalgia cíclica. En relación al síndrome premenstrual, un estudio realizado en Alemania a doble-cego que involucró a 175 mujeres a lo largo de 3 períodos menstruales, determinó que los extractos de sauzgatillo en dosis de 3,5-4,2 mg diarios son superiores en cuanto al alivio sintomatológico (retención de líquido, tensión mamaria, cefalea, constipación, depresión, etc) que la administración de 200 mg diarios de vitamina B6. El porcentual de efectividad fue del 77,1% para el sauzgatillo contra el 60,6% de la vitamina B6 (Lauritzen C. et al., 1997). Otros cuatro estudios similares a doble ciego *versus* placebo efectuados sobre casi 2000 pacientes, demostró la superioridad ($p < 0.001$) del extracto de agnocasto Ze 440 a razón de una tableta diaria durante 3 ciclos consecutivos, en el control de los síntomas premenstruales medidos a través del cuestionario de distrés mens-

trual de Moss (MMDQ) o por medio de la prueba DACH correspondiente a los síntomas depresión, ansiedad, sed e hiperhidratación. En líneas generales la tolerancia fue considerada muy buena en los cuatro estudios (Berger D. et al., 2000; Tschudin S. & Huber R., 2000; Loch E. et al., 2000; Schellenberg R., 2001).

Del análisis de varios ensayos clínicos y estudios *in vitro* realizados con extractos de agnocasto, se pudo determinar que diterpenos con actividad dopaminérgica (clerodadienoles) serían los principales componentes responsables del alivio sintomatológico observado en el síndrome premenstrual (Wuttke W. et al., 2003).

Un reciente ensayo clínico a simple ciego efectuado a lo largo de dos meses de tratamiento sobre 41 pacientes con síndrome premenstrual, determinó que tanto fluoxetine como extractos de agnocasto resultaron efectivos en el control de síntomas del SPM, observándose que fluoxetine resultó superior en el control de síntomas de índole psicológico, mientras agnocasto resultó superior en el alivio de síntomas físicos (Atmaca M. et al., 2003).

Otros

A través del empleo de extractos de agnocasto se han mencionado algunas mejorías en trastornos dermatológicos, en especial en cuadros de acné (Amann W., 1984). Las flavonas demostraron ejercer un efecto sedante suave; los iridoides y flavonoides una acción simpaticolítica y antiespasmódica y los taninos su consabido efecto astringente (Peris J. et al., 1995). El aceite esencial de agnocasto fue ensayado en mujeres menopáusicas a través de dos ensayos clínicos, (75 pacientes en total) observándose mejorías clínicamente significativas en el control de los síntomas clásicos de esta etapa de la vida (Chopin Lucks B., 2003). Extractos elaborados a partir de frutos secos de agnocasto evidenciaron una actividad citotóxica frente a carcinoma gástrico KATO-III, carcinoma de colon COLO 201, carcinoma a células pequeñas de pulmón Lu-134-AH y células de carcinoma de mama SKOV-3 (Ohyama K. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general el empleo de esta especie es bien tolerado, existiendo muy pocos cuadros alérgicos que ceden rápidamente ante la suspensión del tratamiento. Durante el primer mes de empleo de agnocasto puede ocurrir un acortamiento del ciclo menstrual, el cual se suele estabilizar en el mes siguiente (Kartnig T., 1986; Loch E. et al., 2000; Schellenberg R., 2001). Durante el empleo de sauzgatillo se puede evidenciar un aumento del flujo menstrual y cefaleas, los cuales se presume serían responsabilidad de la *viticina* (Houghton P., 1994; Capasso R. et al., 2000). Se ha presentado un caso de desarrollo multifolicular en una mujer con ciclos normales durante la toma de un extracto de agnocasto, relacionado con una hiperestimulación ovárica durante la fase lútea (Cahill D., 1994).

Altas dosis pueden provocar parestesias en los miembros (Bown D., 1996). Existirían evidencias que los síntomas depresivos de las mujeres que padecen síndrome premenstrual estarían relacionados a un exceso de progesterona, hormona que se incrementa con el empleo de sauzgatillo. Por lo tanto deberá monitorizarse la administración de esta especie en dichos casos, aunque el uso popular lo avale (Duke J., 1997).

CONTRAINDICACIONES

No administrar durante el embarazo ni en casos de déficits metabólicos de FSH (Brinker F., 1998; Blumenthal M., 2000). A pesar de ser indicada popularmente durante el primer trimestre de embarazo frente a deficiencias de

progesterona que puedan dificultar mantener el embarazo, se reitera la negativa a administrar esta especie en etapa gestacional (McGuffin M. et al., 1997).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar junto a productos en base a estrógenos, progestágenos o de estimulación ovárica debido a probable potencialidad de efectos (Newall C. et al., 1996). Tampoco administrar junto a antagonistas dopaminérgicos como el *haloperidol*, por posible disminución de efectos de estos fármacos. También se ha señalado una probable interacción con *metoclopramida*, anticonceptivos orales y terapia hormonal (Blumenthal M. et al., 2000).

STATUS LEGAL

Los frutos están aprobados para uso humano por la Comisión E de Monografías de Alemania, recomendándose en casos de dismenorrea, síndrome premenstrual y mastodinia o mastalgias (Blumenthal M.; 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El fruto seco de sauzgatillo suele ser empleado en trastornos emocionales ligados a la menopausia (solo o asociado a pasionaria, hipérico o valeriana), síndrome premenstrual debido a hiperfoliculinemia (se lo asocia con angélica, lúpulo o caléndula), hipermenorrea y polimenorrea con hiperplasia endometrial y carencia de LH (suele asociarse en estos casos con milenrama, bolsa de pastor y caléndula), infertilidad asociada a hiperprolactinemia y finalmente como anafrodisíaco en el hombre, aunque de esto último no existen evidencias científicas.

Otros usos menores: fiebre, flatulencia y constipación. En Marruecos se emplea la infusión como vermífugo. Esta planta no es empleada por la Medicina Tradicional China ni por la Medicina Ayurvédica, aunque es común en India el empleo de especies relacionadas: *Vitex negundo* y *Vitex trifoliata*. La decocción de las semillas de esta última se prescriben en casos de cefalea, catarro respiratorio, cáncer de mama, anticonceptivo, como así también para promover el crecimiento de la barba.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 1 cucharada sopera por taza, infundir 15 minutos; administrar entre 2-4 tazas diarias.

Extracto seco: Relación 10:1 (1 g equivale a 10 g de planta seca); se administran 100-300 mg diarios, evitando sobrepasar los 2 g/día. La estandarización se centra generalmente en la validación de un 0,6% de *agnósido*.

Extracto Fluido: Relación 1:1, a razón de 1-2 g diarios.

Tintura: Relación 1:5 (g/ml) en 50-70% de alcohol (v/v). La dosis es de 0,15-0,20 ml.

CURIOSIDADES

Según refieren algunos historiadores griegos, durante la primera centuria d.C. Plinio comentaba que las mujeres de los guerreros debían esparcir en sus camas hojas y sumidades de agnocasto con el objeto de disminuir su libido y atemperar el deseo sexual mientras sus esposos estaban fuera de casa. Al parecer esta costumbre aún perdura en nuestros días, como sucede en algunas órdenes religiosas de Italia donde es costumbre esparcir flores de agnocasto en las camas de monjes y novicias.

ESPECIES RELACIONADAS

Vitex negundo L.: Conocida como sauzgatillo de cinco hojas, esta variedad es originaria de Asia, África oriental y Sudamérica. Se emplean las hojas y frutos en decocción

para combatir fiebre, gastroenteritis, leucorrea vaginal, dolores reumáticos, eczemas y otras dermatitis (en estos últimos casos por aplicación externa). La raíz y los tallos se emplean en casos de tos, bronquitis, fiebre y fatiga. En Malasia se emplean las hojas en infusión para aliviar los dolores posparto, tos y catarros. En China se encuentra *Vitex negundo* var. *cannabifolia* muy empleada en casos de bronquitis, y cuyo aceite esencial presenta como principal constituyente al beta-cariofileno. Otros empleos en China están relacionados con el empleo de la hoja en casos de fiebre, colitis y beri-beri (Dos Santos T. et al., 1997). Entre los componentes aislados principalmente a partir de las hojas figuran el *n-triacontano*, *n-hentriacontano*, *n-pentatriacontano*, *6,8-di-O-metileucodelfinidina*; *3',4'-di-O-metileucocianidina-7-O-ramnosido*, *ácido betulínico*, *ácido ursólico*, *β-sitosterol* (Zakaria M. & Mohd M., 1994; Chandramu C. et al., 2003).

Investigaciones realizadas en India dieron cuenta que el extracto etanólico presenta una fuerte actividad inhibitoria

frente a bacterias Gram negativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogens*, *Protens vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa*, en tanto frente a bacterias Gram positivas, la actividad fue considerada fuerte versus *Bacillus subtilis*, mientras que contra *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogens* la actividad fue moderada (Naqvi S. et al., 1991; Valsaraj R. et al., 1997; Perumal Samy R. et al., 1998; Chandramu C. et al., 2003).

Algunas flavonas y flavonoles aislados de las semillas de esta especie demostraron *in vitro* actividad estrogénica, aunque de menor cuantía que el 17-β-estradiol (Pathak D. et al., 1991). Componentes de las hojas administrados a ratas albinas demostraron inhibir la inflamación causada por inyección de formaldehído. Al parecer las semillas y las flores también contendrían principios activos antiinflamatorios (Handa S. et al., 1992). Finalmente, el *ácido ursólico* demostró una interesante actividad larvicida frente a *Achoea janata* (Chandramu C. et al., 2003).

BIBLIOGRAFÍA

- Amann W: Prämenstruelle Wasserretention. Günstige Wirkung von *Agnus castus* (Agnolyt®) auf prämenstruelle Wasserretention. *Z. Allg. Med.* 55: 48-51 (1979).

- Amann W: Amenorrhoea. Favorable effect of *Agnus castus* (Agnolyt®). *ZFA Stuttgart.* 58 (4): 228-31 (1982).

- Amann W: Ist die acne vulgaris eine psychosomatische Erkrankung?. *Artzliche Kosmetologie.* 14: 162-70 (1984).

- Arceche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.* Ed. Masson S. A. 3ª. Edic. (1998).

- Atmaca M.; Kumru S. and Tezcan E.: Fluoxetine vs. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum. Psychopharmacol.* 18 (3): 191-5 (2003).

- Barbosa L.; Demuner A.; Howarth O.; Pereira N. and Veloso D.: Chemical study of the leaves of *Vitex poligama*. *Fitoterapia.* 66 (3): 279 (1995).

- Berger D.; Schaffner W.; Schrader E.; Meier B. and Brattstrom A.: Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 264 (3): 150-3 (2000).

- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs.* ABC Edic. (2000).

- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos.* Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).

- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. (1998).

- Bruckner C.: In mitteleuropa genutzte heilpflanzen mit milch-sekretionsfördernder Wirkung. *Gleditschia.* 17: 189-201 (1989).

- Cahill D.; Fox R.; Wardle P. et al.: Multiple follicular development associated with herbal medicine. *Human Reprod.* 9 (8): 1469-70 (1994).

- Capasso R.; Izzo A.; Pinto L.; Bifulco T.; Vitobello C. and Mascolo N.: Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia.* 71 (S):58-65 (2000).

- Chandramu C.; Manohar R.; Krupadnam D. and Dashavantha R.: Isolation, characterization and biological activity of betulinic acid and ursolic acid from *Vitex negundo* L. *Phytother. Res.* 17 (2): 129-34 (2003).

- Chopin Lucks B.: *Vitex agnus castus* essential oil and menopausal balance. *Complementary Ther. Nurs. Midwifery.* 9 (3): 157-60 (2003).

- Dos Santos T.; Fonseca E. and Leitão S.: Essential oils from two Brazilian *Vitex* species. IIº Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. 10-15 de noviembre. (1997).

- Dos Santos T.; Delle Monache F. and Suzana Leitão: Ecdysteroids from two Brazilian *Vitex* species. *Fitoterapia.* 72: 215-20 (2001).

- Duke J.: *The Green Pharmacy.* Rodale Press. (1997).

- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado.* Edit. Labor S. A. (1981).

- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia.* 63 (1): 3-31 (1992).

- Helaska M.; Raus K.; Beles P.; Martan A.; Paithner K.: Treatment of cyclical mastodinia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynecol.* 63 (5): 388-92 (1998).

- Hirobe C.; Qiao Z.; Takeya K. and Itokawa H.: Cytotoxic flavonoids from *Vitex agnus-castus*. *Phytochemistry.* 46 (3): 521-4 (1997).

- Hobbs C.: *The chaste tree: Vitex agnus castus. The Monk's Protector.* Herbal Medicine. Health World on Line. (1996).

- Hoberg E.; Meier B. and Sticher O.: Quantitative HPLC chromatographic analysis of diterpenoids in agni-casti fructus. *Planta Med.* 66 (4): 352-5 (2000).

- Houghton P.: *Agnus castus.* *Pharm. Journal.* 253: 720-21 (1994).

- Kartnig T.: *Vitex agnus-castus.* Mönchspfeffer oder Keuschlamm. *Z. Phytotherapie.* 7: 119-22 (1986).

- Lauritzen C. et al.: Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*. Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine.* 4 (3): 183-9 (1997).

- Liu J.; Burdette J.; Xu H.; Gu C. et al.: Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J. Agric. Food Chem.* 49 (5): 2472-9 (2001).

- Loch E.; Selle H. and Boblitz N.: Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J. Womens Health Gen. Based Med.* 9 (3): 315-20 (2000).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. USA. (1997).

- Meier B.; Berger D.; Hoberg E.; Sticher O. and Schaffner W.: Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts *in vitro*. *Phytomedicine.* 7 (5): 373-81 (2000).

- Milewicz A.; Gejdel E.; Sworen H. et al.: *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforsch.* 43 (7): 752-6 (1993).

- Naqvi S.; Khan M.; Vohora S.: Antibacterial, antifungal and antihelminthic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia.* 62 (3): 221-8 (1991).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Ohya K.; Akaike T.; Hirobe C. and Yamakawa T.: Cytotoxicity and apoptotic inducibility of *Vitex agnus castus* fruit extract in cultured human normal and cancer cells and effect on growth. *Biol. Pharm. Bull.* 26 (1): 10-8 (2003).

- Peris J.; Stubing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* 1ª. Edic. Edit. MICOF, Valencia. (1995).

- Pathak D.; Pathak K. and Singla A.: Flavonoids as medicinal agents. *Fitoterapia.* 62 (5): 371-87 (1991).

- Perumal Samy R.; Ignacimuthu S. and Sen A.: Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 173-82 (1998).

- Schellenberg R.: Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *British Med. J.* 322 (7279): 134: 7 (2001).

- Sliutz G.; Speiser P. and Schultz A.: *Agnus castus* extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm. Metabol. Res.* 25 (5): 253-5 (1993).

- Sorensen J. and Katsiotis S.: Parameters influencing the yield and composition of the essential oil from Cretan *Vitex agnus-castus* fruits. *Planta Med.* 66 (3): 245-50 (2000).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria.* Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Tschudin S. and Huber R.: Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast.* 8: 175-81 (1999).

- Valsaraj R.; Pushpangadan P.; Smitt U.; Adersen A. and Nyman U.: Antimicrobial screening of selected medicinal plants from India. *J. Ethnopharmacol.* 58: 75-83 (1997).

- Wuttke W.; Jarry H.; Christoffel V.; Spengler B. and Seidlova-Wuttke D.: Chaste tree: Pharmacological and clinical indications. *Phytomedicine.* 10 (4): 348-57 (2003).

- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants.* Penerbit Fajar Bakti Sdn. Bhd. Kuala Lumpur. (1994).

AGRACEJO



NOMBRE CIENTÍFICO
Berberis vulgaris L.

NOMBRES POPULARES

Español: acetillo, acetín, agracejo, vinagrera.

Portugués: bérbero, bérberis, uva espim.

Inglés: barberry, pipperridge bush.

Otros: crespino, spina Christi (Italiano), épine-vinette (Francés), Berberitze (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Arbusto perteneciente a la familia de las Berberidáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los dos o tres metros; ramas con espinas tripartidas; hojas caducas, ciliado-ovaladas, con un dentado muy fino; flores muy pequeñas y amarillentas, que se presentan en forma de racimos colgantes. El fruto es una baya roja oblongada, de 1 cm de longitud, muy parecida a grosellas pequeñas cuando madura. La floración ocurre entre fin de primavera y mediados de verano.

HÁBITAT

El agracejo es nativo de Europa y Asia oriental, presentando en la actualidad una distribución bastante amplia. Crece en terrenos calcáreos, pedregales, bosques, pastos semiáridos, encinares claros, etc. El desarrollo denso y espinoso hace que sea uno de los arbustos elegidos a la hora de crear setos.

PARTES UTILIZADAS

Corteza de la raíz, y en menor medida frutos y hojas. Las bayas maduras se recogen en otoño y la corteza de las raíces a finales de esta misma estación.

HISTORIA

Este arbusto había sido considerado como «mala hierba» en el siglo XIX debido a su condición de huésped de los hongos color rojizo del trigo, al cual le transmitían la espina, lo que hizo perder gran parte de las cosechas de entonces. Se lo cultivaba en la antigüedad más que nada para el aprovechamiento de sus frutos, con los que se solían preparar bebidas tónico-estimulantes y jarabes antitúxicos. Asimismo, era muy cultivado en la época medieval ya que con él se preparaban mermeladas, jaleas y frutas confitadas.

El término *Berberis* significa «pequeña concha» en alusión a los pétalos cóncavos de sus flores. Según otros autores provendría del árabe *amyrberris* que es el nombre asignado en esa lengua al fruto de agracejo. La denominación italiana *spina Christi* (espinas de Cristo) hace referencia a las supuestas ramas de agracejo que conformaban la corona de Jesús en su calvario. El contenido en vitamina C de sus frutos comestibles los hacía apto para combatir el escorbuto en la antigüedad.

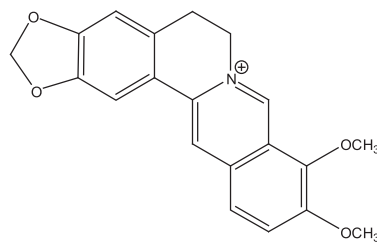
COMPONENTES QUÍMICOS

Alcaloides isoquinolínicos (3%): Presentes en la corteza de la raíz y en las hojas: berberina, palmatina, columbamina, berbamina, isotetrandrina (metil-éter de berbamina), berberrubina, bervulcina, oxiacantina, jatrorricina y magnoflorina (le dan un característico color amarillo a la corteza). La berberina es soluble en agua y prácticamente insoluble en éter. Sus sales forman cristales amarillos.

Otros: glucosa, fructosa, ácidos orgánicos (cítrico, ascórbico, tartárico y málico), goma y pectina (todos en los frutos). También ácido clorogénico y antocianos.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre las principales acciones farmacológicas del agracejo destacan aquellas relacionadas con la actividad de la *berberina* (el principal alcaloide presente también en las especies *Coptis chinensis*, *Hydrastis canadensis*, *Phellodendron amurense*, *Mahonia aquifolium*, *Berberis aquifolium*, *Berberis aristata*, etc), la cual posee propiedades digestivas y antimicrobianas principalmente. No obstante, su uso debe ser facultativo de profesionales médicos. Para una mejor comprensión, se



berberina

dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva

En concentraciones normales, la *berberina* es un tónico amargo que presenta propiedades digestivas, eupépticas (carminativas), incrementadoras del peristaltismo intestinal y orexígenas (Manolov P. et al., 1985; Salmand S., 1997). Estudios en animales dan cuenta que la berberina estimula la producción de bilis y bilirrubina, de igual modo que lo hace la *berbamina* y la *oxiacantina*. Estas últimas han demostrado además, efectos antiespasmódicos sobre músculo liso. Extractos hidroalcohólicos con una concentración del 80% de *berberina* promueven en ratas un estímulo en la secreción de bilis del 72% (Blumenthal J., 1998).

Actividad Antimicrobiana

Numerosas son los gérmenes que han demostrado ser sensibles *in vitro* a las sales de *berberina*: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum*, *Entamoeba histolytica* y *Leishmania donovani*. En varios casos la eficacia fue significativamente superior a la demostrada por cloranfenicol (Kowalewski Z. et al., 1972; Manolov P. et al., 1985). Asimismo, el *cloruro de oxiacantina* al 0,01% y el *cloruro de columbamina* han demostrado efectos bactericidas sobre *Bacillus subtilis* y *Colpidium colpoda* (Andronescu E. et al., 1973).

En casos de diarreas en humanos, la *berberina* ha mostrado singular eficacia en estudios clínicos controlados frente a enterotoxinas de *Escherichia coli*, como así también frente a *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Giardia lamblia*, *Salmonella paratyphi B*, *Klebsiella pneumoniae* y *Vibrio cholerae* (Rabbani G. et al., 1987). También se ha reportado el empleo de *berberina* contra *Candida albicans* y en el tracoma, una infección ocular que puede llevar a la ceguera y que es producida por *Chlamidia trachomatis* (Pizzorno J. & Murray M., 1985). En el caso de los virus de la gripe A y B, ha exhibido una acción inhibitoria de la replicación *in vitro* con una eficacia cercana al 90%. De igual modo, la *berbamina* también ha desarrollado similares propiedades sobre ratas infectadas con el virus de la Influenza (Jin L. & Sui W., 1986; Lesnau A., 1990).

Actividad Cardiovascular

La administración intravenosa de *berberina* en gatos produce efectos antimuscarínicos e hipotensores arteriales prolongados, en tanto la *magnoflorina*, *hidroxiacantina*, *isotetrandrina* y *berbamina* por separado han demostrado presentar un efecto hipotensor moderado en animales. En cambio, altas dosis de *berberina* generan picos hipertensivos en los animales. A nivel cardíaco produce una acción estimulante del músculo cardíaco, incrementando el flujo coronario, lo cual se contrarresta cuando se administran altas dosis (Wisniewski W. & Gorta T., 1969; Preininger V., 1975). En gatos anestesiados, la *berberina* demostró efectos antifibrilatorios al elevar el umbral de excitación ventricular frente a descargas eléc-

tricas efectuadas en los animales (Fang D. et al., 1986).

En un ensayo clínico efectuado en pacientes (156) con insuficiencia cardíaca congestiva, se evaluó la actividad de la *berberina* (79 pacientes) a razón de 1,2 - 2 g/diarios, vía oral, frente al placebo (77 pacientes). En ambos grupos se mantuvo la medicación de base (digoxina, diuréticos, nitratos, inhibidores de la ECA). Al finalizar el estudio se determinó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de pacientes que tomó *berberina*, evidenciado por un aumento en la fracción de eyección ventricular izquierda, aumento en la capacidad de ejercicio físico, mejoría del índice de disnea-fatiga y disminución de la mortalidad en el largo plazo (Zeng X. et al., 2003).

Actividad sobre S.N.C.

La *berberina* tiene semejanza estructural con la *morfina*, por lo que a altas concentraciones puede ocasionar efectos hipno-analésicos (Villar del Fresno A., 1999). Esta similitud fue utilizada en la década del 20' para corregir el síndrome de abstinencia que presentaban los adictos al opio.

Otros

En ratas y conejos, la *berberina* ha exhibido actividad anti-pirética tres veces más efectiva que la aspirina (Pizzorno J. & Murray M., 1985). El *sulfato de berberina* ha demostrado una significativa acción inhibitoria sobre el agente promotor tumoral teleocidina, el cual favorece la proliferación de células oncológicas de piel en ratas a partir del 7,12-dimetil-benzantraceno. También se ha reportado actividad antitumoral en modelos clásicos de tumores B1, KB y PS. (Nishino H. et al., 1986).

La *berberina* ha sido ensayada por vía externa en un estudio randomizado *versus* placebo, sobre lesiones psoriásicas de piel en 82 pacientes con psoriasis moderada, observándose mejorías clínicamente significativas en la gran mayoría de los casos (Wiesenauer M. & Lustke R., 1996). En modelos de edema plantar en ratas inducidos por carragenina y zimósán, el extracto etanólico total elaborado con la raíz de agracejo demostró propiedades antiinflamatorias significativas. Cuando se ensayaron las fracciones alcaloideas por separado, la *berberina* demostró un poder antiinflamatorio superior a la oxiacantina (Ivanovska N. & Philipov S., 1996).

La *berberina* ha demostrado *in vitro* inhibir fuertemente la respuesta proliferativa en células esplénicas de ratones a las sustancias mitógenas T-dependientes concanavalina A y fitohemaglutininas (Ivanovska N. et al., 1999). En cuanto al extracto acuoso elaborado con los frutos de agracejo, el mismo fue ensayado en íleon aislado de cobayos, demostrando poseer una actividad anticolinérgica y antihistamínica (Shamsa F. et al., 1999). Finalmente cabe consignar la utilidad del fruto de agracejo como recurso o fuente de vitamina C.

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las dosis muy altas de agracejo pueden resultar citotóxicas (McGuffin M. et al., 1997). La *berberina* es bien tolerada hasta 0,5 g (equivalente a unos 8 g de la corteza de la raíz). Cuando se supera esa cifra los síntomas de intoxicación predominantes son: letargo, náuseas, vómitos, diarrea, epistaxis, disnea, irritación ocular y nefritis. Es una planta que debe ser prescrita únicamente por facultativos y durante cortos períodos de tiempo. La DL50 del *sulfato de berberina* por vía intraperitoneal en ratas fue calculada en 24.3 mg/k. En gatos y perros anestesiados se pudo observar la muerte de los animales por paro respiratorio en dosis de 25 mg/k (Blumenthal M., 1998).

CONTRAINDICACIONES

La *berberina*, *palmatina*, *jatorricina* y *columbamina* presentan actividad uterotónica en animales (Farnsworth N., 1975). Se desconoce el pasaje de estos alcaloides a leche materna. Por consiguiente se recomienda no utilizar agracejo durante el embarazo o lactancia. Tampoco prescribir en casos de obstrucciones de las vías biliares y úlceras gastroduodenales (por incremento de la secreción ácida generada por sus principios amargos). (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *berberina*, *in vitro*, disminuye la acción anticoagulante de la heparina tanto en sangre canina como humana. También potencia la acción hipnótica de barbitúricos sin provocar analgesia o sedación (Preininger V., 1975).

STATUS LEGAL

La Comisión «E» de Monografías de Alemania ha catalogado al agracejo (fruto, corteza, raíz y corteza de raíz) dentro del grupo de hierbas no aprobadas para uso humano (Blumenthal M., 1998). Canadá no autoriza al agracejo como suplemento dietario, salvo en calidad de saborizante de bebidas alcohólicas (Blackburn J., 1993). En cambio, están autorizadas especialidades medicinales con sales de *berberina* en colirios oftalmológicos (Leung A. & Foster S., 1996). México no autoriza el empleo de agracejo en la elaboración de infusiones y suplementos alimenticios (Anipron, 2001). En Bolivia se encuentra autorizada la corteza de agracejo para uso homeopático (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La corteza de la raíz, en infusión, presenta un excelente efecto digestivo, sobretodo a nivel de las disquinesias hepatovesiculares que cursan con inapetencia. También se señalan propiedades antifatulentas, antiulcerosas, colagogas y coledéticas, por lo que se recomienda como depurativo orgánico. En todos estos casos se recomiendan 3 tazas diarias junto a las principales comidas.

Popularmente se ha utilizado también el agracejo en casos de ansiedad asociados a depresión, lo cual estaría relacionado a sus beneficios a nivel hepático. El jarabe preparado con los frutos (carente de alcaloides) se usa popularmente contra los vómitos del embarazo. En los países del este europeo el agracejo es empleado como antiinflamatorio en enfermedades reumáticas. Es útil remarcar también que el agracejo (*Berberis*) forma parte del arsenal de remedios homeopáticos siendo utilizado en casos de artritis, inflamaciones y dolores cólicos de las vías urinarias y biliares. La medicina ayurvédica lo utiliza en casos de leishmaniasis y malaria, mientras que la medicina china lo prescribe contra las disenterías, diarreas, como antimalárico y antipirético.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 4% (corteza de la raíz). Se toman 3 tazas diarias. Puede mezclarse con plantas correctoras de sabor debido a su sabor intensamente amargo.

Decocción: Se añaden 15 g de hierba a 600 ml de agua, tomándose también tres veces al día.

Tintura: Relación 1:10. Se administran 25 gotas, 3 veces al día.

Polvo de la raíz: 250 mg, 1-3 veces al día.

Extracto seco: Relación 5:1. Se administran 50 mg, 1-3 veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1, a razón de 10-20 gotas, 2-3 veces al día.

Ungüento: El unguento de agracejo se utiliza en función de sus propiedades antibacterianas. Se prepara con 10-20 g de corteza de raíz finamente triturada, más aceite de sésamo

o vaselina en cantidad suficiente hasta formar una pasta espesa y cremosa. Se guarda en frasco de cristal bien cerrado y se lo emplea localmente frente a abscesos o forúnculos.

OTROS USOS

Los frutos maduros son utilizados en la elaboración de confituras y jaleas desde hace mucho tiempo. La madera se utiliza en la fabricación de escarbadienes y la corteza como tintura amarilla para la lana, el lino y el cuero.

CURIOSIDADES

El agracejo suele ser muy empleado a nivel popular en casos de depresión, a pesar que su actividad terapéutica está centrada principalmente en el área hepato-biliar. Ocurre que antiguamente la depresión era denominada melancolía (del griego *melanos* = negro; *colos*= bilis) en clara alusión a la importancia que se le daba al hígado en la regulación de la faz emocional de los pacientes.

ESPECIES EMPARENTADAS

Berberis aquifolium Pursh. (Mahonia aquifolium Nutt.): Se trata de un arbusto espinoso siempreverde de 1-2 metros de alto, nativo de Norteamérica (Rocky Mountains, British Columbia y California) y conocido como *Oregon grape* del cual se emplea el rizoma y las raíces secas debido a su rico contenido en alcaloides isoquinolínicos: *aromolína*, *obamegína*, *oxiberberina*, *berbamina* y *oxiacantina*. Sus usos son similares al agracejo.

Berberis chitria L.: Se trata de una especie asiática, que abunda en India, usada tradicionalmente contra la malaria, ictericia y conjuntivitis. Entre sus constituyentes encontramos: *berberina*, *N-triacontane*, *triacontanol*, β -sitosterol, *lambertina*, *hidróxido de palmatinium*, etc. Tanto el extracto etanólico como el acuoso han demostrado actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* y *Bacillus proteus*, con una mayor actividad del extracto etanólico (Dobhal M. & Joshi Y., 1992).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
 - Andronescu E. et al.: *Antimicrobials properties from Berberis vulgaris extract*. *Clujul Med.* 46: 627 (1973).
 - Artech García A. (Ed) et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson SRL. España. (1998).
 - Blackburn J.: *Second report of the expert advisory committee on herbs and botanical preparations to the health protection branch*. Ministry of Health Canada. (1993).
 - Blumenthal M.(Ed): *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (1998).
 - Brinker F.: *Herbs Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publication. USA. (1998).
 - Dobhal M. and Joshi Y.: *In vitro antimicrobial efficacy of Berberis chitria*. *Fitoterapia*. 63 (1): 69-70. (1992).
 - Domagalina E. and Smajkiewicz A.: *Isolation of magnophlorine and columbamine from Berberis vulgaris*. *Acta Pol. Pharm.* 28 (1): 81-7 (1971).
 - Drost Karbowska K.; Kowalewski Z. and Szauffer M.: *Determination of protoberberine alkaloids in Berberis vulgaris*. *Acta Pol. Pharm.* 31 (5): 683-87 (1974).
 - Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press. Boca Raton, Florida. (1985).
 - Fang D. et al.: *Antifibrillatory effects of berberine in anesthetized cats*. *Zhongguo Yaoli Xuebao*. 7: 321 (1986).
 - Farnsworth N.: *Potential value of plants as sources of a new antifertility agents I*. *J. Pharmac. Sci.* 64: 535-98 (1975).
 - Font Quer, P.: *El Dioscórides Renovado*. 7a. Edición. Editorial Labor S.A. (1981).
 - García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
 - Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).
 - Ivanovska N. and Philipov S.: *Study on the anti-inflammatory action of Berberis vulgaris root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids*. *Int. J. Immunopharmacol.* 18 (10): 553-61 (1996).
 - Ivanovska N.; Philipov S. and Hristova M.: *Influence of berberine on T-cell mediated immunity*. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 21 (4): 771-86 (1999).
 - Jin L. and Sui W.: *Zhongguo Yaoli Xue-*

bao. 7: 475 (1986).
 - Kowalewski Z. et al.: *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 20: 353 (1972).
 - Lesnau A. et al.: *Antiviral activity of berberis salts*. *Pharmazie*. 45 (8): 638-9 (1990).
 - Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. John Wiley & Sons. Ed. USA. (1996).
 - Manolov P.; Nikolov N.; Markov M. and Toneva M.: *Experimental research on Berberis vulgaris*. 24 (2): 41-5 (1985).
 - McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
 - Nishino H. et al.: *Berberine sulphate inhibits tumour-promoting activity of teleocidin in two-stage carcinogen on mouse skin*. *Oncology*. 43: 131-4 (1986).
 - Pitea M.: *A new method for the quantitative determination of the alkaloids of Berberis vulgaris*. *Planta Med.* 27 (3): 213-16 (1975).
 - Pizzorno J. and Murray M.: *Hydrastis canadensis, Berberis vulgaris, Berberis aquifolium and other berberine containing plants*. In: *Textbook of natural medicine*. Seattle WR: J. Bastyr Coll. Publ. (1985).
 - Preininger V.: *The pharmacology and toxicology of the Papaveraceae alkaloids*. In: *Alkaloids*. RHF Manske, Holmes HL Eds. New York. Academic Press. 15: 239 (1975).
 - Rabbani G.; Butler T. et al.: *Randomized controlled clinical trial for diarrhea due to enterotoxigenic Escherichia coli and Vibrio cholerae*. *J. Infect. Dis.* 155: 979-84 (1987).
 - Salmund S.: *Hepatic herbs*. *Australian J. Med. Herbal*. 9 (1): 14-18 (1997).
 - Shamsa F.; Ahmadiani A. and Khosrokhavar R.: *Antihistaminic and anticholinergic activity of barberry fruit (Berberis vulgaris) in the guinea-pig ileum*. *J. Ethnopharmacol.* 64 (2): 161-66 (1999).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de las Hierbas y la Herboristería*. Ediciones Omega. Barcelona. (1981).
 - Sturm S. and Stuppner H.: *Analysis of isoquinoline alkaloids in medicinal plants by capillary electrophoresis-mass spectrometry*. *Electrophoresis*. 19 (16-17): 3026-32 (1998).
 - Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General*. Ed. Síntesis. España. (1999).
 - Villar López M. y Villavicencio Vargas O.: *Plantas Medicinales Peruanas en el Asma Bronquial*. *Natura Medicatrix*. 37-8:

safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 92 (2): 173-6.(2003).
 - Wisniewski W. and Gorta T.: *Effect of temperature on the oxidation of hydrastine to hydrastinine in liquid extracts and rhizomes of H. canadensis in the presence of air and stem*. *Acta Pol. Pharm.* 26: 313-7 (1969).

AGRIMONIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Agrimonia eupatoria L.

Sinonimia: *Agrimonia bracteosa* E. Mey.; *A. nepalensis* D. Don..

NOMBRES POPULARES

Español: agrimonia, mermasangre, eupatoria, hierba de San Guillermo, té de los bosques, hierba bacera, hierba del podador.

Portugués: agrimónia, eupatória dos cregos.

Inglés: agrimony, church steeples.

Otros: aigremoine, eupatoire (Francés), Odermennig, Leberkraut (Alemán), agrimonia, erba di San Guglielmo (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Planta perenne perteneciente a la familia de las Rosáceas, que mide entre 30 y 80 cm de altura. Presenta un rizoma reptante, tallo erguido, piloso y poco ramificado. Las hojas pueden medir hasta 20 cm de largo, son de color verde oscuro, opuestas, y suelen reunirse en su base formando rosetas. Las flores son pequeñas, amarillentas, numerosas y dispuestas en ramilletes alargados cual si fueran espigas. La floración ocurre a fines de la primavera y durante el verano.

HÁBITAT

Originaria de Europa y el oeste asiático, la agrimonia hoy es una especie cosmopolita. Se la encuentra en bosques secos y poco densos, praderas, pastizales sin cultivar y al costado de los caminos.

PARTES UTILIZADAS

Toda la parte aérea (sumidades floridas y hojas), recolectada preferentemente antes de la floración o al inicio de la misma en verano. La droga suele proceder de los países del este europeo. Según el Formulario Federal de Alemania (DAC 1986) la droga debe contener no menos de 5,5% de taninos calculados como pirogalol.

HISTORIA

La agrimonia es una hierba medicinal clásica que fue descubierta, según la mayoría de los autores, por Mitrídates Eupator, rey de Persia (123 - 63 a.C.), un verdadero experto en fitoterapia por aquellos tiempos. El término *agrimonia* procede de la palabra griega «argemon» que significa *pequeña mácula blanca en la córnea del ojo*. Para otros provendría de una palabra latina que significa «protectora de los campos» debido a su particularidad de crecer alrededor o en la periferia de los mismos.

Desde el siglo XVI se conocen sus virtudes antiinflamatorias en forma de gargarismos, como así también era muy difundido su uso en la eliminación de arenillas urinarias y cicatrización de heridas. En Europa tuvo gran predicamento como remedio para enfermedades hepáticas, de ahí su denominación alemana *leverkraut* = hierba del hígado. Constituyó el principal ingrediente de la llamada «agua de arcabuz», un remedio del cual explica Philip de Comines, fue muy utilizado en los campos de batalla para cicatrizar heridas y hemorragias producidas por armas de fuego.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Taninos (5-15 %): catéquicos (mayoría) y elágicos.

Flavonoides: apigenina, quercetina, quercitrina, luteolina, luteolin-7-glucósido.

Otros: cumarina, fitosteroles, eupatorina, ácido palmítico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, nicotinamida (100-300 gg/g de hoja), tiamina (2 gg/ g de hoja), vitamina K, principios amargos (sólo en la planta fresca), aceite esencial (0,2 %), triterpenos (hasta 1,5% en las hojas, principalmente ácido ursólico y α -amirina), sílice, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales virtudes terapéuticas de la agrimonia son debidas a su alto contenido en taninos los cuales le confieren actividad astringente, útil en casos de diarrea y cicatrización de heridas de piel y mucosas. Su estructura compleja hace que interfieran con las proteínas de membrana, haciendo un efecto regulador en la síntesis citoplasmática, responsable de las acciones farmacológicas de esta especie (Carnat A. et al., 1991).

Estudios in vitro - animales

Los flavonoides, integrantes de las infusiones o decocciones de agrimonia, administradas oralmente a ratas en dosis de 20 ml/k (equivalente a 3 g de droga seca), evidenciaron propiedades antiinflamatorias, antihistamínicas, discretamente diuréticas y uricosúricas (Giachetti D. et al., 1986). Otros estudios le confieren actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, reduciendo la sed de los animales aunque sin efecto en la reducción de peso. Se postula un mecanismo de estimulación sobre las células β -pancreáticas sumado a una disminución en la absorción de glucosa en intestino, aunque aún faltan nuevos estudios para confirmarlo (Swanston Flatt S. et al., 1990; Gallagher A. et al., 2003). A nivel cardiovascular la inyección i.v. de extractos de agrimonia en gatos anestesiados demostró un efecto hipotensor cercano al 40% de las cifras basales (Petkov V., 1979). Asimismo presentó actividad vasodilatadora y antiespasmódica coronaria (cuando se administra en dosis bajas) y vasoconstrictora coronaria en altas dosis (Duraffourd C. et al. 1987).

Por su parte, el extracto etanólico de agrimonia ha demostrado, *in vitro*, actividad antiviral (Peris J. et al., 1995), antihelmíntica (Farnsworth N. et al., 1985) y actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus α -hemolítico* (Petkov V., 1986). Finalmente el extracto n-hexánico elaborado a partir de las semillas de agrimonia demostró efectos inhibitorios *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, en tanto el extracto metanólico de las semillas evidenció actividad antioxidante (Copland A. et al., 2003).

Estudios en Humanos

Un ensayo efectuado sobre 35 pacientes afectados de gastro-duodenitis crónica, recibieron extractos orales de agrimonia durante 25 días, al final de los cuales se observó un 75% de mejorías significativas constatadas bajo control endoscópico. En ningún caso se registraron hemorragias ni signos de toxicidad (Chakarski I. et al., 1982). En otro ensayo en humanos se obtuvieron resultados promisorios sobre 20 pacientes afectados de porfiria cutánea, quienes recibieron infusiones orales de agrimonia durante tres semanas. Al finalizar la misma se observaron descensos importantes en la concentración de hierro plasmático y en las porfirinas urinarias (Patrascu V. et al., 1984).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Debido a su riqueza en taninos, no se recomienda el empleo de grandes cantidades o usos muy prolongados de esta hierba. Se ha señalado que la agrimonia puede interferir con el ciclo menstrual de la mujer (Duke J., 1985). Estudios realizados en China revelan que la agrimonia puede incrementar la coagulación sanguínea por encima del 50 % (Mabey R., 1988). Puede existir fotosensibilización en la piel por contacto con la planta fresca, especialmente cuando la piel esté húmeda (Brinker F., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No conocidas. Teniendo en cuenta la ausencia de datos que aseguren la inocuidad de extractos de agrimonia durante el embarazo y la lactancia, se recomienda cautela antes de prescribir su uso en dichas condiciones.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Dosis excesivas pueden interferir tanto con drogas antihipertensivas y anticoagulantes como con drogas hipotensoras (Newall C. et al., 1996). Se tendrá especial cautela en pacientes diabéticos que estén tomando hipoglucemiantes orales o insulina (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La agrimonia se encuentra enlistada en la categoría N2 del Consejo Europeo de Alimentos y Saborizantes Naturales, e inscrita en la Farmacopea Herbaria Británica desde 1983. La Comisión «E» de Monografías de Alemania la ha enlistado (la hierba entera) dentro del grupo de plantas aprobadas para uso humano (Blumenthal M., 1998). La planta se encuentra recomendada para uso medicinal por las autoridades sanitarias de España, figurando en la Real farmacopea Española, 2a. Ed (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión es útil para el control de las diarreas (sobre todo en niños). Esta misma infusión puede utilizarse en forma de gargarismos para aliviar amigdalitis, estomatitis y anginas. La infusión de agrimonia presenta además, una suave acción colerética útil en algunos casos de disquinesia biliar. Otro de los usos populares de la infusión (tibia) es el empleo como colirio en casos de conjuntivitis. En China utilizan la corteza y las hojas para tratar disenterías, vómitos sanguinolentos, metrorragias y dolor de estómago. En cambio, sus raíces son empleadas como tónico cardíaco y contra la tuberculosis. Los indios zulúes preparan un brebaje en base a la decocción de agrimonia para tratar todo tipo de parasitosis.

Popularmente se emplean las hojas frescas finamente machacadas en forma de cataplasmas, o mezcladas con grasa de cerdo en la elaboración de ungüentos. Otra forma casera de preparar el ungüento consiste en hacer hervir salvado junto a hojas de agrimonia en un recipiente con vino, hasta obtener una pasta espesa (eficaz en casos de luxaciones y contusiones). Las aplicaciones tópicas de agrimonia son muy útiles para calmar dermatitis pruriginosas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2-4 g (hojas), 2-3 tazas al día. También se puede

preparar con 40 g de flores por litro de agua.

Tintura: Relación 1:5. En casos de diarrea se colocan 20 g (partes aéreas) en 100 ml de alcohol de 60°, tomándose una cucharada en agua de arroz cada tres horas (hasta la remisión de la diarrea). Asimismo, la toma de 30 gotas tres veces por día, resulta útil en casos de cistitis, bronquitis y hemorragias menstruales intensas. Para hacer buches o gargarismos se recomiendan tres cucharadas en un vaso de agua tibia (o 10 ml).

Extracto Seco: Relación 5:1, a razón de 300-1000 mg diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Se administran 30 gotas, 3 veces al día.

ESPECIES RELACIONADAS

Agrimonia pilosa Ledeb.: Conocida por la medicina popular China como *Xian he cao*, esta especie es bien considerada por su eficacia en casos de disentería bacilar, debido al alto contenido de uno de sus componentes activos: el ácido cafeico. Asimismo, se le atribuyen acciones antihemorrágicas por lo que su infusión es utilizada en casos de metrorragias intensas, vómitos de sangre, hematurias; y un efecto antitrichomoniasis, en cuyo caso se utiliza la infusión fría en forma de ducha vaginal. Otros autores mencionan propiedades antiparasitarias en intestino.

El tanino *agrimonina* (ausente en *A. eupatoria*) demostró poseer en estudios *in vivo* sobre ratas, efectos antitumorales los cuales estarían relacionados con una actividad inmunomoduladora (Miyamoto K. et al., 1987). La *agrimonina* administrada por vía intraperitoneal en ratas puede provocar reacciones de contracción y extensión muscular, así como focos de necrosis en el lugar de la inyección. La DL50 de esta sustancia por vía intravenosa fue estimada en 33 mg/k, y por vía intraperitoneal 101 mg/k (Miyamoto K. et al., 1987). Popularmente se emplea la decocción de la planta (6-12 g/taza) o la toma del polvo (30 g) en una sola dosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission "E" Monographs. American Botanical Council. U.S.A.* (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Buckova A.; Eišenriechova E.; Lejfertova I. and Licha K.: *Pharmacobotanical study of the genus Agrimonia*. III. Phenolic substances and saccharides in *Agrimonia eupatoria* L. sp. *eupatoria* and *Agrimonia procera* Wallr. *Cesk. Farm.* 21 (6): 244-48 (1972).
- Carnat A.; Lamaison J. and Petitjean-Freytet C.: *Agrimonia: comparative study of Agrimonia eupatoria and Agrimonia procera*. *Plantes Medicinales et Phytotherapie*. 25 (4): 202-211 (1991).
- Chakarski I. et al.: *Clinical study of a herb combination consisting of Agrimonia eupatoria, Hypericum perforatum, Plantago major, Mentha piperita, Matricaria chamomilla for the treatment of patients with chronic gastroduodenitis*. *Probl. Vatr. Med.* 10: 78-84 (1982).
- Copland A.; Nahar L.; Tomlinson C.; Hamilton V.; Middleton M.; Kumaramsamy Y. and Sarker S.: *Antibacterial and free radical scavenging activity of the seeds of Agrimonia eupatoria*. *Fitoterapia*. 74 (1-2): 133-5 (2003).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- DAC: *Deutscher Arzneimitel-Codex (Formulario Federal de Alemania)*. Germany (1986).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton, CRC. Florida. (1985).
- Duraffourd C., d' Hervicourt L. and Lapraz J.: *Cuadernos de Fitoterapia Clínica*. Edit. Masson. (1987).
- Farnsworth N.; Akerele O.; Bingel A.; Soejarto D. and Guo Z.: *Medicinal plants in therapy*. *Bull. World Health Organization*. 63 (6): 113-7 (1985).
- Gallagher A.; Flatt P.; Duffly G.; Abdel Wahab A.: *The effects of traditional antidiabetic plants on in vitro glucose diffusion*. *Nutrition Res.* 23 (3): 413-24 (2003).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Giachetti D.; Taddei E. and Taddei I.: *Ricerche sull'attività diuretica ed uricosurica di Agrimonia eupatoria* L. *Bolletín Socied. Italiana de Biol. Sper.* 62 (6): 705-11 (1986).
- Gorodnianskaia L.; Liapunova P. and Balanda P.: *Diagnostic traits of common agrimonia (Agrimonia eupatoria L.) a herbal raw material*. *Farmatsiia*. 27 (1): 34-38 (1978).
- Mabey R. (Ed.): *The complete new herbal*. London: Elm Tree Books. (1988).
- Miyamoto K. et al.: *Antitumor effect of agrimonin, a tannin of Agrimonia pilosa L., on transplantable rodent tumors*. *Japan J.Pharmacol.* 43: 187-195 (1987).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Patruscu V. et al.: *Rezultate terapeutice favorabile in porfiria cutanata cu A. eupatoria*. *Dermato-Venerologia*. 29: 153-7 (1984).
- Peris J.; Stübing B. y Vanaclocha G.: *Fito-terapia Aplicada*. Coleg. Farmac. de Valencia. Ed. MICOE. (1995).
- Petkov V.: *Plants with hypotensive, antiatheromatous and coronarodilating action*. *American J. Chin Med.* 7: 197-236 (1979).
- Petkov V.: *Bulgarian Traditional Medicine: a source of ideas for phytopharmacological investigations*. *J. Ethnopharmacol.* 15: 121-132 (1986).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4a. Edición. Edit. Omega. Barcelona. (1981).
- Skaličky V. and Lejfertova I.: *Pharmacobotanical study of family Agrimonia*. I. Evaluation of *Agrimonia eupatoria* L. subsp. *eupatoria* and *Agrimonia procera* Wallr. *Cesk. Farm.* 18 (7): 329-36 (1969).
- Swanston Flatt S.; Day C.; Bailey C. and Flatt P.: *Traditional plant treatments for diabetes*. *Studies in normal and streptozotocin diabetic mice*. *Diabetologia*. 33 (8): 462-64 (1990).
- Wendelberger E.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega. Barcelona (1981).

AGRIPALMA



NOMBRE CIENTÍFICO

Leonurus cardiaca L.

NOMBRES POPULARES

Español: agripalma, cola de león, mano de Santa María, leonuro, cardíaca.

Portugués: cardíaca.

Inglés: motherwort

Otros: agripaume, cardiaque (Francés), cardíaca (Italiano), Herzgespannkraut (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Planta perenne perteneciente a la familia de las Lamiáceas (Labiadas), que mide entre 60 y 120 cm de altura. Presenta hojas grandes lobuladas, largamente pecioladas, pilosas, de color verde oscuro en el revés y verde claro en el envés. Las flores son muy vellosas, de color púrpura rosado, pequeñas, repartidas en verticilos a lo largo de un tallo robusto, de aspecto cuadrangular, ramificado en la parte inferior. La época de floración abarca todo el verano.

HÁBITAT

La agripalma es originaria de Tartaria, pero se ha extendido por todo el continente euroasiático, creciendo en zonas cercanas a las montañas, terrenos baldíos y a la vera de los caminos. Desprende un fuerte y característico olor rancio que le permite una identificación segura. Antiguamente era muy cultivada en los jardines, pero hoy ello ya no se estiliza, siendo incluso difícil encontrarla en forma silvestre.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la sumidad florida.

HISTORIA

En la antigua Grecia, la agripalma se utilizaba para calmar la ansiedad de las madres embarazadas o que recién habían dado a luz. Si bien Dioscórides no hace mención de ella en su tratado de «Materia Médica», las posteriores traducciones de Laguna y de Mattioli sí lo hacen, en especial referente a su poder atenuador de las palpitaciones cardíacas. Decía Culpeper sobre la agripalma: «No hay mejor remedio que ella para eliminar los vapores melancólicos del corazón y para fortalecer y tonificar la mente».

Tribus nativas norteamericanas como las Delaware, Micmac, Modhemán y Shinnecock ya empleaban la agripalma para tratar trastornos ginecológicos. La forma del tallo es

muy semejante a la cola de un león, de ahí que fuera denominada popularmente de esa forma (*leonurus* = cola de león). En cambio *agripalma* hace alusión a la forma de mano o palmadas que tienen sus hojas. El nombre en inglés *motherwort* expresa la utilidad de esta planta para los trastornos reproductivos de la mujer. En tanto *cardiaca* hace referencia a *cardias* (del griego *estómago*), en alusión a su uso como digestivo en otras épocas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Principios amargos: leonurina, de estructura alcaloidea. Su presencia en *Leonurus cardiaca* es discutida por algunos autores, quienes aducen que en realidad se encuentra en otras variedades de *Leonurus*.

Alcaloides (0,35%): leonuridina, leonurinina, betonicina, turicina, y estaquidrina (ó leonocardina) en proporción del 0,055%.

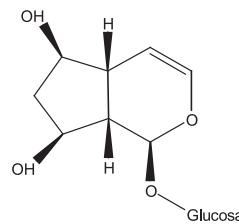
Flavonoides: quercetina, kaempferol, rutina, hiperósido y apigenina.

Iridoides: ajugol, ajugósido, galiridósido, leonurida.

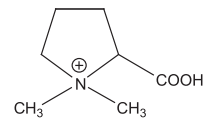
Taninos (2-8%): pirogálicos y catéquicos.

Terpenoides (0,05%): trazas de aceite esencial, resina, cera, ácido ursólico (0,26%), una diterpenolactona similar a la marrubina, leocardina.

Otros: saponinas (trazas), sales potásicas), glucósidos cardiotónicos de tipo bufadienólidos, ácido cítrico, ácido málico, ácido oleico, carbohidratos (2,89%), colina, glucósidos fenólicos (ácido cafeico-4-rutinósido y verbascósido), lectina (semillas), estaquiosa (rizoma), etc.



ajugol



estaquidrina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se trata de una especie que centra su accionar sobre el S.N.C. actuando como sedante ligero, y en el área cardiovascular disminuyendo las palpitaciones en casos de taquicardias o hipertiroidismo y como hipotensor arterial suave. Su contenido en alcaloides hace que sea empleado únicamente bajo supervisión profesional (Alonso J., 1998; Blumenthal M. et al., 2000).

Actividad Cardiovascular

Los glucósidos cardiotónicos han demostrado, en animales, un efecto hipotensor suave y antiarrítmico (Arustamova F., 1963; Yanxing X., 1983). A nivel cardíaco, la agripalma se ha visto útil en aquellas bradicardias supraventriculares no sinusales, restaurando la hiperexcitabilidad neuromuscular por su efecto batmotropo negativo y su contenido rico en potasio. Por otra parte, presenta una acción cronotropa negativa mediana, similar a la escrofularia y adonis (Delffourd C. et al. 1987).

El extracto alcohólico ha demostrado poseer una acción inhibitoria directa sobre las células miocárdicas, antagonizando la acción del cloruro cálcico, y sobre los α y β -adrenoreceptores. En cuanto a los glucósidos fenólicos (como el ácido cafeico-4-rutinósido), los mismos no han demostrado actividad cardíaca sobre corazón aislado de cerdos (Tschesche R. et al., 1980). Estudios en animales determinaron que el compuesto lavandulifoliósido (aislado del extracto

butanólico de *Leonurus cardiaca* var. *vulgaris*) presenta un significativo efecto cronotrope negativo, con prolongación de los intervalos P-Q, QT y del complejo QRS, a la vez que produce hipotensión arterial en los animales testeados (Miltz S. et al., 2002).

Ensayos realizados con extractos de *Leonorus heterophyllus* (especie muy emparentada) sobre 105 voluntarios sanos demostraron una acción hipoviscozante sanguínea y antiagregante plaquetaria, disminuyendo los niveles de fibrinógeno y mejorando la capacidad de deformación eritrocitaria, con el consiguiente incremento del flujo cerebral y periférico. Estos extractos demostraron ser superiores en cuanto a capacidad antiagregante, respecto a *Panax notoginseng*, *Salvia miltiorrhiza* y *Ligusticum mallichii* (Kuang P. et al., 1988; Zou Q. et al., 1989). La actividad antiagregante plaquetaria aún no ha podido ser confirmada para *Leonurus cardiaca* (Newall C. et al., 1996).

Otros

Los alcaloides ejercen un efecto sedante discreto y antiespasmódico, útil en dismenorreas debidas a un exceso de tono neurovegetativo (Hutchens A., 1991). Distintos ensayos en animales de laboratorio han demostrado actividad sedante e hipotensora en varias especies de *Leonorus* (*Leonurus heterophyllus*; *Leonurus deminutus*; *Leonurus glaucescens*; *Leonurus sibiricus*), debido principalmente a la fracción alcaloidea. A propósito de esta última variedad, demostró inhibir el crecimiento de tumores mamarios originados por nódulos alveolares hiperplásicos, como así también adenomiomatosis uterina en ratas (Nagasawa H. et al., 1990).

En cuanto a los taninos, los mismos ejercen su consabida acción astringente útil en casos de diarreas. El ácido ursólico (componente del aceite esencial) ha demostrado actividad inhibitoria, *in vitro*, frente al virus de Epstein-Barr y sobre la proliferación de algunas líneas de células tumorales en piel de ratón (Tokuda H. et al., 1986). Se ha documentado efectos citotóxicos *in vitro* en cultivos de leucemia linfocítica (P-388, L-1210), carcinoma de pulmón humano (A-549), carcinoma colónico humano (HCT-8), tumor mamario MCF-7 y células KB. Al parecer el ácido ursólico actuaría de manera similar al ácido retinoico. (Kuo Hsiung L. et al., 1988). Se ha podido demostrar en animales un efecto sedativo y protector durante episodios de isquemia cerebral (Bradley P., 1992). Por último, la *estaquidrina* ha demostrado en animales estimular la síntesis de oxitocina lo cual da soporte a su empleo en trastornos menstruales (Newall A. et al., 1996).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Esta especie debe estar prescrita únicamente por facultativos. Dosis de 3 g pueden provocar gastroenteritis y contracciones uterinas (McGuffin M., 1997). El contenido en glucósidos cardioactivos puede ser peligroso en ciertas personas, sobre todo si se utilizan altas dosis. Las hojas frescas pueden originar dermatitis de contacto durante su manipulación (Newall C. et al., 1996). En tanto, el aceite esencial se ha comprobado que es fotosensibilizante (Mitchell J. & Rook A., 1979). La administración de agripalma puede alterar el ciclo menstrual en la mujer (Duke J., 1985). Se ha mencionado que esta planta tendría un efecto fotoprotector en bajas concentraciones y un efecto fotosensibilizante en altas concentraciones (Bolshakova I. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, taquicardia y tratamientos con cardiotónicos, por posible potencialización de efectos. La *estaquidrina* sería el alcaloide responsable del efecto oxiótico observado en animales (Farnsworth N., 1975; Zhang C. et al.,

1982) aunque también hay que tener en cuenta a la *leonurina* la cual ha demostrado poseer efectos uterotónicos en modelos de cortes de miometrio humanos y en úteros aislados de rata (Kong Y. et al., 1976; Yeung H. et al., 1977).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración de extractos de agripalma en forma simultánea con digitálicos, diuréticos y laxantes antraquinónicos puede incrementar los efectos de estas drogas (McGuffin M. et al., 1998).

STATUS LEGAL

La Comisión «E» de Monografías de Alemania, ha aprobado la agripalma (planta entera) dentro del grupo de hierbas aptas para uso interno humano, recomendándose su empleo en trastornos cardíacos de origen nervioso y como coadyuvante en casos de hiperfunción tiroidea (Blumenthal M., 1998). El Ministerio de Sanidad de Vietnam ha aprobado el empleo de las hojas para uso humano de la especie emparentada *Leonurus artemisia* (Lour.). La FDA norteamericana ha considerado a la agripalma como droga de seguridad indefinida, no revistiendo en la categoría de suplementos dietarios (Duke J., 1985). Se encuentra la monografía en la British Herbal Pharmacopeia (1983 y 1990) y en la 25th Edición de Martindale (Newall C. et al., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

Sus usos son similares a los de la valeriana. Se recomienda en aquellos casos de distonías neurovegetativas (arritmias, palpitaciones, ansiedad, etc), utilizando en esos casos la infusión ó la tintura. La agripalma se prescribe también en casos de menstruaciones dolorosas que coexistan o sean originadas por un excesivo tono nervioso, como así también para expulsar la placenta retenida (por efecto tónico uterino) luego de un parto. En Alemania se le reconoce un empleo como remedio coadyuvante en casos de hipertiroidismo.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 30-50 g/l, a razón de 1,5 g por taza.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 25 gotas, 3 veces al día.

Extracto Fluido: Relación 1:1 en donde 1 g = 38 gotas, se recomienda 1 g diario repartido en 2-3 tomas.

Extracto Seco: 0,15-0,30 g por dosis.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Leonurus sibiricus* L.:** Conocida como *agripalma siberiana* y en Brasil como *erva-de-macaé* o *cordão-de-frade*, esta especie oriunda del noreste de Asia presenta una corta altura (6-8cm) y hojas rojizas, verticiladas, dispuestas en densos glomérulos axilares. Se la considera útil como productora de néctar para las abejas (Roig & Mesa J., 1988).

Entre los compuestos aislados destacan: *leonurina*, *estaquidrina*, *leonurinina*, *leonuridina*, *taninos*, *aceite esencial* y sustancias resinosas. Medicinalmente se emplea la planta entera o también la semilla por separado. En China emplean la decocción de la semilla para incrementar el flujo de orina y combatir los desórdenes menstruales (Chin W. & Keng H., 1990).

Las infusiones se emplean en Malasia como analgésico y frente a vahidos y vértigos (Zakaria M. & Mohd M., 1994). En Brasil se recomienda en dolores reumáticos, trastornos gastrointestinales, bronquitis y malaria. La concentración de flavonoides varía mucho a lo largo del año (0,55-1,55%) lo cual es importante, ya que serían esos principios activos los responsables de la actividad antiinflamatoria observada en animales (Yamashita Wadt N. et al., 1996).

El extracto etanólico liofilizado (70%) no ha demos-

trado actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Tampoco actividad antiinflamatoria en el test de carragenina en patas de ratas (en dosis de 200, 400 y 800 mg/k) ni actividad inhibi-

toria en úlceras gástricas inducidas por estrés (Rebecca M. et al., 1997). Se contraindica su empleo en el embarazo por la posibilidad de provocar contracciones uterinas y aborto (Alves D., 1999).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Alves D.: *Plantas Medicinales Tóxicas para la Gestación y Amamantamiento*. Fitociencia. 3 (2): 13-14 (1999).

- Arustamova F.: *Hypotensive effect of Leonurus cardiaca on animals in experimental chronic hypertension*. Uspeshtuta Akad Nauk Arm. SSR Biol. Nauki. 16 (7): 47-52 (1963).

- Berdonces J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).

- Bird G. and Wingham J.: *Anti-Cad lectin from the seeds of Leonurus cardiaca*. Clin. Lab. Haematol. 1 (1): 57-59 (1979).

- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine; Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (2000).

- Bolsbakova I.; Lozovskaia E. and Sapozhinskiy I.: *Photosensitizing and photoprotective properties of extracts from groups of medicinal plants*. Biofizika. 42 (4): 926-32 (1997).

- Bradley P. (Ed): *British Herbal Compendium. Vol. 1. British Herbal Medicine Association*. (1992).

- Brieskorn C. and Broschek W.: *Analysis of bitter elements and furanoid derivatives from Leonurus cardiaca L.* Pharm. Acta Helv. 47 (2): 123-32 (1972).

- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Malaysia. (1990).

- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton. CRC, Florida. (1985).

- Duraffourd C., d' Hervillecourt L., Lapraz J.: *Cuadernos de Fitoterapia: Afecciones cardiovasculares*. Editorial Mason. S.A. Barcelona. (1987).

- Farnsworth N.: *Potential value of plants as sources of new antifertility agents* I. J. Pharmac. Sci. 64: 535-98 (1975).

- Font Quer, Pío: *El Dioscórides Renovado*. 7a. Edición. Edit. Labor S.A. (1981).

- Hutchens A.: *Indian Herbiology of North America*. Boston, USA. (1991).

- Kong Y. et al.: *Isolation of the uterotonic principle from Leonorus artemisia, the Chinese motherwort Amer.J. Chinese Medicine*. 4: 373-82 (1976).

- Kuo-Hsiung L. et al.: *The cytotoxic principles of Prunella vulgaris, Psychotria serpens and Hyptis capitata: Ursolic acid and related derivatives*. Planta Med. 54: 308. (1988).

- Kuang P.; Zhou X.; Zhang F. et al.: *Motherwort and cerebral ischemia*. J. Traditional Chinese Medicine. 8 (1): 37-40. (1988).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).

- Miltz S.; Kowska Leych K.; Filipek B. and Strzelecka H.: *Pharmacological effects of lavandulifolioside from Leonorus cardiaca*. J. Ethnopharmacol. 80 (1): 85-90 (2002).

- Mitchell J. and Rook A.: *Botanical dermatology plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver. Greengrass. (1979).

- Mundina M.: *Agripalma (Leonorus cardiaca)*. Farmacia Profesional. 8 (12): 37-8 (1998).

- Nagasawa H.; Onoyama T.; Suzuki M. et al.: *Effects of motherwort (Leonorus sibiricus) on preneoplastic and neoplastic mammary gland growth in multiparous GR/JA mice*. Anticancer Res. 10 (4): 1.019-23 (1990).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Peris J.; Stübing B. y Vanaclocha G.: *Fitoterapia Aplicada*. Col. Farmac. Valencia. Edit. MICOE. (1995).

- Rebecca M.; Peres P.; Nakamura C.; Nakamura T.; Bersani Amado E. and Audi J. de Melo: *Quality control and biological effects evaluation of Leonorus sibiricus L. (Labiatae) extract*. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-481. Noviembre 10-15 (1997).

- Robbins C., Polunin M: *The Natural Pharmacy*. Dorling Kindersley Ltd. Londres. (1992).

- Roig y Mesa J.: *Diccionario botánico de nombres vulgares cubanos*. Edit. Científico-Técnica. La Habana, Cuba. (1988).

- Schauenberg P., Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4a. Edición. Edit. Omega. Barcelona. (1980).

- Tokuda H. et al.: *Inhibitory effects of ursolic and oleanolic acid on skin tumor promotion by 12-O-tetradecanoyl-pborbol-13-acetate*. Cancer Lett. 33: 279-85 (1986).

- Tschesche R. et al.: *Caffeic acid 4-rutinoside from Leonorus cardiaca*. Phytobchemistry. 19: 2783 (1980).

- Yamashita Wadt N. and Bacchi E.: *Ontogenetic variation of Leonorus sibiricus L. active principles and its pharmacologic action*. VIII° Simposio Latinoamericano de Farmacología. Montevideo, Uruguay. 20-23 de Marzo (1996).

- Yansing X.: *The inhibitory effect of motherwort extract on pulsating myocardial cells in vitro*. J. Trad. Chinese Medicine. 3: 185-8 (1983).

- Yeung H. et al.: *The structure and biological effect of leonurine: a uterotonic principle from the chinese drug*. Planta Med. 31: 51-6 (1977).

- Zhang C.; Jia Y.; Wei H. et al.: *Studies on actions of extract of motherwort*. J. Tradit Chin Med. 2 (4): 267-70. (1982).

- Zaitis K.; Zogulja R. and Sharipov O.: *Dry extract from Leonorus cardiaca*. Farmatsiia. 22 (5): 63-64 (1973).

- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional malay medicinal plants*. Penerbit Fajar Bakti, Sdn, Malaysia. (1994).

- Zou Q.; Bi R.; Li J. et al.: *Effect of motherwort on blood hyperviscosity*. American J. Chinese Med. 17 (1-2): 65-70 (1989).

AGUACATE



NOMBRE CIENTÍFICO

Persea americana Mill.

Sinonimia: *Persea gratissima* Gaertn y 36 sinonimias más citadas.

NOMBRES POPULARES

Español: aguacate, palta, avocado, guacande y avocado (Cuba), palto (Perú).

Potugués: abacateiro, pêra-abacate, guadite.

Inglés: avocado, alligator-pear

Otros: pero avvocato (Italiano), avocatier, avocat (Francés), Avokatbirnen (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Árbol perennifolio perteneciente a la familia de las Lauráceas, que mide entre 8 y 20 metros de altura, de tronco recto y corteza rugosa. Presenta una densa copa y hojas grandes, alternas, aovadas y elíptiformes de color verde, que forman un ramaje abundante. Las flores son pequeñas, de color blanco-amarillento, pedunculadas, reunidas en ramos axilares, seguidas por un fruto comestible, en forma de drupa esférica o piriforme de color variable: verde, amarillo o violeta. La pulpa es grasosa, amarillenta, similar a la manteca.

HÁBITAT

El aguacate es originario de México, Guatemala y Caribe. Prefiere suelos sílico-arcillosos, fértiles y profundos, creciendo desde los 100 hasta los 2.600 metros s.n.m. Su cultivo se ha extendido a varios países de clima tropical. En Brasil se cultiva principalmente en los Estados del norte del país.

PARTES UTILIZADAS

Fruto (comestible) y hojas. En menor escala la corteza y las semillas. La hoja es inodora y de sabor astringente.

HISTORIA

Los indígenas denominaban a este fruto *auácatl*, en lengua nauatl, que significaba «testículo» en alusión a la morfología

que adopta este fruto cuando pende del árbol. El exquisito aroma y sabor del aguacate hizo que los antiguos botánicos le denominaran *P. gratissima*. Durante la conquista española, Fray Bernardino de Sahagún (Siglo XVI) mencionaba que los indígenas usaban la semilla molida y untada para curar infecciones de las orejas, llagas, sarna y costras del cuero cabelludo. No debían consumir de ellas las mujeres que amamantaban porque podía acarrear diarreas a los niños.

En 1571 el protomédico Francisco Hernández hace alusión de las propiedades afrodisíacas, quizás confundido por la denominación indígena. Sin embargo, hasta nuestros días, la creencia popular de dichas virtudes mantiene su vigencia. Asimismo Hernández mencionaba las virtudes del aceite obtenido por prensado de las semillas, para fortalecer los cabellos y combatir las diarreas, de acuerdo a la información que obtenía de los propios indígenas.

Pero recién en el siglo XIX se comienza a estudiar con mayor rigor científico este árbol. Es así que Rómulo Bentancourt (1879) encuentra en la cáscara del fruto propiedades antihelmínticas (desconocidas hasta ese entonces) atribuibles a la resina y al tanino del epicarpio. Asimismo, se menciona el cocimiento de la semilla para combatir las odontalgias y el cocimiento de las hojas contra el paludismo. De estos trabajos y otros aportados por autores franceses, se nutre la Farmacopea Mexicana, la cual en el año 1913 refiere las siguientes propiedades del aguacate: antipalúdico, antiespasmódico, antihelmíntico y emenagogo, sin que alguna de estas propiedades fuera investigada con la metodología científica actual.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Pulpa del fruto: Es rica en los siguientes ácidos grasos: oleico, linoleico, palmítico, esteárico, linolénico, cáprico y mirístico, conformando el 80% del contenido graso del fruto. También encontramos hidrocarburos alifáticos saturados, escualeno, alcoholes alifáticos y terpénicos, β -sitosterol, un poliol no saturado, vitaminas A, E, aminoácidos (ácidos aspártico y glutámico) y G.A.B.A. Asimismo, el mesocarpio cremoso del fruto contiene fósforo, hierro, tiamina, riboflavina, niacina y ácido ascórbico, lo cual constituye una excelente fuente nutricia desde el punto de vista alimenticio. Otros elementos hallados son las personas A y B.

Flores: Contiene varios flavonoides: quercetin-3-O-ramnósido, isoramnetin-3-O-glucósido, cumaril-kaempferol, etc.

Semilla: Posee ácidos grasos (con abundante alfa-tocoferol), proantocianidina (biflavonil), hidrocarburos, derivados esteroides y glúcidos, taninos, polifenoles y una saponina.

Hojas: Contienen un aceite esencial de diferente composición según la variedad, rico en estragol, metilchavicol (36,8%), α -pineno (16%), β -pineno (15%), metileugenol (10,3%), cineol y limoneno. Los extractos acuosos elaborados con las hojas de aguacate poseen, además del aceite esencial: dopamina, serotonina, flavonoides (quercetina, catequina, epicatequina y cianidina), un principio amargo (abacatina), persiteol, taninos, persina y tiramina.

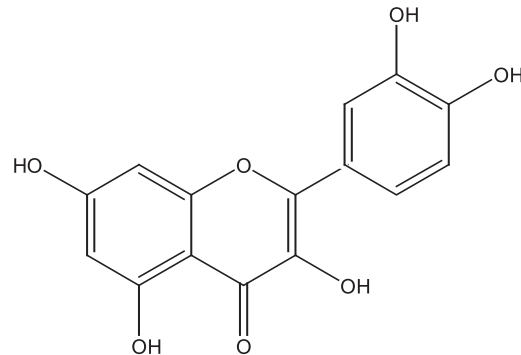
Corteza: Principalmente taninos.

Otros: ácidos málico y acético, carnitina, carotenoides (en buena cantidad), resinas, etc.

Análisis proximal de 100 g de fruto: 167 calorías; 74 g agua; 2,1g proteínas; 16,4 g grasas; 6,3 g hidratos de carbono; 1,6 g fibra; cenizas 1,2 g; calcio 10 mg; fósforo 42 mg; hierro 0,6 mg; sodio 4 mg; potasio 604 mg; caroteno 174 μ g; tiamina 0,11 mg; riboflavina 0,20 mg; niacina 1,60 mg y ácido ascórbico 14 mg. (Duke J. & Atchley A., 1986).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Del aguacate destacan sus propiedades antiinflamatorias (la fracción insaponificable junto a la de soja), abordaje de enfermedades neurodegenerativas (las mismas fracciones), antimicrobianas, diuréticas y cosméticas. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades de acuerdo a los ensayos biológicos realizados y sus correspondientes aparatos.



quercetina

Actividad Antimicrobiana

Entre los primeros estudios realizados con el aguacate, destacan aquellos realizados con algunos extractos orgánicos de las semillas, los cuales demostraron poseer actividad antimicrobiana sobre *Escherichia coli*, *Micrococcus pyogenes*, *Sarcina lutea* y *Staphylococcus aureus* (Gallo P., 1953; Valeri et al., 1954). También demostraron actividad antibacteriana los compuestos alifáticos de cadena larga aislados de la cáscara del fruto, en especial sobre gérmenes Gram (+): *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Bacillus cereus* (Murakoshi M. et al., 1976). Asimismo se han desarrollado estudios relacionados a actividad antibacteriana con el aceite esencial de *P. americana*, el cual demostró ser efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Weniger B. et al., 1988). En lo referente a hongos se han aislado del fruto de aguacate una serie de compuestos que demostraron inhibir la germinación de esporas de *Colletotrichum gloeosporoides* (Domergue F. et al., 2000).

Inmunidad - Oncología

Los extractos de hojas y tallos frescos de aguacate demostraron actividad antitumoral en animales con tumores transplantables de adenocarcinoma 755 (Abbott B. et al., 1966) y actividad citotóxica, *in vitro*, correspondientes a los compuestos bi-fenil-2-HO-asa y bi-fenil-4-HO-asa del mesocarpio del fruto (McPherson F. et al., 1975). De la variedad emparentada *Persea obovatifolia* se aislaron varios neolignanones con actividad citotóxica en líneas celulares de cáncer P-388, KB16, A549 y HT-29 (Tsai I. et al., 1996).

Del fruto inmaduro de aguacate se han aislado una serie de compuestos de tipo alcano que demostraron *in vitro* actividad citotóxica frente a seis tipos diferentes de tumores humanos. Uno de ellos demostró selectividad específica frente al carcinoma de próstata, con una potencia similar a adriamicina (Oberlies N. et al., 1998). Algunos trabajos están relacionados con una posible actividad inmunomoduladora del extracto acuoso del aceite proveniente de la pulpa, debido a activación linfocitaria (Wagner H. et al., 1985) y fagocitaria (Miwa M. et al., 1990). En dicha actividad estarían involucradas las proantocianidinas (Souza Brito A., 1995).

Aparato Osteoarticular

En Francia se ha desarrollado una formulación con las frac-

ciones insaponificables de palta y soja para el tratamiento de la artrosis. La misma se basó en la riqueza en esteroides de dichas fracciones y una posible relación sobre el metabolismo del calcio, similar a la acción de la vitamina D (Magloire H., 1988). En un estudio multicéntrico que abarcó 264 pacientes aquejados de coxartrosis o gonartrosis fémoro-tibial, se pudo constatar que la administración de una cápsula de insaponificables de palta-soja de 300 mg diarios, produjo mejorías significativas en el 70% de los casos. Asimismo, prácticamente el 100% del grupo de pacientes medicado con diclofenac logró disminuir la dosis, en promedio, de 114 mg a 40 mg diarios (Maheu E., 1992).

En principio, durante los procesos de artrosis existiría un aumento en el catabolismo celular con aumento de la interleukina-1 (inhibe la síntesis del colágeno y estimula su degradación), aumento de metaloproteasas (por acción de la IL-1 sobre los condrocitos) y aumento de PGE₂; todo lo cual lleva a una disminución en la producción de proteoglicanos y colágeno con el consiguiente deterioro óseo. Diferentes estudios realizados con insaponificables de palta y soja han evidenciado un 80% de disminución en la producción de IL-1 β , descenso de metaloproteasas, estromelina, IL-6, IL-8, y un 57% menos de PGE₂. Esto lleva a un aumento de la estructura de sostén por mayor producción de proteoglicanos (+ 39%) y mayor síntesis de colágeno (+86%). (Harmand M., 1992; Henrotin Y. et al., 1998).

En un estudio randomizado, doble ciego con control de placebo, llevado a cabo con 163 pacientes que sufrían osteoartritis a lo largo de 45 días y que eran tomadores de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), se pudo comprobar que la administración oral de extractos insaponificables de palta y soja permitió reducir y/o suspender las dosis de AINE en el grupo activo en el 83,33% (Blotman F. et al., 1997). En medicina veterinaria la administración de insaponificables de palta y soja por vía oral en ovejas con osteoartritis ha demostrado, en un estudio simple versus placebo, producir mejorías clínicamente significativas sobre el cartílago articular, en especial sobre la estimulación de condrocitos por parte de la matriz y en la reducción de la esclerosis subcondral ósea tras la extirpación de meniscos en el animal (Cake M. et al., 2000).

Un compuesto obtenido del fruto de aguacate denominado *persenona A*, ha demostrado suprimir la expresión de formas inducibles de óxido nítrico sintetasa y ciclooxigenasa en macrófagos, y en la generación de peróxidos de hidrógeno en piel de ratones. Ello sugiere que la *persenona A*, a través de la inhibición de óxido nítrico y superóxidos, podría tener ingerencia en los procesos inflamatorios asociados a otros procesos, incluyendo tumores (Kim O. et al., 2000). Finalmente, el extracto acuoso de las hojas de aguacate demostró, de manera dosis-dependiente, efectos analgésicos y antiinflamatorios en ratones, evidenciado por medio de diferentes tests: el de formalina, el de las contorsiones inducidas por ácido acético y el de la prueba del plato caliente (Adeyemi O. et al., 2002).

Otros

La infusión de la hoja indujo actividad espasmogénica sobre el íleon de cerdo y útero de rata, como así también efecto hipotensor y depresor del sistema respiratorio (Feng P., 1962). El extracto etanólico de las hojas demostró en ratas efecto diurético (Ribeiro R., 1988). La actividad regenerativa dérmica demostrada por la fracción insaponificable de palta y soja en procesos degenerativos, se ha relacionado con un aumento del tejido colágeno a nivel dérmico y un descenso de las proteasas y colagenasas tisulares, como así también de la leucina-aminopeptidasa, lo cual conlleva a importantes modificaciones en los procesos de reparación

de tejidos (Mauviel A. et al., 1989).

Algunos estudios preliminares con insaponificables de palta y soja en patologías diversas como esclerodermia, Sdre. de Raynaud y enfermedad de Peyronie han evidenciado mejorías consideradas como significativas. No obstante, se continúan realizando nuevos ensayos para llegar a conclusiones más firmes (Dupperrat B. & Lambertson J., 1992). En otro orden de cosas el extracto acuoso del aceite proveniente de la pulpa de aguacate demostró poseer actividad depresora del sistema nervioso central. En dicha actividad estarían relacionadas las proantocianidinas (Souza Brito A., 1995).

En lo atinente a enfermedades tropicales el extracto acuoso de aguacate demostró poseer una acción larvicida sobre el mosquito *Anopheles gambiae* (Koua H. et al., 1998) e insecticida sobre el mosquito transmisor de la fiebre amarilla. En este último caso la actividad demostrada por componentes del fruto inmaduro fue notoriamente superior al insecticida rotenona. (Oberlies N. et al., 1998). El conjunto de proantocianidinas, taninos condensados, flavonas y catequinas serían responsables de la neutralización de hemorragias inducida por veneno de la serpiente *Bothrops asper*, a través de una probable quelación del zinc requerido para la actividad catalítica de metaloproteinasas hemorrágicas presentes en el veneno (Castro O. et al., 1999).

La ingesta oral de insaponificables de palta y soja ha demostrado ejercer un efecto benéfico en pacientes con inflamación gingival y parodontitis. El mecanismo de acción se centraría en un efecto inhibitorio sobre elastasas leucocitarias las cuales degradan fibras preelásticas (oxitalano y elauina) y maduras en los tejidos gingivales (Kut C. et al., 1998). Finalmente, un estudio *in vitro* efectuado en Panamá da cuenta que las hojas de aguacate presentan un efecto inhibitorio mayor al 50% sobre receptores AT₁ de la angiotensina II, lo cual podría ser de utilidad en el abordaje farmacológico de la hipertensión arterial (Caballero G. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los frutos de aguacate son por lo general bien tolerados a través del consumo humano. Se han documentado unos pocos casos de alergia asociado al látex de los frutos, mediado por IgE la cual interactuaría con una endoquitinasa del fruto (Posch A. et al., 1999). La DL₅₀ del extracto acuoso de fruto de aguacate concentrado al 50% (vol/peso), administrado a ratones por vía oral, se estableció en 12.5 g/kg; y por vía intraperitoneal en 8.83 g/kg +/- 3.729 g/k (Herrera J. et al., 1988).

Las cápsulas de insaponificables de palta-soja por lo general son muy bien toleradas. Sin embargo, alejadas de las comidas pueden ocasionar regurgitaciones. Dosis únicas de 8g/k de este producto administradas por vía esofágica a ratones fueron perfectamente toleradas. La administración diaria de 80 mg/k y 800 mg/k, respectivamente repetida durante 3 meses a ratones, fue también bien tolerada (Labor. Pharmascience Francia, 1997). Existen evidencias que el consumo de aguacate en animales puede resultar tóxico. En efecto, un grupo de cabras que estaban amamantando a sus crías y que fueron alimentadas con hojas frescas de aguacate, sufrieron atrofia de los conductos galactóforos con necrosis del epitelio acinar y reducción en la producción de leche (Craigmill A. et al., 1989). Otro grupo de cabras alimentadas diariamente con hojas de aguacate desarrollaron lesiones miocárdicas. La sustancia responsable sería la persina (Grant R. et al., 1991; Oelrichs P. et al., 1995).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los pacientes que reciben tratamiento antidepressivo con

inhibidores de la mono-amino-oxidasa (I.M.A.O) pueden sufrir crisis hipertensivas debido a la tiramina que presenta este vegetal (Sapeika N., 1976). La ingestión de aguacate por pacientes que están recibiendo terapia anticoagulante con warfarina (anti-vitamina K), disminuye el efecto de esta droga. Esta conclusión fue llevada a cabo en personas que tomaban 100 a 200 g de aguacate diarios. Sin embargo aún se desconoce el mecanismo exacto de esta interferencia (Blickstein et al. 1991).

CONTRAINDICACIONES

El extracto acuoso del fruto y hoja de aguacate demostró estimulación significativa del útero aislado del ratón, a dosis de 16.66 mg/ml. De igual modo la decocción de las semillas (Herrera J., 1986; Acosta de la Luz L., 1996). Por tal motivo no se recomienda el empleo de la decocción del fruto en mujeres embarazadas.

STATUS LEGAL

El aguacate se encuentra registrado en la Farmacopea de Filipinas y en la de Paraguay (1944). Se encuentra enlistada en la Farmacopea Caribeña elaborada por el grupo TRAMIL (1996) y aprobada por las autoridades sanitarias de Bolivia para uso humano (García González M., 2000). Los insaponificables de palta (junto a los de soja) figuran como especialidad medicinal en Argentina.

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular le confiere a esta especie un efecto regulador de la menstruación en la mujer, antifatulento, balsámico pectoral, afrodisíaco, diurético, abortivo y parasiticida. En el primer caso, es de mucha utilidad la decocción de las semillas o las hojas, sobretudo en amenorreas (recordando no administrarla ante la duda de embarazo). Teniendo en cuenta los posibles efectos adversos observados en animales, se recomienda preparar las decocciones de hoja y fruto al 2% calculando una administración de aproximadamente 200 ml cada 6-8 horas. De esta manera, el margen de seguridad es del 100%.

Las hojas en infusión se recomiendan como balsámico en casos de bronquitis y como antiinflamatorio y antibacteriano en infecciones urinarias (posiblemente el efecto relajatorio sobre el músculo liso en bronquios y uréteres, sumado a la posible acción antibacteriana sobre *E. coli*, explicaría su uso). Las hojas secas y calientes, en forma de compresas, contra los dolores localizados de cabeza. También se emplea la corteza macerada en aguardiente aplicado como emplasto antiinflamatorio frente a fracturas óseas. Las semillas en decocción se recomiendan para tratar neuralgias inter-

costales del tipo herpes zoster. La decocción de las hojas es empleada en la Isla Martinica contra la diabetes.

La riqueza en taninos de las hojas y la corteza permite su empleo en disenterías y enteritis. Las semillas secas, remojadas en agua hervida y tomando un vaso en ayunas de ese líquido, serían eficaces en teniasis y oxiuriasis. El aceite extraído del fruto es empleado en Cuba para la detención de la caída del pelo y a la vez, para lustrarlo y hacerlo crecer. En Perú emplean la semilla en infusión como hemostático, antidiarreico y antidisentérico. Las hojas en infusión como emenagogo.

Los indígenas Shuar de Ecuador trituran las semillas y las maceran en aguardiente para el tratamiento de picaduras de serpientes. Los Tikuna de Colombia emplean la decocción de las hojas como hepatoprotector. Los Sionas-Secoya y los Quechua le atribuyen propiedades contraceptivas. En México es frecuente el uso de la cáscara seca y molida del fruto como antidisentérico. En tanto la infusión de las hojas la aplican para el lavado de heridas infectadas en piel, o por vía interna para tratar diarreas e indigestión. En Camerún administran la decocción de las hojas y corteza en dosis de 150 ml, 3 veces al día en casos de hipertensión arterial. La decocción del fruto es empleado por las mujeres embarazadas como abortivo.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: De hojas y fruto al 2%, es decir, 20 g/l. Administrar 200 ml cada 6 horas.

Infusión: Con las hojas: 20-30 g/l. Tomar una taza, 2-3 veces al día.

Extracto Fluido: 2-10 ml/día.

Extracto Seco: 1 g/día.

Uso Externo: Compresas locales con la infusión o el aceite (friccionando), varias veces al día.

Fitocosmético: El aceite de palta se emplea al 0,1-5% en forma de cremas y lociones. En uso prolongado es seguro, ya que no cuenta con la desventaja de las cremas preparadas con aceite mineral, las cuales pueden irritar la piel.

OTROS USOS

Tanto la semilla triturada, como el aceite, se utilizan en cosmética debido a sus propiedades emolientes.

CURIOSIDADES

Los Incas tenían gran aprecio por esta fruta. En diciembre, cuando comenzaba a madurar, se realizaba una fiesta que llamaban Acataymita, la cual duraba seis días con sus noches, tiempo que demora en madurar el fruto.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott B. et al.: Screening data from the Cancer Chemotherapy National Service Center Screening Laborat. Plants Extracts. Cancer Research. 26 Vol. 2. (1966).
- Acosta de la Luz, L.: Proporciones Salud: Cultive plantas medicinales. Edit. Científico-Técnica. La Habana, Cuba. Ministerio de Cultura. (1993).
- Adeyemi O.; Okpo S. and Ogunti O.: Analgesic and antiinflammatory effects of the aqueous extract of leaves of *Persea americana* Mill. *Fitoterapia*. 73 (5): 375-80 (2002).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Anil Kumar K. and Krishnaswamy N.: Constituents of the flowers of *Persea grattissima*. *Fitoterapia*. 71: 94-96 (2000).
- Arteriche A.; Vanaclocha B. y cols.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3a. Edición. Masson Ed. España. (1998).
- Blickstein D., Shaklai M., Inbal A.: Warfarin antagonism by avocado. *Lancet*. 337: 914-915 (1991).
- Blotman F.; Mabeu E.; Wulvik A.; Caspard H. and López A.: Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. *Rev. Rheum. Engl. Ed.* 64 (12): 825-34 (1997).
- Caballero G.; Vanderheyden P.; Solís P.; Pieters L.; Shahat A.; Gupta M.; Vauquelin G. and Vlietinck A.: Biological screening of selected medicinal Panamanian plants by radioligand-binding techniques. *Phytomedicine*. 8 (1): 59-70 (2001).
- Cake M.; Read R.; Guillou B. and Ghosh P.: Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soy unsaponifiables. *Osteoarthritis Cartilage*. 8 (6): 404-11 (2000).
- Carballo A.: Plantas Medicinales del Escambray cubano. Apuntes Científicos. TRAMIL VII. Isla San Andrés, Colombia. Enda.-Caribe/UAG/U. Antioquia. (1994).
- Castro O.; Gutiérrez J.; Barrios M.; Castro I.; Romero M. and Umana E.: Neutralization of the hemorrhagic effect induced by *Botriopsis asper* venom with tropical plant extracts. *Rev. Biol. Trop.* 47 (3): 605-16 (1999).
- Craigmill A.; Seawright A.; Mattila T. et al.: Pathological changes in the mammary gland and biochemical changes in milk of the goat following oral dosing with leaf the avocado. *Aust. Veterinary J.* 66 (7): 206-211 (1989).
- Domergue F.; Helms G.; Prusky D. and Browse J.: Antifungal compounds from idioblast cells isolated from avocado fruits. *Phytochemistry*. 54 (2): 183-89 (2000).
- Duperrat B. and Lamberton J.: Tratamiento de esclerodermia con insaponificables de aceite vegetal. Tratamiento de Thiers. Gentileza Labor. Finadiet. (1992).
- Duke J. and Atchley A.: Handbook of proximate analysis tables of higher plants. CRC Press. Boca Raton, Florida. (1986).
- Farnworth N.: Relative safety of plant origin remedies. *Natura Medicatrix*. N° 37-38: 30-34 (1995).
- Feng P. et al.: Pharmacological screening of some West Indian medicinal plants. *J. Pharma-*

col. 14.: 556-561.(1962).

- Gallo P. and Valeri H.: The antibiotic activity of the seed of avocado pear (*P. americana*). *Rev. Med. Veterin. Parasitol.* 12: 125-9 (1953).

- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).

- Gómez López V.: Characterization of avocado (*Persea americana*) varieties of low oil content. *J. Agricol. Food. Chem.* 47 (7): 2707-10 (1999).

- Grant R.; Basson P.; Booker H.; et al.: Cardiomypopathy caused by avocado leaves. *J. South African Veterinary Assoc.* 61.(1): 21-22 (1991).

- Harmand M.: Estudio de la acción de insaponificables de palta y soja en cultivos de condrocitos articulares. *Gentileza Lab. Finadite.* (1992).

- Henrotin Y.; Labasse A.; Jaspas J.; De Grootte D.; Zheng S.; Reginster J. and Guillon G.: Effects of three avocado soybean unsaponifiable mixture on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E-2 production by human articular chondrocytes. *Clin. Rheumatol.* 17 (1): 31-39 (1998).

- Herrera J.: Determinación de actividades biológicas de vegetales utilizados en medicina tradicional. TRAMIL. II. Sta. Domingo, Rep. Dominicana. *Enda-Caribe/UASD.* (1986).

- Kim O.; Murakami A.; Takehashi D.; Nakamura Y.; Torikai K.; Kim H.; Obigashi H.: An avocado constituent, persenone A, suppresses expression of inducible forms of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in macrophages, and hydrogen peroxide generation in mouse skin. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64 (11): 2504-07 (2000).

- Kona H.; Han S. and D'Almeida M.: Larvicidal activity of the aqueous extract of *Persea americana*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 91 (3): 252-56 (1998).

- Kut C.; Assoum A.; Dridi M.; Bonnefoix M. et al.: Morphometric analysis of human gingival elastic fibres degradation by human leukocyte elastase protective effect of avocado and soybean unsaponificables. *Pathol. Biol.* 46 (7): 571-76 (1998).

- Lozoya Legorreta X.: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED, UNESCO, Colombia. (1995).

- Maestro M.; Pastene E.; Montes M. y Bello H.: Estudio de la composición química del aceite esencial de *P. americana* Mill. de Chile. *Wocmap II. Mendoza, Argentina. Abstract P-001.* (1997).

- Magloire H.: Plascedine 300 y la síntesis de los componentes de la matriz en modelos "in vitro". (1988).

- Mabeu E.: Insaponificables de palta y poroto de soja en el tratamiento de gonartrrosis y coxartrosis. *Gentileza Lab. Finadit* (1992).

- Mauviel A.; Daireaux M.; Hartmann D. et al.: Effects des insaponifiables d' avocat/soja sur la production de collagene par des cultures de synoviocytes, chondrocytes articulaires et fibroblastes dermiques. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 56 (2): 207-11 (1989).

- Mc Pherson F. et al.: A comparison of the properties in vitro of bi-phenyl-1-2 hydroxylase and bi-phenyl-1-4 hidroxyase in the mesocarp of avocado on syrian hamster hepatic tissue. *Biochem. Soc.Trans.* 3 (2): 281-283 (1975).

- Mina M. et al.: Macrophage stimulating activity of foods. *Agron. Biol. Chemistry.* 54 (7): 1863-1866 (1990).

- Murakoshi M. et al.: The effects of two components rom avocado leaves and related compounds on the growth of silkworm larvae. *Nippon Oyo Dobutsu Knchu Gakkai-shi.* 20 (2): 87-91 (1976).

- Oberlies N.; Rogers L.; Martin J. and Mc Laughlin J.: Cytotoxic and insecticidal constituents of the unripe fruit of *Persea americana*. *J. Nat. Prod.* 61 (6): 781-85 (1998).

- Oelrichs P.; Nag J.; Seawright A.; Ward A.; Schaffeler L. and MacLeod J.: Isolation and identification of a compound from avocado (*Persea americana*) leaves wich causes necrosis of the acinar epithelium of the lactating mammary gland and the myocardium. *Nat. Toxins.* 3 (5): 344-49 (1995).

- Posch A.; Wheeler C.; Chen Z.; Flaggé A.; Dunn M.; Papenfuss F.; Ranlf-Heimsoth M. and Baur X.: Class I endochitinase containing a bevein domain is the causative allergen in latex-associated avocado allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 29 (5):L 667-72 (1999).

- Prabha T. and Patwardhan S.: *Journal Food Sci. Technol.* 17: 215-7 (1980).

- Queiroz A. and Lago R.: Principal classes of chemical compounds in avocado seed. *Abstract. WOCMAP II°. Mendoza, Argentina. Noviembre.* (1997).

- Ribeiro R. J. *Ethnopharmacol.* 24: 19 (1988).

- Sapeika N.: Food-drug interactions and interference. *South African Med.J.* 50: 978-980 (1991).

- Souza Brito A.: Medicinal Plant Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings. *Medicinal Resources of the Tropical Forest. U.S.A.* (1996).

- TRAMIL VII: *Hacia una Farmacopea Caribeña.* Germosén L.-Robineau Edit. *Enda-Caribe.* (1995).

- Tsai I.; Hsieh C.; Dub C. and Chen I.: Cytotoxic neolignans from *Persea obovatifolia*. *Phytochemistry.* 43: 1261-63 (1996).

- Wagner H. and Proksch A.: *Inmunostimulatory drugs of fungi and higher plants.* *Econ. Medicinal Plant Res.* 1 (4): 113-153. *Academic Press, New York.* (1985).

- Weniger B. y Robineau L.: *Elementos para una Farmacopea Caribeña.* La Habana, Cuba. (1988).

AGUARIBAY



NOMBRE CIENTÍFICO

Schinus molle L.

Sinonimia: La literatura cita 17 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: aguaribay, molle (Argentina), anacahuita (Uruguay), gualeguay, curanguay, árbol de la pimienta, muelle, molli, falso pimentero (Ecuador, Colombia, Bolivia y Perú), anacahuite, Perú-pire, piru (México).

Portugués: pimenteira.

Inglés: pepper tree, pink peppercorns.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol resinoso, fragante, de follaje persistente, perteneciente a la familia de las Anacardiáceas, caracte-

terizado por presentar una altura cercana a los 10 metros, tronco grueso; con una corteza asurcada y hojas alternas, compuestas, glabras y de color verde. Las flores son pequeñas, de color amarillo-verdosas, dispuestas en panojas terminales de hasta 20 cm de largo, haciendo su aparición en los meses de noviembre (para Sudamérica). El fruto es una pequeña drupa rojiza, de unos 5 mm de diámetro, de sabor picante.

HÁBITAT

El género *Schinus* comprende una 28 especies, en su gran mayoría sudamericanas. El aguaribay es originario de la región andina peruana, estando actualmente distribuido en Argentina (desde Jujuy hasta Río Negro), sureste de Brasil, Perú, Colombia, Ecuador, Uruguay, oeste de México, Guatemala e Islas Canarias. Crece subespontáneo en la zona andina entre los 1.500 y 2.000 metros s.n.m. (máximo 3350 metros s.n.m. en el valle de Chiquián, Perú). Muy utilizado como ornamental en Colombia, México, Estados Unidos y Sudáfrica.

PARTE UTILIZADA

Hojas y frutos. En menor medida la corteza.

HISTORIA

La resina de este árbol era empleada por los indios araucanos en los ceremoniales de consagración de las curanderas (machis). Los incas lo llamaban «árbol de la vida» debido a la tradición incaica de embalsamar los cuerpos de los muertos con su resina para una mejor conservación. También lo empleaban como alimento y medicina. El nombre de *molle* corresponde a una voz quichua = *mulli*, acuñada en la literatura por Middendorf en 1890. Por fermentación de los frutos en agua preparaban una bebida alcohólica denominada «chicha» (también se puede preparar por fermentación del maíz) y con la resina fragante hacían emplastos.

Los Kallawayas andinos empleaban las hojas frescas, expuestas al sol, para hacer cataplasmas en casos de ciática y

dolores reumáticos. Esas mismas hojas, frescas y hervidas, como cicatrizante de heridas y en baños para inflamación de miembros inferiores. El zumo de las hojas lo disolvían con leche y lo empleaban como colirio anticonjuntival, en tanto que los frutos cocidos eran suministrados como diuréticos.

Gerónimo de Bibar recomendaba en 1558 la decocción de la corteza para tratar edemas de miembros inferiores. El Inca Garcilaso refería que de la leche y resina de este árbol se curaban todo tipo de heridas. En la época de las Misiones, los jesuitas del Uruguay preparaban con esta especie el llamado «Bálsamo de las Misiones o de los Jesuitas» al cual le atribuían propiedades de «sanalotodo». Este árbol solía adornar muchas calles y plazas, pero luego de las conquistas fueron talados en su mayor parte para producir carbón vegetal. En agricultura fue empleado para proteger del clima adverso los suelos muy erosionados y como sombra para animales. También como abrigo de cultivos diversos. En el siglo XIX se empleaba para falsificar la pimienta, de ahí su denominación de «árbol de la pimienta» o «falso pimentero».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: Contienen flavonoides (quercetina, rutina, quercitrina e isoquercitrina), pigmentos antocianídicos, triterpenos, β -sitosterol y aceite esencial (0,5%). Además los ácidos linolénico, linoleico, lignocérico y esteárico (presentes también en corteza y semillas).

Frutos: Se han aislado aceites esenciales (2,4%) conteniendo: α -bergamotranseno, bourboneno, α y δ -cadineno, α y γ -calacoreno, calameneno, canfeno, carvacrol, β -cariofileno, γ -copaeno, croweacina, γ -cubebeno, *p*-cimeno, α y β -felandreno, α y β -pineno, α -terpineol, γ -terpineno, α y γ -muuroleno, etc. Además: cianidina-3-galactósido, cianidina-3-rutinósido y peonidina-3-glucósido.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A pesar de tratarse de una especie vastamente empleada en Latinoamérica, no se han realizado todavía estudios en humanos. La actividad antimicrobiana parece ser la mejor estudiada y la que posiblemente pueda tener aplicaciones terapéuticas convalidadas en un futuro próximo. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

Los extractos etanólico y acuoso de *Schinus molle* demostraron actividad antibacteriana *in vitro* frente a gérmenes causantes de infecciones en piel y mucosas tales como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium smegmatis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Las pruebas fueron realizadas bajo control positivo con gentamicina y nistatina, antibióticos a los cuales dichos gérmenes son sensibles (Bustamante Z. et al., 1995; Fernández J. et al., 1996; Amani S. et al., 1997). En cambio resultó inactivo frente a *Bacillus cereus* (El Keltawi N. et al., 1980; Ross S. et al., 1980).

Otros gérmenes que resultaron sensibles *in vitro* frente al aceite esencial extraído de la hoja fresca son: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas hydrophila*; *Alcaligenes faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Beneckeia natrigens*, *Brevibacterium linens*, *Citrobacter freundii*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc cremoris*, *Moraxella sp.*, *Protens vulgaris*, *Serratia marcescens* y *Yersinia enterocolitica* (Gundidza M., 1993).

Evidenciaron actividad antimicótica los triterpenos y sesquiterpenolactonas de *Schinus molle* frente a *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Aspergillus niger* (Ross S. et al., 1980; Dishit A. et al., 1986; Chiriboga X. et al., 1995). Otros hongos que demostraron sensibilidad *in vitro* frente

al aceite esencial de las hojas fueron: *Aspergillus alternata*, *Aspergillus flavus*, *Microsporum gypseum*, *Penicillium cyclopium* y *Penicillium italicum* (Dikshit A. et al., 1986). En cambio resultó inactivo frente a *Pseudomonas herbicola* y *Trichoderma viride* (El Keltawi N., 1980). En cuanto al vector de la Enfermedad de Chagas, el *Triatoma infestans*, el extracto etéreo de aguaribay ha demostrado poseer actividad ovicida, mientras que el aceite esencial desarrolló acción insecticida, repelente y ovicida (Vera A. et al., 1995).

Otros

En uno de los primeros trabajos realizados con este árbol en la Facultad de Química de Montevideo (Uruguay) se pudo demostrar *in vivo* la acción reguladora del aceite esencial sobre el ciclo menstrual en la mujer (menores dolores y retrasos) y una acción bactericida amplia (González M., 1931). Por su parte los extractos acuoso, metanólico y diclorometanólico de los frutos evidenció efecto hipotensor en perros y ratas debido presuntamente a la actividad diurética (Zaidi S. et al., 1970; Bello R. et al., 1996). El extracto acuoso demostró una acción estimulante uterina en conejos y ratas (Moreno M., 1922) en tanto el extracto alcohólico mostró tener un efecto antiimplante en ratas (Von Czepanski C., 1977).

Por su parte el extracto diclorometanólico de *Schinus molle* evidenció en ratas efectos analgésico y depresor sobre SNC (Barrachina M., 1997). Triterpenos de tipo lanostanos aislados del extracto metanólico de los frutos de *Schinus molle* demostraron poseer experimentalmente actividad antiinflamatoria, actuando en principio por medio de la inhibición de la enzima fosfolipasa A2. (Zeng Y. et al., 2002). Finalmente el extracto metanólico evidenció efecto citotóxico contra células de carcinoma hepático humanas, línea Hep G2, con una IC50=50+/-7 μ g/ml (Ruffa M. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Ocasionalmente se han observado algunas reacciones alérgicas en la piel de personas que han consumido aguaribay, ya sea a través de sus hojas o con la corteza. A su vez, la ingestión de los frutos puede provocar náuseas, vómitos, gastritis, cefalea y diarrea, especialmente en niños (Pronczuk J. & Laguardia A., 1988; Brinker F., 1998).

Los estudios de toxicidad del aceite esencial fueron evaluados en ratas, determinándose una DL50 mayor a 5 mg/kg tanto por vía intradérmica como por vía intragástrica. Teniendo en cuenta las dosis que se manejan por vía oral a través de la infusión corriente, se considera a este especie como de muy bajo índice tóxico. Por su parte, el aceite esencial aplicado en piel de cerdos y ratones demostró ser inactivo como sustancia irritante o vesicante, mientras que en conejos resultó ligeramente irritante. Los estudios de fotosensibilidad en ratones, cerdos y humanos fueron también negativos (Opdyke D., 1976). En cambio, se ha detectado sensibilidad cruzada a nivel dérmico entre el polen de *Schinus molle* y el de *Mangifera indica* (Vargas Correa J. et al., 1991).

CONTRAINDICACIONES

Por su actividad tónica uterina se contraindica la ingestión de los frutos en el embarazo (Pérez Arbelaez E., 1975).

STATUS LEGAL

El *Schinus molle* se encuentra aprobado por la FDA norteamericana como suplemento dietario y categorizado en clase 1, como especie segura para consumo humano (Mc Caleb R., 1993; McGuffin M, et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular en el Río de la Plata le confiere a la infusión de sus hojas (al 1%) propiedades reguladoras del ciclo menstrual en la mujer. La corteza junto a las hojas se emplean en forma de infusión en casos de piorrea, blenorragia (también el aceite esencial) y como antiinflamatorio general. Las hojas en fricción sobre el cuerpo se emplean como insecticida. La corteza seca y molida se emplea en uso tópico, como antiinflamatorio y antiséptico. La resina como purgante, antirreumático, antibronquítico y desinfectante tópico.

En Perú utilizan las hojas tiernas en infusión para combatir cólicos estomacales. A su vez, las hojas y tallos jóvenes se emplean en decocción para lavar heridas y grietas cutáneas. La oleoresina como cicatrizante, en casos de dolor de muelas y como purgante. Con este último fin también utilizan las semillas. El macerado de las hojas lo emplean para combatir áfidos y pulgones.

En México emplean el zumo de las hojas en casos de oftalmopatías, reumatismo y blenorragia; mientras que el cocimiento de sus hojas como diurético y en forma de baños para el prolapso uterino. El fruto como carminativo y anti-bleorrágico. En Chile preparan un extracto fluido o tintura con la corteza, la cual emplean como estimulante, antirreumático, astringente, antidiarreica y en casos de hemoptisis.

En Guatemala emplean la resina aplicada directamente sobre caries dolorosas, sienas (cefaleas), como cicatrizante y purgante. Con los frutos y las hojas hacen una tintura para frotar sobre zonas dolorosas. La infusión de las hojas es empleada para realizar gárgaras en casos de amigdalitis. En Bolivia preparan un macerado de hojas y lo aplican sobre los granos de maíz para protegerlos de los parásitos. Finalmente en las Islas Canarias los frutos se emplean para combatir edemas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: De las hojas al 1%. Tomar 3 tazas diarias.

Tintura: 20 g (hojas) en 100 cc de alcohol de 70°. Tomar 30 gotas, 3 veces al día.

USOS ALIMENTARIOS

Los frutos de este árbol contienen un aceite esencial de

sabor cálido y picante que hace que sea empleado como especia o condimento. En Europa constituyó un adulterante de la verdadera pimienta durante varios años. Los frutos macerados en agua originan una bebida similar a la cerveza caliente, la cual puede reemplazar al vinagre. En México preparan una bebida llamada capalote a partir de los frutos de aguaribay sumergidos durante tres días en pulque. La chicha se obtiene a partir de la parte dulce de las semillas maduras estrujadas en agua tibia y puestas a fermentar durante 3-4 días. La concentración alcohólica es del 5-6%. Una vez filtrada esta chicha se pasteuriza y embotella, constituyendo el «vino de molle».

OTROS USOS

El aceite esencial es empleado como desinfectante en sifones, letrinas y contra ectoparásitos de ganados y hormigueros. También se le atribuyen propiedades tintóreas a las ramas, corteza y raíces, en especial para teñir algodón y lana de amarillo y verde. Las cenizas de su leña se emplean para oscurecer el color amarillo y para curtir. La corteza, roja, dura y persistente, es excelente para fabricar postes, estacas, mangos de herramientas agrícolas, etc. La resina obtenida del tronco presenta al solidificarse una consistencia blanda y algo jugosa, similar al mástico europeo (mastic). Este último se obtiene de la resina de *Pistacia lentiscus*, precursor del «chicle», de donde deriva el término «masticar». Al igual que el mástico europeo, la resina de molle puede ser empleada en la preparación de barnices y esmaltes. También se ha recomendado para obturar temporariamente muelas cariadas.

CURIOSIDADES

Entre las creencias sobre poderes mágicos que le proferían los curanderos sudamericanos a esta especie existen varias anécdotas. Algunas hablaban acerca de no pasar por debajo de este árbol ni tocar sus ramas ya que la piel «podía llenarse de horribles erupciones o incluso la posibilidad de morir». Para evitar ello había que saludarla tres veces antes de pasar a su lado.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales*. Fac. de Química, R.O.U. Edit. Fin de Siglo. Montevideo. (1993).
- Amani S.; Isla M.; Vattuone M.; Poch M.; Sampietro A.: Estudio de la actividad antimicrobiana de plantas medicinales argentinas. WOCMAP II°. Abstract P-364. Noviembre 10-15. (1997).
- Amarillis Saravia P.: *Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala*. 1er. Congreso Intern. de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).
- Amorín J. L.: *Guía Taxonómica de Plantas Medicinales con Interés Farmacéutico*. IN-FYB. Setiembre. (1980).
- Barrachina M.: Analgesic and central depressor effects of the dichloromethanol extract from *Schinus molle* L. *Phytother. Res.* 11 (4): 317-9 (1997).
- Bello R. et al.: Effects on arterial blood pressure of the methanol and dichloromethanol extracts from *Schinus molle* L. in rats. *Phytother. Res.* 10 (7): 634-5 (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Medical Eclectic Publications. USA. (1998).
- Bustamante Z.; Montaña V.; Valdívila O. y Escalante A.: *Actividad antibacteriana de extractos de plantas medicinales de valles bajos*. 1er. Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).
- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Tomo II. Pp. 567-76. Edit. Diselpesa. Perú. (1993).
- Chiriboga X.; Cifuentes G. y Maldonado M.: *Principios activos de plantas ecuatorianas*. Facultad de Ciencias Químicas, Quito, Ecuador. (1995).
- Correa J. and Bernal H.: *Especies vegetales promisorias de los países del convenio A. Bello*. 1ª Edic. Editorial Guadalupe. Colombia. Tomo 1º, pp. 169-183. (1989).
- Dikshit A.; Naqvi A. and Husain A.: *Schinus molle*: a new source of natural fungitoxicant. *Appl. Environ. Microbiol.* 51 (5): 1085-88 (1986).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, UNESCO, Colombia. (1996).
- Dishit A.; Naqvi A. and Husain A.: A new source of natural fungitoxicant. *Appl. Environ. Microbiol.* 51 (5): 1085-1088 (1986).
- El Keltawi N. et al.: Antimicrobial activity of some egyptian aromatic plants. *Herba Pol.* 26 (4): 245-50 (1980).
- Fernández J.; Olano I.; Vázquez A.; Ferreira F.; Bassagoda M.; Vero S.; Sousa M. y Cerdeiras M.: *Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas III*. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. Resumen pp. 45. (1996).
- González M.: *Schinus molle* L. (aguaribay). Anales de la Facultad de Química y Farmacia de Montevideo. 1 (2): 133-204 (1931).
- Gundidza M.: Antimicrobial activity of essential oil from *Schinus molle*. *Central African J. Medic.* 39 (11): 231-4 (1993).
- Itten B.; Argain A.; Merlo R. y Vicente C.: El Aguaribay. *Raíces*. 8 (17): 13-19 (1997).
- Kelner M.: *Plantas Mágicas en la Argentina*. Edit. Albatros. Argentina (1979).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. USA. May 25. (1993).
- Moreno M.: Action of several popular medicaments on the isolated uterus. *C. R. Seances Soc. Biol. Ses. Fil.* 87:563-4 (1922).
- Palacios Vaccaro Q.: *Plantas Medicinales Nativas del Perú*. CONCYTEC: 2ª Edic. Serie Ciencias. Perú. (1997).
- Pérez Arbeláez E.: *Plantas medicinales y venenosas de Colombia*. Ed. H. Salazar, Medellín. Pp. 186. (1976).
- Proneczuk J. & Laguardia A.: *Plantas silvestres y de cultivo. Riesgo de intoxicación para el hombre*. Univ. de la República. División Publicaciones y Ediciones. Pp. 89, Uruguay (1989).
- Ross S.; El-Keltawi N. and Megalla S.: Antimicrobial activity of some Egyptian aromatic plants. *Fitoterapia*. 51: 201-205 (1980).
- Ruffa M.; Ferraro G.; Wagner M.; Calcagno M.; Campos R. and Cavallaro L.: Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. *J. Ethnopharmacol.* 79 (3): 335-9 (2002).
- Schulte A. et al.: *Reforestación y agroforestería en los Andes. Uso sostenido, conservación y restauración de suelos con árboles y arbustos nativos*. 1. *Apuntes sobre el molle*. (1992).
- Vargas Correa J.; Sánchez Solís L.; Farfan Ale J.; Noguchi H.; Moguel Banos M. and Vargas de la Peña M.: Allergological study of pollen of mango (*Mangifera indica*) and cross reactivity with pollen of piru (*Schinus molle*). *Rev. Alerg.* 38 (5): 134-8 (1991).
- Velasco Negueruela A.; Pérez Alonso M. y Essenaar Abarca G.: Medicinal plants from Pampallakta: an andean community in Cuzco (Perú). *Fitoterapia*. 66 (5): 447-460 (1995).
- Vera A.; Medrano R.; Alfaro G. e Ibañez R.: *Efecto de extractos de plantas nativas sobre el vector de la Enfermedad de Chagas*:

Triatoma infestans. Facultad de Cs. y Tecnología, Univ. San Simón, Bolivia. (1995).
- Von Czepanski C.: Testing of selected plants for antifertility activity. Personal Comunic. *Napralert*. (1977).
- Zaidi S. *et al.*: Some preliminar studies of the pharmacological activities of

Schinus molle. *Pakist. J. Sci. Ind. Res.* 13: 53 (1970).
- Zeng Y.; Recio M. and Ríos J.: *Anti-inflammatory activity of triterpenes*

from *Schinus molle* fruit. 50 th. *Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A052. Barcelona, España. Sept. 8-12 (2002).*

AJEDREA



NOMBRE CIENTÍFICO

Satureja montana L.

Sinonimias: *Satureja confinis* Boriss.

NOMBRES POPULARES

Español: ajedrea, tomillo real, savorija, hisopillo, salsa de los pobres, morquera, saborea.

Portugués: segurelha, satureyra.

Inglés: savory, summer savory (*Satureja hortensis*), winter savory (*Satureja montana*).

Otros: santoreggia (Italiano), sarriette, savourée (Francés), Bohnenkraut (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba aromática perenne, perteneciente a la familia de las Lamiáceas (Labiadas), caracterizada por presentar una altura entre 15-40 cm. Las hojas son lanceoladas, dispuestas de a pares, opuestas, finas, pelosas en los bordes y punteagudas. El tallo es erguido y ramoso. De los nudos de las hojas brotan unas florcillas blanquecinas rosadas, cuyas corolas presentan dos labios desiguales (de ahí que pertenezca a las labiadas). Presentan una fragancia similar a la del tomillo. El labio superior contiene cuatro bolsitas de polen y las anteras de los estambres. El fruto es un aquenio negruzco. La época de floración ocurre desde el comienzo del verano hasta principios de otoño.

Nota: *Satureja hortensis*, conocida como ajedrea de jardín o ajedrea de monte, es una variedad muy similar al punto que se la considera sinonimia de *S. montana*. La diferencia radica en que *Satureja hortensis* es hierba anual, menos aromática y presenta un pequeño punteado violáceo o verduzco en el interior de las florcillas, las cuales son más pequeñas que las anteriores. Medicinalmente se emplean las hojas junto a las sumidades floridas, registrando propiedades similares a *Satureja montana*.

HÁBITAT

Originaria del sudeste europeo y del norte de África, la ajedrea hoy presenta una distribución cosmopolita. Crece en zonas de matorrales, pedregales y terrenos calcáreos, en alturas que no sobrepasan los 1500 metros. Las semillas se siembran en terrenos espaciosos a finales de primavera y

principios de verano.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por las sumidades floridas.

HISTORIA

La ajedrea fue usada como condimento desde la antigüedad. Su cultivo era recomendado por Carlomagno en su "Capitular de Villis". Los griegos la tenían como un reputado afrodisíaco, utilizándola en los ritos de fecundidad. Para los romanos era un excelente remedio contra las mordeduras de cobra. Tanto la *ajedrea de monte* (*Satureja montana* L.) como la *ajedrea de jardín* (*Satureja hortensis* L.) fueron catalogadas por Virgilio como las hierbas más fragantes. La primera mención inherente a los efectos terapéuticos del aceite esencial de ajedrea, se remonta al año 1582. En 1672 es traída a América por los primeros colonos. La denominación botánica *Satureja* proviene del griego *satura* = guiso, en alusión a la vasta incorporación de esta planta como aromatizante de ese tipo de comidas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

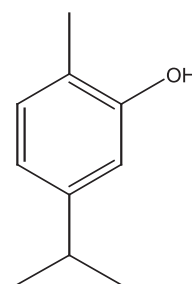
Aceite esencial (0,2 - 2,8%): Presente en las hojas y compuesto principalmente por carvacrol (30-40%), cimol ó *p*-cimeno (10-20%), timol (1-5%), γ -terpineno (2-10%), α -terpineno, β -terpineno, cariofileno, terpineol, linalol, borneol, limoneno, α -pineno, α -mirceno, etc. El contenido en aceite esencial alcanza su máximo antes de la floración, momento a partir del cual comienza su descenso hasta llegar al mínimo a mediados de otoño. El carvacrol alcanza su mayor concentración a fines de primavera y disminuye progresivamente hasta mediados de otoño. En cambio, el *p*-cimeno presenta una evolución inversa. En ajedreas de Dalmacia, el componente predominante es el timol (45,2%).

Ácidos fenólicos: ácidos cafeico, siríngico, vaníllico, *p*-hidroxibenzoico, *p*-cumárico, ferúlico y rosmarínico.

Otros: taninos (4-8%), colina, ácido ursólico, flavonoides (apigenina, scutelarina, etc), calcio, β -caroteno.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre las actividades señaladas para la ajedrea destaca su empleo en dispepsias y cuadros de gastroenterocolitis aguda, debido a las propiedades antiespasmódicas y antimicrobianas del aceite esencial. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.



carvacrol

Actividad Antimicrobiana

Ensayos realizados *in vitro* determinaron que tanto los aceites esenciales de *S. montana* como *S. hortensis* presentan actividad antiestafilocócica por igual y cinco veces superior a *Rosmarinus officinalis* (Pellecuer J. 1993). Respecto al *Bacillus subtilis*, ambas presentan actividad bactericida comparable a *Thymus vulgaris* y *Calamintha nepeta*. En cambio, contra *Candida albicans* sólo *Satureja montana* ha evidenciado tener cierta actividad fungicida (Panizzi L. et al., 1993). De acuerdo con el análisis de 669 aromatógramas, se considera que el aceite de ajedrea se ubica entre los 6 aceites más importantes desde el punto de vista antimicrobiano (Berèngère Arnal S., 1999).

Asimismo se hicieron estudios *in vitro* e *in vivo* de la acción antibacteriana del aceite esencial de ajedrea con respecto a la flora microbiana de pulpas dentales necrosadas. Los resultados fueron considerados satisfactorios al lograr efectos analgésicos, antiinflamatorios y ausencia de pus en las zonas afectadas (Centre de Recherche en Odontologie de Montpellier, Francia, 1993; Bross B., 1994). A nivel viral el extracto acuoso de *Satureja montana* ha demostrado una actividad anti-HIV *in vitro*, con una ED = 16 µg/ml. El mecanismo de acción estaría centrado en la inhibición enzimática de la transcriptasa reversa por parte de compuestos polares solubles en agua que presenta la planta (Yamasaki K. et al., 1998).

Aparato Digestivo

El aceite esencial de ambas ajedreas han demostrado poseer propiedades aperitivas, antifatulentas y eupépticas. Tanto el *carvacrol* como el *p-cimeno* integrantes del aceite esencial de *Satureja incana* han exhibido actividad espasmolítica sobre músculo liso aislado de ratas. Ambos compuestos están presentes en *Satureja montana* y *S. hortensis* (Souza Brito A., 1996). En cuanto a *Satureja hortensis*, esta planta ha demostrado en ratas actividad antiespasmódica y antidiarreica (Hajhashami V. et al., 2000).

Otros

Los taninos le confieren efecto astringente útil en la cicatrización de heridas y diarreas. Estudios en ratas determinaron un efecto diurético de *Satureja montana* (Stanic G. & Samarzija I., 1993). En tanto la administración tópica del aceite esencial de *Satureja hortensis* ha demostrado el mayor poder insecticida frente al tercer estadio larvario del gusano del tabaco *Spodoptera litura* (Isman M. et al., 2001). El aceite esencial ha demostrado propiedades antioxidantes *in vitro* (Radonic A. & Milos M., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos de ajedrea son por lo general bien tolerados. En contadísimos casos puede aparecer un rash cutáneo con la toma de la infusión. Debe recordarse que los compuestos fenólicos, tales como el *carvacrol*, pueden resultar irritativos en piel, por lo que se desaconseja el empleo tópico de este aceite (Van Hellemont J., 1986).

CONTRAINDICACIONES

No administrar el aceite esencial durante el embarazo, lactancia, niños o durante el curso de determinadas enfermedades neurológicas (por ej. Enfermedad de Parkinson, epilepsia).

STATUS LEGAL

Se encuentra incluida entre las plantas que requieren registro especial en España (Orden Ministerial del 3 de octubre de 1973) para uso medicinal humano (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión se emplea como aperitivo y eupéptico. Suele agregársele otras hierbas aromáticas (tomillo, menta, anís) con igual propósito. También suele usarse para realizar gargarismos en afecciones tales como amigdalitis y faringitis; o para ser aplicada en forma de compresas como antiinflamatorio. Asimismo, la infusión es usada como antiparasitaria y antitusígena en algunas regiones. Los usos folclóricos hacen mención de la aplicación de las hojas machacadas contra las picaduras de abejas, mientras que el jugo de la planta fresca, en algunas regiones, se aplica con una pipeta dentro del conducto auditivo interno para corregir sordezas. Respecto a las supuestas propiedades afrodisíacas, éstas no han podido ser comprobadas científicamente.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2% ó 20 g/l. Tomar antes (como aperitivo) o después (eupéptico) de cada comida.

Tintura: Relación 1:10. Se prepara con 10 g de ajedrea en 100 cc. de alcohol de 60°, dosificándose a razón de 40-50 gotas, 1-3 veces al día, diluida en agua, jugo o licor.

Uso Externo: La infusión al 5% o el decocto (25-30 g/l). Para instilación ótica se emplea el aceite esencial deterpenado en solución oleosa, en base a 2 gotas, 3 veces diarias.

Extracto Fluido: Relación 1:1, a razón de 30-60 gotas, 3 veces al día.

Aceite Esencial: 3-5 gotas por dosis, a razón de 2-3 tomas diarias, preferentemente después de las comidas.

Fitocosmético: Se elaboran champúes, lociones y jabones para cabellos y cutis grasos. A tal fin se emplea el extracto glicólico al 2-5%. También existen en el mercado productos para baños de inmersión.

USOS CULINARIOS

Las hojas de ajedrea se utilizan como condimento desde la antigüedad, siendo ingrediente de muchos guisos en Europa. El aceite junto a las hojas, suelen usarse también en reemplazo de la sal en los regímenes hiposódicos, como así también para dar un sabor suave en platos de carne, huevos, pescados, sopas, alubias, etc. Tanto el aceite como la oleorresina de *Satureja hortensis* son extensamente empleados como saborizante y condimento en diferentes tipos de comidas. *Satureja montana* es menos empleada como saborizante o condimento (Leung A. & Foster S., 1996).

CURIOSIDADES

El saber popular le atribuye el nombre científico a esta hierba, debido a la asociación de sus supuestas virtudes afrodisíacas y la aparición de algunos "sátiros" que se escondían en las montañas (*Satureia* = sátiro y *montana* = montaña).

ESPECIES RELACIONADAS

***Satureja boliviana* B.:** Es conocida popularmente como *martin muña*, *pampa muña*, *keboa* ó *té de indio*, siendo oriunda de las zonas montañosas del altiplano boliviano. Junto a *Satureja brevicalyx* E. presenta muchas similitudes entre sí, de igual modo que con *S. montana*, en cuanto a su aspecto y composición química. Se ha investigado la acción del aceite esencial de *S. boliviana* (rico en borneol, canfeno, ácido butírico, citroneol, *p-cimeno*, geraniol, timol, isomentona, pulegona y *carvacrol*) en pruebas *in vitro* contra diversas bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli* y *Salmonella enteritidis*) y hongos (*Neurospora crassa*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* y *Microsporium canis*) con muy buenos resultados (Figueroa N. et al. 1995; Portillo R. et al., 1997).

El uso folclórico de la infusión de las hojas y tallos de *S. boliviana* y *S. brevicalyx* se recomiendan en casos de flatulen-

cias, dolores cólicos de estómago y patologías respiratorias. En altas dosis se utiliza como abortivo. Con la decocción de las hojas se combaten parásitos y se preparan baños para combatir el raquitismo y la anemia infantil. También se emplea como condimento en platos típicos de pescado y, por otra parte, se preparan sahumeros con sus hojas y flores frescas, para ahuyentar insectos durante el almacenamiento de productos agrícolas.

Satureja fructicosa L.: Conocida popularmente como *ajedrea blanca*, esta especie caracteriza por tener un aroma muy parecido al *poleo* (de ahí su nombre catalán *poliol blanc*). Sus hojas son aovadas y sus flores muy pequeñas. El análisis

cromatográfico del aceite esencial (1,94-2,59%) demostró la presencia de pulegona, piperitenona, óxido de piperitenona y mentona como los componentes principales (Aguila N. & Cases M., 1997).

Satureja ovobata Lag.: También conocida como *ajedrea fina*, presenta componentes similares a *S. montana* (aceites volátiles, taninos catéquicos, flavonoides y antraquinonas). Los estudios acerca de su actividad antibacteriana sobre bacilos Gram positivos (*Bacillus subtilis* y *Micrococcus luteus*) y Gram negativos (*E. coli*) han arrojado resultados poco significativos (Díaz R. et al. 1988).

BIBLIOGRAFÍA

- Aguila N. y Cases M.: *Compuestos volátiles identificados en plantas in vitro de Satureja fructicosa L. (Ajedrea blanca)*. Instit. Investig. Agrarias (INIA) de Madrid. (1997).
 - Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
 - Arteche García A. Y Vanaclocha B. (Ed): *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Edit. Masson. (1998).
 - Berèngère Arnal S.: *Estudios y eficacia de aceites esenciales mediante aromagrama*. *Vous et votre Santé*. 61 (1999).
 - Bross B.: *Plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
 - Centre de Recherche en Odontologie de Montpellier, Francia. (1993).
 - Díaz R., Quevedo S., Ramos Cormenzana A.: *Phytochemical and antibacterial screening of some species of Spanish Lamiaeae*. *Fitoterapia*. 59: 4 (1988).
 - Estévez Martini T. y Reyes Chávez G.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED,UNESCO. Gupta M. (Ed). Colombia. (1996).
 - Figueroa N., Estévez T., Giménez A.: *Propiedades antibacterianas, antimicóticas e insecticidas de aceites esenciales de especies vegetales aromáticas nativas*. Trabajo Presentado en el 1º Congreso Medicinas Complementarias. La Paz, Bolivia..(1995).
 - García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
 - Hajhashami V.; Sadraei H.; Ghannadi A. and Mohseni M.: *Antispasmodic and antidiarrhoeal effect of Satureja hortensis essential oil*. *J. Ethnopharmacol*. 71 (1-2): 187-92 (2000).
 - Isman M.; Wan A. and Passreiter C.: *Insecticidal activity of essential oils to the tobacco cutworm Spodoptera litura*. *Fitoterapia*. 72: 65-68 (2001).
 - Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. John Wiley & Sons. USA. (1996).
 - Minter S.: *The Healing Garden*. Headline Book Publishing. London. (1993).
 - Panizgi L.; Flamini G.; Ciomi P. and Morelli I.: *Composition and antimicrobial properties of essential oils of four Mediterranean Lamiaceae*. *J. Ethnopharmacol*. 39: 167-170 (1993).
 - Pellecuer J.: *Investigación Científica en Fitoterapia. De la planta al Medicamento*. *Natura Medicatrix*. 32: 21-24. (1993).
 - Pellecuer J.: *Aromaterapia y Toxicidad*. *Natura Medicatrix*. 37: 36-40. (1994).
 - Perez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional en el Noroeste Argentino*. Ediciones del Sol. (1988).
 - Portillo R.; Meireles M y Marqués M.: *Actividad bactericida del aceite esencial de Khooa (Satureja boliviana)*. WOCMAP II, Mendoza, Argentina. Abstract P- 397. Noviembre 15-20 (1997).
 - Radonic A. and Milos M.: *Chemical composition and in vitro evaluation of antioxidant effect of free volatile compounds from Satureja montana L*. *Free Radic. Res*. 37 (6): 673-9 (2003).
 - Slavkova V, Jancic R, Bojovic S, Milosavljevic S, Djokovic D.: *Variability of essential oils of Satureja montana L. and Satureja kitaibelii Wierzb. ex Heuff. from the central part of the balkan peninsula*. *Phytochemistry* 57 (1):71-6 (2001).
 - Souza Brito A. : *Medicinal Plant Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings*. *Medicinal Resources of the Tropical Forest* (1996).
 - Stanic G. and Samarzija I.: *Diuretic effect on rats from Satureja montana L*. *Phytother. Res*. 7 (5): 363 (1993).
 - Van Hellemont J.: *Compendium de Phytotherapie*. Bruxelles, Belgique. Assoc. Pharmac. Belge. (1986).
 - Velasco Neguerella A.; Pérez Alonso M. y Esenarro Abarca G.: *Medicinal plants from Pampallakta andean community in Cuzco (Perú)*. *Fitoterapia*. 66 (5): 447-460 (1995).
 - Viturro C.; Molina A.; Villa W.; Saavedra O.; Zampini M.; González M. y García E.: *Ensayos preliminares de adaptación de Ocimum basilicum, Coriandrum sativum y Satureja hortensis en Jujuy*. *Wocmap II*. Mendoza, Argentina. Abstract P-008. (1997).
 - Yamasaki K.; Nakano M.; Kanubata T.; Mori H. et al.: *Anti HIV-1 activity of herbs in Labiatae*. *Biol. Pharm. Bull*. 21 (8): 829-33 (1998).

AJENJO



NOMBRE CIENTÍFICO

Artemisia absinthium L.

NOMBRES POPULARES

Español: ajenojo, absintio, ajea, alosna, aluino, hierba santa, ajenojo mayor, Santa Lucía (Perú), altamisa (Rep. Dominicana), incienso (Cuba).

Portugués: losna, absintio, acintro, erva dos vermes, losna maior, erva santa.

Inglés: wormwood, absinth.

Otros: assenzio (Italiano.), absinthe (Francés), Wermut, bitterer Beifuss (Alemán), chiba (Árabe).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de una planta aromática perenne, de tipo arbustiva, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), que alcanza a medir entre 0,50-1 metro de altura. El tallo es erecto y ramificado; las hojas, pecioladas y ovoideolargadas, divididas dos o tres veces en lóbulos lanceolados de unos 10 cm de largo, se hallan cubiertas por un vello blanco-plateado. Los vástagos presentan numerosas glándulas aceitosas, muy aromáticas, con sabor bastante amargo. Las flores se disponen en forma de racimos o cabezuelas amarillentas, siendo las periféricas femeninas, con túbulos estrechos y corola entera o bidentada. En cambio, las flores centrales son bisexuadas con corola pentalobulada. La floración ocurre durante el verano. El fruto es un aquenio liso muy pequeño.

HÁBITAT

El ajenojo crece sobre terrenos secos, laderas áridas o rocosas, zanjas de jardines, muros y bordes de caminos. Originaria de Europa central y meridional, norte de África y Asia central, en la actualidad es considerada especie cosmopolita. Abunda en la Península Ibérica donde aparece como ruderal e indeseable. En Estados Unidos se ha hecho espontánea. Actualmente es cultivada en Hungría, Balcanes, México y Perú. Es de fácil cultivo y se debe plantar en primavera, con las raíces divididas, en lugar sombreado y tierra arcillosa bastante pesada. Después de la florescencia se debe cortar la planta para favorecer su crecimiento al año siguiente.

PARTES UTILIZADAS

Hojas y sumidades floridas. Las mismas se recogen en el momento en que las cabezuelas están a punto de abrirse. La recolección efectuada a través del corte de la parte alta de las ramas, facilita el rebrote. En el primer año se recomienda un solo corte; luego del año se pueden realizar dos. El ensayo de identificación mediante CCF (Cromatografía de Capa Fina) previsto por la Farmacopea Alemana (DAB 1996) se basa en la identificación de los principios amargos y de algunos componentes del aceite esencial en un extracto diclorometánico de la droga.

De acuerdo con la Farmacopea Alemana (DAB 1996) el índice de amargor de la droga debe ser como mínimo de 15.000, en cambio para la Farmacopea Austríaca es de 10.000. El contenido mínimo del aceite esencial para las Farmacopeas Alemana, Suiza e Italiana es del 0,2% (para la Farmacopea Austríaca del 0,3%)

HISTORIA

El ajeno es una de las plantas medicinales más antiguas, siendo muy utilizada tanto en Oriente como en Occidente. Existen referencias de su empleo en Egipto ya en el año 1.600 a.C. Según la mitología griega, en señal de reconocimiento a sus beneficios, la diosa Artemisa le habría concedido el nombre. El término *absinthium* significa «sin dulce», en alusión a su sabor amargo. Ese mismo sabor dio a los autores de la Biblia varias oportunidades de compararla con los aspectos desagradables de la vida.

En Proverbios (5,3-4) se hace referencia a los problemas que debe afrontar el adúltero por su conducta: «*pero su fin es amargo como el ajeno, punzante como espada de dos filos...*». Asimismo en Jeremías 23, 15, se hace mención al castigo que dará Dios a los falsos profetas: «*He aquí que les daré de comer ajeno y les daré de beber agua envenenada...*». Para los anglosajones, formaba parte de las «nueve hierbas sagradas» entregadas al mundo por el dios Woden. Los romanos solían tener la costumbre de introducir algunas ramitas en sus sandalias para combatir los dolores de pies luego de intensas caminatas. En el antiguo México se realizaba la festividad de la Diosa Sol en la cual las mujeres danzaban con guirnalda de ajeno envueltas en la cabeza.

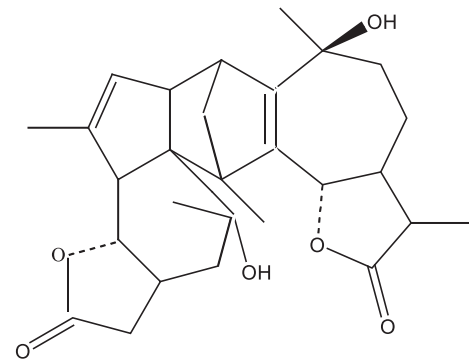
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Principios amargos: Aproximadamente 0,15% en las flores y 0,30% en las hojas. Entre sus principales constituyentes tenemos lactonas sesquiterpénicas divididas en:

- Guayanólidos: absintina (artemisina), anabsintina, matricina y artabsina.
- Germacranólidos: cetopenelónidos A y B, hidroxipenelónido y artabina.
- Eudesmanólido: arabsina.

Aceite esencial (0,25 - 1,3%): Se obtiene a través del proceso de destilación en corriente de vapor. Es de color verdoso-azulado, debido a la presencia de proazulenos (azuleno y camazulenos) formados durante la destilación. Además es rica en tuyona e isotuyona (3 - 10%), tuyol (25 -75%) libre y esterificado, sales potásicas, monoterpenos (mirceno, limoneno, cineol, 1, 8-cineol, *p*-cimeno) y sesquiterpenos (α -bisabolol, cardineno y cariofileno). El máximo contenido en aceite esencial se produce antes de la floración en las partes aéreas de la planta. La tuyona puede ser eliminada cuantitativamente del ajeno mediante extracción con anhídrido carbónico en condiciones supercríticas.

Otros: flavonoides (rutina), flavonoles (artemetina), vitaminas C y B6, ácido palmítico, ácido cafeico, ácido glutámico, ácido esteárico, ácido gálico, ácido ferúlico, santonina, lignanos, betaína, poliacetilenos, cumarinas (escopoletina y



absintina

umbeliferona), ácido nicotínico, carotenoides, quebrachitol, fitosterol, etc..

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales indicaciones del ajeno hacen referencia a su empleo como amargo aromático para estimular el apetito, en trastornos digestivos por hipoproducción de jugos gástricos, flatulencias, como colerético y finalmente como vermífugo.

Actividad Digestiva

El aceite esencial y los principios amargos le confieren una acción aperitiva, eupéptica, colerética, colagoga y antiespasmódica intestinal (Williamson E. et al., 1996; Tan R. et al., 1998). El α -bisabolol es un compuesto presente también en la manzanilla por lo que se deduce que comparte al igual que ella sus propiedades espasmolíticas. Asimismo, se observó que presenta una actividad gastroprotectora en injurias producidas por indometacina (Mann C. & Staba E., 1986). En cuanto a la *betaína*, la misma exhibe un efecto citoprotector de la mucosa gástrica y constituye un factor lipotropo que regula la función hepática. En tanto extractos de ajeno administrados a ratas en dosis de 500 mg/kg han demostrado reducir al 20% la mortalidad total de los animales intoxicados con acetaminofén, lo cual convalidaría las propiedades hepatoprotectoras atribuidas a esta especie. (Gilani A. & Janbaz K., 1995). En pacientes con dispepsias hepatovesiculares, la administración por sonda de una suspensión de 20 mg de extracto de ajeno en 10 ml de agua, promueve al cabo de 70-100 minutos, un incremento de α -amilasa, lipasa, bilirrubina y colesterol (Gruenwald J., 1998).

Actividad Antiparasitaria

Respecto a la actividad antiparasitaria, existen muchos trabajos al respecto, resaltando como muy buena la actividad de la *artemisina* frente a nematodos: ascariasis (*Ascaris lumbricoides*, *Ascaris vermicularis*) y anquilostomiasis (O'Neill M. 1987; Virendra S. 1994; Guarrera P., 1999; Quinlan M. et al., 2002). La *artemisina* también fue evaluada en ratas como un importante agente antipalúdico, en especial frente a *Plasmodium berghei* (Zafar M. et al., 1990). Entre los compuestos precursores de la síntesis de *artemisina* se encuentran el ácido *artemisínico* y el *artenium B*. El mecanismo de acción de la *artemisina*, como principio activo vermífugo, parece estar relacionado con el daño de las membranas que recubren al parásito, lo cual ha podido constatarse a través de estudios con radioisótopos de *dihidroxiartemisina* marcada. También se pudo observar daños en la organización del retículo endoplasmático y los ribosomas (Jiang J. et al., 1985).

Por su parte, la *santonina* (derivado del ácido hexahidronaftalénico) fue durante muchos años empleada para el tratamiento de *Ascaris* en dosis de 60-200 mg diarios por

espacio de tres días. Por lo general la *santonina* es extraída de otras especies como ser la *Artemisia cina*. Actúa produciendo una parálisis en la capa muscular de la membrana del parásito, acción esta reforzada por el *eucaliptol*, produciendo además una disminución en la absorción de *santonina* por parte del intestino parasitado (ver efectos adversos de la *santonina*). De ahí que se asocien hojas de eucalipto en los tratamientos antiparasitarios. La adición de laxantes facilita la actividad de expulsión del parásito. En cuanto a actividad sobre oxiuros y tenias, la *santonina* no resultó efectiva (De Smet P. et al., 1997).

Actividad Antialérgica - Antiinflamatoria

El *azuleno* posee acción antialérgica y antiinflamatoria, debido posiblemente a un efecto estabilizador sobre la membrana del mastocito ya sea en forma directa o indirecta al descender la liberación de histamina y promover la liberación de cortisona (Sommer L. et al., 1967). Por su parte, el *ácido benzoico* demostró en ratones ejercer una acción analgésica algo inferior a la aspirina. Asimismo el *mirveno* demostró cualidades analgésicas en modelos animales de inflamación con ácido acético, las cuales estaban antagonizadas por naloxona lo que indica un mecanismo de estimulación opioide (Rao V. et al., 1990).

Actividad Antimicrobiana

El *camazuleno* demostró actividad antiviral frente al Virus de la polio y el Herpes simplex (Jacoulev V. et al., 1983). El *ácido benzoico* y el *ácido caféico* presentan acción antiséptica *in vitro* (Goodman & Gilman, 1991). El *ácido clorogénico* ha demostrado propiedades antifúngicas. El *mirveno* proveniente del aceite esencial demostró actividad antimicrobiana frente a *E. coli*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (Rao V. et al., 1990). El aceite esencial de ajenos provenientes de Francia y Croacia evidenciaron una actividad antimicótica frente a *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae* var. *chevalieri* (Juteau F. et al., 2003).

Actividad Insecticida

El *cadineno* y el *cariofileno* pertenecientes al aceite esencial han demostrado efecto repelente contra insectos (Ampofó S. et al., 1987). Asimismo, el aceite esencial demostró disminuir la densidad poblacional de *Trialeurodes vaporariorum*, un insecto plaga para cultivos de frijoles (Sánchez Dirzo M. & Anaya Lang L., 1996). Un reciente estudio dio cuenta que el aceite esencial de *Artemisia absinthium* ejerce un efecto acaricida sobre la araña *Tetranychus urticae*, siendo probablemente las tuyoas las responsables de dicho efecto (Chiasson H. et al., 2001).

Otras

Las mismas están en relación a varios de los componentes del ajeno por separado. El *ácido glutámico* ha demostrado ejercer un efecto tónico sobre el sistema nervioso central (Negwer M., 1987). Las sales potásicas le brindan un efecto diurético suave, sinergizado por el *ácido clorogénico*. La *betaina* demostró actividad anticonvulsivante en ratas (Duke J., 1992). El *ácido clorogénico* presenta propiedades expectorantes mientras que el ácido ferúlico ha demostrado efecto antiagregante plaquetario (Tan R. et al., 1998). Respecto al *ácido nicotínico* y la *rutina* cabe señalar sus conocidas propiedades terapéuticas: el primero interviene como vasodilatador arterial y coadyuvante en el tratamiento de la pelagra y el segundo como protector capilar y antiagregante plaquetario al inhibir el metabolismo del ácido araquidónico. La *tuyona* ejerce una acción emenagoga (reguladora de la menstruación); en tanto el *ácido ferúlico* ha demostrado poseer un efecto antidismenorreico (Duke J., 1992). En con-

jos con fiebre inducida por levadura, la administración de diversas fracciones de la droga vegetal produjo una reducción de la temperatura de los animales (Gruenwald J., 1998).

FARMACOCINÉTICA

Estudios farmacocinéticos realizados con *artemisina* en ratas por vía oral demostraron que la droga es rápidamente absorbida alcanzando un pico máximo a nivel sanguíneo en alrededor de 60 minutos, con una vida media de 4 horas. La distribución de la droga es algo difusa siendo eliminada en un 80% de la dosis oral en las primeras 24 horas (Tan R. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los cuadros tóxicos hallados con el ajeno corresponden en todos los casos a uno de sus principios activos: la *tuyona*, cuya concentración en la planta está altamente influenciada por los factores ambientales y climáticos. Cuando una persona ingiere un té o una tintura de ajeno en dosis pequeñas (1 g/dosis) de inmediato surge un efecto aromático amargo. A medida que se incrementa la dosis se observa un incremento de la salivación e hiperemia en las membranas mucosas de las vísceras pélvicas. Las dosis requeridas para provocar efectos tóxicos (psicoexcitación, estupor, temblores, convulsiones, etc) no están bien aclaradas, aunque pueden ser normalmente bajas y similares a las provocadas por *Cannabis sativa* (Del Castillo et al. 1975; Puleo A., 1978; Chandler et al., 1987). Conviene recordar que la *tuyona* presenta una estructura química similar al *tetrahidrocannabinol* (Del Castillo J., 1975). No obstante vale aclarar que que los extractos acuosos de la droga contienen relativamente poca *tuyona* (Cañigüeral S. et al., 1998).

El uso prolongado de extractos de esta planta (en especial como licor alcohólico) origina el llamado absintismo pudiendo ocasionar, aparte de daños neurológicos (sopor, delirio, agresividad, pérdida del conocimiento, vértigo y convulsiones), todo tipo de trastornos digestivos (espasmos e irritaciones gastrointestinales), renales (retención de orina), etc. En la elaboración de estos licores se empleaban varios aceites esenciales, además del ajeno: anís, hisopo y salvia. En cuanto al empleo tópico del ajeno, el mismo está generalmente aceptado. Únicamente se han observado algunos casos de alergias en contacto con el polen de la planta (Raynaud J. et al., 1987).

Por su parte la *santonina* estaría involucrada en los procesos de alucinaciones que sufren algunos bebedores conspicuos de bebidas aperitivas basadas en ajeno como ingrediente. A través de la toma de extractos de ajeno en altas dosis la *santonina* puede producir convulsiones epiléptiformes, delirio, midriasis, vómitos, ictericia, salivación excesiva, disnea y contracciones de los músculos faciales. A nivel dérmico puede generar una coloración amarillenta e irritación de las mucosas. (De Smet P. et al., 1997).

Respecto a pruebas de toxicidad se pudo observar que la administración de 400 a 800 mg/k de *artemisina* a perros, mostró algunas anormalidades en S.N.C y en el funcionamiento hepático, cambios que resultaron reversibles luego de 48 hs. La DL50 para la *artemisina* se encuentra en dosis muy altas como para ser considerada una droga peligrosa. En las pruebas de toxicidad la dosis DL50 para el *camazuleno* sería de 10 g/kg en ingesta oral y de 3 g/kg por vía intramuscular (Jacoulev V. et al., 1983). La DL50 del extracto acuoso de las partes aéreas administrado por vía oral en ratas, resultó levemente superior a 1,6 g/kg. En ratas la DL50 de la *santonina* en aplicación oral fue de 900 mg/k, en aplicación intraperitoneal 130 mg/k y en aplicación endovenosa 180 mg/k (Hänsel R. et al., 1992).

En otro orden de cosas los *ácidos mirístico* y *esteárico* no han

demostrado mutagenicidad (Nakamura H. & Yamamoto T., 1983). En el ensayo de segregación mitótica con el hongo diploide *Aspergillus nidulans* D-30 (para detectar daños en el ADN), los extractos de ajeno arrojaron resultados negativos. De igual modo con el test de Ames sobre cepas de *Salmonella typhimurium* (Vizoso Parra A. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

La esencia de ajeno promueve una mayor irrigación en los órganos sexuales femeninos y en ese sentido puede resultar oxiótico. Asimismo, el extracto acuoso de las partes aéreas ha resultado abortivo *in vivo* en ratas a partir de dosis de 200 mg/kg por lo que su uso está contraindicado en el embarazo (Rao V. et al., 1988).

De igual modo, se ha comprobado que la *tuyona* pasa a la leche materna, lo que contraindicaría su uso durante la lactancia. Tampoco debe prescribirse en casos de úlceras gastroduodenales, colon irritable y epilepsia. La seguridad en niños es dudosa por lo que conviene abstenerse de su prescripción en pediatría.

STATUS LEGAL

El ajeno fue inscrita en la Farmacopea Brasileña (1ª) en la página 565 del año 1959. Se encuentra en las Farmacopeas de Alemania (1996), Suiza (7ª Ed), Austria (1980), España (2ª Ed.) e Italia (9ª Ed). Se encuentra registrado por la FDA norteamericana como suplemento dietario, bajo restricciones de uso (Mc Caleb R., 1993). La Comisión E de Monografías de Alemania la ha catalogado (hierba entera) dentro de las plantas aprobadas para consumo humano, indicándola en casos de anorexia, dispepsia y disquinesia biliar (Blumenthal M., 1998).

La venta de licores de ajeno (absentas) en muchos países se encuentra prohibida (por ejemplo Francia). Estos licores son preparados con 20 g de ajeno por litro de vino. Algunos vermuts también contienen pequeñas dosis. Las autoridades sanitarias de Colombia y Bolivia admiten el uso medicinal humano de hojas y flores de ajeno (García González M., 2000). No se admite esta planta en México para la elaboración de suplementos dietarios, infusiones o tisanas, según los artículos 234 y 245 de la Ley General de Salud (Anipron, 2001). Tampoco es admitida en Argentina como suplemento dietario (ANMAT, 2001).

ADULTERACIONES

Son muy raras. En algunas ocasiones se adiciona en el material recolectado la sumidad de *Artemisia vulgaris* L. Se diferencian del ajeno en que las hojas no son tan amargas y que sólo son pelosas en el envés (Cañigual S., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de ajeno se toma como aperitivo antes de una comida principal o como digestivo después del almuerzo y cena. En Sudamérica, la acción digestiva es reforzada con manzanilla e incayuyo lo cual le hace útil en los trastornos gastrointestinales agudos. En cuanto a su uso como regulador del ciclo menstrual (emenagogo), aconsejan la toma de la infusión dos veces al día, en la segunda parte del ciclo o la semana anterior a la llegada del período menstrual.

Como vermífugo (tenias, fasciolas, etc), su sabor demasiado amargo hace que se tenga que mezclar con otras hierbas. Dicha mezcla se toma durante 5 días seguidos, en ayunas, y se prepara de la siguiente manera: 2-3 g de hojas secas de ajeno pulverizadas, 2-3 g de raíz de regaliz reducida a polvo, 2 g de granos de anís verde también pulverizados y por último algunas ciruelas pasas deshidratadas. Todos estos elementos se trituran y machacan bien, hasta formar una pasta homogénea que se puede tomar de a cucharadas

o ser mezcladas en alcohol o vino.

En Cuba su principal indicación es para combatir amebas y fundamentalmente giardias. En Ibiúna, San Pablo (Brasil), emplean el jugo de las hojas exprimidas a ser tomado por la mañana en ayunas, como abortivo. Los indígenas Guaraníes emplean la hierba machacada en decocción para tratar la malaria. En Turquía las flores y sumidades en infusión para combatir gripe y resfríos. En Marruecos emplean las hojas para tratar picaduras de víboras y escorpiones, aplicándolas directamente sobre la zona afectada. Ello se hace extensivo a heridas abiertas de cualquier origen. La infusión es empleada para tratar aftas producidas por la costumbre de comer excesiva cantidad de frutos secos, como las nueces.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 5-105 g/l. Tomar dos tazas diarias.

Extracto fluido: A razón de 0,5-3 g día.

Tintura: al 10 - 20% , sólo o asociada al naranjo amargo o genciana. Se administra a razón de 15-20 gotas, 3 v/día.

Extracto seco: La dosis es de 500-600 mg día, repartido en 2-3 tomas.

Vino de ajeno: Se maceran hojas y sumidades (20 g/l de vino) por 10 días. Beber 1 copa después de las comidas.

Homeopatía: El uso del ajeno en homeopatía (*Absintium*) resulta útil en todos aquellos síntomas similares a los cuadros tóxicos que provoca (temblores, convulsiones epilépticas, baile de San Vito, etc), no provocando ningún riesgo su toma debido a que se prepara en dosis infinitesimales.

OTROS USOS

Antiguamente, era utilizado el ajeno como insecticida doméstico contra la polilla de la ropa. Con ese fin, se armaban saquitos o bolsitas de tela llenas con ajeno seco, y se colgaban en armarios y guardarropas. Asimismo, se puede usar la infusión en uso tópico, para ahuyentar los mosquitos. Otros usos del ajeno están relacionados con su empleo en la elaboración de desodorantes de ambientes, cosméticos y perfumes.

Aunque se trata de una de las plantas más amargas que pueda existir, el ajeno se ha constituido desde hace cientos de años en uno de los ingredientes principales de aperitivos tales como el vermut. No obstante, para evitar problemas de absintismo se emplea el ajeno romano (*Artemisia pontica*) con un tenor en tuyonas muy bajo y mejor aroma, o también con el ajeno marítimo (*Artemisia maritima*). Ocasionalmente es utilizado el ajeno como sustituto del lúpulo en la elaboración de cerveza. También suele utilizarse la infusión fría, en pulverizaciones sobre las plantas, para prevenir las plagas.

CURIOSIDADES

El ajeno es uno de los constituyentes del vermut como ya se ha señalado. El nombre *vermut* proviene de una deformación francesa de la palabra germana «wermut», nombre con el que vulgarmente se denomina a esta planta en Alemania, y que significa gusano (en honor a sus cualidades vermífugas).

Esta bebida fue la favorita entre escritores y pintores del siglo XIX, tales como Rimbaud, Verlaine o Van Gogh. El absinte (bebida hecha exclusivamente a base de principios amargos del ajeno), fue considerada ilegal en Francia desde 1915 debido al daño neurológico observado en quienes la tomaban desmedidamente. Una de sus víctimas fue el poeta Paul Verlaine quien falleció por absintismo.

ESPECIES RELACIONADAS.

Artemisia cina Berg.: Conocida como *santónica* o *semen-contra*, esta especie es nativa del este de Europa y ex-URSS existiendo algunos ejemplares silvestres en Sudamérica. Pre-

senta un aceite esencial rico en 1,8 cineol (80 %), al que se suman α -terpineol y carvacrol, lactonas esquisterpénicas (2-6 %), L- α -santonina y α -hidroxisantonina (equivalentes a la artemisina). La santonina tiene una acción paralizante muscular en el parásito, acción esta sinergizada por el eucaliptol (Wagner H. et al., 1984).

Se emplean las sumidades floridas principalmente como vermífugo frente a nematodos (ascaridiasis, ancilostomiasis), aunque vale aclarar su falta de efectividad contra teniasis. A altas dosis es tóxica (debido a las santoninas), por lo que se requiere del control facultativo para su empleo.

Artemisia copa P.: Esta especie es natural de las zonas montañosas de los Andes y la Puna Argentina. Conocida vulgarmente como copa-copa, se emplea su infusión en casos de hipertensión arterial, dolores reumáticos (mezcladas con *Werneria poposa*) y dolores gástricos. Las fricciones en alcohol de sus hojas aplicadas sobre la cabeza se emplean para aliviar las cefaleas, al igual que la inhalación de las mismas (Ratera E. & Ratera M., 1981). Entre los 26 componentes aislados de la esencia de las hojas se encuentran en forma mayoritaria el linalol (21,83%) y el botrienol (11,35%). El rendimiento de la esencia es equivalente al 0,9% del peso seco (Abella L. et al., 1997).

Artemisia douglasiana Besser: Conocida en Argentina como matico, y empleada popularmente como antiulcerosa gástrica, esta especie caracteriza por presentar una sesquiterpeno-lactona denominada dehidroleucodina, la cual ha demostrado provocar aumento de la secreción mucosa, de las prostaglandinas y de grupos sulfhidrilos a nivel gástrico de ratas con úlceras inducidas por etanol (Penissi A. et al., 1997). Por otra parte, tanto el extracto acuoso como la fracción sesquiterpeno-lactona del matico, demostraron capacidad antioxidante lo cual contribuye a incrementar el papel citoprotector que ha exhibido esta especie (María A. et al., 2000).

Artemisia dracunculul L.: Más conocida como estragón o dragoncillo, constituye un elemento importante en el arte culinario, para aromatizar ensaladas, carnes, pescados, conservas, mariscos, pollos, etc. Antiguamente se utilizaba para combatir el dolor de muelas. Algunos estudios realizados *in vitro* con su aceite esencial han demostrado actividad contra *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Sporotrichum schenckii* (Shanta Mehrotra et al., 1993). El hallazgo de sustancias benzodiazepínicas naturales en el orden de 100-200 ng/g y su relación de unión con receptores GABA-A abre las puertas para futuros estudios sobre mecanismos ansiolíticos de esta especie (Kavvadias D. et al., 2000).

Artemisia maritima L.: Es utilizada como vermífuga (oxiurias y ascaris, no así sobre *Taenia saginata*), laxante, antianémico y cicatrizante de piel. Contiene artemisina, cantidad variable de aceite esencial (2-3%), santonina y sales potásicas (Silvestre A. et al., 1997). Se utilizan las sumidades floridas y las semillas. No obstante, se considera también como especie tóxica ya que a dosis terapéutica (10 g de sumidades floridas diarios) ocasiona estados confusionales, astenia, diplopía, náuseas y vómitos. El extracto seco es empleado en el valle de Cachemira (India) para combatir la lombriz solitaria en los niños (Virendra S. 1994). En Argentina se conoce una especie muy similar (*Artemisia cina* Berg.) también conocida como santónito o semen-contra con propiedades antihelmínticas (ver más arriba).

Artemisia menor L. (Artemisia pontica L.): Vulgarmente conocida como ajeno menor, pónico ó romano, es utilizada en Argentina como tónico aperitivo, vermífugo y abortivo.

Artemisia mexicana (W.) Keck (Artemisia ludoviciana Nutt.): Es una especie centroamericana muy abundante en México (1700 - 2800 metros sobre el nivel del mar), en donde se la conoce popularmente con el nombre de estafia-

te o ajeno del país. Fue muy utilizada en ritos ceremoniales aztecas (denominada en lengua nahuatl «iztauhyat» que significa sal amarga), siendo sus propiedades similares al ajeno, al cual sustituye con frecuencia. En México, además de sus reconocidas propiedades antihelmínticas y digestivas, le atribuyen propiedades antidisentéricas y antieméticas. Para ello recomiendan decocciones de sus partes aéreas. Precisamente, las partes utilizadas de esta planta son los tallos, hojas y flores, empleándose tanto frescas como secas.

Entre sus componentes químicos figuran sesquiterpenos (*achilina*, *anthemidina*, *ludovicinas*, *arglanina*, *tulipinólidos*, etc), flavonoides (*quervetina*, *apigenina*, *eupafolina*, *bispidulina*, *luteolina*, *selagina*, etc), monoterpénos (*alcanfor*, *borneol*, *alfa-pineno*, etc), cumarinas y compuestos azufrados. El extracto etanólico de la parte entera de esta planta no demostró actividad antimicrobiana (Mitscher, 1972), mientras tanto la decocción de la misma administrada por vía intraperitoneal a ratones, demostró un efecto promotor de tumores (Caldwell M. et al., 1983). Un informe más reciente da cuenta del efecto antimalárico del extracto etanólico de esta especie en ratas (Malgou F. et al., 1997).

Artemisia molinieri Quezel: Presenta prácticamente las mismas cualidades que *Artemisia absinthium* las cuales dependen en gran parte de la presencia de los flavonoides: *quervetina-3-diglucoósido*, *rutósidos* y *hesperidina*. Se ha realizado en la Academia Médica de Wroclaw (Polonia), un estudio experimental sobre actividad antifúngica de acuerdo con zonas de inhibición medidas en milímetros en comparación con 1000 U. de nistatina siendo la calidad de respuesta de similares proporciones en los siguientes hongos: *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium culmorum* (Swiader K. et al., 1996).

Artemisia selengensis L.: Es una especie poco frecuente de hallar en América, caracterizando por presentar efectos terapéuticos similares a *Artemisia absinthium*. Entre sus componentes químicos tenemos: *quervetina triglucoósido*, *quervetina-3-glucoarabinósido*, *isoquervetina*, *rutósidos*, *hiperósidos*, *miricetina* y *hesperidina*. Se estudió la actividad antifúngica de esta especie dando resultados similares a 1000 U. de nistatina en los siguientes hongos: *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*. Las zonas de inhibición fueron menores en cuanto a efectividad *versus* nistatina en las cepas *Arternaria solani* y *Fusarium culmorum* (Swiader K. et al., 1996).

Artemisia sodiroi Hieron: Es una especie que crece en Ecuador, en tierras secas, arenosas y altas (2000-3000 mts). Sus usos populares son similares a los de *A. absinthium*: antihelmíntico, antiespasmódico, digestivo, tónico y antiséptico. Se emplean tanto las infusiones (6-8 ramas frescas en 250 cc. de agua, a razón de media taza 2-3 veces al día). Entre sus componentes químicos se pudieron aislar: *artemisina*, *absintina*, *esculetina*, *rutina*, *matricina*, *quervetina*, *escopoletina* y *kaempferol* entre otros. Algunos ensayos *in vitro* demostraron actividad antibacteriana. En dosis altas se han registrado casos de alucinaciones y estados depresivos, por lo que se tomarán los recaudos necesarios para evitar su ingesta en personas con desequilibrios mentales.

Artemisia vulgaris L. (Artemisia nilagirica C.): Conocida popularmente como artemisa (Argentina) y artemisia (Brasil), esta especie posee prácticamente las mismas indicaciones que *A. absinthium*: tónico aperitivo, antiparasitario, antirreumático, etc. También le confieren propiedades anti-tasmáticas, antiaquecosas, emenagogas, antiinflamatorias y anti-hemorragicas. En la antigüedad era considerada una de las nueve hierbas empleadas para «espantar a los demonios». La medicina popular sudamericana le atribuye propiedades protectoras del corazón.

De la planta entera se han aislado entre otros, aceite esencial (0,03-0,3%) cuyos componentes más importantes serían el 1,8-cineol, alcanfor, linalol y tyrona; compuestos ace-

tilénicos, flavonoles (*rutina* y derivados de la *quercetina* e *isoramnetina*), cumarinas (1,9%), ácidos cafeoilquínicos, triterpenos pentacíclicos y las lactonas sesquiterpénicas: *vulgarina* (*tauremisina*), *psilostaquínas* o *psilostachinas A y C* (Zakaria M. & Mohd M., 1994; Cañigüeral S. et al., 1998; Carnat A. et al., 2000). Actualmente es muy utilizada por la Acupuntura China en el armado de una especie de cigarro («moxa») que se hace arder directamente sobre piel (en puntos correspondientes a los meridianos chinos) o anexada a una aguja. Apenas comienza el dolor, se retira de inmediato ejerciendo así su efecto terapéutico. Esta técnica es conocida como Moxibustión.

Se ha hallado actividad insecticida, antimicrobiana y contráctil sobre ileon aislado de ratas, esto último a partir de la infusión de las partes aéreas al 6% (Hwang Y. et al., 1985; Agurto E. et al., 2000). La infusión se prepara con 8-10 g de las hojas y flores por taza a tomar. Entre otros

usos destaca el culinario (para el relleno de carnes de aves) y en reemplazo de las hojas del tabaco. Sus hojas se emplean como ingrediente en la preparación de bebidas alcohólicas, tipo bitter (amargas). A altas dosis o en uso continuado es irritativa del sistema nervioso. Su efecto emenagogo la contraindica durante el embarazo (McGuffin M. et al., 1997). El polen de esta especie suele ser alergizante (García Ortiz J. et al., 1996).

Según la Comisión E de Monografías de Alemania, al no existir constatación científicamente sobre la actividad terapéutica de la droga vegetal, no se aconseja su empleo con fines terapéuticos (Blumenthal M., 1998). Tampoco se autoriza su empleo como suplemento dietario en México (Anipron, 2001). En cambio figura dentro de las especies autorizadas para uso humano en Chile (hojas, tallo, sumidades floridas) y en Venezuela (flores y hojas). (González García M., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- Abella L.; Cortella A.; Velasco A. y Pérez Alonso J.: Flora medicinal de la puna argentina: *Artemisia copa* y *Werneria poposa* (Asteraceae). Estudio Fitoquímico y Etnobotánico. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abst P-016. (1997).
- Agurto E.; Castillo L. y Rodríguez N.: Efecto de la *Artemisia vulgaris*, *Pimpinella anisum* y *Anethum graveolens* sobre la actividad contráctil del ileon de *Rattus rattus* var. *albina* in vitro. Abstract P-124. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. 27-30 de setiembre de 2000.
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Ampojo S. et al.: New prenylated phenolics from *Piper auritum*. Phytochemistry. 26 (8):2367.(1987).
- Anipron: Asociación Nacional de la Industria de Productos Naturales A.C. Boletín Informativo n° 3: 6-9 (2001).
- ANMAT: Disposición 1637/2001. Suplementos Dietarios, anexo II. Boletín Oficial n° 29.621. Parte 1º. Abril 3 (2001).
- Blumenthal M. (Ed.): The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council. Austin, Texas (1998).
- Cabezón M.: Diccionario de Plantas Medicinales según la Medicina Tradicional Marroquí. Edit. Noesis. (1997).
- Caldwell M. y Brewer W.: Plants with potential to enhance significant tumor growth. Cancer Research. 43 (12): 5775-5777 (1983).
- Cañigüeral S.; Vila R. y Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEFM Internacional S.R.L. España. (1998).
- Carnat A.; Heitz A.; Fraisse D.; Carnat A.; Lamaison J.: Major dicaffeoylquinic acids from *Artemisia vulgaris*. Fitoterapia. 71 (5): 587-9 (2000).
- Chandler F.: Wormwood. Rev. Pharmacie Canadiense. pp.603-604. Octubre (1987).
- Chiasson H.; Belanger A.; Bostanian N.; Vincent C. and Poliquin A.: Acaricidal properties of *Artemisia absinthium* and *Tanacetum vulgare* essential oils obtained by 3 methods of extraction. J. Econ. Entomol. 94 (1): 167-71 (2001).
- Chin W. and Keng H.: Chinese Medicinal Herbs. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- De la Rubia T., González L. et al.: Soil. Biologic Biochemistry, 19: 223. (1987).
- De Smet P.; Keller K.; Hänsel R. and Chandler R.: Adverse Effects of Herbal Drugs. Springer. (1997).
- Del Castillo J., Anderson M.: Maribuna, Absinthe and the S.N.C. Nature. 253: 365-366.(1975).
- Duke J.: Handbook of biologically active phytochemicals and their activities. Boca Raton. CRS Press.(1992).
- Duke J.: Entrevista. Departamento de Agricultura de U.S.A. Medicina Holística. 37: 57.(1995).
- Font Quer P.: El *Dicóridas* Renovado. Edit. Labor S. A. (1981).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- García Ortiz J.; Cosmes P.; López Asunsolo A.: Allergy to foods in patients monosensitized to *Artemisia* pollen. Allergy. 51 (12): 927-31 (1996).
- Gilani A. and Janbaz K.: Preventive and curative effects of *Artemisia absinthium* on acetaminophen and CCl4-induced hepatotoxicity. Gen. Pharmacol. 26 (2): 309-15 (1995).
- Goodman L. and Gilman A.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a. Edic. Edit. Panamericana. (1991).
- Goto M., Komiya T.: Gendai Tokyo Igaku. Chemis Abstract. N° 98.(1983).
- Guarrera P.: Traditional antihelminthic, antiparasitic and repellent uses of plants in Central Italy. J. Ethnopharmacol. 68 (1-3): 183-92 (1999).
- Gruenwald J. (Ed.): PDR for Herbal Medicines. Medical Economics Company. U.S.A. (1998).
- Hänsel R.; Keller K.; Rimpler H.; Schneider G.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. 5ª Ed. Springer-Verlag. Pp. 368-370. (1992).
- Hwang Y. et al.: J. Chem. Ecol. 11: 1297 (1985).
- Jiang J.; Jacobs G.; Liang D. and Aikawa M.: American Journal Tropical Medicine Hyg. 34: 424. (1985).
- Kavadias D.; Abon-Mandour A.; Czzygan F.; Beckmann H.; Sand P.; Riederer P. and Schreiber P.: Identification of benzodiazepines in *Artemisia dracunculoides* and *Solanum tuberosum* rationalizing their endogenous formation in plant tissue. Biochem. Biophys. Res. Comm. 269 (1): 290-95 (2000).
- Kell K., Manadilova A., Adiyatova Z., Kunaeva R.: Izvestia Akad Nann. Kas. SSR. Ser. Bio. 12, 26 (1987).
- Kiso Y., Sasaki K., et. al: Heterocycles. 19: 1615. (1982).
- Lipp F.: Herbalism: Living Wisdom. Macmillan & Duncan Baird Publishers, London. (1996).
- Malagon F.; Vázquez J.; Delgado G. and Ruiz A.: Antimalaric effect of an alcoholic extract of *Artemisia ludoviciana mexicana* in a rodent malaria model. Parasitología. 39 (1): 3-7 (1997).
- Mann C. and Staba E.: The chemistry, pharmacology and comercial formulations of chamomille. Phoenix Arizona. Oxy Press. 1: 235-280. (1986).
- McCaleb R.: Herb Safety Report. Herb Research Foundation. Pp. 10. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: Botanical Safety Handbook. CRC Press. U.S.A. (1997).
- María A.; Repetto M.; Llesuy S.; Giordano O.; Guzmán J. and Guerrero E.: Antioxidant activity of *Artemisia douglasiana* B. extract and dehydrooleucodine. Phytother. Res. 14 (7): 558-60 (2000).
- Meng Xianyi; Li Jiaqi y col.: Efecto de las Hierbas Medicinales Chinas en la inducción de interferones en los leucocitos. Rev. Medicina Holística, n° 34. (1994).
- Meridi A., Özhutay B., Cubukcu B.: Constituents of *Artemisia Marshalliana*. Fitoterapia. 61 (2): 145. (1990).
- Mitscher L., Liu R.; Bathala S.; Wu W. y Beal J.: Antimicrobial agents from higher plants. Introduction and methodology. Lloydia. 35: 157-166 (1972).
- Nakamura H. and Yamamoto T.: Mutagen and antimutagen in *Zingiber officinale*. Mutat Res. 103 (2): 119-126 (1983).
- Naqvi S., Khan M., Vohora S.: Antibacterial, antifungal and anthelmintic investigations on Indian medicinal plants. Fitoterapia. 62 (3): 221-228. (1991).
- Naranjo P. y Freiri Fierro A.: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED Unesco, Colombia. (1995).
- Negmer M.: Organic Chemical drugs and their synonyms (an international survey). 6a. ed. Berlin. Akademie Verlag, 1 y 2.: 1406 (1987).
- O' Neill M., Bray D., Boardman P., Phillipson J., Warburst D: Planta Med. pp. 394. (1985).
- Pathak D., Pathak A., Singla K.: Flavonoids as medicinal agents. Recent advances. Fitoterapia. 62 (5): 371-387. (1991).
- Pellicer J.: Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. Natura Medicatrix. 37-38: 36-40. (1994).
- Penissi A.; Fogal T.; Guzmán J. and Piezzi R.: Role of mucus on gastroduodenal cytoprotection induced by a natural product: dehydrooleucodine. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo, Argentina. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-296. (1997).
- Puleo A.: A mythobotanic, pharmacology and chemistry of *Thujone* contains plants and derivatives. Econ. Botanic. 32: 65-74. (1978).
- Quinlan M., Quinlan R. and Nolan J.: Ethnopharmacology and herbal treatments of intestinal worms in Dominica, West Indies. J. Ethnopharmacol. 80 (1): 75-83 (2002).
- Rao V. et al.: Antifertility screening of some indigenous plants of Brazil. Fitoterapia. 59. (1): 17 (1988).
- Rao V., Menezes A y Viana G.: Effect of myrcene on nociception in mice. J. Pharm. Pharmacol. 42.(12): 877-878 (1990).
- Raynaud J.; Prun N. and Debouvinc L.: Biochemical study of pollens of the genus *Artemisia*. Allerg. Immunol. 19 (6): 253-56 (1987).
- Rucker G.; Manns D.; Wilbert S.: Peroxides as constituents of plants. Homoditerpene peroxides from *Artemisia absinthium*. Planta Med. 31 (81): 340 (1992).
- San Lin R.: Phytochemicals and antioxidants. Health Functionality of Food Components. Goldberg I. Editors. Chapman & Hall, New York. (1994).
- Sánchez Dirzo M.; Anaya Lang A.: Plantas Aromáticas: Un Recurso Potencial Como Plaguicidas de Cultivos Básicos. 1º Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. 24-30 de junio. Tlaxcala, Méjico. (1996).
- Shanta Mebrotra; Rawat A. and Shome U.: Antimicrobial activity of the essential oils of some indian *Artemisia* species. Fitoterapia. 64 (1): 65-67 (1993).
- Silvestre A.; Silva A.; Almeida L.; Pereira C. and Cavaleiro J.: Analysis of the essential oil of *A. campestris* subsp. *maritima*. University of Aveiro, Portugal. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstr. P-248 (1997).
- Sommer L. et al.: The azulene fraction of *Herba absinthii*. Farmacia Bucharest 15: 689. (1967).
- Tan R.; Zheng W. and Tang H.: Biologically active substances from the genus *Artemisia*. Planta Med. 64 (4): 295-302 (1998).
- Vila Casanovas R.: Ajenjo. Depto. Farmacognosia. Fac. Farmacia. Barcelona. Farm. Profesional. Set.(1991).
- Virendra Singh: Herbal remedies for worm infestation in Kashmir Himalaya. Fitoterapia. 65 (4): 354-356. (1994).
- Vizoso Parra A.; Ramos Ruiz A.; García López A.; Piloto Ferrer J.; Hernández Díaz L. et al.: Validación toxicogenética de plantas medicinales empleadas en Cuba. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-123. Comodoro Rivadavia, Chubut. 8-11 de abril (2001).
- Wagner H. et al.: Plant Drug Analysis. Springer-Verlag Alemania. (1984).
- Willamson E.; Okpak D. and Evans F.: Selection, preparation and pharmacological evaluation of plant material. Vol. 1. John Wiley Ed. (1996).
- Zafar M.; Hamdard M.; Hameed A.: Screening of *Artemisia absinthium* for antimalarial effects on *Plasmodium berghei* in mice. Preliminary report. E. T.H. 30 (2): 223 (1990).
- Zakaria M. and Mohd M.: Traditional Malay: Medicinal Plants. Penerbit Fajar Bakti SDN. K. Lumpur. (1994).

AJENJO DULCE

NOMBRE CIENTÍFICO

Artemisia annua L.

NOMBRES POPULARES

Español: ajenjo dulce

Inglés: sweet wormwood

Otros: armoise chinese (Francés), qing haosu (Chino).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual fuertemente aromática (cuando se estruja), perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteráceas), con altura entre 0,5-2 metros; tallo erecto cilíndrico, color verdoso a violáceo, con abundantes surcos y ramaje; hojas alternas, pubescentes en ambas caras, descolorida en la faz superior, tripinatisectas y con segmentos oblongos, de 4-7 cm de largo por 2-4 cm de ancho; inflorescencias terminales cortamente pedunculadas compuestas de numerosos panículos, con flores pequeñas amarillentas y tubulosas, corola pentalobulada con 5 estambres y ovario estéril. El fruto es un aquenio ovoidal, estriado longitudinalmente, con una longitud entre 0,4-0,5 mm.

HÁBITAT

Esta especie crece en climas cercanos a los trópicos donde las precipitaciones no alcanzan los 50 cm anuales. Si bien abunda en Asia (China, Corea, Japón, Vietnam, India, Rusia y Afganistán), también crece en forma silvestre en Norteamérica y sur de Europa.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la hoja seca. Se caracteriza por ser de color marrón-amarillento, fuertemente aromática (al estrujarse entre los dedos) y de sabor amargo. Las farmacoformas asiáticas requieren un mínimo de 0,7% de artemisinina.

HISTORIA

Esta planta fue muy estudiada en China (forma parte de la Farmacopea de ese país) y en la India, siendo introducida allí por el C.I.M.A.P. (Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants) a partir de ejemplares traídos desde Inglaterra. Su introducción en el Brasil data del año 1987. En el sudeste asiático tuvo una gran tradición de uso como especie antimalárica, lo cual ya era citado en el libro chino «Recetas para 52 tipos de enfermedades» que data del año 168 a. C; como así también en el libro de medicina china Zhau Hou Beiji Fang (Manual de Prescripciones de Tratamientos de Emergencia) publicado en el año 340 d.C. El famoso herbalista chino Li Shizhen corroboró sus usos en 1596, incluyendo su empleo como herbicida e inhibidor de la germinación de semillas. En 1972 científicos chinos aislaron su principal componente antimalárico: la *artemisinina*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

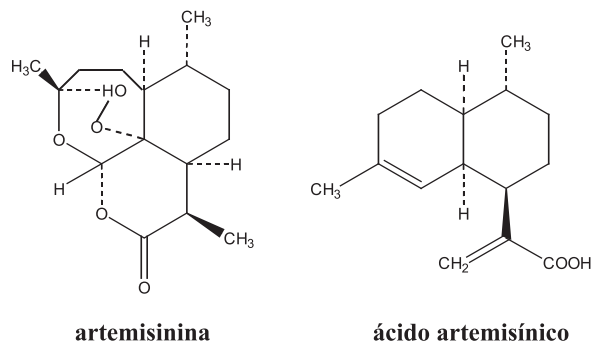
Compuestos sesquiterpénicos: artemisinina (0,60-0,83%), desoxiartemisinina, ácido artemisínico (0,16%), arteanuina B (0,08%), arteanuinas A, C, E y F, artemisiteno o dehidroartemisinina (0,01%), artemisinol, ácido dihidroartemisuico, dihidro-epideoxiartemisuina B, ácido epoxiartemisuínico, etc. La artemisinina es una δ -lactona sesquiterpénica con una función endoperóxido, cuya concentración máxima se alcanza en las hojas de 5 meses de edad, no hallándose por ejemplo en la raíz. El mayor porcentaje de artemisinina se ha encontrado en ejemplares procedentes del continente

européico (82,9 mg/100 g sobre el peso seco), mientras que en la India los máximos niveles fueron hallados en la localidad de Kashmir (Gulati A. et al., 1996). Tanto la arteanuina B como el ácido artemisínico serían precursores de la biosíntesis de artemisinina en la planta (Bharel S. et al., 1996).

Flavonoides: quercetagetina-3-metiléster, quercetagetina-6-7-4'-trimetiléster, quercetagetina-3',4',6',7-tetrametiléster, dihidroxi-tetrametoxiflavona, trihidroxi-trimetoxiflavona, tetra-O-metildioxiflavona, kaempferol, 6-metoxi-kaempferol, quercetina, artemetina, casticina, cirsilineol, crisosplenol D y crisoplenetina.

Aceite esencial (1,1%): Presente en las partes aéreas (justo antes de la floración alcanza su máxima concentración) y compuesto por 55% de monoterpenos y 45% de sesquiterpenos. De los 47 componentes identificados, destacan artemisia-cetona (52,50%), 1,8-cineol (11,66%) y alcanfor (10,90%).

Otros: cumarinas (esculetina, escopoletina), derivados poliacetilénicos (anuadiépóxido, ponticaepóxido), lípidos (nacosanol, 2-metiltricosan-8-ona-23-ol, hentriacontanil-tri-contanoato y dimetiltriacontano)



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La obtención de *artemisinina* a partir de las partes aéreas de esta planta y su eficacia clínica demostrada en casos de paludismo cloroquino-resistente (principalmente con *Plasmodium berghei*), ha despertado sobre esta especie la atención de la comunidad científica, ya que los casos de cloroquino-resistencia son cada vez mayores, sumado a la resistencia también observada en el vector del paludismo (mosquito *Anopheles*) sobre el insecticida DDT. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimalárica

La presencia de puentes peróxido y un anillo trioxano en la estructura química de la *artemisinina* resulta de gran importancia para el desarrollo de su actividad antimalárica. Este compuesto únicamente estaría presente en *Artemisia annua*, siendo negativos los resultados de su hallazgo en otras *Artemisias*. Sólo pequeñas cantidades se han encontrado en *Artemisia apiacea*. Quizás la actividad antimalárica hallada en estudios *in vitro* con *A. abrotanum* y *A. scoparia* puedan ser debidos a la presencia de esta sustancia (Gulati A. et al., 1996). La *artemisinina* fue evaluada con buen éxito en ensayos clínicos como droga antimalárica en la India. Sobre 3.368 pacientes que presentaban paludismo cloroquino-resistente, 2099 fueron tratados con *artemisinina*, 1088 con el derivado *artemetber* y 181 con *artesanato de sodio*. En el

90% de los casos se obtuvo una mejoría clínicamente significativa con la administración de *artemisinina* y *artemether*. La hidrosolubilidad de la *artemisinina* ha hecho que se ensaye directamente con infusiones de las partes aéreas (Mukherjee T. 1991).

En cinco pacientes africanos portadores de malaria, el tratamiento exclusivo con estos tés demostró una rápida caída de la parasitemia luego de solo 2- 4 días de toma. Otro trabajo adicional sobre 48 enfermos de malaria con esta infusión demostró una desaparición de la parasitemia en el 92% de los casos a lo largo de cuatro días de tratamiento. Respecto a los síntomas, los mismos evidenciaron una gran mejoría en casi la totalidad de los pacientes (Muller M. et al., 2000).

Cabe señalar que también fueron observados muy buenos resultados con *artemisinina* en forma externa, la cual penetra muy bien a través de los capilares de la piel (Bích D., 1999). Una de las principales aplicaciones de *Artemisia annua* es en casos de malaria cerebral, donde fueron observados muy buenos resultados con el *artesanato de sodio*. Si bien la actividad de la *artemisinina* y sus derivados resulta muy útil en casos de paludismo cloroquino resistente, esta efectividad disminuye en los casos de paludismo cloroquino-sensible (Bích D. et al., 1999; Lee M., 2002).

Diferentes estudios involucrarían en la actividad antimalárica una acción deletérea de la *artemisinina* sobre la organización ribosomal y en el retículo endoplasmático del parásito. También se ha hallado una interacción entre el grupo endoperóxido de la *artemisinina* y la hemina del parásito, lo cual forma radicales libres que terminan dañando las membranas celulares por medio de la oxidación de los grupos tiol de las proteínas del parásito (Bharel S. et al., 1996; Bich D. et al., 1999). Con el tiempo, ya se han encontrado algunas cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a *artemisinina* (Bich D. et al., 1999; Bilía A. et al., 2002).

En la Universidad Nacional de Taiwan, un grupo de investigadores pudo comprobar el efecto antimalárico en extractos que carecían de *artemisinina*, lo cual les indujo a pensar también en otros componentes, especialmente un grupo de cuatro flavonoides, entre los que destacan la *casticina*, *cirsilíneol*, *crisoplenol D* y *crisoplenetina*. Estos dos últimos flavonoides demostraron *in vitro* actividad citotóxica directa frente a *Plasmodium falciparum* (Elford B. et al., 1987). Al parecer, dichos flavonoides generarían una acción sinérgica con la *artemisinina*, sobre todo en concentraciones bajas de esta última (Liu K., 1992).

Por otro lado, la *artemisinina* y la droga antimalárica mefloquina han demostrado poseer sinergia de acción entre ellas, según lo observado en ensayos realizados *in vivo* contra *Plasmodium berghei* e *in vitro* contra *Plasmodium falciparum* (Chawira A. et al., 1986; Balint G., 2001). Un informe de la Organización Mundial de la Salud del año 1994, redactado por el entonces director, el Dr. Hiroshi Nakajima, ha revelado que la administración de un compuesto elaborado con *Artemisia annua* en forma inyectable, ha reducido la mortalidad por malaria tres veces más que la lograda con quinina. El producto se denomina Artimethor® y a partir de esa fecha se está comercializado en Asia (Nakajima H., 1994).

Derivados semisintéticos elaborados a partir de la *artemisinina* (*artemether*, *arteether* y *artesanato*) fueron ensayados con suceso en sus distintas formas de presentación tanto oral, intravenoso, intramuscular y supositorios (Van Agtmael M. et al., 1999). Estudios efectuados en Vietnam demostraron que existe una buena correlación de actividad terapéutica entre *artemisinina*, *artesanato* y los antibióticos tetraciclina y doxiciclina (Phan V., 2002).

Otro componente aislado de esta planta y con actividad antimalárica es la *arteannina* (Zou Z. et al. 1985). Junto a la

artemisinina demostró efectividad contra *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum*, con muy buena tolerancia por parte de los casi dos mil pacientes estudiados (Nickel P., 1983). Los tres metabolitos urinarios encontrados carecieron de actividad antimalárica en ratas (Dayuan Z. et al. 1980). En pacientes comatosos enfermos de malaria, la introducción de *dihidroartemisinina* y su sal han resultado efectivos en la restauración de su salud. En ese sentido, continúan las pruebas antimaláricas con este componente, como así también con los derivados éster y con sales en forma de carbonato, los cuales han resultado mayor actividad que la propia *artemisinina* (Bích D. et al., 1999).

Debido a que la malaria se perfila como una enfermedad endémica en varias regiones del mundo incluyendo también en el noroeste de la Argentina, el estudio de los componentes antimaláricos de esta planta revisten en la actualidad gran interés farmacológico. Al respecto, el Instituto de Investigaciones de Productos Naturales de Análisis y Síntesis Orgánica (I.P.N.A.Y.S.) ha trabajado sobre los constituyentes volátiles, para la obtención de aceite esencial mediante la destilación por arrastre de vapor de agua. De esta manera se evita la extracción de los componentes no volátiles presentes en escasas proporciones. Hasta el momento la síntesis química de *artemisinina* es posible pero compleja y antieconómica. Una de las vías de síntesis química de *artemisinina* es a través del isopulegol (Bharel S. et al., 1996).

Las variaciones estacionales y geográficas de ejemplares de una misma especie puede conspirar bastante con la obtención de principios activos de manera uniforme (Wallaart T. et al., 2000). Debido a que el tenor en *artemisinina* es bajo en la planta como para promover cultivos comerciales, se está trabajando actualmente por medio de ingeniería genética en decodificar la enzima involucrada que limita la síntesis de *artemisinina* en la planta (Abdin M. et al., 2003).

Otros

El extracto crudo etanólico elaborado a partir de las partes aéreas de *Artemisia annua* ha demostrado en ratas actividad antiulcerogénica por vía oral en úlceras inducidas por indometacina. En principio se pudo constatar un incremento en la secreción de mucus y un aumento en los niveles de prostaglandinas (Dias P. et al., 2001). Otro estudio demostró, en úlceras inducidas en ratas por etanol e indometacina, que las lactonas sesquiterpénicas *artemisinina*, *dihidro-epideoxi-arteannina B* y *deoxiartemisinina* promueven la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras en mucosa gástrica (Foglio M. et al., 2002).

En el área microbiológica se pudo constatar que los extractos acetónico, metanólico y clorofórmico de *A. annua* inhiben *in vitro* el crecimiento del hongo *Trichophyton mentagrophytes* (Martínez R. et al., 2001). En tanto, el aceite esencial obtenido de las partes aéreas demostró un fuerte efecto inhibitorio *in vitro* frente a *Enterococcus hirae*, como así también actividad antioxidante equivalente a un 18% del alfa-tocoferol (Juteau F. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

Estudios en ratas con *artemisinina* marcada demostraron que dicha lactona es rápidamente absorbida tras su suministro oral, alcanzando su pico máximo en sangre hacia la hora de la toma. La vida media plasmática fue calculada en alrededor de 4 horas. La distribución de la droga es difusa y la excreción es de alrededor del 80% de la dosis oral hacia las 24 horas (CCRG, 1982).

Estudios *in vitro* indican una rápida metabolización hepática, y en menor medida en pulmón y riñón. No hay metabolización de la droga en intestino. Similares características

acerca de la absorción, distribución y excreción fueron halladas con el suministro de artemeter por vía oral en ratas y ratones (CCRG, 1982; Niu X., 1985).

La extracción por medio de acetato de etilo de la orina de pacientes que tomaron una dosis oral de *artemisinina*, evidenció la presencia de cuatro metabolitos: *deoxiartemisinina*, *deoxidihidro-artemisinina*, *dihidrooxidihidro-artemisinina* y *crystal-7*. Todos ellos carecen del grupo peróxido, siendo por ello inactivos *in vivo* contra *P. berghei* (CCRG, 1982; Zhu D. et al., 1983). Cuando se administra *artemisinina* y *artemether* en forma intravenosa en conejos y ratas, la concentración plasmática determina una vida media más corta de 30,1 y 39,6 minutos, respectivamente (Zeng Y. et al., 1984). La forma intramuscular de *artemisinina* produce mayores niveles de concentración y permanencia en sangre. Por vía endovenosa demostró atravesar las barreras hematoencefálicas y placentarias (Bích D. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las infusiones y otras formas galénicas de suministro de esta planta son por lo general bien toleradas (Bharel S. et al., 1996). En relación a la cloroquina, tanto la *artemisinina* como el *artemether* y el *artesanato de sodio* presentan una remarkable alta DL50. Estudios en perros a los cuales se le suministró artemisinina en dosis intramusculares de 400-800 mg/k, demostraron una disminución en el recuento y función de reticulocitos en sangre y algunas anormalidades en SNC, todo lo cual desapareció a las 48 horas de la administración del preparado. El suministro a roedores y conejos de *artesanato de sodio* en dosis de 100 mg/k vía i.p, ó i.v. (unas 50 veces la dosis clínica de un adulto) no produjo efectos adversos (Zhao Y., 1985).

El test de Ames y ensayos sobre médula ósea de cobayos no arrojó mutagenicidad para la *artemisinina* (Yang L. et al., 1984). Sin embargo, estudios en ratas y ratones con *artemisinina* y *artemether* demostraron fetotoxicidad en dosis equivalentes a 1/200 y 1/400 de la DL50 (CCRG, 1982). Habrá de tenerse en cuenta que existe una tasa de recrudescimiento de paludismo en enfermos tratados con esta especie que alcanza entre el 14-30%, lo cual disminuye cuando se combina *artemisinina* y mefloquina (Bích D. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

La *artemisinina* atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, por lo que se encuentra contraindicada en casos de embarazo. En mujeres embarazadas que presenten ma-

laria, será decisión del facultativo su administración, en lo cual se evaluará la relación costo/beneficio. La seguridad de esta especie durante la lactancia y en niños menores de 6 años no ha sido suficientemente probada.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las mismas responden en su totalidad a efectos sinergizantes con otras drogas empleadas en la malaria. En ese sentido la *artemisinina* demostró efectos sinérgicos con mefloquina (Bích D. et al., 1999; Balint G., 2001). En tanto, los flavonoles *crisoplenol D* y *crisopletina* demostraron incrementar la actividad de la *berberina* y la norfloxacina en la inhibición *in vitro* de *Staphylococcus aureus* multirresistente (Stermitz F. et al., 2002). Por su parte, se demostró un efecto sinergizante entre *artemisinina*, *artesanato de sodio* y los antibióticos tetraciclina y doxiciclina en el abordaje de infecciones por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* (Phan V., 2002).

STATUS LEGAL

Las partes aéreas de esta especie están reconocidas en la Farmacopea de China. No existen referencias de inclusión en otras farmacopeas.

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular de la infusión de las semillas la indica en casos de malaria, enfermedades oculares y trastornos digestivos. Las hojas, en paludismo, disenterías crónicas y trastornos oculares. También existen referencias de uso de la planta entera en China contra el infarto de miocardio. En uso externo en hemorragias nasales, urticaria, llagas y laceraciones en piel.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: La administración de infusiones en base a *Artemisia annua* demostró un muy alto porcentaje de extracción de *artemisinina* (cerca al 40%). Se colocan dos cucharaditas por taza a tomar. Se infunde unos 5-8 minutos. Se administran 2-3 tazas diarias. La duración del tratamiento será determinada por los profesionales de la salud tratantes.

Preparados Comerciales: Se comercializa la *artemisinina* y sales de *dihidroartemisinina* en forma inyectable (Artemether N.R.) en varios países de Asia. También existen preparados semisintéticos (*artemether*, *arteether* y *artesanato de sodio*) en forma de comprimidos, inyectables y supositorios. Se ha logrado obtener en forma sintética *artemisinina* a partir del compuesto *isopulegol*.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdin M.; Israr M.; Rehman R. and Jain S.: *Artemisinin, a novel antimalarial drug: biochemical and molecular approaches for enhanced production*. *Planta Med.* 69 (4): 289-99 (2003).
- Balint G.: *Artemisinin and its derivatives: an important new class of antimalarial agents*. *Pharmacol. Ther.* 90 (2-3): 261-5 (2001).
- Bharel S.; Gulati A.; Abdin M.; Srivastava P. and Jain S.: *Structure, biosynthesis and functions of artemisin*. *Fitoterapia.* 67 (5): 393-400. (1996).
- Bích D.; Táp Nguyễn; Toán T.; Hùng T.; Van Hiên P. et al.: *Selected Medicinal Plants in Vietnam*. Vol. 1. Pp. 90-96. Science & Technology Publishing House. Hanoi, Vietnam. (1999).
- Bilia A.; Lázari D.; Messori L.; Taglioli V.; Temperini C. y Vincieri F.: *Simple and rapid physico-chemical methods to examine action of antimalarial drugs with hemin: its application to Artemisia annua constituents*. *Life Sci.* 70 (7): 769-78 (2002).
- CCRG (China Cooperative Research Group). *On QHS and its derivatives as antimalarials*. *J. Trad. Chin. Med.* 2: 25-45 (1982).
- Chavira A.; Warhurst D. and Peters W.: *Trans. R. Soc. Tropical Med. Hyg.* 80: 477. (1986).
- Delfosse M.: *Artemisia annua for the treatment of malaria*. *J. Pharm. Belg.* 53 (4): 276-77 (1998).
- Dias P.; Foglio M.; Possenti A.; Nogueira D. and De Carvalho J.: *Antitumorogenic activity of crude ethanol extract and some fractions obtained from aerial parts of Artemisia annua L.* *Phytother. Res.* 15 (8): 670-5 (2001).
- Elford B.; Roberts M.; Phillipson J. and Wilson R.: *Trans. R. Soc. Tropical Medicine Hyg.* 81: 434 (1987).
- Foglio M.; Dias P.; Antonio M.; Possenti A. et al.: *Antitumorogenic activity of some sesquiterpene lactones isolated from Artemisia annua*. *Planta Med.* 68 (6): 515-8 (2002).
- Gulati A.; Bharel S.; Srivastava P.; Abdin M. and Jain S.: *Experimental studies on Artemisia, a herbal remedy to malaria*. *Fitoterapia.* 67 (5): 403-410. (1996).
- Juteau F.; Masotti V.; Bessiere J.; Dherbomez M. and Viano J.: *Antibacterial and antioxidant activities of Artemisia annua essential oil*. *Fitoterapia.* 73 (6): 532-5 (2002).
- Lee M.: *Plants against malaria, part 2: Artemisia annua*. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 32 (4): 300-5 (2002).
- Liu K.; Yang M.; Roberts B.; Elford C. and Phillipson J.: *Antimalarial activity of Artemisia annua flavonoids from whole plants and cells cultures*. *Coll. Med. Natl. Taiwan Univ. Plant. Cell. Report.* 11(12): 637 (1992).
- Martínez R.; Oppeggio J.; Miglietta H.: *Inhibición del crecimiento del hongo Trichophyton mentagrophytes por extractos crudos de Artemisia annua*. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-79. Comodoro Rivadavia, Chubut (Argentina). 8-11 de abril (2001).
- Müller M.; Karbagomba I.; Hirt H. and Wemakor E.: *The potential of Artemisia annua L. as a locally remedy for malaria in the tropics: agricultural, chemical and clinical aspects*. *J. Ethnopharmacol.* 73 (3): 487-93 (2000).
- Mukherjee T.: *Antimalarial herbal drugs*. *A review*. *Fitoterapia.* 62 (3): 197-203. (1991).
- Nakajima H.: *Informe sobre Artemisia annua*. O.M.S. Fiente.P.A. Medicina Holística. Breves. (1994).
- Niu X.; Ho L.; Ren Z. J. *Drug Med Pharm.* 10: 55 (1985).
- Phan V.: *Artemisinin and artesunate in the treatment of malaria in Vietnam (1984-99)*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 95 (2): 86-8 (2002).
- Stermitz F.; Scriven L.; Tegos G. and Lewis K.: *Two flavonols from Artemisia annua which potentiate the activity of berberine and norfloxacin against a resistant strain of Staphylococ-*

cus aureus. *Planta Med.* 68 (12): 1140 -1 (2002).
- Van Agtmael M.; Eggelte T. and Van Boxtel C.: *Artemisinin drugs in the treatment of malaria: from medicinal herb to registered medication*. *Trends Pharmacol. Sci.* 20 (5): 199-

205 (1999).
- Walaart T.; Pras N.; Beekman A. and Quax W.: *Seasonal variation of artemisinin and its biosynthetic precursors in plants of Artemisia annua of different geographical origin*. *Planta Med.* 66 (1): 57-62 (2000).

- Yang L.; Wu F. and Dai B. *Zhongyao Tongbao*. 9: 132-4 (1984).
- Zeng Y.; Zhang Y.; Xu G.; Wang C.; Jiang J. *Acta Pharm. Sin.* 19: 81 (1984).
- Zhao Y. J. *Trop. Med.* 88: 391 (1985).

- Zhu D.; Huang B.; Chen Z.; Yin M.; Yang M.; Dai M.; Wang B.; Huang Z. *Zhongguo Yaoli Xuebao*. 4: 194 (1983).
- Zou Z. and Chin J.: *Integr. Trad. West. Med.* 5: 563. (1985).

AJO



NOMBRE CIENTÍFICO

Allium sativum L.

Sinonimia: *A. pekinense* Prokhanov.

NOMBRES POPULARES

Español: ajo

Portugués: alho, alho hortense

Inglés: garlic

Otros: aglio (Italiano), ail (Francés), Knoblauch (Alemania)..

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual perenne, perteneciente a la familia de las Alliáceas (Liláceas), caracterizada por crecer formando bulbos (popularmente conocidos como “cabezas”) de hasta 20 dientes o más. El tallo nace a partir de estos bulbos, pudiendo alcanzar una altura cercana a los 50 cm. A partir de la vaina alargada que rodea al tallo nacen las hojas, lineares, dispuestas en forma de roseta, pudiendo alcanzar hasta 60 cm de largo. Las flores son blancas o rosadas, conformando una umbela en el extremo del tallo que se cierra antes de la floración. Hacen su aparición generalmente en el verano.

HÁBITAT

El género *Allium* contiene unas 700 especies, nativas en su mayoría del hemisferio norte. En cuanto a *Allium sativum*, es originario de Asia Central, probablemente del sudoeste de Siberia. En la actualidad se encuentra distribuido y cultivado en casi todo el mundo.

PARTE UTILIZADA

Los bulbos. La forma de recolectarlos es a través de la observación de la marchitez de alrededor del 20% de las plantas. Una vez arrancados, se dejan en el campo hasta que las hojas se sequen totalmente. Luego se almacenan en un lugar seco y fresco.

HISTORIA

El uso del ajo se remonta a los comienzos de la humani-

dad. El término *Allium* derivaría del celta *all* = «caliente», «picante». Tres mil años a.C era utilizado por los Sumerios para combatir parasitosis y prevenir epidemias. Ha sido mencionado 22 veces en el papiro egipcio de Ebers que data de aproximadamente el año 1500 a.C., mencionándose varios usos: cefaleas, trastornos cardíacos, mordeduras de serpiente, parásitos y tumoraciones. Asimismo, existen escritos que mencionan a un dentista egipcio llamado Hesy Ra, que solía taponar las caries de sus pacientes con un empaste basado en dientes de ajo mezclado con miel, lo cual proporcionaba inmediato alivio.

El historiador griego Herodoto hizo mención al consumo de ajo por parte de los esclavos egipcios para evitar que las epidemias de tifus y cólera mermaran sus fuerzas durante la construcción de la pirámide de Keops. Incluso en algunas obras de Homero se hace referencia al uso propiciado por los *iatros* (médicos griegos) que lo empleaban junto con hierbas aromáticas en calidad de analgésico y desinfectante de heridas de guerra. Otros escritos hacen referencia al empleo del ajo durante los primeros Juegos Olímpicos llevados a cabo en Grecia, el cual era empleado como estimulante. También las culturas nórdicas, representadas en el mundo antiguo por los Fenicios y Vikingos, lo llevaban en sus navíos para mantener el vigor y las fuerzas durante las largas travesías. Los romanos conocieron las virtudes del ajo a partir de los usos conferidos por los griegos. Plinio el Viejo hace mención a 61 usos terapéuticos del ajo. Hipócrates refería sus propiedades diuréticas y laxantes mientras que Aristóteles lo recomendaba contra la hidrofobia. Quizás el máximo difusor romano de las virtudes del ajo haya sido el médico militar y viajero Dioscórides a través de sus escritos.

Al llegar la Edad Media, el ajo sufre una etapa de eclipsamiento, ya que se lo relacionaba con conjuros malignos al formar parte de muchas fórmulas elaboradas por las “brujas”. Durante la epidemia de peste, la población pobre colocaba ristras de ajo en sus hogares como preventivo. Este uso por la clase humilde hizo relacionar al ajo con la pobreza, a tal punto que el rey de Castilla Alfonso XI, en el año 1330, funda la Orden de la Banda en la cual prohibía su consumo a nobles e hidalgos caballeros, bajo pena de no ser admitidos en la corte durante 30 días. A tal fin, se solía “oler” a todo aquel que se acercaba al rey. Hacia fines del siglo XVIII en la zona de los Balcanes, se mantenía aún la costumbre de colocar ristras de ajo en las noches de luna llena sobre puertas y ventanas de las casas con el fin de ahuyentar a los espíritus malignos conocidos como «wurdalaks».

En 1844 el Dr. Twertheim aisla el aceite de ajo para uso culinario y medicinal. Ya en el siglo XX, los médicos que acompañaban a las tropas durante la Primera Guerra Mundial, utilizaban extractos de ajo para evitar infecciones y gangrenas en las heridas de los soldados. En la década del '30 el doctor Ragnar Huss realiza con éxito los primeros ensayos terapéuticos con extractos de ajo en casos de poliomielitis. A principios de 1950 es aislada la *alicina*, mientras que los chinos comienzan a tratar los síntomas de la gripe

con inyecciones de extracto de ajo. En la década del '60, científicos japoneses logran demostrar que las inyecciones de ajo inhibían el crecimiento de algunos tipos de células tumorales en ratas. En las décadas del '70 y '80 la cantidad de estudios relativos a los beneficios del ajo, llama la atención del Instituto del Cáncer de USA, quien lo recomienda en la dieta diaria como método preventivo. En la actualidad el ajo es la especie que mayor cantidad de estudios científicos cuenta, incluso comparándolo con cualquiera de los productos de síntesis. Por último, dado los continuos avances acerca del uso terapéutico del ajo, en 1991 se realiza el 1º Congreso Mundial sobre Ajo, el cual se repite anualmente hasta nuestros días.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Compuestos azufrados (0,1-0,2%):

- *Solubles en agua:* Derivados de la cisteína: S-alil-cisteína (21%); S-alil-mercaptocisteína, S-metilcisteína y γ -glutamil-cisteína. Este último componente da origen a la S-alil-cisteína. Caracterizan por ser inodoros.

- *Solubles en aceite:* Sulfuro dialílico; disulfuro dialílico (dialil-disulfuro), alicina (u óxido de disulfuro dialílico), trisulfuro dialílico (dialil-trisulfuro); trisulfuro alilmetílico; aliína (precursor de la alicina), ditíinas, viniloditíinas y ajoeno. Caracterizan por ser olorosos.

La alicina es un componente oxidante producido por el ajo crudo cuando sus células se rompen (durante el acto del corte por ejemplo). En su producción interviene una enzima denominada aliinasa la cual cataliza la conversión de aliína en alicina, en contacto con el aire y siempre y cuando el pH sea superior a 3 (Lawson L. & Hughes B., 1992). A continuación, la alicina sufre una descomposición rápida hacia compuestos sulfurados solubles en aceite tales como sulfuro dialílico, disulfuro de dialilo y trisulfuro de dialilo. Esta transformación puede ocurrir también por destilación de la alicina. Asimismo, en presencia de la acción conjunta del calor y de determinados solventes orgánicos (autocondensación), la alicina puede transformarse en ajoeno y viniloditíinas, los cuales también son compuestos solubles en aceite.

Todos ellos caracterizan por ser fuertemente olorosos. La combinación de tres moléculas de alicina da lugar a dos moléculas de ajoeno: cis y trans. Los compuestos azufrados que se extraen del ajo pueden variar según las condiciones de obtención. Por ejemplo, la destilación en corriente de vapor permite obtener disulfuro dialílico. Los procesos naturales de añejamiento en los que se troza el ajo crudo y se coloca en conserva dentro de tanques de acero durante no menos de 20 meses de procesamiento, permite convertir los compuestos irritantes en compuestos sulfurados solubles en agua, más estables y seguros, como la S-alil-cisteína, S-alilmercaptocisteína, S-metil-cisteína y aminoácidos sulfurados. También en los procesos de cocción o maceración en vinagre (a la antigua usanza china) se obtienen compuestos solubles en agua

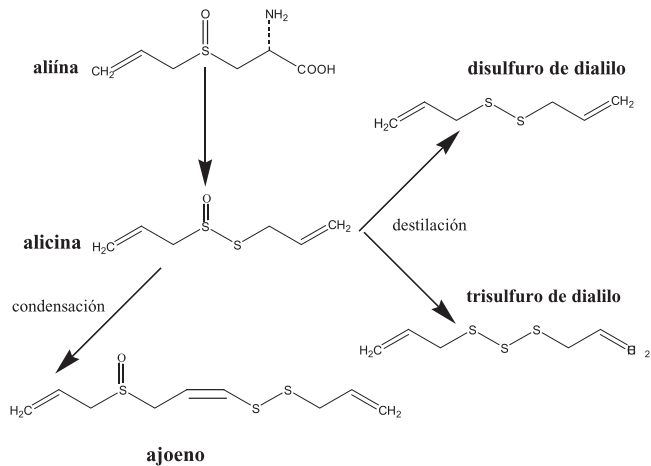
Compuestos no azufrados: allixina (compuesto fenólico), saponinas, polisacáridos (fructosanos), mucílago, minerales y oligolementos.

Contenido Alimenticio: En 100 g de ajo crudo o fresco encontramos: calorías (128-135); proteínas (6,1 g principalmente aliinasa), aminoácidos libres (1,2 g principalmente arginina), hidratos de carbono (27,5 g principalmente fructosanos), grasas (0,1 g), agua (64 g), fibra (0,7-1,5 g), cenizas (1,5 g), calcio (38 mg), fósforo (134 mg); magnesio (26 mg); azufre (80 mg), yodo (0,004 mg); sílice (trazas); sodio (45 mg); hierro (1-1,4 mg); níquel (10 μ g); selenio (20 μ g); pro-vitamina A (0,1 mg); vitamina B1 (0,1-0,2 mg); vitamina B2 (0,08-0,10 mg); vitamina B3 (0,6 mg); vitamina C (14-17

mg). (Elmadfa I. et al., 1994; Blumenthal M. et al., 2000).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Desde 1844 hasta la fecha se han descubierto más de 200 sustancias componentes del ajo. Entre ellos, la *alicina* ocupó siempre el lugar más destacado pensándose que era la sustancia más activa desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, estudios desarrollados en los últimos veinte años han demostrado que los compuestos azufrados solubles en agua (presentes en el ajo añejado o ajo estacionado) podrían ser quizás aún más activos. Los trabajos con ajo añejado se describirán con la sigla AGE (Age Garlic Extrac).



Quienes dudaban de los efectos del ajo, alegaban que al ser inhibida o destruida la *alicina* por medio de la cocción, se perdían todas propiedades terapéuticas. Por este motivo, muchos médicos recomendaban la ingesta de ajo crudo, lo cual resultaba "antisocial" para algunos pacientes. Sin embargo, los últimos conocimientos aportados acerca de la transformación de la *alicina* hacia compuestos más activos durante la cocción o añejamiento, ha originado un nuevo concepto desde el punto de vista alimenticio y terapéutico. Destacan en el ajo sus propiedades antiparasitarias, antihepatotóxicas, hipotensoras arteriales, hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antiagregantes plaquetarias, antimicrobianas, antitumorales y antioxidantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Acción Hipolipemiante

Numerosos son los estudios que han intentado demostrar el valor de los diferentes extractos de ajo en procesos de hiperlipidemias. Sin embargo, existen algunas controversias respecto a la verdadera eficacia del ajo como hipolipemiante. Mientras que algunos estudios categorizan fehacientemente su accionar, otros dan cuenta de efectos discretos o modestos que apenas superan al placebo. Vale aclarar que los primeros estudios realizados con extractos de ajo revelaban un incremento inicial de lípidos en sangre y menores depósitos de grasas en hígado al cabo de unas pocas semanas. Esto se interpretó como una movilización de lípidos desde el hígado hacia el torrente circulatorio en un primer momento, para luego iniciar una disminución plasmática con posterior eliminación por tracto intestinal principalmente (Kritchevsky D. et al., 1980; Bordia A., 1981; Chi M. et al., 1982).

A nivel sérico en ratas se pudo observar tras la administración de extractos secos de ajo, un descenso en los niveles de colesterol total y LDL-colesterol (con incremento del HDL-colesterol), y disminución en la cifra de triglicéridos (Kamanna V., 1982; Lau B., 1983; Adoga G., 1987). Estudios en animales han reportado que la actividad hipoli-

pemiente del ajo estaría vinculado principalmente al compuesto *disulfuro-dialílico* (*dialil-disulfuro*), un subproducto de la *alicina*. Esta actividad se llevaría a cabo por medio de una inhibición en la síntesis de lípidos y a un incremento en la eliminación de esteroides ácidos y neutros (Fulder S., 1989).

Otros estudios realizados con extractos de ajo solubles en agua, demostraron inhibir la síntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos cuando fueron administrados en hepatocitos de ratas (Liu L. & Yeh Y., 2001). En bajas concentraciones, actúan inhibiendo los primeros pasos de la biosíntesis de colesterol, a nivel de la enzima beta-HO-metil-glutaril-CoA-reductasa (Gebhardt R., 1993; Gebhardt R., 1995). Respecto a algunos reportes en los cuales se asegura que la alicina puede inhibir la síntesis de colesterol, los mismos no pudieron ser comprobados *in vitro* a través de cultivos de células hepáticas de roedores (Gebhardt R., 1992).

La actividad hipolipemiente también fue observada con el extracto añejado de ajo (AGE) administrado durante 2 semanas junto a una dieta de cereales a dos grupos de gallinas (unas con hiperlipidemia y otras con cifras lipídicas normales). Al finalizar el ensayo se pudo observar una reducción (de tipo dosis-dependiente) del colesterol total, LDL colesterol, apolipoproteína B y la actividad de 3-HO-metil-coenzima-A-reductasa, en el primer grupo de gallinas (Qureshi N. et al., 1990; Abuirmeleh N. et al., 1991).

En cultivos de células hepáticas de roedores, el AGE demostró inhibir la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos (Yeh Y. et al., 1994), mientras que otro estudio posterior demostró que los suplementos de AGE administrados junto a una dieta normal en humanos, promueve el descenso del LDL colesterol, permaneciendo sin cambios el HDL colesterol (Lin R. et al., 1995). Similares resultados fueron observados en otro estudio realizado sobre 41 pacientes con moderada hipercolesterolemia (220-290 mg/100 ml) a los cuales se les suministró 7,2 g diarios de AGE durante 6 meses. El agregado de semillas de *psyllum* incrementaría esta acción (Steiner M. et al., 1996). A su vez, el compuesto *S-alil-cisteína* demostró disminuir el índice aterogénico *in vitro* por medio de una acción inhibitoria sobre la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y sobre la activación del factor nuclear kappa B (Ho S. et al., 2001).

De acuerdo con un estudio doble ciego realizado en pacientes con hipercolesterolemia moderada a lo largo de 12 semanas, el agregado de extracto seco de ajo en pacientes que previamente habían recibido aceites omega de pescado, logra reducir los niveles de LDL que se mantenían inalterados (Holub B., 1995). En un estudio randomizado a doble ciego, controlado con placebo, efectuado sobre pacientes con moderada hipercolesterolemia, la administración de cápsulas de extractos de ajo con cubierta entérica conteniendo 9,6 mg de alicina sumado a una dieta pobre en grasas, demostró luego de 12 semanas de tratamiento, disminuir las cifras de colesterol total y LDL-colesterol, a la vez que el HDL-colesterol lograba incrementos significativos versus el placebo. Sólo las cifras de triglicéridos no demostraron variaciones (Kannar D. et al., 2001).

Sin embargo un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo, realizado con extractos de polvo deshidratado de ajo sobre 51 pacientes con hipercolesterolemia moderada, no arrojó resultados significativos (Gardner C. et al., 2001). Un metanálisis efectuado sobre 19 trabajos randomizados a doble ciego, controlados con placebo, determinó que los extractos de ajo presentan un modesto efecto reductor del colesterol total, en relación al placebo y la dieta (Stevinson C. et al., 2001). En tanto, otro estudio ha puesto en duda que el consumo de extractos de ajo junto a una dieta pobre en grasas logre incrementar el efecto hipolipemiente de la misma dieta (Spigelski D. & Jones P., 2001).

Actividad Antiagregante - Antitrombótica

En estudios realizados sobre modelos de superficies arteriales simuladas, el AGE (al igual que el tocoferol) ha demostrado poseer propiedades inhibitorias de la agregación plaquetaria inducida por agentes adherentes como el ADP, colágeno, ácido araquidónico o adrenalina, lo cual no estaría vinculado a la actividad antioxidante demostrada en el ajo (Srivastava K., 1986; Steiner M. & Lin R., 1994; Qureshi N. et al., 1994; Lin R., 1995). Un trabajo clínico realizado sobre 20 pacientes relacionó una mayor actividad fibrinolítica del ajo crudo respecto al ajo cocido. Al cabo de 6 horas de la ingesta de ambas formas culinarias de ajo, se observó una actividad fibrinolítica del 72% en el grupo del ajo crudo contra un 63% del grupo que consumió ajo cocido (Chutani S. & Bordia A., 1981). Los principales parámetros sanguíneos observados tras una ingesta rica en ajo son elocuentes de la actividad antiagregante: incremento en el fibrinógeno sérico y descenso del tiempo de coagulación y en la actividad fibrinolítica (Lau B. et al., 1983).

Un estudio llevado a cabo en India, comprobó una sustancial reducción de la tasa de mortalidad en 222 pacientes afectados de coronariopatías de diferente grado, a los cuales se les administró jugo de ajo mezclado con leche, durante varios días (Aschenbach J., 1993). Este estudio arroja resultados similares al observado en la comunidad Jain 14 años antes (Sainani G. et al., 1979). La principal acción cardioprotectora fue vinculada a una mayor producción de fibrinolisisina en el grupo de pacientes consumidores de ajo (Lau B., 1988; Kiesewetter J. et al., 1990), lo que al parecer dependería de la dosis ingerida, manteniéndose el efecto entre dos y cuatro semanas (Chutani S. et al., 1981; Legrani C. et al., 1993).

Entre los mecanismos propuestos figuran: inhibición de las vías de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa (provocan menor producción de tromboxano), inhibición de la actividad de las fosfolipasas de las membranas, incorporación del ácido araquidónico dentro de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, e inhibición de la actividad del calcio dentro de las plaquetas (Fulder S., 1989; Srivastava K., 1986; Wagner H. et al., 1987). Otros estudios han podido demostrar tanto *in vitro* como *in vivo*, que el *ajoeno* también intervendría inhibiendo la función de agregación plaquetaria de manera reversible y en forma dosis-dependiente, siendo para muchos el componente antiplaquetario más potente entre los distintos componentes del ajo estudiados (Makheja A. et al., 1990; Apitz Castro R. et al., 1992). La actividad antiagregante del *ajoeno* es sinérgica a la de otros productos tales como la prostaciclina, forskolina, indometacina y dipiridamol. Asimismo potencia la acción inhibitoria de la PGI₂ (Apitz Castro R. et al., 1987; Rendu F. et al., 1989).

Nuevas investigaciones han demostrado que otro de los mecanismos de acción en la inhibición de la agregación plaquetaria estaría determinado por la mayor producción de óxido nítrico a nivel intracelular, lo cual fue puesto en evidencia en tejidos placentarios expuestos a la acción de epinefrina y adenosindifosfato. Dicha actividad fue verificada tras la administración de los extractos acuosos y alcohólicos de ajo (Das Y. 1995; Khan N. & Soorana S., 1995). Experimentalmente se pudo constatar que los compuestos sulfurados solubles en agua *S-alil-cisteína* y *S-alil-mercaptocisteína* actúan inhibiendo el crecimiento y multiplicación de las células endoteliales, a la vez que disminuyen los niveles de tromboxano B₂. La actividad disminuida del tromboxano B₂ también fue observada en pacientes que consumían un diente de ajo por día durante 26 semanas (Jung F. et al., 1992; Ali M. & Thomson M., 1995; Resch K. et al., 1995). Recientemente se pudo constatar la actividad antiagregante plaquetaria *in vitro* del compuesto *metil-alil-trisulfuro*, presen-

te mayoritariamente en el vapor destilado del aceite de ajo (Ariga T. et al., 2000). Por último, en un estudio randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, se pudo observar una reducción (incluyendo algunas regresiones) de placas arterioescleróticas alojadas en arteria femoral y carótida, del 5-18% en promedio, luego de 48 meses de seguimiento (Koscielny J. et al., 1999).

Actividad Antitumoral

Numerosos estudios relacionaron los beneficios de la inclusión del ajo en la dieta diaria y una menor tasa de incidencia de cáncer. Una pormenorizada investigación estadística realizada a fines de la década del '80 por el Instituto Nacional del Cáncer de USA, sobre 1.695 personas (de las cuales 564 padecían cáncer de estómago), confirmó que la tasa de incidencia de esta patología en el noroeste de China y en Italia, disminuía a medida que aumentaba el consumo de ajo y cebolla (Yu W., 1989).

Estos datos coincidieron con lo indicado por diversos estudios epidemiológicos hechos en Asia respecto a dos poblaciones chinas vecinas, en las cuales existía una muy alta incidencia de cáncer gástrico en una de ellas (Oixia), en un porcentaje del 40 por 100.000, en relación a la otra (Cangshan) que sólo llegaba al 3 por 100.000. Esta diferencia porcentual se relacionó con el mayor consumo de ajo en esta última población, cuyo análisis de tejido gástrico reveló menores niveles de nitritos (nitrosaminas) en estómago (Mei X. et al., 1982; Liu J. et al., 1994). Otro estudio epidemiológico realizado en el Condado de Linqu (provincia de Shandong), una de las regiones de China con mayor incidencia de cáncer gástrico, reveló que la administración de preparados que combinaban vitamina C, vitamina E y *S-alil-cisteína* lograba descensos importantes en la tasa de incidencia de este tipo de patología (You W. et al., 2001). Un metanálisis efectuado sobre 18 estudios realizados en diferentes partes del mundo con pacientes con cáncer de estómago y colon, reveló el papel preventivo de diferentes extractos de ajo (crudo, cocido, aceite o polvo) en estas patologías (Fleischauer A. et al., 2000).

Es conocido que la acidez del jugo gástrico es un elemento protector contra la proliferación de bacterias y hongos. Pero en aquellas condiciones en las cuales se altera el pH ácido llevándolo a 5 (como se observa en personas con gastritis atrófica), se favorece el crecimiento de dichos gérmenes, generando así una mayor susceptibilidad por parte de la mucosa gástrica para transformar los nitratos absorbidos con los alimentos, en nitritos primero y en nitrosaminas después, lo cual aumenta la potencial carcinogenicidad. Es por ello que la ingesta de ajo ha demostrado neutralizar el efecto catalizador de dichos gérmenes y evitar la referida transformación (Alonso J., 1998).

No hay que olvidar tampoco el papel protector evidenciado por el *germanio* y el *selenio* en patologías oncológicas, los cuales se hallan en adecuadas concentraciones en el ajo. Respecto al cáncer de vejiga, son interesantes los trabajos que combinan la inmunoterapia (vacunación con *Corynebacterium parvum* o BCG y extractos de ajo) sobre los focos lesionales con muy buenos resultados (Lau B. et al., 1986; Marsh C. et al., 1987; Lamm D & Riggs D., 2001). Un trabajo *in vivo* demostró que la *S-dialil-cisteína* disminuye la incidencia de cáncer de colon en ratas expuestas a un potente carcinógeno como la dimetilhidrazina (Wargovich M. et al., 1988; Sumiyoshi H. et al., 1990).

En otro trabajo similar se pudo demostrar que la aplicación de aceite de ajo sobre la piel de ratas expuestas a dimetilbenzotraceno descendía la incidencia de cáncer de piel en las mismas (Belman S., 1983). La administración de ajo en la dieta diaria de roedores (250 mg/k, 3 veces a la

semana) demostró reducir significativamente la carcinogénesis en lengua bajo inducción de óxido de nitroquinolina, revelando un incremento en los sistemas de detoxificación mediados por el sistema glutatión, junto a una disminución de la peroxidación lipídica (Balasenthil S. et al., 2001).

En principio, los compuestos de tipo alil-sulfuro solubles en aceite demostraron mayor actividad antineoplásica que los compuestos solubles en agua. Actuarían bloqueando la división celular en fase G2M, lo cual podría estar relacionado con un descenso de la p34 (cdc2) kinasa (Knowles L. & Milner J., 2001). El *dialil-disulfuro* ha resultado ser el compuesto de mayor actividad antimitótica en los preparados con aceite de ajo (Dwivedi C. et al., 1992). Dicha sustancia ha demostrado *in vitro* alterar el crecimiento del adenocarcinoma de colon humano HT-29 (Robert V. et al., 2001).

Continuando con los compuestos solubles en aceite, el *ajoeno* ha demostrado ser más eficaz que la *alicina* como sustancia antineoplásica, en cultivos celulares de linfoma de Burkitt. A su vez, el grado de citotoxicidad del *ajoeno* demostró ser doblemente mayor sobre células tumorales que sobre células normales (Scharfenberg K. et al., 1990). En modelos *in vitro*, la *alicina* purificada (y no su precursor *aliina*) ha demostrado efectos antiproliferativos en cultivos de fibroblastos, células de cáncer de mama (MCF-7), cáncer de endometrio (Ishikawa) y colon (HT-29) con un 50% de inhibición a una concentración de 10-25 microM. El mecanismo antiproliferativo estuvo directamente relacionado con una caída en los niveles de glutatión intracelular (Hirsch K. et al., 2000).

Se sabe que la aflatoxina B1 en su estado natural no es perjudicial. Sin embargo, al ingresar al organismo puede sufrir una transformación enzimática que hace que los productos resultantes se unan al ADN (mecanismo mutagénico) lo cual puede derivar en el origen de un proceso oncológico. Tanto el compuesto *S-dialil-cisteína* como el *ajoeno* no solo impiden dicho enlace, sino que estimulan además la producción enzimática de ácido glucorónico y glutatión que permiten la excreción de aflatoxina B1 del organismo (Yamasaki T. et al., 1991; Sheen L. et al., 2001).

Si bien existen trabajos que relacionaron únicamente al ajo crudo como agente oncoprotector (Jinzhou L., 1989), posteriores investigaciones han demostrado que también el ajo cocido o añejado (AGE) brindaría iguales o mejores resultados. Al respecto se mencionan mecanismos de interferencia enzimática, detoxificación de carcinógenos por activación del sistema enzimático citocromal P-450, rol de protección del ADN e inhibición en el proceso mutagénico producido por determinados agentes citotóxicos (Wargovich M. et al., 1987; Sumiyoshi H. et al., 1989; Tadi P. et al., 1990; Hadjiolov D. et al., 1992; Liu J. et al., 1995; Amagase H. et al., 1996).

Otros estudios han demostrado que el AGE inhibe el crecimiento y multiplicación celular en cultivos de cáncer de cerebro (Sparnins V. et al., 1986; Wattenberg L. et al., 1989); cáncer de mama humanos (Li G. et al., 1990; Zoumas C. et al., 1992; Milner J., 1993; Sundaram S. et al., 1993), melanoma humano (Hoon D. et al., 1990; Takeyama H. et al., 1993), neuroblastoma humano (Welch C. et al., 1993) cáncer de vejiga (Riggs D. et al., 1995) y tumores trasplantados como el sarcoma 180 y el carcinoma de pulmón LL2 (Kyo E. et al., 2001).

Por su parte, el AGE ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de piel en ratas expuestas a radiaciones del tipo UVB (Nishino H. et al., 1989; Reeve V. et al., 1993).

Asimismo el AGE ha demostrado reducir los efectos negativos de la radio-quimioterapia tales como fatiga y anorexia (Toriyama M., 1983) y la reducción de la cardiotoxicidad producida por el fármaco antitumoral doxorubicina

(Kojima R. et al., 1994). Respecto al potencial carcinogénico del dimetilbenzotraceno en glándulas mamarias, se determinó que la combinación de AGE y selenio reducen las masas tumorales en animales de laboratorio, aunque la mayor actividad se debió fundamentalmente al selenio cuando se hicieron las pruebas comparativas por separado (Ip C. & Lisk D., 1995).

Un ensayo en 9 pacientes con cáncer de próstata a quienes se les suministró diariamente un extracto acuoso de ajo (1 ml/k) a lo largo de un mes de tratamiento, demostró mejorar los síntomas miccionales, con un descenso significativo del PSA (antígeno prostático) total y libre, aunque sin cambios notorios en el tamaño de la glándula (Durak I. et al., 2003).

Diversos investigadores de la Universidad de Harvard sostienen que existe una mayor incidencia de cáncer humano en aquellas personas que consumen dietas abundantes en ácido araquidónico (animales de granja: carnes de pollo, yemas de huevo, etc) ya que las células cancerosas crecen y se multiplican mucho más en medios de cultivo adicionados con dicho ácido. De ahí la importancia de los diferentes extractos de ajo en su papel inhibidor sobre el ácido araquidónico (Lin R., 1996). Por último, el compuesto *dialil-disulfuro* ha demostrado poder apoptótico sobre células de leucemia humana HL-60 a través del mecanismo de activación de la caspasa-3 (Kwon K. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

Las investigaciones relacionadas con la actividad antiinfectiosa del ajo son numerosas y abarcan un amplio espectro de gérmenes. En principio, la *alicina* le brinda a esta planta protección frente a agentes contaminantes, ya que se han comprobado *in vitro* efectos antibacterianos y antimicóticos sobre gérmenes fitopatógenos. Sin embargo, los efectos antimicrobianos de la *alicina* no han podido ser comprobados en el ser humano, luego de una ingesta de 25 ml de jugo de ajo crudo. Solamente pudo detectarse una discreta inhibición antimicótica en suero y ninguna actividad en orina (Caporaso N. et al., 1983).

El mecanismo de acción antimicrobiana de los extractos de ajo estaría en relación con alguno de los mecanismos involucrados en la actividad inmunomoduladora: estimulación fagocitaria de macrófagos, estimulación linfocitaria e inhibición de la síntesis del ARN (Feldberg R. et al., 1988). Si bien su modo de actuar es más lento respecto a los antibióticos de síntesis, cuenta con varias ventajas: se puede administrar durante más tiempo que aquellos sin temor a reacciones adversas; su empleo no da lugar a cepas resistentes; no afecta la flora intestinal y por último, presenta actividad antiviral, algo que no poseen los antibióticos químicos (Alonso J., 1998).

Las bacterias más sensibles a los componentes sulfurados del ajo resultaron ser las siguientes: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhi*, *Providencia sp.*, *Citrobacter sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia sp.*, *Aeromonas sp.*, *Vibrio cholerae* y *Bacillus subtilis* (Sasaki J. et al., 1999; Avato P. et al., 2000; Harris J. et al., 2001; Tsao S. & Yin M., 2001). Respecto a *Pseudomonas aeruginosa*, un ensayo realizado con polvo de ajo no reveló actividad inhibitoria (Adetumbi N., 1983). En cambio, otro estudio realizado con el aceite obtenido por destilación (rico en dialil-disulfuro), ha dado resultados positivos (Avato P. et al., 2000). En cultivos de *Helicobacter pylori*, la *allicina* (una fitoalexina del ajo) ha evidenciado efectos inhibitorios importantes. De igual modo extractos totales de ajo en moderadas concentraciones también evidenciaron efectos inhibitorios (Sivam G., 2001; Mahady G. et al., 2001).

En un estudio a doble ciego realizado sobre roedores a los cuales se les inoculó por vía intranasal el virus de la Influenza B, el AGE resultó ser tan efectivo como la vacuna antigripal (Nagai K., 1973). Otras investigaciones realizadas también en roedores confirmaron la acción inhibitoria de diferentes extractos de ajo sobre dicho virus (Nagai K., 1973; Esanu V. & Prahoveanu E., 1983). En otros estudios antivirales *in vitro*, los extractos de ajo demostraron poseer efectos inhibitorios contra el *Herpes simplex* tipo I y *Coxsackie virus* (Tsai Y., et al., 1985). En cambio no demostró actividad frente al *Coxsackie B1* (Joshi D. et al., 1987). En un ensayo clínico a doble-cego controlado con placebo, la administración de una cápsula diaria de extracto de ajo durante 12 semanas (previo a la llegada del invierno) redujo significativamente los síntomas gripales y resfriados de origen viral (Josling P., 2001).

Con referencia a la actividad antimicótica del ajo, se pudo observar en cultivos celulares *in vitro* así como en estudios realizados *in vivo* sobre roedores y pollos, que el AGE junto a extractos hidroalcohólicos presentan una efectiva inhibición en el crecimiento de *Candida albicans* (Prasad G. & Sharma V., 1980; Matsuura H. et al., 1988; Tadi P. et al., 1990; Tsao S. & Yin M., 2001; Motsei M. et al., 2002). Al parecer, el AGE actuaría alterando la síntesis lipídica de su membrana, dificultando la entrada de oxígeno al hongo. La actividad anticandidiásica ha resultado ser más efectiva que la aportada por nistatina (Adetumbi M. et al., 1986). En estudios comparativos sobre diferentes tipos de micosis, el compuesto *ajoeno* ha demostrado ser más efectivo que la *alicina* (Yoshida S. et al., 1987).

Otros estudios *in vitro* e *in vivo* en animales también determinaron actividad inhibitoria de extractos de ajo sobre *Hystoplasma capsulatum* (Fliermans C., 1973), *Cryptococcus neoformans* (Fromtling R. et al., 1978; Tjia T. et al., 1985) y *Aspergillus parasiticus* (Graham H., 1987; Tsao S. & Yin M., 2001). También demostró inhibición de crecimiento *in vitro* en casos de esporotricosis (Tutakne M. et al., 1983) y sobre los géneros *Epidermophyton sp.*, *Trichosporum sp.*, *Trichophyton sp.*, *Rhodotorula sp.* y *Torulopsis sp.* Estudios *in vitro* determinaron que diferentes extractos de ajo inhiben el crecimiento de micobacterias, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis* (Delaha E & Garagusi V., 1985) a la vez que inhiben a *Coccidioides immitis* (Adetumbi M. et al., 1986).

A nivel parasitario, el ajo cuenta con una actividad inhibitoria casi legendaria, debido a la actividad repelente de los compuestos azufrados contra hospedantes del intestino humano como *Taenia saginata*, *Oxyurus sp.*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica* (Alonso J., 1998; Ankri S. & Mirelman D., 1999; Harris J. et al., 2000). En el caso de la *alicina*, se ha observado *in vitro* que su actividad antiparasitaria sobre *E. histolytica* es debida a su reacción química con los grupos tiol enzimáticos (alcohol-dehidrogenasa, tioreduxin-reductasa, ARN-polimerasa) los cuales afectan el metabolismo esencial de la actividad de la cistein-proteinasa (Ankri S. & Mirelman D., 1999). Estudios realizados en China evidenciaron una actividad antiprotozoaria *in vitro* frente a *Trichomonas vaginalis* (Huang K., 1993). Tanto extractos de ajo como de cebolla (*Allium cepa*) evidenciaron efectos tóxicos sobre *Biomphalaria alexandrina*, hospedante de *Schistosoma mansoni* (Mantawy M., 2001). Finalmente, diferentes extractos de ajo evidenciaron actividad repelente de insectos (Stjernberg L. & Berglund J., 2001), en especial el extracto acuoso de ajo, el cual evidenció efectos tóxicos en huevos de *Aedes aegypti* (Jarial M., 2001).

Actividad Cardiovascular

Los efectos beneficiosos del ajo a este nivel están en relación a su capacidad hipolipemiante, hipotensora arterial, antiagregante, antioxidante y fibrinolítica (García Gómez L. & Sánchez Muñoz F., 2001). Desde los primitivos trabajos de M. Loeper y L. Debray en 1926, basados en el uso tradicional del ajo en Oriente para reducir la presión arterial, muchas fueron las investigaciones que a partir de ese momento le sucedieron. En estas 2 últimas décadas se han intensificado los estudios relacionados con el efecto antihipertensivo del ajo. En un estudio realizado sobre 77 pacientes hipertensos leves a moderados, el extracto de polvo de ajo demostró efecto reductor significativo en el 45% de los casos, moderado en otro 45%, regular en el 5,5 % y nulo en el 4,5% (Piñero Corpas J. et al., 1988). En pruebas realizadas sobre pacientes normotensos e hipertensos a los cuales se les administró entre 600 y 900 mg de extracto de polvo de ajo, se pudo observar una reducción de la presión sistólica en el 90% del total de casos acompañado de una reducción de la presión diastólica significativamente menor (Vorberg G. et al., 1990; Auer W. et al., 1990).

Un resultado similar se pudo observar en un estudio efectuado en 101 personas con antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (tabaco, estrés, hipertensión, obesidad) quienes consumieron una media de 134 g de ajo (cocido o crudo) durante un mes. En el 59% del total de casos, el ajo demostró reducir significativamente la presión sistólica en los pacientes hipertensos con cifras cercanas al límite de lo normal (Qidwai W. et al., 2000).

Los compuestos sulfurados solubles en agua, en especial los derivados de la *S-metil-cisteína*, han demostrado ejercer una acción inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II, demostrado en pruebas *in vitro*. En cambio, no se pudo demostrar el efecto hipotensor de la *alicina* ya que no presenta actividad inhibitoria frente a la enzima convertora de angiotensina (Sendl T. et al., 1992). En el mecanismo antihipertensivo juegan un papel preponderante también la acción antiagregante plaquetaria e hipolipemiante ya descritas. (Sendl. A. et al., 1992). Una investigación demostró que extractos de bulbo de ajo administrados por vía endovenosa a perros presentaban un efecto hipotensor de tipo beta-bloqueante. Dichos extractos fueron obtenidos a partir de ajo fresco homogeneizado en el doble de su peso en agua, calentados durante cinco minutos y concentrados mediante evaporización. El concentrado resultante fue purificado mediante el proceso de diálisis y administrado en forma endovenosa. (Martin N., 1992).

Posteriores investigaciones determinaron que dosis de 0,02 mg/k de extractos purificados de dializados de ajo administrados por vía endovenosa a perros anestesiados, produjo un incremento de 6,5 a 7 veces los valores basales de diuresis y natriuresis. El efecto diurético fue comparado frente a furosemida, observándose que mientras este promueve una respuesta rápida pero de corta duración, la fracción purificada de dializados de ajo se presenta como de mayor magnitud o duración en el tiempo, sin afectar los registros electrocardiográficos. El mecanismo de acción de esta fracción purificada se centra en la inhibición de la actividad Na-K ATPasa renal junto a una inhibición del sistema renina-angiotensina (Pantoja C. et al., 1997).

En cuanto a un virtual efecto vasodilatador del ajo, son escasos los trabajos científicos que intentaron corroborar dicho efecto. Uno de ellos fue realizado en Alemania, en donde se pudo demostrar la reducción de la viscosidad sanguínea en 20 pacientes a los que se les suministró extractos de polvo de ajo en dosis de 800 mg. diarios. Los estudios reológicos determinaron una leve vasodilatación en el teji-

do conjuntival de arteriolas y vénulas a las 5 horas de haber sido administrado el ajo (Wolf S. et al., 1991).

El efecto de los dializados de ajo sobre músculo cardíaco aislado demostraron una reducción en la fuerza de contracción y en la frecuencia cardíaca (efecto inotrópico y cronotrope negativos, respectivamente). Por otra parte, los dializados de ajo demostraron capacidad antiarrítmica para contrarrestar los efectos inducidos por ouabaína. (Martin N. et al., 1992). También se observaron efectos antiarrítmicos en 12 conejos anestesiados a los cuales se les suministró una sobrecarga de calcio (165 mg/k). En los animales dicha sobrecarga produjo tres distintos tipos de arritmias: taquicardia ventricular, taquicardia sinusal y extrasístoles ventriculares prematuras (Martin N. et al., 1997).

En todos los casos las arritmias fueron revertidas con extractos dializados de ajo en dosis de 19.68, 13.12 y 8.55 mg/k, respectivamente. Comparando con otros antiarrítmicos, sobre un total de 8 conejos tratados con verapamil (1 mg/k), siete mostraron reversión parcial de las arritmias provocadas por sobrecarga de calcio. De los conejos tratados con EDTA (2 mg/k), sólo se inhibieron el 50% de las arritmias provocadas. El mecanismo de acción propuesto estaría vinculado a una restricción en la entrada de Ca²⁺ (Martin N. et al., 1997).

Actividad Hepatoprotectora

El papel que cumple el hígado en los procesos de desintoxicación sobre diversas sustancias nocivas para el organismo es de capital importancia en el normal equilibrio de la salud. De acuerdo con varios estudios, los compuestos sulfurados del ajo (en especial *dialil-sulfuro* y *dialil-disulfuro* = *disulfuro de dialilo*) cumplen un papel protector cuando es suministrado junto a determinados tóxicos hepáticos. Así se pudo comprobar en animales de laboratorio con intoxicaciones producidas por tetracloruro de carbono (Nakagawa S., et al. 1985), D- galactosamina (Hikino H. et al., 1986), mercurio y aluminio (Lau B., 1989), plomo (Senapati S. et al., 2001), veneno de cobra (Rahmy T. & Hemmaid R., 2001), aflatoxina B1 (Sheen L. et al., 2001) y acetaminofeno (Sumioka I. et al., 2001).

En el caso del tetracloruro de carbono (productor de hígado graso en casos de intoxicación), al ingresar en tejido hepático, se convierte en tricloruro de carbono, el cual ataca a los ácidos grasos insaturados del hígado para poder producir peróxidos lipídicos, lo que genera una mayor acumulación de triglicéridos en el hígado y el consiguiente hígado graso. La administración por vía oral de AGE incluso seis horas después de la intoxicación por tetracloruro de carbono, inhibe gran parte de este proceso (Sumiyoshi H et al., 1989).

Respecto al mercurio se sabe que se trata de un metal integrante de amalgamas dentales junto a la plata, lo cual constituye un factor de riesgo de toxicidad en los pacientes que las utilicen. Al respecto, un estudio pudo demostrar que los extractos de ajo permiten eliminar el mercurio lentamente del organismo en estos pacientes (Wong S. & Zhu D., 1987). El mecanismo de acción está relacionado con el incremento de los niveles de glutatión hepático y de la enzima glutatión-S-transferasa junto a la actividad antioxidante de los principios activos del ajo (Liu J. et al., 1992). Otro órgano importante en el papel detoxificador del organismo es el intestino. Las fracciones proteicas del AGE han demostrado incrementar el número de bacterias benéficas tales como *Lactobacillus acidophilus* y *B. bifidum* (Kokai T., 1992).

Acción Antioxidante

En una ensayo a doble ciego, la administración de 600 mg diarios de polvo de ajo administrados a humanos volunta-

rios durante dos semanas, produjo una reducción significativa (cerca al 34%) en la susceptibilidad a la oxidación de apolipoproteína B (Phelps S. et al., 1993). El principal mecanismo de acción estaría determinado por la actividad antioxidante sobre las membranas celulares hepáticas de los compuestos *S-alil-cisteína*, *S-alil-mercaptopcisteína*, *selenio* y *vitamina C* frente a la agresión de peróxidos lipídicos (Horie T. et al., 1992), la protección del endotelio vascular frente al peróxido hidrógeno (Yamasaki T. et al., 1994), la inhibición en la emisión de bajos niveles de quimioluminiscencia y en la temprana formación de TBA-RS (marcadores de oxidación) causados por radicales libres (Imai J. et al., 1994). Se ha considerado que la actividad antioxidante del ajo sería la principal responsable del efecto cardioprotector frente a doxorubicina (Kojima R. et al., 1994). En cuanto al compuesto *dialil-sulfuro*, demostró reducir la peroxidación lipídica sobre mucosa digestiva en ratas infectadas por *Trichinella spiralis* (Grudzinski I. et al., 2001).

Acción Hipoglucemiante

Extractos alcohólicos de ajo demostraron en conejos un 59% de actividad hipoglucemiante, comparado con grupos que recibieron 500 mg de tolbutamida (Brahmachari H. & Augusti K., 1962). En pruebas de sobrecarga de glucosa en roedores, el AGE demostró disminuir los niveles iniciales de glucemia elevada (Nagai K. et al., 1975). A partir de estos ensayos preliminares, investigadores del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos han podido demostrar años más tarde en animales, que la administración de AGE determinaba incrementos en los niveles de insulina en sangre, comparado con grupos control (Chang M. & Johnson M., 1980).

En un estudio randomizado y controlado con placebo, los extractos de polvo seco de ajo administrados a pacientes diabéticos no insulino dependientes, determinó que promovía un descenso del 11,6% de los niveles de glucosa en sangre contra un 0% de los que recibieron placebo (Kiesewetter H. et al., 1990). Otra investigación demostró que la administración oral de los compuestos sulfurados *S-metilcisteína* y *S-alil-cisteína* durante un mes a ratas con diabetes inducida por aloxano arrojó resultados comparables a otro grupo de ratas tratadas con insulina y glibenclamida (Sheela C. et al., 1995). La actividad hipoglucémica de la decocción del bulbo de ajo frente a tolbutamida fue evaluada en conejos adultos, demostrando efectos estadísticamente significativos solo a partir de los 120 minutos de efectuado el ensayo (Román Ramos R. et al., 1995). Por otra parte, la administración oral de AGE (5-10 mg/kg) a ratones con estrés inducido por inmovilización demostró evitar la aparición de hiperglucemia y la hipertrofia adrenal, común en estos casos (Kasuga S. et al., 1999).

Actividad Inmunoestimulante

Diferentes extractos de ajo han demostrado estimular, tanto *in vitro* y en animales, la actividad fagocitaria de los macrófagos, a la vez que incrementan la actividad de células natural killer, IL-2 (interleukina-2), TNF (Factor de Necrosis Tumoral) y gamma-interferón (Hirao Y., 1987; Lamm D. & Riggs D., 2001; Kasuga S. et al., 2001). Estudios en humanos sanos y en pacientes con HIV evidenciaron un incremento en la actividad de las células natural killer (Kyo E. et al., 1999). Otros trabajos han podido demostrar que la inyección subcutánea de AGE en ratas genera un incremento en el número de macrófagos y linfocitos en el sitio de inoculación, siendo más alta la actividad sobre células de la cavidad peritoneal y del bazo (Lau B. et al., 1991). En un modelo de alergia en ratones mediado por IgE, el AGE demostró disminuir significativamente la inflamación auri-

cular antígeno-específica inducida por aplicación local de cloruro pírico y por inyección intravenosa de anticuerpos antitrinitrofenilo (Kyo E. et al., 2001). Estas actividades serían la base de la actividad antitumoral de los extractos de ajo (Lamm D. & Riggs D., 2001).

Actividad Antiulcerosa Gástrica

Estudios *in vitro* demostraron un efecto inhibitorio de extractos de ajo sobre *Helicobacter pylori*, la administración junto a las comidas de cápsulas de aceite de ajo (16 mg/día) no evidenció mejorías clínicas objetivables en pacientes con dispepsia y gastritis con serología positiva para *Helicobacter pylori* (McNulty C. et al., 2001). Por el contrario, extractos crudos deshidratados y extractos de polvo de ajo con cubierta entérica, produjeron pequeñas erosiones sobre mucosa gástrica humana, evaluado por endoscopia. En este caso sólo el AGE demostró no agredir la mucosa gástrica (Hoshino T. et al., 2001).

Sin embargo, los compuestos *alicina* y *dialil-disulfuro* demostraron proteger la mucosa gástrica de los daños provocados por alcohol etílico y etanol, lo cual estaría ligado a una mayor producción de prostaglandinas más que por inhibición o reducción de la secreción clorhidropéptica. Dichos componentes producen una irritación inicial moderada en la mucosa gástrica que dispararía una respuesta protectora incrementada de tipo prostaglandínica, permitiendo reducir el daño provocado luego por el alcohol (Won Han S. et al., 1990).

Otros

Extractos de polvo de ajo demostraron experimentalmente, efectos contráctiles en útero e ileon aislados de cobayo (Rashid A. & Khan H., 1974). Por otra parte, extractos de ajo demostraron inhibir en ratas la contracción del fundus gástrico bajo inducción por acetilcolina y PGE2 (Gaffen J. et al., 1984; Joshi D., 1987). El uso de extractos de ajo administrados junto a otras especies y suplementos dietarios (*Panax ginseng*, vitamina B) han demostrado aliviar la fatiga en atletas de alto rendimiento (Kawashima H., 1986) y en ratas expuestas a estrés por inmersión (Takasugi N. et al., 1986). Estudios epidemiológicos revelaron que las poblaciones que mayor proporción de ajo y boro consumen en su dieta (como Israel = > 2.5 ppm de boro concentrado en la sal) presentan una menor incidencia de artritis (Shah S. & Vohora S., 1990).

Se ha verificado en modelos animales de senescencia precoz, que los extractos de ajo aceleran el aprendizaje y la memoria lo cual se ha comprobado a través de diferentes tests (Moriguchi T. et al., 1994). En ratas alimentadas con dieta hiperproteica, la incorporación de extractos de polvo de ajo (0,8 g/100 g) durante 28 días de tratamiento demostró alterar el nivel de hormonas asociadas con el anabolismo proteico orgánico, lo cual produjo elevación de la testosterona testicular y descenso de corticosterona plasmática (Oi Y. et al., 2001).

FARMACOCINÉTICA

La *alicina* es un compuesto altamente inestable y de reacción oxidante, fácilmente transformable en otros compuestos azufrados tales como *sulfuro*, *disulfuro* y *trisulfuro dialílico* (Blok E., 1992). Luego de administrar 25 g de ajo crudo conteniendo niveles significativos *alicina* a humanos voluntarios, la misma no fue detectada ni en suero ni en orina al cabo de 24 horas de la ingesta (Lawson L. et al., 1992), como así tampoco se han encontrado compuestos que puedan actuar como marcadores (Durán von Arx R., 1995). Esto sugiere que la *alicina* una vez ingerida por vía oral no parece incursionar hacia otros órganos o tejidos. Incluso

cuando la *alicina* es incorporada en cultivos de células hepáticas de ratas, ha demostrado provocar severos daños en el hepatocito. Por su parte, la *alimasa* (enzima convertidora de *aliína* en *alicina*) ha demostrado ser irreversiblemente desactivada a un pH 3 o inferior, es decir, un pH similar al del estómago humano (Egen Schwind C. et al., 1992).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El ajo crudo y extractos con polvo de ajo por lo general no son bien tolerados en pacientes con antecedentes gástricos (Nakagawa S. et al., 1980; Hoshino T. et al., 2001), anemia (Lin R., 1993; Imada O., 1990). Por otra parte se han documentado varios casos de reacciones alérgicas respiratorias ocupacionales de tipo asmático o rinitis (Lybarger J. et al., 1982; Seuri M. et al., 1993) y también en forma de dermatitis de contacto (Lautier R. & Wendt V., 1985). Las personas que siguen una dieta con ajo crudo desprenden a través del aliento y del sudor un característico olor *sui generis* atribuido posiblemente a la *alicina*, lo cual genera un problema de tipo social en el entorno de la persona consumidora. La ingesta de aceite esencial de ajo en mujeres embarazadas, genera una odorización característica del líquido amniótico luego de la amniocentesis. Esta odorización no produce efectos colaterales en las criaturas ni en el parto (Menella J. et al., 1995). En aplicación externa se han detectado episodios de quemadura de 2º grado en individuos que friccionaron su piel con ajo crudo (Hviid K. & Alsbjorn B., 2001; Baruchin A. et al., 2001).

Extractos de ajo añejado (AGE) arrojaron resultados negativos en los diferentes tests sobre toxicidad aguda, subaguda y crónica (Nakagawa S. et al., 1984; Sumiyoshi H. et al., 1984), mutagenicidad (Yoshida S. et al., 1984) y evaluación clínico-toxicológica efectuada sobre miles de pacientes (Hasegawa Y. et al., 1983; Miyoshi A. et al., 1984; Kawashima Y. et al., 1986). Al respecto, estudios de toxicidad aguda en ratas determinaron que la DL50 para los extractos de AGE por vía oral, intraperitoneal e intravenosa, es muy alta: alrededor de 30 ml/k, lo cual asevera la seguridad en la administración de este producto (Nakagawa S. et al., 1984).

La DL50 para la *alicina* en ratas por vía subcutánea fue valorada en 120 mg/k y de 60 mg/k por vía intravenosa. Estudios de toxicidad crónica tras la administración de extractos de AGE en ratas, constataron una disminución de peso (Nakagawa S. et al., 1980). En dosis de 2 g/k, 5 veces en la semana durante 6 meses, no produjo efectos o síntomas tóxicos (Sumiyoshi H. et al., 1984). Recientes estudios de antimutagenicidad con extractos de ajo en ratones, demostraron reducciones del índice mitótico y del número de aberraciones causados por inyección intraperitoneal de 25 mg/k de ciclofosfamida, un reconocido agente mutagénico (Shukla Y. & Taneja P., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Gastritis aguda y úlcera gastroduodenal en actividad, cuando se ingiere en forma cruda. No se recomiendan altas ingestas de ajo durante el embarazo, debido a la úterocontractilidad documentada en estudios *in vitro* (Farnsworth N., 1982; Joshi D. et al., 1987). Sin embargo, ingestas normales en mujeres embarazadas no evidenciaron señales de toxicidad ni efectos adversos. Tampoco durante la lactancia, aunque parte de los componentes sulfurados pueden pasar a la leche materna, causando el rechazo en la alimentación del lactante (De Smet P., 1992; Alonso J., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los extractos de ajo pueden interactuar con tratamientos anticoagulantes reduciendo su concentración plasmática (especialmente warfarina). Lo mismo con drogas hipotensoras arteriales e hipoglucemiantes (Newall C. et al., 1996).

A su vez, ha demostrado interferir con la farmacocinética de algunas drogas como el paracetamol e inducir hipoglucemia junto con clorprtopamida (Izzo A. & Ernst E., 2001). Recientemente se ha descubierto que extractos de ajo pueden reducir hasta el 50% los niveles plasmáticos de la droga saquinavir empleada en pacientes HIV positivos (James J., 2001). Al respecto, estudios *in vitro* hallaron que los extractos de ajo (frescos, añejos o el aceite) interactúan con las isoenzimas 2C, 2D y 3A4 de la citocromo P450, involucrada en la metabolización de varias drogas, entre ellas los agentes antiretrovirales (Foster B. et al., 2001).

STATUS LEGAL

El ajo como alimento se encuentra en todos los Codex Alimentarios del mundo. Se encuentra como suplemento dietario en gran cantidad de países. Figura su monografía en Martindale (30th Ed), Farmacopea Británica (BHP 1983, 1990 y BPC, 1949), Francesa (Ph. Fr X^a), USP y National Formulary (USA, 1999), OMS (1999) y en el fascículo 3 de ESCOP (ESOP, 1997; Blumenthal M. et al., 2000). El bulbo de ajo es recomendado con fines medicinales por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Brasil, Colombia, Cuba y Venezuela (García González M., 2000). Se encuentra aprobado para uso humano por la Comisión E de Alemania. En Argentina se encuentran en listado negativo para su inclusión como suplemento dietario las especies silvestres: *A. schoenoprasus* L. y *A. canadense* L. (ANMAT, 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular del ajo coincide básicamente con las investigaciones realizadas hasta la fecha: antiparasitario, antihipertensivo, hipolipemiente, antitumoral, hipoglucemiante, antiséptico, energizante y cardioprotector. En China, suelen preparar brebajes de extracto de polvo de ajo en casos de disentería y parasitosis. También preparan supositorios para ser introducidos en vagina contra candidiasis o tricomoniasis y en región anal contra parasitosis.

En uso tradicional en Brasil (y en especial en las regiones selváticas del Amazonas) se emplea la infusión de ajo en casos de dolores menstruales de tipo cólico, mientras que la decocción es empleada para atenuar los dolores reumáticos y digestivos. En Arabia Saudita se emplean los bulbos en decocción para combatir diabetes, bronquitis crónica, parálisis facial, hipertensión arterial, disenterías, tuberculosis, reumatismo y hepatitis. Por lo general, el consumo de 2-3 dientes de ajo diarios son adecuados como coadyuvantes en hipertensión arterial, diabetes e hiperlipidemias.

Los macerados de ajo fueron desarrollados originalmente para usarse como condimentos, ya que tienen fuerte olor y son exquisitos para sazonar comidas. Sin embargo, suelen envasarse en cápsulas *soft gels* a partir de la mezcla de ajo en polvo o ajo crudo con aceite vegetal. Son ricos en *aliína* (odorífera) y demás componentes solubles en aceite. Al presentar altas concentraciones de grasas provenientes de los aceites vegetales, los hace inadecuados como suplemento dietario.

FORMAS GALÉNICAS

Aceite de Ajo: Los preparados basados en aceites esenciales extraídos por destilación al vapor de ajo molido y macerado en aceite, producen una inhibición de la actividad de la *alimasa*, generando así productos secundarios únicamente de la *aliína*, alterando también el metabolismo *in vivo* de la misma (Aye R., 1989). Se comercializan en Europa cápsulas de este aceite inodoro solo o en combinación con aceite de perejil. El agregado de perejil contrarresta el olor característico del ajo y además aporta propiedades diuréticas y vitamínicas (Vitamina C).

Polvos: La dosis es de 1-3 g/día. Se preparan como sa-

borizantes para condimentos y comidas procesadas, como así también para el relleno de cápsulas o comprimidos con uso medicinal. En este último caso, los principales componentes de estos productos (*aliína* y *alicina*) son sumamente inestables y pueden deteriorarse a temperatura ambiental. Más de la mitad de la *aliína* se pierde durante la manufacturación mientras que la biodisponibilidad de la *alicina* resulta alterada. En algunos de estos preparados, se hace alusión a la inodorabilidad del producto, pero en muchos casos ello se debe a que están elaborados con muy pequeñas cantidades de ajo y por estar recubiertos con varias clases de revestimientos: azúcar, gomalaca, cubiertas entéricas protectoras, etc.

Según la ESCOP, como preventivo de aterosclerosis se recomienda 6-10 mg de *aliína* al día (equivale a 1 diente de ajo ó a 0,5-1 g de polvo de ajo desecado, conteniendo 3-5 mg de *alicina*). En la profilaxis o tratamiento de trastornos circulatorios periféricos, se aconsejan tratamientos prolongados. En afecciones respiratorias preconiza 2-4 g de polvo, 3 veces al día.

Tintura (1:5): 45 gotas, 2-3 veces al día. La ESCOP preconiza para el abordaje de procesos respiratorios 2-4 ml de tintura, 3 veces al día. Con el macerado de 25 g de dientes frescos en 60 ml de cognac, ron o solución hidroalcohólica (40%), se prepara «tradicionalmente» la tintura de ajo.

Extracto Fluido (1:5): Se administran 50-100 gotas, 2-3 veces al día.

Óvulos Vaginales: Se prepara en base a 500 mg de extracto seco/óvulo. Un óvulo por noche.

Extracto Seco (5:1): 200-600 mg/día. Se administra en forma de cápsulas.

Aplicación Externa: En casos de hiperqueratosis, callosidades y verrugas plantares, se aplica una rodaja de ajo fresco. Se recomienda proteger las zonas circundantes con vaselina filante.

USOS CULINARIOS

El ajo ha sido uno de los más populares condimentos usados desde tiempos remotos por las principales civiliza-

ciones. Las recetas halladas en libros que describen el arte culinario de Europa, China e India, incluyen métodos de procesamiento tales como hervir, hornear, encurtir o añejar el ajo crudo. En varias poblaciones chinas se consume un promedio de 5 dientes de ajo cocidos por día, como parte de una dieta regular.

Así lo recomienda el Dr. Robert S. Lin, una de las máximas autoridades sobre ajo en el mundo. El consumo cocido del ajo va en contra de la creencia que sostiene que el ajo crudo y fresco es el único que brinda los beneficios terapéuticos conocidos, ya que la acción del calor los destruiría.

CURIOSIDADES

Existe un pueblo en USA de 30.000 habitantes llamado Gilroy, que es considerado la "capital mundial del ajo". Situado a unos 120 km al sur de San Francisco, este pueblo celebra todos los años hacia fines de julio, un festival gastronómico que dura 3 días, en el cual se preparan todo tipo de comidas donde el ajo es el condimento obligado. Entre otros "manjares" se preparan: helados de vainilla con ajo triturado, chicles, dulces, chocolates y vino mezclados con este bulbo. Las estadísticas indican que a lo largo de los tres días se consumen 672.000 dientes de ajo, participando alrededor de 130.000 personas, movilizándose capitales por la nada despreciable cifra de u\$s 54 millones anuales.

Las leyendas sobre vampiros indican que el ajo ahuyenta a los mismos. Expertos noruegos han demostrado que por el contrario, los miembros de animales previamente embandados con aceite de ajo, eran más rápidamente atacados por vampiros y sanguijuelas que aquellos miembros no tratados.

ESPECIES EMPARENTADAS

Allium ursinum L. (Allium sphaerocephalum L.): Se trata de una variedad de ajo silvestre, conocido popularmente en Europa con el nombre de *ajo de oso*. Algunas personas lo prefieren por encima de la variedad doméstica (*A. sativum*) ya que no tiene el sabor y el olor tan pronunciados. Sus principios activos y propiedades medicinales son bastante similares aunque de menor cuantía.

BIBLIOGRAFÍA

- Abuirmeileh N.; Yu S.; Qureshi N.; Lin R. And Qureshi A.: Suppression of cholesterologenesis by Kyolic® and S-allyl-cysteine. *EASEB J.* 5 (6): 8048 (1991).
- Adetumbi M. and Lau B.: *Allium sativum* (garlic), a natural antibiotic. *Med. Hypot.* 12: 227-37 (1983).
- Adetumbi M. and Lau B.: Inhibition of in vitro germination and spherulation of *Coccidioides immitis* by *Allium sativum*. *Curr Microbiol.* 13: 73-76 (1986).
- Adetumbi M.; Javor G. And Lau B.: *Allium sativum* inhibits lipid synthesis by *Candida albicans*. *Antimicrobiol Agents Chemother.* 30: 499-502 (1986).
- Adoga G.: The mechanism of the hypolipidemic effect of garlic oil extract in rats fed on high sucrose and alcohol diets. *Biochem. Biophys. Res Comm.* 142: 1046-52 (1982).
- Ali M. and Thomson M.: Consumption of a garlic clove a day could be beneficial in preventing thrombosis. Department of Biochemistry, Faculty of Science, Kuwait University, Safat (Kuwait). *Medline* ® (1995).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amagase H.; Schaffer E. And Milner J.: Dietary components modify the ability of garlic to suppress 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary DNA adducts. *American Institute of Nutrition. Report.* (1996).
- ANMAT: Disposición n° 1637. Suplementos Dietarios. Boletín Oficial. N° 29.621. 3 de abril. (2001).
- Apitz Castro R. et al.: Ajoene: the antiplatelet principle of garlic. *Thromb. Res.* 42: 303-11 (1986).
- Ankri S. and Mirelman D.: Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes Infect.* 1 (2): 125-9 (1999).
- Ariga T.; Tsuj K.; Seki T.; Moritomo T.; Yamamoto J.: Antithrombotic and antineoplastic effects of phyto-organosulfur compounds. *Biofactors.* 13 (1-4): 251-5 (2000).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. (1998).
- Aschenbach J.: *El estado serio del ajo. Más que un condimento*. Informe Personal. New York. (1993).
- Auer W.; Eiber A.; Hertkron E.; Hoehfeld E.; et al: Hypertension and Hyperlipidemia: Garlic helps in mild cases. *British J. Clinic Pract.* 44 (69): 3-6 (1990).
- Avato P.; Tursil E.; Vitali C.; Miccolis V. and Candido V.: Allylsulfide constituents of garlic volatile oil as antimicrobial agents. *Phytomedicine.* 7 (3): 239-43 (2000).
- Aye R.: *Garlic Preparations and Processing*. Symposium: Cardiology in Practice. Suppl. N° 7: 4-5 (1987).
- Balasenthil S.; Ramachandran C. and Nagini S.: Prevention of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by garlic. *Fitoterapia.* 72 (5): 524-31 (2001).
- Baruchin A.; Sagi A.; Yoffe B. and Ronen M.: Garlic burns. *Burns.* 27 (7): 781-2 (2001).
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (2000).
- Bordia A.: Effect of garlic on blood lipids in patients with coronary heart disease. *Amer J. Clinic Nutr.* 34: 2100-2106 (1981).
- Brahmachari H. and Augusti K.: Orally effective hypoglycaemic agents from plants. *J Pharmac. Pharmacol.* 14: 254-5 (1962).
- Brody J.: *Después de 4000 años, la ciencia médica considera al ajo*. Suplemento de Ciencia de "The New York Times". Martes 4 de setiembre. (1990).
- Calle R.: Investigación Actual en Fitoterapia: Actividad Antioxidante, Antitumoral y Cardiovascular del Ajo. *Medicina Holística.* 42: 23-7 (1996).
- Caporaso N.; Smith S. and Eng R.: Antifungal Activity in Human Urine and Serum After Ingestion of Garlic. *Antimicrobiol Agents Chemother.* 23: 700-2 (1983).
- Chang M. and Johnson M.: Effect of garlic on carbohydrate metabolism and lipid synthesis in rats. *J.Nutr* 110: 931-8 (1980).
- Chutani S.; Bordia A.: The effect of Fried Raw Garlic on Fibrinolytic Activity in Man. *Atherosclerosis* 38: 417-421. Elsevier/North-Holland Scientific Publishers Ltd. (1981).
- Das I.; Khan N. and Sooranna S.: Potent activation of nitric oxide synthase by garlic: a basis for its therapeutic applications. Academic Department of Psychiatry. Charin Cross & Westminster Medical Sch. *Medline* ® (1995).
- De Smet P. (Ed.): *Adverse effects of herbal drugs*. Vol. 1. Berlin: Springer-Verlag. (1992).
- Delaha E. and Garagusi V.: Inhibition of micobacteria by garlic extract. *Antimicrobiol Agents Chemother* 27: 485 (1985).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimaraes E. y Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia.* 6 (65): 529-539 (1994).
- Durak I.; Yilmaz E.; Devrim E.; Perk H. and Kaçmaz M.: Consumption of aqueous garlic extract leads to significant improvement in patients with benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Nutrition Res.* 23 (2): 199-204 (2003).
- Durán von Arx R.: Propiedades cardioprotectoras de las grageas de ajo Kwai (R). *Natura Medicatrix.* 37-8 (1995).

- Egen Schwind C.; Eckard R. and Kemper F.: The Metabolism of Garlic Constituents in the Isolated Perfused Rat Liver. *Planta Med.* 58: 8-13 (1992).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D.; Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. Edit. Integral. España. (1994).
- Esanu V. and Prahoveanu E.: The effect of garlic extract applied as such or in association with NAF, on experimental influenza in mice. *Rev. Rouman. Med Virol.* 34: 11-13 (1983).
- European Scientific Cooperative on Phytomedicine (ESCoP): Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascicle 3. *Allium sativum bulbosum* (Garlic). July (1997).
- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents. I. *J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Feldberg R. et al.: In vitro mechanism of inhibition of bacterial cell growth by allicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 32: 1763-8 (1988).
- Fleischauer A.; Poole C. and Arab L.: Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J. Clin Nutr.* 72 (4): 1047-52 (2000).
- Fliermans C.: Inhibition of *Histoplasma capsulatum* by garlic. *Myopathology Appl.* 50: 227-30 (1973).
- Foster B.; Foster M.; Vandenhoeck S.; Krantis A.; Budzinski J.; Arnason J.; Galliano K. and Choudri S.: An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 4 (2): 176-84 (2001).
- Fromtling R. and Bulmer G.: In vitro effect of aqueous extract of garlic on the growth and viability of *Cryptococcus neoformans*. *Mycology* 70: 397-400 (1978).
- Fulder S.: Garlic and the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Pract.* 7: 30-5 (1989).
- Gaffen J. et al.: The effect of garlic extracts on contractions of rat gastric fundus and human platelet aggregation. *J. Pharm. Pharmacol.* 36: 272-4 (1984).
- García Gómez L. and Sánchez Muñoz F.: Review: cardiovascular effect of garlic (*Allium sativum*). *Arch. Latinoam. Nutr.* 50 (3): 219-29 (2000).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Gardner C.; Chatterjee L. and Carlson J.: The effect of a garlic preparation on plasma lipid levels in moderately hypercholesterolemic adults. *Atherosclerosis.* 154 (1): 213-20 (2001).
- Gebhardt R.: Inhibition of Cholesterol Biosynthesis by a Water Soluble Garlic Extract in Primary Cultures of Rat Hepatocytes. *Arzneimittel Forschung Drug Res.* 41: 800-4 (1992).
- Gebhardt R.: Inhibition of cholesterol biosynthesis by garlic compounds. *Zeitschrift für Phytotherapie*. University of Tübingen, Germany (1995).
- Graham H. and Graham E.: Inhibition of *Aspergillus parasiticus* growth and toxin production by garlic. *J. Food Safety.* 8: 101-8 (1987).
- Grudzinski I.; Frankiewicz Jozko A. and Bany J.: Diallyl sulfide, a flavour component from garlic attenuates lipid peroxidation in mice infected with *Trichinella spiralis*. *Phytotherapie.* 8 (3): 174-7 (2001).
- Hadjiolov D.; Fernando R.; Schmeiser H.; Wiebler M.; Hadjiolov N. and Pirajnov G.: Effect of diallylsulfide on aristolochic acid induced for estomach carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 14 (3): 407-10 (1993).
- Harris J.; Plummer S.; Turner M.; Lloyd D.: The microaerophilic flagellate *Giardia intestinalis*: *Allium sativum* (garlic) is an effective anti-giardial. *Microbiology.* 146 (12): 3119-27 (2000).
- Harris J.; Cottrell S.; Plummer S. and Lloyd D.: Antimicrobial properties of *Allium sativum* (garlic). *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 57 (3): 282-6 (2001).
- Hasegawa Y.; Kikuchi N.; Kawashima Y.; Shimizu K. and Nishiyama M.: Clinical effects of kyoolepin against various indefinite complaints in the field of internal medicine. *Jap. Journ. New Rem. Clin.* 32: 365 (1983).
- Hirao Y.; Sumioka Y.; Nakagami S.; Yamamoto M.; Hatono S.; Yoshida S.; Fuwa T. and Nakagawa S.: Activation of immunoresponder cells by the protein fraction from AGE. *Phytotherapie Res.* 1: 161-4 (1987).
- Hirsch K.; Danilenko M.; Giat J.; Miron T.; Rabinkov A.; Wilchek M. et al.: Effect of purified allicin, the major ingredient of freshly crushed garlic, on cancer cell proliferation. *Nutr. Cancer.* 38 (2): 245-54 (2000).
- Ho S.; Ide N. and Lau B.: S-allyl cysteine reduces oxidant load in cells involved in the atherogenic process. *Phytotherapie.* 8 (1): 39-46 (2001).
- Holub B.: Effect of garlic and fish oil supplementation on serum lipid and lipoprotein levels in hypocholesterolemic men. *Zeitschrift für Phytotherapie*. University of Guelph, Canada (1995).
- Hoon D.; Sze L.; Lin R. and Irie R.: Modulation of cancer antigens and growth of human melanoma by AGE. 1^o World Congress on the Health Significance of Garlic and Garlic Constituents. Nutrition Int. Co. (1990).
- Horie T.; Murayama T.; Mishima T.; Itoh F.; Minamide Y.; Awazu S. and Fuwa T.: Protection of liver microsomal membranes from lipid peroxidation by garlic extract. *Planta Med.* 55: 506-508 (1989).
- Hoshino T.; Kashimoto N. and Kasuga S.: Effects of garlic preparations on the gastrointestinal mucosa. *J. Nutr.* 131 (3s): 1109S-13S (2001).
- Huang K.: *The Pharmacology of Chinese Herbs*. CRC Press. Boca Raton, Florida, USA (1993).
- Hviid K. and Alsbjorn B.: Burns caused by local application of garlic. *Ugeskr. Læger.* 163 (9): 1305-6 (2001).
- Imada O.: *Toxicity aspects of garlic*. First World Congress on the Health Significance of Garlic and Garlic Constituents. Nutrition International Co. P.O. Box 50632. Irvine CA. P. 47 (1990).
- Imai J.; Ide N.; Nagae S. et al.: Antioxidant and radical scavenging effects of AGE and its constituents. *Planta Med.* 60: 417-420 (1994).
- Ip C. and Lisk D.: Efficacy of cancer prevention by high selenium garlic is primarily dependent on the action of selenium. *Carcinogenesis.* 16 (11): 2649-2652 (1995).
- Izzo A. and Ernst E.: Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs.* 61 (15): 2163-75 (2001).
- James J.: Garlic reduces saquinavir blood levels 50%; may affect other drugs. *AIDS Treat News.* 375: 2-3 (2001).
- Jarial M.: Toxic effect of garlic extracts on the eggs of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): a scanning electron microscopic study. *J. Med. Entomol.* 38 (3): 446-50 (2001).
- Jinzhou L.: *El ajo y sus propiedades anticancerígenas*. Conseils pour une bonne santé. Edit. La Chine en Construction. Beijing, R.P. China. En *Medicina Holística.* 24: 76 (1989).
- Joshi D. et al.: Gastrointestinal actions of garlic oil. *Phytother Res.* 1: 140-1 (1987).
- Josling P.: Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv. Ther.* 18 (4): 189-93 (2001).
- Jung F.; Kiesewetter H.; Pindur G.; Jung E.; Mrowietz C. and Wenzel E.: Thrombozytenfunktions hemmende Wirkung von Knoblauch. *Medwelt Sonderheft*, pp. 20-21 (1992).
- Kamanna V. and Chandrasekhara N.: Effect of garlic on serum lipoproteins and lipoprotein cholesterol levels in albino rats rendered hypercholesterolemic by feeding cholesterol. *Lipids.* 17: 483-8 (1982).
- Kannar D.; Wattanapenpaiboon N.; Savige G. and Wahlqvist M.: Hypocholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *J. Am. Coll. Nutr.* 20 (3): 225-31 (2001).
- Kasuga S.; Ushijima M.; Morihara N.; Itakura Y.; Nakata Y.: Effect of aged garlic extract (AGE) on hyperglycemia induced by immobilization stress in mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 114 (3): 191-7 (1999).
- Kasuga S.; Uda N.; Kyo E.; Ushijima M.; Morihara N. and Itakura Y.: Pharmacologic activities of aged garlic extract in comparison with other garlic preparations. *J. Nutr.* 131 (3s): 1080S-4S (2001).
- Kawashima Y.; Ochiai Y. and Fujisaki Y.: Clinical study of Kyoolepin for patients with hyperlipidemia. *Shinryou to Shinyaku* (Treat. New Med.) 26: 377-388 (1988).
- Kiesewetter H.; Jung F.; Pindur G.; Jung E.; Mrowietz C. and Wenzel E.: Effect of garlic on blood fluidity and fibrinolytic activity: A randomised placebo controlled double blind study. *British J. Pract.* 44: 24-9 (1990).
- Knowles L. and Milner J.: Possible mechanism by which allyl sulfides suppress neoplastic cell proliferation. *J. Nutr.* 131 (3s): 1061S-6S (2001).
- Koch H. and Lawson L.: *The Science and Therapeutic Application of Allium sativum L. and Related Species*. (1996).
- Kojima R.; Toyama Y. and Ohnishi S.: Protective effects of an AGE on doxorubicin induced cardiotoxicity in the mouse. *Nutrition Cancer.* 22: 163-173 (1994).
- Kokai Tokkyo Koho: Growth stimulatory effect of AGE protein fraction on friendly bacteria. *Jap. Patent* (1992).
- Koscielny J.; Klussendorf D.; Latza R.; Schmitt R.; Radtke H.; Siegel G. and Kiesewetter H.: The antiatherosclerotic effect of *Allium sativum*. *Atherosclerosis.* 150 (2): 437-8 (2000).
- Kritchevsky D.; Tepper S.; Morrissey R.; Klurfeld D.: Influence of garlic oil on cholesterol metabolism in rats. *Nutr Reports Int.* 22: 641-645 (1980).
- Kwon K.; Yoo S.; Ryu D.; Yang J.; Rho H.; Kim J.; Park J.; Kim H.; Park B.: Induction of apoptosis by diallyl disulfide through activation of caspase-3 in human leukemia HL-60 cells. *Biochem. Pharmacol.* 63 (1): 41-7 (2002).
- Kyo E. et al.: Garlic as immunostimulant. Immunomodulatory agents from plants. Wagner H. (Ed). Pp. 273-88. Birkhauser Verlag Base (1999).
- Lamm D. and Riggs D.: Enhanced immunocompetence by garlic: role in bladder cancer and other malignancies. *J. Nutr.* 131 (3s): 1067S-70S (2001).
- Lau B., Adetumbi M.; Sanchez A.: *Allium sativum* and atherosclerosis: a review. *Nutr. Res.* 3: 119-0 (1983).
- Lau B.; Woolley J.; Marsch C.; Barker G.; Koobs D. and Torrey R.: Superiority of intraleisional immunotherapy with *Corynebacterium parvum* and *Allium sativum* in control of murine transitional cell carcinoma. *J. Urology.* 136, pp. 701-710 (1986).
- Lau B.: Anticoagulant and lipid regulating effects of garlic. In *New Protective Roles of Selected Nutrients in Human Nutrition*. Gene A. Spiller & J. Scala editors. Alan R Liss Publisher. (1988).
- Lau B.: Detoxifying radio protective and phagocyte enhancing effects of garlic. *Int. Clinical Nutrition Review.* 9: 27-31 (1989).
- Lautier R. and Wendt V.: Contact allergy to Alliaceae. *Dermatosen.* 33: 213-15 (1985).
- Lawson L.; Ramson D. and Hughes B.: Inhibition of Whole Blood Platelet Aggregation by Compounds in Garlic Clove Extracts and Commercial Garlic Prod. *Thrombosis Res* 65: 141-156 (1992).
- Lawson L. and Hughes B.: Characterization of Formation of Allicin and Other Thiosulfonates from Garlic. *Planta Med.* 58: 345-350 (1992).
- Legrani C.; Frascaro M.; Guazzoloca C.; Ludovici S.; Cesarano G. and Cocheri S.: Effects of a Dried Garlic Preparation in Fibrinolysis and Platelet Aggregation in Healthy Subjects. *Arzneimittelforsch Drug Res.* 43: 119-122 (1993).
- Li G.; Quiao C.; Lin R.; Pinto J.; Osborne M. and Tiwari R.: Antiproliferative effects of garlic constituents in cultured human breast cells. *Oncology Reports* 2: 787-791 (1995).
- Lin R.: *Nutrition in the cardiovascular disease*. In the 11^o Asian Pacific Congress of Cardiology. The International Society and Federation of Cardiology. Set. 17-22, Bali, Indonesia. (1995).
- Lin R.; Yeh S. and Yeh Y.: Cholesterol lowering effects of AGE supplementation on free living hypocholesterolemic men consuming habitual diets. *J. Amer College Nutr.* 14 (5): 545 (1995).
- Lin R.: Ajo y Salud: Recientes avances de la investigación. *Nutrition Internat. Co., USA.* (1996).
- Liu J.; Lin X. and Milner J.: Dietary garlic powder increases glutathione content and glutathione-S-transferase activity in rat liver and mammary tissues. *FASEB Journal.* 6 (4): 2640 (1992).
- Liu J.; Lin X. and Milner J.: Dietary garlic suppress DNA adducts caused by Nitrosourea compounds. *Carcinogenesis.* 15 (2): 346-352 (1994).
- Liu J.; Schaffer E.; Pegg A. and Milner J.: Dietary garlic inhibits mammary carcinogenesis induced by N - methylnitrosourea. *Exp. Biology* 95: 123 (1995).
- Liu L.; Yeh Y.: Water-soluble organosulfur compounds of garlic inhibit fatty acid and triglyceride syntheses in cultured rat hepatocytes. *Lipids.* 36 (4): 395-400 (2001).
- Mahady G.; Matsuura H. and Pendland S.: Allixin, a phytoalexin from garlic, inhibits the growth of *Helicobacter pylori* in vitro. *Am. J. Gastroenterol.* 96 (12): 3454-5 (2001).
- Makheja A.; Bailey J.: Antiplatelet constituents of garlic and onion. *Agents Actions.* 29: 360-3 (1990).
- Mantawy M.: Potential effect of *Allium cepa* and *Allium sativum* on haemolymph of *Biomphalaria alexandrina*, the intermediate host of *Schistosoma mansoni*. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 31 (3): 711-23 (2001).
- Marsch C.; Torrey R.; Woolley J.; Braker G. and Lau B.: Superiority of intravesical immunotherapy with *Corynebacterium parvum* and garlic in control of murine bladder cancer. *J. Urology.* 137: 359-63 (1987).
- Martin N.; Bardisa C.; Pantoja C.; Roman R. and Vargas M.: Experimental cardiovascular depressant effects of *Allium sativum* dialysate. *J. Ethnopharmacol* 37 (2): 145-9 (1992).
- Martin N.; Bardisa C.; Pantoja C. and Barrios M.: Efectos antiarrítmicos del dializado de ajo en las anomalías del ritmo cardíaco inducidas por sobrecarga de calcio. *J. Ethnopharmacol* 55: 113-8 (1997).
- McNulty C.; Wilson M.; Havinga W;

- Johnston B; O'Gara E. and Maslin D: A pilot study to determine the effectiveness of garlic oil capsules in the treatment of dyspeptic patients with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 6 (3): 249-53 (2001).
- Menella J; Johnson A. Y. Beauchamp G.: *Garlic ingestion by pregnant woman alters the odor of amniotic fluid* Monell Chemical Senses Center, Philadelphia, PA 19104, USA. Medline® (1995).
- Milner J.: Incidencia de extractos añejos de ajo y cáncer de mama. Pensilvania University. En *El Costado Serio del ajo. Más que un condimento*. Aschenbach J. (Ed). (1993).
- Miyoshi A.; Hasegawa Y; Yamamoto T.; Omata S.; Harada H.; Nakazawa S.; Kita S.; Moriga M. and Kajiyama G.: Effect of Kyoleopin on various unidentified complaints followed on internal disease. Shinryou to Shinyaku. *Treat. New Medicine* 21: 1806-1820 (1984).
- Montes M.: Fitoterapia y Gerontoprofilaxis. *Natura Medicatrix*. 27: 27-31 (1991).
- Moriguchi T.; Saito H. and Nishiyama N.: Effects of AGE on impairments of learning and memory performances in senescence accelerated mouse. In: The SAM Model of Senescence. Takeda T. (Ed). pp. 447-450 Elsevier Sc. (1994).
- Motsei M.; Lindsey K.; Jäger A. and van Staden J.: Medicinal plants with antifungal activity against *Candida albicans*. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-206. Barcelona, España Set. 8-12 (2002).
- Nagai K.: Experimental Studies on the Preventive Effects of AGE Against Infection with Influenza Virus. *Kasenshogaku Zasshi. Japan J Infect Dis* 47 (9): 321-325 (1973).
- Nagai K.; Nakagawa S.; Nojima S. and Mimori H.: Effect of AGE on glucose tolerance test in rats. *Basic Pharm. Therap.* 3: 45 (1975).
- Nakagawa S.; Masamoto K.; Sumiyoshi H. and Harada H.: Acute toxicity of garlic extract. *J Toxicol Sci.* 9: 61-75 (1984).
- Nakagawa S.; Yoshida S.; Hirao Y.; Kusawa S. and Fuwa T.: Cytoprotective activity of components of garlic, ginseng and cuiwija on hepatocyte injury induced by carbon tetrachlorine in vitro. *Hiroshima J Med Sci.* 34: 303-309 (1985).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Nishino H.; Nishino A.; Takayasu J.; Iwashima A.; Itakura A.; Matsuura H. and Fuwa T.: Antitumor promoting activity of garlic extract. *Oncology*. 46: 277-280. (1989).
- Oi Y.; Imafuku M.; Shishido C.; Kominato Y.; Nishimura S. and Iwai K.: Garlic supplementation increase testicular testosterone and decrease plasma corticosterone in rats fed a high protein diet. *J. Nutr.* 131 (8): 2150-6 (2001).
- Pantoja C.; Martin N. y Bunster M.: Caracterización de principios con actividad biológica purificados a partir de ajo (*Allium sativum*). WOCMAP II^o, Abstract P-382. Mendoza, Argentina. Noviembre (1997).
- Phelps S. and Harris W.: Garlic supplementation and lipoproteinoxidation susceptibility. *Lipids*. 28: 475-7 (1993).
- Piñero Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: Extractos Naturales de Plantas Medicinales. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas. (1988).
- Qureshi N.; Lin R.; Abuirmeilch N. and Qureshi A.: Dietary Kyolic (AGE) and S-allyl-cysteine reduces the levels plasma triglycerides, thromboxane B2 and platelet aggregation in hipercholesterolemia model. In *Garlic in Biology and Medicine*. Nutritional International Co. PO. Box 50.632. Irvine CA. (1990).
- Qidwai W.; Qureshi R.; Hasan S. and Azam S.: Effect of dietary garlic (*Allium sativum*) on the blood pressure in humans. A pilot study. *J. Pak. Med. Assoc.* 50 (6): 204-7 (2000).
- Rahmy T. and Hemmaid R.: Prophylactic action of garlic on the histological and histochemical patterns of hepatic and gastric tissues in rats injected with a snake venom. *J. Nat. Toxins*. 10 (2): 137-65 (2001).
- Rashid A. and Khan H.: The mechanism of hypotensive effect of garlic extract. *J.P.M.A.* 35: 357-62 (1974).
- Reeve V.; Bosnic M.; Rozinova E. and Bohem Wilcox C.: Protection from UVB (280-320 NM) radiation induced suppression of contact hypersensitivity by a garlic extract. *Photochem Photobiol.* 57: 29-30 (1993).
- Rendu F. et al.: Ajoene: the antiplatelet compound derived from garlic. *Bioch. Pharm.* 38: 1321-8 (1989).
- Resch K.; Ernst E.: Garlic (*Allium sativum*) a potent medicinal plant. Postgraduate Medical School, University of Exeter, United Kingdom. *Fortschr. Med.* 113 (20-21): 311-315 (1995).
- Riggs D.; Lamm D.; Campbell P. and Dehaven J.: Antitumor effects of orally administered AGE in the MBT2 murine bladder cancer model. *J Urology*. 153 (4): 1029 (1995).
- Robert V.; Mouille B.; Mayeur C.; Michaud M. and Blachier F.: Effects of the garlic compound diallyl disulfide on the metabolism, adherence and cell cycle of HT-29 colon carcinoma cells: evidence of sensitive and resistant sub-populations. *Carcinogenesis*. 22 (8): 1155-61 (2001).
- Roman Ramos R.; Flores Sáenz J. and Alarcón Aguilar F.: Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J. Ethnopharmacol.* 48: 25-32 (1995).
- Sainani G.; Desai B.; Gorhe N.; Natu S.; Pise D. and Sainani P.: Dietary garlic, onion and some coagulants parameters in Jain community. *J Assoc Physic India* 27: 707-708 (1979).
- Sasaki J.; Kita T.; Ishita K.; Uchisawa H. and Matsue H.: Antibacterial activity of garlic powder against *Escherichia coli* O-157. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 45 (6): 785-90 (1999).
- Scharfenberg K. et al.: *Allium sativum* in oncology. *Cancer Letters* 53: 103-108 (1990).
- Senapati S.; Dey S.; Dwivedi S. and Swarup D.: Effect of garlic extract on tissue lead level in rats. *J. Ethnopharmacol.* 76 (3): 229-32 (2001).
- Sendl A.; Elbl G.; Steinke B. et al.: Comparative Pharmacological Investigations of *Allium ursinum* and *Allium sativum*. *Planta Med.* 58: 1-7 (1992).
- Seuri M.; Taivanen A.; Ruoppi P. and Tukiainen H.: Three cases of occupational asthma and rhinitis caused by garlic. *Clin. Exp. Allergy*. 23 (12): 1011-4 (1993).
- Shah S. and Vohora S.: Boron enhances antiarthritic effects of garlic oil. *Fitoterapia* 61 (2): 121 (1990).
- Shah A.; Tariq M.; Ageel A. and Qureshi S.: Cytological studies on some plants used in traditional arab medicine. *Fitoterapia*. 2 (60): 171-177 (1989).
- Sheela C.; Kumud K. and Augusti K.: Antidiabetic effects of onion and garlic sulfoxide aminoacids in rats. *Planta Med.* 61 (4): 356-7 (1995).
- Sheen L.; Wu C.; Li C. and Tsai S.: Effect of diallyl sulfide and diallyl disulfide, the active principles of garlic, on the aflatoxin B1-induced DNA damage in primary rat hepatocytes. *Toxicol Lett.* 122 (1): 45-52 (2001).
- Shukla Y. and Taneja P.: Antimutagenic effects of garlic extract on chromosomal aberrations. *Cancer Lett.* 176 (1): 31-6 (2002).
- Sivam G.: Protection against *Helicobacter pylori* and other bacterial infections by garlic. *J. Nutr.* 131 (3s): 1106S-8S (2001).
- Sparnins V.; Mott A.; Barany G. and Wattenberg L.: Effects of allyl-methyl-trisulfide on glutation -s-transferase activity in bp-induced neoplasia in the mouse. *Nutrition Cancer* 8: 211-215 (1986).
- Spigelksi D. and Jones P.: Efficacy of garlic supplementation in lowering serum cholesterol levels. *Nutr. Rev.* 59 (7): 236-41 (2001).
- Srivastava K. and Winslows J.: Evidence for the mechanism by which garlic inhibits platelet aggregation. *Prost. Leukot. Med.* 22: 313-21 (1986).
- Steiner M. and Lin R.: Cardiovascular and lipid changes in response to AGE ingestion. *J Amer Coll Nutr.* 13: (5): 524 (1994).
- Steiner M.; Khan H. and San Lin R.: A double blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men comparing the effect of AGE and placebo administration on blood lipids and platelet function. Memorial Htal. of Rhode Island. Personal Report (1996).
- Stevinson C.; Pittler M. and Ernst E.: Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 135 (1): 65-6 (2001).
- Stjernberg L. and Berglund J.: Garlic as an insect repellent. *JAMA*. 285 (1): 41-2 (2001).
- Sumioka I.; Matsura T. and Yamada K.: Therapeutic effect of S-allylmercaptocysteine on acetaminophen-induced liver injury in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 433 (2-3): 177-85 (2001).
- Sumiyoshi H. et al.: Chronic toxicity test of garlic extract in rats. *J Toxicol. Sci.* 9: 61-75 (1984).
- Sumiyoshi H. and Wargovich M.: Effect of Organosulphur compounds on 1,2 dimethylhydrazine induced nuclear toxicity and GST activity in mouse colon. *Carcinogenesis*. 30: 181-2 (1989).
- Sumiyoshi H. and Wargovich M.: Chemoprevention of 1,2 dimethylhydrazine induced colon cancer in mice by naturally occurring organosulphur compounds. *Cancer Res.* 50: 5084-7 (1990).
- Tadi T.; Teel R. and Lau B.: Anticandidal and anticarcinogenic potentials of garlic. *Int. Clinical Nutrition Rev.* 10: 423-9 (1990).
- Takasugi N.; Kira K. and Fuwa T.: Effects of garlic extract preparation containing vitamins (Kyoleopin®) and ginseng-garlic preparation containing vitamin B in mice. *Oyo Yakuri. Appl. Pharm.* 31: 977-84 (1986).
- Takeyama H.; Hoon D.; Saxton R.; Morton D. and Irie R.: Growth inhibition and modulation of cell markers of melanoma by S-allyl-cysteine. *Oncology*. 50: 63-69 (1993).
- Tjia T.; Yeow Y.; Tan C.: Cryptococcal meningitis. *J Neurol Neurosurg Psych.* 48: 853 (1985).
- Toriyama M.: The effect of Kyoleopin on emaciation produced by radiotherapy or chemotherapy in a head and neck tumor. *Nihon Jibirinsho Zasshi. Jap J Otorhinolaryngol.* 76 (2): 231-2 (1983).
- Tsai Y.; Cole J.L.; Davis L.; Lockwood S.; Simmons V. and Wild G.: Antiviral properties of garlic: in vitro effect on influenza B, herpes simplex and coxsackieviruses. *Planta Med* 5: 460-8 (1985).
- Tsao S. and Yin M.: In vitro antimicrobial activity of four diallyl sulphides occurring naturally in garlic and Chinese leek oils. *J. Med. Microbiol.* 50 (7): 646-9 (2001).
- Tutakne M.; Bhardwaj J.; Satyanarayanan G.; Sethi Y.: Sporotrichosis treated with garlic juice. *Indian J Dermatol.* 28: 40-47 (1983).
- Vorberg G. and Schneider B.: Therapy with Garlic: Results of a Placebo Controlled Double Blind Study. *Br J Clin Pract.* 44 (69): 7-11 (1990).
- Wargovich M.: Diallyl sulphide: a flavor component of garlic inhibits dimethylhydrazine induced colon cancer. *Carcinogenesis*. 8: 487-9 (1987).
- Wargovich M.; Woods C.; Eng V.; Stephens L. and Gray K.: Chemoprevention of N-nitrosomethyl-benzylamine induced esophageal cancer in rats by the naturally occurring thioether diallyl-sulfide. *Cancer Res.* 48: 6872-5 (1988).
- Wattenberg L.; Sparnins V. and Barany G.: Inhibition of N-nitrosodietylamine carcinogenesis in mice by naturally occurring organosulphur compounds and monoterpenes. *Cancer Res.* 49: 2689-2 (1989).
- Webb G.: Garlic Symposium of 6th. Annual Phytotherapy Congress, Berlin. *Herbalgram* 36: 62-3 (1996).
- Welch C.; Wuarin L. and Sidell N.: Antiproliferative effect of the garlic compound S-allyl-cysteine on human neuroblastoma cells in vitro. *Cancer Letters*. 63: 211-9 (1993).
- Wolf S.; Jung F.; Arend O.; Kiesewetter H. and Reim M.: *Vaskuläre Wirkung von Knoblauch*. Medwelt Sonderheft. Pp. 26-27 (1992).
- Won Han S. et al.: Antitumor effect of garlic. *Bull Clin Res (C.M.C.)* 18 (2): 223-236 (1990). In: *Rev. de Medicina Holística* 31: 50-1 (1992).
- Wong S. and Zhu D.: The effectiveness of SGP on dental patients with mercury restorations. A pilot study. Personal communication to Lau Benjamin. In: *Garlic For Health*. (1988).
- Yamasaki T.; Teel R. and Lau B.: Effect of allixin, a phytoalexin produced by garlic, on mutagenesis, DNA-binding and metabolism of aflatoxin B. *Cancer Letters*. 59: 89-94 (1991).
- Yamasaki T.; Lin L. and Lau B.: Garlic compounds protect vascularendothelial cells from hydrogen peroxide induced oxidant injury. *Phytotherapy Res* 8: 408-412 (1994).
- Yeh Y. and Yeh S.: Garlic reduces plasma lipids by inhibition hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. *Lipids*. 29 (3): 189-193 (1994).
- Yoshida S.; Hirao Y. and Nakagawa S.: Mutagenicity and cytotoxicity tests of garlic. *J. Toxicol. Sci.* 9: 61-75 (1984).
- Yoshida S.; Kasuga S.; Hayashi N.; Ushiroguchi T.; Matsuura H. and Nakagawa S.: Antifungal activity of ajoene derived from garlic. *Appl. Environ. Microbiology*. 53: 615-620 (1987).
- You W.; Chang Y.; Heinrich J.; Ma J.; Liu W.; Zhang L.; Brown L. et al.: An intervention trial to inhibit the progression of precancerous gastric lesions. *Enr. J. Cancer Prev.* 10 (3): 257-63 (2001).
- Yu W.: Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer. *J. National Cancer Instit.* 81:162-4 (1989).

ALBAHACA



NOMBRE CIENTÍFICO

Ocimum basilicum L.

Sinonimias: *Ocimum americanum* L.; *Ocimum mentafolium* L.

NOMBRES POPULARES

Español: albahaca, albahaca blanca, albahaca anisada, ba-sílico, hierba real, Santa Rita (Cuba), alfábega y alhá-bega (España).

Portugués: manjerico.

Inglés: common basil, St. Josephwort.

Otros: basilico (Italiano), basilic (Francés), Basilikum, Basilien (Alemán).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de una hierba aromática anual, perteneciente a la familia de las Lamiáceas (Labiadas), caracterizada por alcanzar una altura cercana a los 70 cm; tallo cuadrangular lampiño en la base y algo veloso en la zona de las sumidades; hojas violáceas pecioladas, ligeramente dentadas, aovado-elípticas, con un diámetro cercano a los 3-5 cm; flores (hermafroditas) blancas, púrpuras o polícromas, que aparecen en panojas terminales espigadas de hasta 10 cm de largo. La floración ocurre en verano coincidente con la época de recolección.

HÁBITAT

De origen presuntamente asiático (Indostán), la albahaca se cultiva en muchas regiones cálidas y templadas, especialmente en la región mediterránea. Crece espontánea en India y en zonas tropicales y subtropicales del África.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las partes aéreas recolectadas en el momento de la floración. El olor es agradablemente aromático y el sabor ligeramente salado y especiado.

HISTORIA

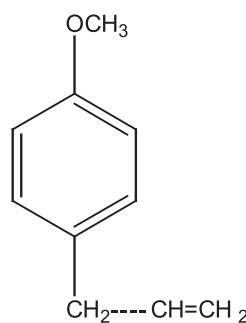
La albahaca llegó a Europa desde Asia, a través del Mediterráneo. La denominación *Ocimum* deriva del griego *osme*, que significa «oloroso», «fragante»; en tanto *basilikon* significa «hierba regia». Dioscórides recomendaba la albahaca para combatir el meteorismo, promover la diuresis e incrementar la secreción láctea. Durante la Edad Media, era

frecuente armar estuches o cojines con plantas aromáticas (entre las que figuraba la albahaca) para protegerse contra la peste. Las hojas secas reducidas a polvo también fueron empleadas como rapé. La variedad que crece en India era considerada sagrada o santa, de ahí su denominación de *Ocimum sanctum*, encontrándose en muchos hogares como protectora de los mismos.

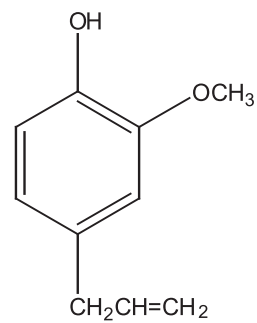
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,04 - 1 %): Se encuentra mayoritariamente en las hojas y sumidades floridas. Está compuesto principalmente por linalol (en algunas variedades hasta un 75%), metilchavicol (o estragol, hasta un 87%) y eugenol (hasta un 20%). Otros componentes del aceite esencial son los monoterpenos: cineol (8%) y *o*-cimeno; sesquiterpenos (epi-bi-ciclosesquifelandreno), lineol, linalol, cinamato de metilo, alcanfor, citronela, etc.

Debido a sus flores hermafroditas y la abundante polinización cruzada, existen gran cantidad de subespecies, las cuales varían en forma, tamaño y aroma, siendo en todos los casos la principal característica, la gran variabilidad en el contenido y composición de su aceite esencial. En el caso de albahacas procedentes del norte de África y Norteamérica, presentan un elevado contenido en metilchavicol y linalol. En cambio las provenientes de las islas de Java, Comores, Seychelles y Reunión contienen un 80-90% de metilchavicol y sólo vestigios de linalol. Las plantas con mayor exposición al sol son las más ricas en aceites esenciales, de ahí que los ejemplares de España contengan porcentajes cercanos al 1% y los de Noruega apenas alcancen 0,13% (Bross B., 1994). Asimismo se han observado variaciones importantes en la concentración de componentes del aceite esencial, según el horario de extracción (Goretti de V. Silva M. et al., 2001).



estragol



eugenol

Flavonoides (partes aéreas): Principalmente xantomicrol y heterósidos de la quercetina y del kaempferol.

Otros: De las partes aéreas se aislaron: esculetina (cumarina), vicenina (glucósido), benzenoides, ácido *p*-cumárico (fenilpropanoide), eriodictiol (flavonoide) y sus derivados, taninos (resto de la planta). En las semillas se identificaron: saponinas, azúcares y mucílago (conteniendo D-glucosa, l-arabinosa, D-xilosa, D-ramnosa, D-glucorónico, D-manurónico y ácidos orgánicos).

Análisis Alimenticio sobre 100 g de hojas frescas: calorías 43, agua 86,5%, proteínas 3,3 g, grasas 1,2 g, hidratos de carbono 7 g, fibra 2 g, ceniza 2 g, calcio 320 mg, fósforo 38 mg, hierro 4,8 mg, sodio 12 mg, potasio 429 mg, caroteno 4500 ug, tiamina 0,08 mg, riboflavina 0,35 mg, niacina 0,80 mg y ácido ascórbico 27 mg (Duke J. & Atchley A., 1986)..

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El aceite esencial de albahaca es reconocido por presentar propiedades antimicrobianas importantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial ha demostrado *in vitro* propiedades antihelmínticas (Jain M. & Jain S., 1973; Batllori Fábrega L., 1995) y antifúngicas, frente a *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophytes* (Arora R. & Pandey G., 1984; Herrmann-Wolf B. et al., 1985; Prasad G. et al., 1986). También demostró propiedades inhibitorias contra hongos fitopatógenos como en el caso de *Alternaria sp.*, *Diplodia natalensis*, *Lenzites trabea*, *Penicillium digitatum*, *Polyporus versicolor* y *Trichoconiella padwickii*, el cual parasita los cultivos de arroz (Shetty S. et al., 1989). La tintura resultó poco activa frente a gérmenes comunes Gram-positivos y negativos, e inactiva frente a *Candida albicans* (Cáceres A. et al., 1987; Cáceres A. et al., 1990).

Los extractos alcohólicos tampoco evidenciaron actividad frente a *Streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes* (Cáceres A., 1995). En cambio, componentes del aceite esencial demostraron poseer propiedades antibacterianas frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi* y *Staphylococcus aureus*; insecticidas (principalmente metilcinamato, estragol, y en menor medida ocimeno, cineol y linalol) contra *Aphis gossypii*, *Callosobruchus chinensis*, *C. maculatus*, *Dysdercus cingulatus*, *Lenzites trabea*, *Oncopeltus fasciatus*, *Sitophilus oryzae*, *Stegobium paniceum*, *Tetranuchus cinnabarinus*; y larvicida (concentración de 0,002%) frente a *Allacophora foveicollis*, *Culex fatigans* y *Culex quinquefasciatus* (Chavan S. et al., 1983; Grainge M. & Ahmed S., 1988; Dube S. et al., 1989; Keita S. et al., 2001).

Actividad Analgésica-Antiespasmódica-Antiinflamatoria

La fracción terpenoide del aceite esencial ha demostrado poseer actividad relajante del músculo liso aislado de tráquea de cobayo, con una dosis efectiva media (ED50) de 19 mg/l, y del músculo liso aislado de íleon de conejillo de Indias, siendo la ED50 de 32 mg/l. (Reiter M. & Brandt W., 1985). Los componentes de la parte aérea de la planta, también demostraron propiedades antiespasmódicas en modelos experimentales de íleon aislado de cobayo; y analgésica-antiinflamatoria en modelos de edema plantar inducidos por inyección de carragenina (Queiroz I. & Reis S., 1989).

El extracto acuoso de las partes aéreas demostró *in vitro* actividad inhibitoria del complemento (Gancevici G. & Popescu C., 1987). En tanto el extracto etanólico de la planta fresca demostró actividad analgésica en ratones, en la prueba de contorsiones por inyección de peróxido de benzoilo, pero resultó inactivo frente a la prueba del golpe de cola (Di Stasi L. et al., 1988). De igual modo, el extracto metanólico de albahaca no demostró actividad antiinflamatoria en el edema de oreja de ratón inducido por acetato de tetradecanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1993). En cambio el aceite demostró ser efectivo como antiinflamatorio en algunos tests *in vitro* (Courrèges M. et al., 2002).

Otros

La aplicación local del zumo extraído de *Ocimum basilicum* ha aportado efectos beneficiosos en casos de acné vulgaris, en un ensayo clínico simple efectuado sobre 25 pacientes (Balammal R. et al., 1982). Por su parte, el zumo de la hoja ha demostrado provocar en algunos animales estados narcóticos (Ojewole J. et al., 1982). De igual modo el extracto metanol-acuoso (4:1) produce una ligera somnolencia en animales de laboratorio (Hussain R. et al., 1990). En tanto, la decocción de hojas de albahaca no demostró efectos diuréticos en ratas alimentadas con un régimen hipersódico (Cáceres A. et al., 1987). Estudios en ratas determinaron que el aceite esencial, en dosis de 30 mg/l, inhibe la enzima glutación-S-transferasa a nivel de intestino delgado e hígado, aunque no a nivel gástrico (Lam L. & Zheng B., 1991). El extracto acuoso de las hojas, en dosis de 4 g/k administrado por vía intragástrica a ratas albinas, exhibe una actividad antiulcerogénica e inhibitoria de la secreción ácido-péptica inducida por ácido acetil salicílico. Esta actividad es equiparable a la promovida por ranitidina, siendo responsables de la misma los glicósidos flavonoides y constituyentes del aceite esencial (Akhtar M. et al., 1992). El extracto acuoso elaborado a partir de la hoja seca ha demostrado producir bradicardia en gatos y ratas, en dosis entre 10 y 20 mg/k. (Germosén Robineau L., 1996).

El flavonoide *xantomicrol* ha sido reportado como agente citotóxico y antitumoral en ensayos *in vitro* (Leung A. & Foster S., 1996). Estudios efectuados en ratas no demostraron efectos sedativos ni anticonvulsivantes del aceite esencial de albahaca (Blanco M. et al., 2002). Finalmente, el aceite esencial de albahaca ha demostrado propiedades antioxidante *in vitro*, de menor cuantía que alfa-tocoferol y tomillo, pero mayor que romero y manzanilla. Al respecto, demostró inhibir la oxidación de hexanol durante 40 días con una concentración de 50 µg/ml, como así también disminuyó el deterioro del metilinooleato sometido a 40°C (Lee K. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

Dosis simples de *estragol* (0,05-50 mg/k) administrada oralmente a ratas hembras, fueron excretadas (52-58%) como CO₂. Altas dosis (500-1000 mg/k) demostraron una menor excreción como CO₂ (28-29%). El metabolito *1-hidroxi-estragol* aparece en orina en una proporción del 1,3-5,4% de la dosis simple, y en un 11,4-13,7% de la dosis alta (De Vincenzi M. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos de albahaca por lo general son muy bien tolerados. En altas dosis, los componentes del aceite esencial *pineno*, *linalol* y *terpineol* pueden provocar efectos narcóticos e irritación de las mucosas (Cáceres A., 1995; Pellecuer J., 1995). Por su parte el *safrol* (presente en muy poca cantidad) y *estragol* han sido reportados como agentes carcinogénicos (especialmente en hígado) también en altas dosis o durante exposición crónica alimentaria (Duke J., 1984; De Vincenzi M. et al., 2000).

Según surge de estudios realizados en voluntarios humanos, para generar hepatocarcinogenicidad el estragol requiere activación metabólica dentro del organismo, a partir de enzimas (epoxi-hidrolasa y glutación-S-transferasa) que lo transforman en *dibidrodioil* y conjugados de glutación, junto a intermediarios epóxido-alilícos. Por fortuna, el sistema de detoxificación hepático humano suele ser muy eficiente en contrarrestar los efectos del *estragol*, y así poder eliminarlo principalmente por orina (Sangster S. et al., 1987).

Es justo reconocer que las dosis carcinogénicas de *estragol* estudiadas en animales, son cientos de veces mayores a las correspondientes a la ingesta normal diaria en humanos (McGuffin M. et al., 1997). Existen informes acerca del efecto espermatocida del aceite esencial de albahaca en hombres adultos (Buch J. et al., 1988). Dicho aceite administrado en altas dosis (4 g/k) por vía intragástrica en ratas, produjo actividad ulcerogénica (Akhtar M. et al., 1992).

La DL50 de las partes aéreas de albahaca en ratas por vía oral, fue calculada en una cifra superior a los 2g/k. En cambio, la DL50 del polvo de la planta resultó superior a 6 g/k (Akhtar M. & Munir M., 1989). La DL50 del *estragol* por vía oral en ratas es de 1.820 mg/k y en ratones de 1.250 mg/k. La DL50 del *eugenol* por vía oral en ratas es de 2.680 mg/k y en ratones de 3.000 mg/k (Bérdy J. et al., 1982). El extracto metanol-acuosos (4:1) ha demostrado ausencia de mutagenicidad en el test de Ames (Hussain R. et al., 1990).

El *estragol*, en concentración de 10 mg/plato (con o sin activación metabólica exógena) no ha generado mutagenicidad en los tests de Ames; de reparación de ADN sobre *Bacillus subtilis*; y de reversión sobre *Escherichia coli* WP2 (De Vincenzi M. et al., 2000). Los ensayos *in vivo* (planta entera) relacionados con la prueba de inducción de micronúcleos en médula ósea de ratas (aberraciones cromosómicas) resultaron negativos (Vizoso Parra A. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

No administrar el aceite esencial a niños pequeños o a adultos durante períodos prolongados. Tampoco se recomienda su suministro por vía oral durante el embarazo y la lactancia (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La albahaca está reconocida para uso medicinal por las Farmacopeas de Francia, Suiza, Bulgaria, Japón y China entre otras. Asimismo figura dentro de las hierbas aprobadas por la FDA norteamericana como suplemento dietario (Mc Caleb R., 1993). La Comisión «E» de Monografías de Alemania no ha aprobado el empleo medicinal de la droga vegetal, hasta tanto constatar sus virtudes terapéuticas y descartar trastornos derivados del consumo interno de *estragol*. Tanto el aceite como la oleoresina se emplean extensamente en la industria alimenticia, siendo el máximo nivel permitido para productos alimenticios del 0,005% (Leung A. & Foster S., 1996). Las partes aéreas de albahaca se encuentran dentro del listado de plantas promovidas para uso medicinal por las autoridades sanitarias de Chile, Cuba, Venezuela, España y Nicaragua (Germosén Robineau L., 1996; García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre las diferentes virtudes atribuidas a la albahaca destacan sus propiedades antiespasmódicas, carminativas, eupépticas, aperitivas, sedantes, diuréticas, galactógenas y astringentes (en inflamaciones nasales y faríngeas). Por otra parte, pomadas elaboradas a partir de extractos alcohólicos, han sido útiles en casos de heridas ulceradas o de difícil cicatrización. Suelen prepararse también macerados en alcohol (para friccionar) en casos de rinoфарингитis o dolores articulares.

Se reporta en Cuba el empleo del zumo fresco en casos de otitis. En Malasia en cambio, el zumo es administrado a parturientas, para volver a regularizar sus ciclos menstruales. Asimismo, se utiliza el extracto de las hojas en aplica-

ciones locales contra lesiones impetiginosas, picaduras de insectos o también en lavado de dientes. Por su parte, las semillas son ingeridas una vez al día en la resolución de jaquecas o migrañas.

En la India, se suele fabricar una pasta a partir de las semillas de albahaca, administrándose a razón de 5-6 g, tres veces al día, en casos de disentería y diarreas. A su vez, el jugo de las hojas se aplica en forma de gotas en caso de otitis. De manera similar en Nicaragua y Guatemala se hace una especie de rollito circular con la hoja machacada, aplicándose sobre el conducto auditivo en casos de otitis. La hoja fresca machacada se aplica en Senegal para eliminar miasis nasal del género *Lucila*. También emplean la decocción de la hoja por vía oral en dolores estomacales. En cambio, en Martinica emplean esta misma decocción para aliviar los estados gripales.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Se prepara en base a 2-3 g en 150 ml de agua, administrándose a razón de 2-3 tazas por día, entre las comidas.

Tintura: Relación 1:8, a razón de 30-60 gotas/día.

Aceite esencial deterpenado: Por vía interna, debe prescribirse únicamente bajo supervisión profesional y durante cortos períodos de tiempo. En tal caso la dosis es 2-3 gotas en un poco de agua, 2-3 veces al día. Por vía externa puede emplearse puro o deterpenado, aplicándose bajo la forma de fricciones.

OTROS USOS

Al tratarse de una planta aromática, la misma es utilizada en forma fresca como condimento en todo tipo de platos. Por otro lado, los compuestos *linalol* y *estragol* del aceite esencial son utilizados en perfumería, odontología y cosmética. El aroma de sus hojas frescas sirve como repelente de larvas de insectos, de ahí la costumbre de colgar ramas frescas en los hogares.

ESPECIES RELACIONADAS

***Ocimum sanctum* L. (*Ocimum gratissimum* Lour.):** Conocida como *albahaca morada*, *albahaca cimarrona*, debido a la coloración oscura y al fuerte aroma que despiden cuando crece al sol. Es originaria de las zonas subtropicales europeas, siendo luego introducida en India. Muy cultivada actualmente en la región de Antillas (sobretudo Puerto Rico y Cuba) y norte de América del Sur. Fue considerada planta sagrada en la antigua India, lo cual derivó en su actual nombre de especie (*sanctum*). En Brasil se la conoce con el nombre de *manjeriço* o *alfavaca*, y en Portugal como *segurelha* (Arruda Camargo M., 1998).

Entre los principios activos del follaje figura el aceite esencial (1 %) abundante en *eugenol* (70 - 80%), *metil-eugenol*, *gamma-selineno*, *etil-cinamato*, *citral*, *chavicol*, *alcanfor*, *nerol*, *1.8 cineol*, *timol*, *cariofileno*, *terpineno*, *canfeno*, *carvacol*, α y β -*pineno*, etc (Zakaria M. & Mohd M., 1994). También se han aislado flavonoides (glucósidos de *apigenina* y *luteolina*), ácidos orgánicos (*ascórbico*, *cítrico*, *oxálico*, *ursólico*, etc), *fenoles*, *leucoantocianinas*, β -*sitosterol*, *triacontanol ferulato*, etc (Skalta M. et al., 1987; Sukari M. et al., 1995).

Entre sus usos populares destacan las propiedades anti-tásmicas, balsámicas, antiespasmódicas, analgésicas, sedantes, hipotensoras (diuréticas), carminativas, hipoglucemiantes y hepatoprotectoras. El zumo de las hojas se emplea popularmente en casos de otitis. Las partes aéreas son empleadas en Corea del Sur como anticonceptivas. En Cuba se utiliza principalmente en casos de diabetes. En

Brasil (litoral) se emplea en la elaboración de jarabes expectorantes y en tisanas hepatoprotectoras (De Medeiros K. et al., 2001). En tanto, en la India es utilizada contra todo tipo de problema respiratorio, fiebre, paludismo, gastritis y enfermedades cardíacas. En tanto el jugo de las hojas se aplica por vía externa en casos de lesiones dérmicas (Harsha V. et al., 2002).

En Cuba se ha investigado como especie antidiabética desde hace casi 50 años. La administración del extracto acuoso en un grupo de pacientes diabéticos y en otro grupo control evidenció efectos hipoglucemiantes en ambos grupos (Luthy N. & Martínez O., 1964). En ratas, los extractos alcohólico y acuoso de albahaca morada han evidenciado a través de numerosos ensayos propiedades hipoglucemiantes tanto en los grupos diabéticos alloxanizados (50-68% de reducción) como en los grupos control (menos significativo). Aún resta dilucidar el mecanismo de acción hipoglucemiante de esta especie, que a priori no se relacionaría con la actividad insulínica (Deas M., 1987; Crespo S. et al., 1988; González R., 1988; Handa S. et al., 1989; Aguiyi J. et al., 2000; Vats V. et al., 2002).

Un reciente trabajo realizado en India demostró la utilidad del extracto etanólico de albahaca morada en conejos diabéticos aloxanizados, en dosis de 250 mg/k tres veces diarias, a lo largo de dos semanas de tratamiento (Kar A. et al., 2003).

Por su parte, el extracto bencénico ha demostrado en ratas efecto antiespermatogénico, al igual que *Hibiscus rosa-sinensis* (Batta S., 1970; Seth S., 1981). Diferentes extractos de esta planta han exhibido *in vitro*, una acción estimulante de la función fagocitaria (comparable a *Tinospora cordifolia*) pero sin afectar o comprometer el sistema inmunológico (Atal C. et al., 1986). Asimismo, el aceite de la semilla en dosis de 3 ml/k/i.p. ha mostrado en modelos animales modular las respuestas inmunológicas (celular y humoral), lo cual estaría relacionado con las vías GABAérgicas de transmisión nerviosa (Mediratta P. et al., 2002). El aceite esencial ha demostrado sobre ileón aislado de cobayo efectos miorelajantes, reduciendo además el efecto contráctil inducido por el suministro de acetilcolina. Ello explicaría el empleo popular de la albahaca morada en trastornos gastrointestinales (Madeira S. et al., 2002).

A nivel infectológico, tanto el extracto acuoso como el extracto etanólico, en concentraciones entre 5 y 10 mg/ml, han evidenciado actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Diplococcus pneumoniae*, en todos los casos mostrando áreas de inhibición entre 10-15 mm. En tanto, frente a *Streptococcus viridans*, la actividad fue menor (7-10 mm) y contra *Corynebacterium diphtheriae* prácticamente nula. El extracto alcohólico en concentración de 60 mg/ml demostró actividad inhibitoria frente a *Vibrio cholerae*. La actividad del extracto acuoso contra gérmenes Gram negativos demostró una ligera área de inhibición (7-10 mm) frente a *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei*. (Naqvi S. et al., 1991; Geeta Vasudevan D. et al., 2001).

En cambio la decocción en concentración de 3000 µg/ml (y mezclada en partes iguales con *Terminalia avicenioides*) demostró una buena actividad inhibitoria frente a *Shigella dysenteriae* y *Shigella boydii* (Iwacokun B. et al., 2001). Un reciente estudio *in vitro* determinó que el aceite esencial (10 microlitros sin diluir) obtenido de las hojas de *O. gratissimum* presenta muy buena actividad inhibitoria frente a *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus faecalis*. Dicha actividad en varios casos resultó ser superior

a la evidenciada por 2.000 ppm de penicilina (Ngassoum M. et al., 2003).

El *eugenol* del aceite esencial sería el principal responsable de las propiedades antimicrobianas, siendo muy empleado en odontología quirúrgica (Acosta de la Luz L., 1995). Asimismo el *eugenol* demostró ser el principal componente antihelmíntico del aceite esencial, demostrando una potente actividad inhibitoria *in vitro* (ED₅₀=62,1 µg/ml) frente a *Caenorhabditis elegans* (Asha M. et al., 2001).

A nivel micótico, el quimiotipo de albahaca morada rico en etil-cinamato demostró las mejores propiedades antifúngicas, en especial frente a *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* (implicado en complicaciones de enfermos portadores de HIV), *Malassezia pachydermatis* (causal de otitis externa en perros), *Scopulariopsis brevicaulis* (causal de onicomycosis y micosis cutáneas), *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* (Kishore Dubey N. et al., 2000).

Formulaciones tópicas elaboradas con el aceite de las semillas al 2% en base hidrofílica demostraron un poder bactericida superior al de algunas formulaciones tópicas comerciales. Dicha actividad resultó ser más potente que la la evidenciada por el mismo extracto pero elaborado con una base lipofílica. Tanto la solubilización como la microemulsificación en bruto de la formulación tópica disminuyen la actividad (Orafidiya L. et al., 2001). En cuanto a actividad insecticida, la fumigación realizada con el aceite esencial de *O. sanctum* demostró una mortalidad del 70% sobre larvas de *Callosobruchus maculatus* (Keita S. et al., 2001).

El suministro del extracto alcohólico en dosis de 50 mg/k a ratas, demostró efectos cardioprotectores frente al infarto miocárdico producido por altas y sucesivas dosis (200 mg/k) de isoprotenerol (Sharma M. et al., 2001). La decocción de esta planta ha demostrado experimentalmente varios efectos: hipotensor, anticonvulsivante, antiagregante, antitóxico (en toxemias inducidas por el virus de la vaccinia), insecticida y larvicida contra *Culex quinquefasciatus* (Sierra Blázquez P., 1995). Las infusiones de albahaca morada no se recomiendan en pacientes hipotensos. Farmacéuticamente es preferible el empleo de la droga seca cuando se desee obtener efectos hipoglucemiantes y antimicrobianos. Estudios efectuados en ratas demostraron que el aceite esencial de albahaca morada reduce la ocurrencia de episodio tónicos inducidos por electroshock en un 55%, mientras que el tiempo de sueño inducido por pentobarbital fue reducido 3,2 veces (Blanco M. et al., 2002).

Ocimum sanctum forma parte de una formulación compuesta hindú (junto con *Eclipta alba*, *Andrographis paniculata*, *Tephrosia purpurea* y *Terminalia chebula*) empleada en el tratamiento de la hepatitis viral (A y B). Sobre un estudio clínico efectuado en 63 pacientes (32 recibieron el preparado y 31 placebo), se lograron mejorías clínicamente significativas en el grupo tratado, lo cual fue corroborado a través de parámetros hematológicos tales como el nivel de transaminasas y de bilirrubina (Sankaran J., 1980). La DL₅₀ en ratas por vía intragástrica fue calculada en 2.081 mg/k, lo cual evidencia su baja toxicidad (Lagarto Parra A. et al., 1999).

El *Ocimum sanctum* se considera planta adaptógena (ver monografías de Ginseng, Eleuterococo) estando por ello indicada en situaciones de estrés (Wagner H. et al., 1992). Al respecto, la administración del extracto etanólico a ratas sometidas a estrés sonoro demostró disminuir la leucopenia y el incremento de corticosterona característico en estos casos (Archana R. & Namasivayam A., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Universidad de La Habana. Edit. Científico-Técnica. (1995).
- Aguiyi J.; Obi C.; Gang S. and Igweh A.: Hypoglycaemic activity of *Ocimum gratissimum* in rats. *Fitoterapia*. 71 (4): 444-6 (2000).
- Akhtar M. and Munir M.: Evaluation of the gastric antilucerogenic effects of *Solanum nigrum*, *Brassica oleracea* and *Ocimum basilicum* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 27 (1-2): 163-176 (1989).
- Akhtar M.; Akhtar A. and Khan A.: Antilucerogenic effects of *Ocimum basilicum* extracts, volatile oils and flavonoid glycosides in albino rats. *Int. J. Pharmacogn.* 30 (2): 97-104 (1992).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amorin J.: *Guía Taxonómica de Plantas con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre (1981).
- Archana R. and Namasivayam A.: Effect of *Ocimum sanctum* on noise induced changes in neutrophil functions. *J. Ethnopharmacol.* 73 (1-2): 81-5 (2000).
- Arora R. and Pandey G.: Application of essential oils and their isolates as preservative of *Citrus reticulata* white. *Biol. Mem.* 9 (1): 98-104 (1984).
- Arruda Camargo M.: *Plantas Medicinales e de Rituais Afro-Brasileiros. II. Estudo Etnofarmacobotánico*. Icone Edit. (1998).
- Asha M.; Prashanth D.; Murali B.; Padmaja R. and Amit A.: Anthelmintic activity of essential oil of *Ocimum sanctum* and eugenol. *Fitoterapia*. 72 (6): 669-70 (2001).
- Atal C.; Sharma M.; Kaul A. and Khajuria A.: Immunomodulating agents of plant origin. Part I. Preliminary Screening. *J. Ethnopharmacol.* 18 (2): 133-141. (1986).
- Balamal R.; Thiruvengadam K.; Kameswaran L.; Janki V. and Thambiah A.: Effects of *Ocimum basilicum* in acne vulgaris: a controlled study. International Workshop on Pharmacological and Biochemical Approaches to Medicinal Plants. Abstract. Madurai. 12-15 october (1982).
- Batllori Fábrega L.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: La albahaca. *Rev. Farmacia Profesional*. 8 (5): 21 - 22 (1995).
- Batta S.: The antifertility effect of *Ocimum sanctum* and *Hibiscus rosa-sinensis*. *Indian J. Med. Res.* 59: 23-30 (1970).
- Bérdy J.; Aszalo A.; Bostian M.; McNitt K.: *CRC Handbook of Antibiotic Compounds*. Boca Raton. CRC Press. (1982).
- Blanco M.; Carvalho Freitas M.; Feniman De Stefano G.; Freire C.; Ricardo V.; Sena L. and Costa M.: Neuropharmacological evaluation of species used as central nervous system depressant in brazilian traditional medicine. 50 th. Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters B-168. Barcelona, Spain. 8-12 Setember. (2002).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Bross B.: *Sustancias Aromáticas: Su Empleo en Cosmética Natural*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1994).
- Buch J.; Dikshit R. and Mansori S.: Effect of certain volatile oils on ejaculated human spermatozooids. *Indian J. Med Res.* 87 (4): 361-3. (1988).
- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45 (1987).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S. and Torres M.: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20: 223-37 (1987).
- Cáceres A.; Cano O.; Samayoa B. and Aguilar L.: Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. I. Screening of 84 plants against enterobacteria. *J. Ethnopharmacol.* 30: 55-73 (1990).
- Chavan S.; Shah N. and Nikam S.: Individual and synergistic activity of some essential oils as mosquito larvicidal agents. *Bull. Haff Kine Inst.* 11 (1): 18-21 (1983).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions Ltd. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Courrèges M. and Benencia F.: In vitro antiphagocytic effect of basil oil on mouse macrophages. *Fitoterapia*. 73 (5): 369-74 (2002).
- Crespo S.; Guel E.; Menéndez R. y González R.: Estudio del mecanismo de acción hipoglucemiante de la albahaca morada. *Revista Cubana de Farmacología*. 22: 86 - 91 (1988).
- Deas M.: Estudio del mecanismo de acción hipoglucemiante de la albahaca morada. I. *Invest. Bioméd.* 6: 1 (1987).
- De Medeiros K.; De Farias C.; Fajane L.; Do Nascimento M.; Saraiva W.; Moura N. e Melo M.: Estudio farmacobotánico de *Ocimum gratissimum* (Lamiaceae). Abstract P-383. 52º Congreso Nacional de Botánica. João Pessoa, Paraíba. Brasil. (2001).
- De Vincenzi M.; Silano M.; Maialetti F. and Scazzocchio B.: Constituents of aromatic plants. II. Estragole. *Fitoterapia*. 71 (6): 725-9 (2000).
- Di Stasi L.; Costa M.; Mendaçoli S.; Kirtzawa M.; Gomes C. and Trolin G.: Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the State of São Paulo. *J. Ethnopharmacol.* 24: 205-11 (1988).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimaraes E. and Santos C.: Medicinal Plants Popularly used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia*. 65 (6): 529-40 (1994).
- Dube S.; Upadhyay P. and Tripathi S.: Antifungal, physicochemical and insect repelling activity of the essential oil of *Ocimum basilicum*. *Can. J. Botany*. 67 (7): 2085-7 (1989).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton, Florida, USA. CRC Press, pp. 667. (1984).
- Duke J.; Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton. CRC Press. Pp. 389. (1986).
- Gancevici G. and Popescu C.: Natural inhibitors of complement. III. *Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol.* 46 (4): 321-31 (1987).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Geeta Vasudevan D., Kedlaya R, Deepa S, Ballal M.: Activity of *Ocimum sanctum* (the traditional Indian medicinal plant) against the enteric pathogens. *Indian J Med Sci* 55 (8):434-8, 472 (2001).
- Germosén Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Edición Tramil n° 7. Santo Domingo. (1996).
- Goldhwani S.; Goldhwani L. and Vyas D.: *Ocimum sanctum*: an experimental study evaluating its anti-inflammatory analgesic and antipyretic activity in animals. *J. Ethnopharmacol.* 21 (2): 153-63 (1987).
- González R.; Crespo S. y Deas M.: Estudio del mecanismo de acción hipoglucemiante de la albahaca morada. *Revista Cubana de Farmacología*. 22: 92 - 100 (1988).
- Goretti de V. Silva M.; Matos F.; Machado M.; Silva F. e Mota A.: Variação na composição durante o dia, do óleo essencial de cinco espécies de *Ocimum* obtidos usando microondas. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotânica. Abstract P-56. Comodoro Rivadavia, Chubut. 8-11 de abril de 2001. Argentina. (2001).
- Handa S. and Chawla A.: Hypoglycaemic plants. *Fitoterapia*. 60 (3): 195-221 (1989).
- Harsha V.; Hebbar S.; Hedge G. and Shripathi V.: Ethnomedical knowledge of plants used by Kunabi Tribe of Karnataka in India. *Fitoterapia*. 73 (4): 281-7 (2002).
- Herrmann-Wolf B.; Weis N.; Weigand H. and Knobloch K.: *Ocimum sanctum* L. and *Ocimum citrodorum* Vis. Increase in production, content and antimicrobial action of essential oil. *Acta Agronom.* Tº 34, Suppl. (1985).
- Hussain R. et al.: Sweetening agents of plant origin: Phenylpropanoid constituents of seven sweet-tasting plants *Economic Botany*. 44 (2): 174-182 (1990).
- Iwalokun B.; Gbenle G., Adewole T., Akinsinde K.: Shigelocidal properties of three Nigerian medicinal plants: *Ocimum gratissimum*, *Terminalia avicennoides* and *Momordica balsamina*. *J Health Popul Nutr* 19(4):331-5 (2001).
- Jain M. and Jain S. *Planta Med.* 22: 66 (172) y 24: 286 (1973).
- Javanmardi J., Khalighi A., Kashi A., Bais H., Vivanco J.: Chemical characterization of basil (*Ocimum basilicum* L.) found in local accessions and used in traditional medicines in Iran. *J Agric Food Chem* 50 (21):5878-83 (2002).
- Kar A.; Choudhary B. and Bandyopadhyaya N.: Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetics rats. *J. Ethnopharmacol.* 84 (1): 105-8 (2003).
- Keita S., Vincent C., Schmit J., Arnason J., Belanger A.: Efficacy of essential oil of *Ocimum basilicum* L. and *O. gratissimum* L. applied as an insecticidal fumigant and powder to control *Callosobruchus maculatus* (Fab.). *J. Stored Prod Res* 37 (4):339-349 (2001).
- Kishore Dubey N.; Tiwari T.; Mandin D.; Andriamboavonjy H. and Chaumont J.: Antifungal properties of *Ocimum gratissimum* essential oil (ethyl cinnamate chemotype). *Fitoterapia*. 71 (5): 567-9 (2000).
- Lagarto Parra A.; Tillán Capó J.; Vega Montalvo R.; Cabrera González Y.: Toxicidad aguda oral de extractos hidroalco-
- hólicos de plantas medicinales. *Rev. Cubana Plant. Med.* 1 (4): 26-8 (1999).
- Lam L. and Zheng B.: Effects of essential oils on glutathione-S-transferase activity in mice. *J. Agric. Food Chem.* 39 (4): 660-602 (1991).
- Lee K., Shibamoto T.: Determination of antioxidant potential of volatile extracts isolated from various herbs and spices. *J Agric Food Chem* 50(17):4947-52 (2002).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Ed. John Wiley & Sons (Ed), USA. (1996).
- Luthy N. and Martínez O.: A possible oral hypoglycemic factor in *Ocimum sanctum*. *Ohio J. Scie.* 64: 223-4 (1964).
- Madeira S.; Matos F.; Leal Cardoso J. and Criddle D.: Relaxant effects of the essential oil of *Ocimum gratissimum* on isolated ileum of the guinea pig. *J. Ethnopharmacol.* 81 (1): 1-4 (2002).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May. Pp. 7. USA. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. Florida. (1997).
- Mediratta P., Sharma K., Singh S.: Evaluation of immunomodulatory potential of *Ocimum sanctum* seed oil and its possible mechanism of action. *J Ethnopharmacol* 80(1):15-20 (2002).
- Mukherjee T.: Antimalarial herbal drugs. A review. *Fitoterapia*. 62 (3): 197-204 (1991).
- Ngassoum M.; Essia Ngang J.; Tatsadjieu L.; Jirovetz L.; Buchbauer G. and Adjoudji O.: Antimicrobial study of essential oils of *Ocimum gratissimum* leaves and *Zanthoxylum xanthoxyloides* fruits from Cameroon. *Fitoterapia*. 74 (3): 284-7 (2003).
- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: Antibacterial, antifungal and antihelmintic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*. 62 (3): 221-8 (1991).
- Ojewole J.; Adek A. and Odebiyi O.: Pharmacological studies on a Nigerian herbal preparation I. *Int. J. Crude Drugs Res.* 20: 71-85 (1982).
- Orafidiya L., Oyedele A., Shittu A., Elujoba A.: The formulation of an effective topical antibacterial product containing *Ocimum gratissimum* leaf essential oil. *Int J Pharm* 224 (1-2):177-83 (2001).
- Pellecuer J.: Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. *Natura Medica-trix*. 37/8: 36-40 (1995).
- Prasad G.; Kumar A.; Singh A.; Bhattacharya A.; Singh K. and Sharma V.: Antimicrobial activity of essential oils of some *Ocimum* species and clove oil. *Fitoterapia*. 57: 429-32 (1986).
- Queiroz I. and Reis S.: Antispasmodic and analgesic effects of some medicinal plants. Simposio Brasil-China de Química e Farmacologia de Produtos Naturais. Abstract P-180. (1989).
- Reiter M. and Brandt W.: Relaxant effects of terpenoid on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pigs. *Arzneim Forsch.* 35 (1): 408-414 (1985).
- Sangster S. et al.: The metabolic disposition of methoxy-14C-labelled trans-anethole, estragole and propylanisole in human volunteers. *Xenobiotica*. 17 (10): 1223-32 (1987).

- Sankaran J.: Tefroli in the management of viral hepatitis. *Antiseptic*. 77: 643 (1980).
- Seth S.: Antiespermatogenic effect of *Ocimum sanctum*. *Indian Journal. Exper. Biol.* 19: 132-3 (1981).
- Sharma M., Kishore K., Gupta S., Joshi S., Arya D.: Cardioprotective potential of *Ocimum sanctum* in isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 225(1-):75-83 (2001).
- Shetty S.; Prakash H. and Shetty H.: Efficacy of certain plant extracts against seed-borne infection of *T. padwickii* in paddy (*Oryza sativa*). *Can. J. Botan.* 67 (7): 1956-8 (1989).
- Siddiqui M. and Husain W.: Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia*. 62 (4): 325-9 (1991).
- Sierra Blazquez Pet al.: Monografía: Albahaca. En: 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed.). CYTED. Unesco. Colombia. (1995).
- Skalta M.; Couladi M.; Philianos S. and Singh M.: Phytochemical study of leaves of *Ocimum sanctum*. *Fitoterapia*. 58 (4): 286. (1987).
- Stuart M.: Enciclopedia de Hierbas y Herboristería. Edit. Omega S. A. Barcelona (1981).
- Sukari M.; Rahmani M.; Lee G. and Takahashi S.: Constituents of stem bark of *Ocimum sanctum*. *Fitoterapia*. 66 (6): 552-3. (1995).
- Vats V., Grover J., Rathi S.: Evaluation of anti-hyperglycemic and hypoglycemic effect of *Trigonella foenum-graecum* Linn, *Ocimum sanctum* Linn and *Pterocarpus marsipium* Linn in normal and alloxanized diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 79 (1):95-100 (2002).
- Vitorro C.; Molina A.; Villa W. et al.: Ensayos preliminares de *Ocimum basilicum*, *Coriandrum sativum* y *Satureja hortensis* en Jujuy. WOCMAP II°. Abstract P-008. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Vizoso Parra A.; Ramos Ruiz A.; García López A.; Piloto Ferrer J.; Hernández Díaz L.; Guerra Ordóñez M. et al.: Validación toxicogénica de plantas medicinales empleadas en Cuba. X° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-123. Comodoro Rivadavia, Chubut. 8-11 de abril (2001).
- Wagner H.; Norr H. and Winterhoff H.: Drugs with adaptogenic effects for strengthening the powers of resistance *Zeitschrift für Phytotherapie*. 13: 42-54 (1992).
- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A. and Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytother. Res.* 7: 185-9 (1993).
- Zakaria M. and Mohd M.: Traditional Malay Medicinal Plants. Penerbit Fajar Bakti. Malaysia. (1994).

ALCACHOFA



NOMBRE CIENTÍFICO

Cynara scolymus L.

NOMBRE

Español: alcachofa, alcaucil, alcachofera.

Portugués: alcachofra.

Inglés: artichoke, globe artichoke.

Otros: carciofo (Italiano), artichaut (Francés), Artischocke (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteráceas), caracterizada por presentar entre 1 y 1,75 metros de alto; tallo erguido poco ramificado; hojas grandes verde grisáceas, pinnatilobadas; capítulo floral grande, compuesto por un receptáculo carnoso y numerosas flores de color azul violáceo o púrpuras, implantadas sobre cálices provistos de brácteas, que hacen su aparición a partir del segundo año de vegetación. El fruto es un aquenio que presenta un largo vilano sedoso, con semillas negras en su interior.

HÁBITAT

De aspecto externo parecido a los cardos, la *Cynara scolymus* es originaria del norte de África y región mediterránea, siendo su actual área de distribución regiones de clima templado y subtropical, con suelos ricos en humus y bien abo-

nados. En algunas regiones se encuentra silvestre aunque mayormente se haya cultivada como legumbre, sobretodo en Europa.

PARTE UTILIZADA

La droga está conformada por las hojas secas (preferentemente las del primer año). En menor medida se emplea la raíz. Las hojas se recolectan antes de la floración, prefiriéndose las frescas para hacer infusiones y las secas para la elaboración de tinturas. En ese sentido, por expresión de las hojas frescas se obtiene un líquido que al desecarse permite preparar el extracto seco. Los capítulos carnosos o receptáculos florales inmaduros son los que se emplean como alimento, haciendo su aparición en el segundo año de evolución.

HISTORIA

La alcachofa es una especie doméstica cultivable, que presuntamente podría provenir de las especies salvajes *Cynara cardunculus* y *Cynara horrida*, propias de la flora mediterránea europea. Su nombre popular proviene de la denominación árabe *al kbarsuf*, mientras que el nombre genérico *Cynara*, procede del término latino *canina*, en referencia a la similitud de las espinas del involucre con los dientes de un perro. El autor griego Columella (siglo I. d.C) refiere que *Cynara* en realidad provendría de una degeneración del latín, *a cinere*, que significa «a cenar». Por último, *scolymus* deriva del griego y significa «cardo» o «espinas» en alusión a la forma que presenta el capítulo floral. Dioscórides preconizaba el uso de la raíz en forma de emplastro sobre las axilas, para evitar la transpiración y el mal olor. Antiguamente fue muy cultivada en los jardines y palacios griegos.

En la época del Renacimiento se popularizó su cultivo, en especial gracias a la maestría de los horticultores italianos. Las primeras descripciones acerca de sus propiedades medicinales surgen a partir de Nilzaud en 1578 y de Bauderon en 1672. A principios del siglo XVIII diferentes autores, entre los que sobresalen Lemery, Alexandre y Lange-Murray, preconizaron el uso de la alcachofa en casos de ictericia e hidropesía. Fue en ese siglo que la alcachofa ingresó a América. La *cinarina* es una sustancia cristalizable que fue aislada por primera vez por el investigador francés C. Chabrol en 1931. En 1933 fueron reportados en Francia los primeros trabajos que evidenciaron el efecto hipocolesterolemizante de la alcachofa en humanos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

De las hojas de alcachofa.

Principios amargos: cinarina (0,5%), presente en las hojas, tallos y raíz (no en los capítulos carnosos o alcachofas que se emplean como alimento). Se trata de un diéster proveniente de los ácidos cafeico y quínico (ácido 1,3-O-dicafeoilquínico). Otros principios amargos son las lactonas sesquiterpénicas cinaropicrina, cinaratriol, cinarólido, cinarascolósidos A, B y C, isoamberboina, aguerina B y grosheimina.

Ácidos fenólicos (> 2%): ácidos cafeico, clorogénico, neoclorogénico, 1,4 y 1,5-orto-dicafeoilquínico y criptoclorogénico. Se forman principalmente a partir de la degradación de la cinarina.

Ácidos-alcoholes alifáticos: ácidos cítrico, glicérico, fumárico, glicólico, hidroximetilacrílico, láctico, málico (0,8%) y succínico (0,32%).

Otros: flavonoides (cinarósidos, cinaratriósidos, escolimósidos, apigenina-7-rutinósido, narirutina); antocianósidos, enzimas (catalasas, oxidasas, peroxidasas, cinarasa, ascorbinasa, proteasas), inulina (en los tubérculos y tallos), cianidol (pigmento localizado en hojas y frutos), sales minerales (potásicas y magnésicas), taninos, mucílagos, glicósidos A y B, sapogenina esteróidica (cinarogenina), aceite esencial (muuroleno, β -selineno, α -humuleno, humuleno, etc), fitosteroles (taraxasterol y β -taraxasterol), pectina, etc.

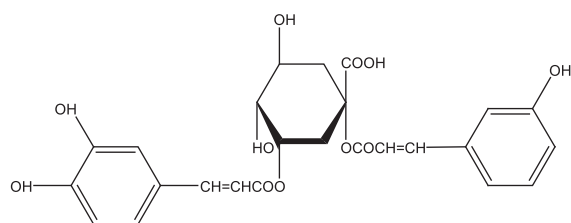
Composición Alimentaria por 100 g de la flor: calorías 29, proteínas 2,7 g, grasas totales 0,2g, hidratos de carbono 5,9 g, fibra 2,2 g, agua 90,2 g, ceniza 1 g, sodio 47 mg, potasio 350 mg, fósforo 58 mg, calcio 44 mg, hierro 0,8 mg, provitamina A 19 μ g, vit E 0,2 mg, tiamina 0,06 mg, riboflavina 0,07 mg, niacina 0,8 mg, vitamina C 5 mg (Duke J. & Atchley A., 1986)

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

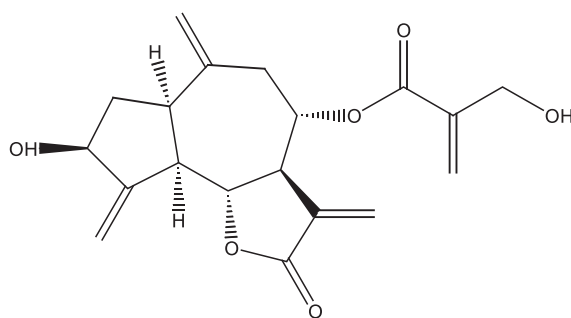
La alcachofa presenta propiedades coleréticas, hepatoprotectoras, diuréticas, antioxidativas e hipolipemiantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Eupéptica - Hepatovesicular

Su principal principio aromático amargo, *cinarina*, le confiere propiedades coleréticas, colagogas, hepatoprotectoras e



cinarina



cinaropicrina

hipocolesterolemiantes, sinergizado por los alcoholes ortodifenólicos y flavonoides (Budavari S., 1989; Schilcher H & Heil B., 1992; Kirchoff R. et al., 1994). Otro principio amargo, la *cinaropicrina* ejerce una acción aperitiva y eupéptica. Respecto a la acción colerética, la misma es patrimonio de las hojas y la raíz, no así de las brácteas o el receptáculo de la flor (el corazón de la alcachofa) cuya acción es muy leve. Para algunos autores los compuestos más activos serían los ácidos fenólicos *clorogénico* y *neoclorogénico* y en menor medida la *cinarina*. (Lietti A., 1977; Kupke D. et al., 1991). Sin embargo, la administración de *ácido clorogénico* en forma aislada en ratas no reveló efectos hepatoprotectores o coleréticos, lo cual hace pensar en una sinergia de actividad entre varios ácidos dicafeoilquínicos (Speroni E. et al., 2003). El índice de amargor de la planta es relativamente bajo (800-2000) por lo que se recomienda en pediatría para incrementar el apetito en los niños (Schilcher H., 1997). Los primeros trabajos realizados con esta planta evidenciaron una cuadruplicación del débito biliar por medio de inyecciones intravenosas de extractos de hojas y raíz de alcachofa en animales de experimentación. Quedó demostrado desde hace mucho tiempo que este aumento de la secreción biliar se debe a una mayor producción más que a un estímulo en su evacuación (Chabrol C. et al., 1931; De Seze S., 1934; Panizzi L. & Scarpati M., 1954; Sáenz Rodríguez T. et al., 2003).

Durante la revisión de varios ensayos clínicos a doble ciego, que abarcaron más de 600 pacientes con dispepsia, meteorismo y náuseas como síntomas capitales, la administración de extractos de hojas de alcachofa (hasta 1500 mg/día) a lo largo de 4-6 semanas de tratamiento evidenciaron mejorías estadísticamente significativas. Tanto flavonoides como *ácidos cafeoilquínicos* serían los responsables de dichos efectos (Kraft K., 1997; Wegener T. & Fintelmann V., 1999). En un estudio simple realizado en 62 pacientes con sensación de distensión abdominal y meteorismo, la administración de un extracto acuoso conteniendo alcachofa y ruibarbo demostró beneficios clínicamente significativos en el 88% de los casos (Piñeros Corpas J. et al., 1988).

Un estudio randomizado doble ciego, dio cuenta que extractos de alcachofa administrados a pacientes con dispepsias hepatovesiculares, en cápsulas de 320 mg, lograban un incremento significativo de la secreción biliar. Este resultado fue constatado a los 30 minutos de haberse administrado la medicación a través de mediciones intraduodenales. La tasa de incremento fue en promedio del 127,3% a los 30 minutos, 151,5% a los 60 minutos y del 94,3% a los 90 minutos (Kirchhoff R. et al., 1994).

Actividad Diurética

En la década del '30 fueron realizados en Francia las primeras experiencias hospitalarias administrando extractos de alcachofa por vía parenteral, en pacientes anúricos. Hacia el 4° día de tratamiento se pudo observar un 100% de incremento en la eliminación de orina, sin producir cambios en la composición de la misma. Asimismo, dichos extractos administrados a pacientes con concentraciones de urea elevada, mejoran notablemente sus síntomas (Brel M., 1929; Tixier L., 1935; Tixier L., 1939).

La acción conjunta de las sales de potasio, flavonoides, compuestos ácidos e inulina, le confieren actividad diurética a esta planta. Este efecto, sin embargo, es muy poco significativo cuando se administran dichos componentes en forma separada (Rombi M. & Lecomte A., 1992). Tanto en administración oral como parenteral, los extractos de hojas y raíces de alcachofa, presentan una acción diurética azotúrica significativa a partir del segundo día de tratamiento,

alcanzando el máximo hacia el cuarto día. Este incremento puede alcanzar al 100% de la producción normal, en especial en casos de pacientes con edema, sin que la composición de la orina emitida sufra variaciones (Alonso J., 1998). Paradójicamente en estos casos, ocurre una momentánea elevación de la urea en sangre tras la administración de los extractos de alcachofa, a la vez que la eliminación de urea por orina se eleva. Los estudios histológicos revelaron que este aumento de la uremia representa, por un lado, una verdadera descarga tisular por aumento en la producción de urea hepática, y por otra parte, una posterior estimulación directa sobre el epitelio renal favoreciendo su eliminación. Finalmente, y mientras dure el tratamiento, las tasas de eliminación renal continúan elevadas mientras que las plasmáticas se normalizan.

Actividad Hipolipemiante - Antiarteriosclerótica

A nivel lipídico, los extractos de alcachofa cumplirían un papel bloqueador de la síntesis endógena de colesterol, al tiempo que aumentan su excreción vesicular por transformación en ácidos biliares (Montini M. et al., 1975; Wojcicki J. et al., 1981; Gebhardt R., 1998). En cultivos de hepatocitos de ratas, los compuestos *cinarósido* y *luteolina* demostraron una significativa actividad inhibitoria sobre la síntesis de colesterol (Gebhardt R., 1998). La promocionada actividad antiarteriosclerótica de la que goza la alcachofa es debida a su efecto preventivo sobre la oxidación del colesterol LDL, contribuyendo por medio de este efecto antioxidante, a disminuir los residuos lipídicos depositados en arterias (Fintelmann V., 1996; Gebhardt R. 1997). Al respecto, tanto el extracto acuoso como el extracto etanólico de hojas de alcachofa evidenciaron efectos antioxidantes en cultivos de células endoteliales y monocitos de ratas, al frenar la acción oxidativa de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa y la oxidación de LDL-colesterol (Zapolska Downar D. et al., 2002).

Recientes estudios en ratas evidenciaron una actividad antihiperlipémica debida a la fracción sesquiterpénica del extracto metanólico de las hojas. Los grupos oxigenados funcionales en posición 3 y 8 de dichas sustancias sumado al exometileno del anillo alfa-metileno-gamma-butirolactona serían esenciales para sostener la actividad antihiperlipémica (Shimoda H. et al., 2003).

Estudios llevados a cabo en la Facultad de Medicina de Graz (Austria), evidenciaron resultados clínicamente satisfactorios al cabo de tres meses de tratamiento en pacientes tanto con cifras de colesterol elevadas (debido a diferentes tipos de hipercolesterolemias) como de triglicéridos. Al igual que lo observado con la urea, inicialmente se observó una elevación momentánea del colesterol por activación hepática (descarga tisular) para luego comenzar un descenso paulatino y sostenido (Pristautz H., 1975).

De acuerdo con experiencias realizadas en 553 humanos, la administración diaria entre 60 y 1500 mg de *cinarina*, a lo largo de tres meses de tratamiento, contribuye a reducir las tasas plasmáticas de colesterol (y triglicéridos) (en el orden del 11,5% y 12,5%, respectivamente (Fintelmann V. & Petrowicz O., 1998). Sin embargo, existen trabajos en donde se pone en duda la efectividad de la *cinarina* en casos de hiperlipidemias familiares tipo IIa y IIb (Heckers H. et al., 1977). Una revisión de varios trabajos que involucran hierbas hipocolesterolemiantes ha destacado la actividad en ese sentido de los extractos de alcachofa, aunque los autores sostienen que se debe mejorar la metodología de los ensayos, al haber pocos estudios randomizados a doble ciego (Thompson Coon J. & Ernst E., 2003)

Actividad Detoxicante - Hepatoprotectora

La activación hepática observada en la regulación de la producción de colesterol y urea, sumada a la actividad antioxidante de los compuestos polifenólicos, serían los ejes en los que se basa la acción hepatoprotectora de la alcachofa (Leclerc H., 1954; Bezanger-Beauquesne L., 1980; Delaveu P., 1985; Wang M. et al., 2003).

En pruebas *in vivo* sobre ratas a las que se les indujo toxicidad hepática inducida por etanol, arsenobenzol o cacodilato de sodio, se pudo observar que los extractos de alcachofa ejercen un efecto hepatoprotector actuando sobre enzimas de detoxificación hepática como la NAD (nicotinamida adenina dinucleótido) tanto en sus formas oxidadas como reducidas (Maros T. et al., 1966; Mortier F. et al., 1976).

Respecto a este efecto hepatoprotector, los extractos elaborados a partir de las hojas resultaron los más activos, debido a la presencia de compuestos polifenólicos (Adzet T. et al., 1987). Estudios efectuados sobre cultivos de hepatocitos evidenciaron un efecto protector de extractos solubles en agua de las hojas de alcachofa, al reducir la pérdida de glutatión, un reconocido agente antioxidante celular (Gebhardt R., 1997). Asimismo, dichos extractos demostraron poseer un efecto anticolestásico sobre las deformaciones producidas por taurolitocolato en membranas canaliculares de cultivos de hepatocitos de ratas (Gebhardt R., 2002).

Aspectos Nutricionales

El alto contenido en hierro de la alcachofa la hace especialmente indicado en pacientes asténicos y anémicos. En razón que la alcachofa es un vegetal con bajo contenido calórico, rico en fibra dietética, bajo tenor graso y un contenido hidrocarbonado en su mayoría conformado por *inulina*, lo hace indicado especialmente en dietas para enfermos diabéticos, constipación y obesidad (Valnet J., 1982). Debe recordarse que la *inulina* es un polisacárido que al ser desdoblado, no genera glucosa, siendo así asimilable por el paciente diabético (Berdonces J., 1989; Kuklinski C., 2000). La actividad antirradicalar de los compuestos fenólicos presentes en extractos de hojas de alcachofa han promovido su empleo como fuente antioxidante para la industria alimenticia (Llorach R. et al., 2002).

Otros

Teniendo en cuenta que muchas afecciones de piel tienen relación con alteraciones metabólicas hepáticas, los extractos de alcachofa pueden ser de utilidad sobretudo en casos de eccemas, aftas y otras afecciones dermatológicas. Por su parte, las sales de magnesio brindan un efecto laxante suave, lo que facilita la acción emuntorial digestiva. A largo plazo, puede contribuir al descenso de peso en personas obesas. Los ensayos realizados en animales con extractos de las hojas para evaluar actividad hipoglucemiante no han sido del todo concluyentes (Atal C. et al., 1982). La *cinarina* administrada a ratones en dosis de 100 mg/kg, demostró ejercer efectos protectores frente al veneno de *Bothrops jararaca* (Pereira N. et al., 1994). El principio amargo *cinaropicrina*, junto a otras lactonas sesquiterpénicas de tipo guayanolídico como la *grosheimina*, han demostrado, *in vitro*, actividad citotóxica importante frente a carcinomas de cuello uterino y nasofaringe (Peris J. et al., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las preparaciones realizadas con infusiones de hojas o raíz, así como las tinturas y polvos secos, no han arrojado docu-

mentación acerca de toxicidad tanto en animales como en el hombre. La revisión de posibles adversidades en más de 600 pacientes que tomaron extractos de alcachofa a lo largo de 4-6 semanas de tratamiento, no arrojó resultados de intolerancia al producto, siendo la tolerabilidad del 95% (Kraft K., 1997; Wegener T. & Fintelmann V., 1999). En un estudio efectuado sobre 553 pacientes, sólo 7 de ellos (1,3%) presentaron intolerancia al producto, manifestado por distensión, debilidad y sensación de hambre (Fintelmann V., 1996).

Cuando se ingiera el fruto, el mismo se debe comer ligeramente cocido y de inmediato luego de preparado. El hecho de dejarlo estacionado largo tiempo puede generar modificaciones enzimáticas que acarrearán disturbios digestivos (Alonso J., 1998). Se han documentado algunos casos de dermatitis de contacto y rinitis ocupacional lo cual suele ser común en la familia de las Compuestas (Quirce S. et al., 1996; Miralles J. et al., 2003). En este sentido las lactonas sesquiterpénicas, en especial la *cinaropícrina*, serían las moléculas responsables. La administración a humanos de 320 mg/diarios de extracto de alcachofa en cápsulas, no arrojó efectos tóxicos ni indeseables a lo largo de varios meses de tratamiento (Kirchhoff R. et al., 1994). La DL50 del extracto total de alcachofa administrado por vía intraperitoneal en ratas fue valorado en más de 1 g/k, mientras que para el extracto purificado fue de 265 mg/k (Lietti A., 1977).

CONTRAINDICACIONES

Debido a que los principios amargos pueden pasar a la leche materna, se desaconseja su empleo durante la lactancia, ya que los mismos pueden no solo dar mal sabor a la leche, sino también cuajarla (Piñeros J. et al., 1988). Su efecto a nivel vesicular hace que no se recomiende en casos de obstrucción de vías biliares (Peris J. et al., 1995; Alonso J., 1998; Blumenthal M., 2000).

STATUS LEGAL

Las hojas de alcachofa están aprobadas como suplemento alimentario por la FDA norteamericana, para ser usadas como saborizante de bebidas alcohólicas, con una concentración máxima permitida de 0,0016% o 16 ppm (Mc Caleb R., 1993). Las hojas se encuentran registrada en las Farmacopeas de Brasil (Fasc. 3, 2001), Británica (BHP, 1996), Rumana (VIII° Ed), Italiana (Xª Ed). La Farmacopea Africana le reconoce propiedades diuréticas, hepáticas y antiarterioscleróticas (Iwu M., 1993). Sus hojas están reconocidas para uso medicinal humano por los Ministerios de Sanidad de Argentina, Bolivia, Chile, Colombia, España y Venezuela (García González M., 2000). La Comisión «E» de Alemania reconoce actividad colerética para las hojas de alcachofa. (Blumenthal M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Como tisana digestiva o diurética, se prepara la infusión a razón de 2 tazas diarias. Tisanas más concentradas se recomiendan en casos de disfunción hepato-vesicular, como hipolipemiante, hepatoprotector o detoxificante. Debido a lo amargo de estas tisanas, suele agregársele menta como corrector organoléptico. Algunas comunidades lo recomiendan como remedio eficaz para combatir la arteriosclerosis. En Perú, entre otros usos, suelen emplear la infusión de sus hojas como anti-diabética.

FORMAS GALÉNICAS

La hidrosolubilidad de sus ácidos fenólicos facilita enormemente su administración a humanos.

Infusión: Se prepara con hojas frescas caulinares (no las

brácteas comestibles), a razón de 10 g/l, dejando infundir durante 15 minutos, administrando una taza antes de cada comida principal. La dosis de 50 g/l se estila en casos de hiperlipemias o como detoxificante hepático.

Jugos frescos: Hasta 50 cc./día.

Tintura: Se prepara en base a 30 g de hojas en 100 cc de alcohol de 60°, administrándose a razón de 35 gotas después de las principales comidas.

Extracto seco (5:1): En forma de cápsulas o comprimidos: 1-2 g al día.

Extracto fluido: (1 g = 50 gotas) se prescribe a razón de 6-15 g diarios repartidos en 2-3 tomas.

Extractos estandarizados: La estandarización se realiza en base a un contenido en 2,5-15% de ácidos cafeoililquínicos. La dosis es de aproximadamente 1 g diario.

Vino medicinal: Se prepara con 20 g de hojas caulinares en un litro de vino blanco. Se macera durante 5 días agitando frecuentemente. Tomar: 1-2 vasos después de las comidas.

USOS ALIMENTARIOS

La enzima *cinarasa*, ubicada preferentemente en los pétalos, tiene la virtud de cuajar la leche aún en diluciones de 1:150.000, lo cual se utilizaba antiguamente para fabricar quesos. Los receptáculos carnosos o florales constituyen hoy día un excelente alimento, mientras que las hojas caulinares centrales, blanqueadas, se suelen hervir para ser comidas como verduras. El extracto es muy utilizado en licorería como aperitivo.

CURIOSIDADES

Los franceses fueron grandes estudiosos y predicadores del empleo de la alcachofa tanto a nivel nutricional como en forma medicinal. Un día el famoso Dr. Henri Leclerc le había recomendado a un campesino que padecía problemas hepáticos, la toma de una infusión de esta planta. Al día siguiente, volvió este campesino de muy mal humor al consultorio quejándose de cómo un médico podía recetar un veneno así a un paciente. Tal fue su enojo que amenazó con propinarle una golpiza al Dr. Leclerc si este no tomaba delante suyo la infusión que le había aconsejado. Fue así que el médico tuvo que tomar su propia prescripción simulando que era agradable. A partir de este episodio, todas las recetas de alcachofa del Dr. Leclerc eran acompañadas por una planta aromática.

BIBLIOGRAFÍA

- Adzet T.; Camarasa J. and Laguna J.: Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl4 induced hepatotoxicity in rats. *J. Natural Prod.* 50: 612-7 (1987).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amorin J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Buenos Aires. (1980).
- Atal C.; Kapur B.: Cultivation and utilization of medicinal plants. Jammu-Tawi, Reg. Res. Lab. Pp. 877 (1982).
- Berdonces J.: La alcachofa en la terapia fibrodietética. *Natura Medicatrix*. 19: 19-27. (1989).
- Bezanger-Beauquesne L. et al.: *Plantes médicinales des régions tempérées*. Pp. 394. Ed. Maloine, Paris. (1980).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (2000).
- Brel M.: La feuille d'artichaut, son emploi dans les affections du foie en particulier dans l'ictère catarrhal. *Bull. Soc. Therap.* Pp. 149-56. Juin 12 (1929).
- British Herbal Pharmacopea. Exeter. United Kingdom. British Herbal Medicine Association. (1996).
- Budavari S.: *The Merck Index*. Rahway. Merck & Co. Pp. 1606 (1989).
- Chabrol C.; Waitz M.: *Action colerétique du Cynara scolymus*. Comptes Rendus de la Societé de Biologie. Paris. Decembre 5 (1931).
- Council of Europa: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3° Edic. Strasbourg. (1981).
- Delaveu P.: *Les Concours Médical*. 24: 2371-2 (1985).
- De Seze S.: La feuille d'artichaut (*Cynara scolymus*) en thérapeutique. *Progrès Médical*. 48: 1919-24 (1934).
- Dranik L.: Quantitative analysis of cynarin in the leaves of the artichoke. *Farm. Zh.* (1965).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook*

- of proximate analysis tables of higher plants. CRC Press, pp. 389. Boca Raton, Florida (1986).
- Fintelmann V.: Klinische Bedeutung der lipidsenkenden und antioxidativen Wirkung von *Cynara scolymus*. Forschung und Klinische Anwendung. Steinkopff Verlag, Darmstadt. Pp. 145-159 (1996).
 - Fintelmann V. and Petrowicz O.: Langzeitwendung von Hepar-SL forte bei dyspeptischem Symptomenkomplex: Ergebnisse einer Beobachtungsstudie. *Natura Med.* 13: 17-26 (1998).
 - García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
 - Gebhardt R.: Antioxidant and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 144: 279-86 (1997).
 - Gebhardt R.: Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke extracts. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286: 1122-28 (1998).
 - Gebhardt R.: Prevention of Taurolithocholate-induced hepatic bile canalicular distortions by HPLC-characterized extracts of artichoke (*Cynara scolymus*) leaves. *Planta Med.* 68 (9): 776-9 (2002).
 - Heckers H.; Dittmar K.; Schmahl F. and Huth K.: Inefficiency of cynarin as therapeutic regimen in familiar type hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 26: 249-53 (1977).
 - Hinou J.; Harvala C. and Philianos S.: Polyphenolic substances of *Cynara scolymus* L. leaves. *Ann. Pharm. Fr.* 47 (2): 95-8 (1989).
 - Iwu M.: *Handbook of African Medicinal Plants*. Pp. 167-8. CRC Press. Boca Raton, USA (1994).
 - Kirchhoff R.; Beckers C.; Kirchhoff G.; Trinczek-Gärtner H.; Petrowicz O. and Reimann H.: Increase in cholerisis by means of artichoke extract. *Phytomedicine*. 1: 107-115 (1994).
 - Kraft K.: Artichoke leaf extract: recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. *Phytomedicine*. 4 (4): 369-78 (1997).
 - Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Pp. 297-8. Edit. Omega S.A. España. (2000).
 - Kupke D.; Von Sanden H.; Trinczek Gärtner H. et al.: Testing of the choleretic activity of a plant-based chologogue. *Zeitschrift Allgemeiner Medizin*. 67: 1046-58 (1991).
 - Leclerc H.: *Précis de Phytothérapie*. Edit. Masson, Paris. Pp. 143-4 (1954).
 - Lietti A.: Choleretic and cholesterol lowering properties of two artichoke extracts. *Fitoterapia*. 48: 153-8 (1977).
 - Llorach R.; Espin J.; Tomas Barberan F. and Ferreres F.: Artichoke (*Cynara scolymus* L.) by products as a potential source of health-promoting antioxidant phenolics. *J. Agric. Food. Chem.* 50 (12): 3458-64 (2002).
 - Llorente B.; Brutti C.; Gimino C. et al.: Presence of milk clotting proteinases in *Cynara scolymus*. WOCMAP II^o Mendoza, Argentina. Abstract 0-018. Noviembre 15-20 (1997).
 - Maros T.; Racz G.; Katonaj B. and Kovacs V.: Wirkungen der *Cynara scolymus* extrakte auf die regeneration der rattenleber. *Arzneimittelforsch.* 16: 127-9 (1966).
 - Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. Pp. 7. USA. (1993).
 - Meding B.: Allergic contact dermatitis from artichoke, *Cynara scolymus* L. *Contact Dermatitis*. 9 (4): 314 (1983).
 - Mentz L.; Nunes E.; de Oliveira P.; Vignoli da Silva M.; Davanço Pelegrini D.; Palazzo de Melo J.; Zuanazzi J. e Henriques A.: Estudio botánico e químico de *Cynara scolymus* L. X^o Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Chubut (Argentina) Abstract P-81. 8-11 de abril (2001).
 - Miralles J.; García Sells J.; Bartolome B. and Negro J.: Occupational rhinitis and bronchial asthma due to artichoke (*Cynara scolymus*). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 91 (1): 92-5 (2003).
 - Montes M.: Fitoterapia y Gerontoprofilaxis. *Natura Medicatrix*. 27: 27-32 (1991).
 - Montini M.; Levoni P.; Angoro A. and Pagani G.: Controlled trial of cynarin in the treatment of the hyperlipidemic syndrome. *Arzneimittelforschung*. 25: 1311-14 (1975).
 - Mortier F.; Bogaert J.; Jounay J.; Dineu F. and Delaveu P.: Action d'un extrait purifié de *Cynara scolymus* L. sur l'intoxication aiguë par l'ethanol. *Plantes médicinales et Phytothérapie*. 10 (1): 36-43 (1976).
 - Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
 - Panizzi L. and Scarpatti M.: Constitution of cynarin, the active principle of artichoke. *Gazz. Chim. Ital.* 84: 792. (1954).
 - Pereira N.; Ruppelt B.; Nascimento M.; Parente J.; Mors W.: Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as snake venom antidotes. IV. Protection against jararaca venom by isolated constituents. *Planta Med.* 60: 99-100 (1994).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOF. Col. Farmacéut. Valencia. 1a. Ed. (1995).
 - Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Barrera M.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas. Colombia. (1988).
 - Pristautz H.: Cynarin in der moderne hiperlipämiebehandlung. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 49: 705-9. (1975).
 - Puigmacia M.: Spectroscopic study of caffeoylquinic acid derivatives of *Cynara scolymus*. *Planta Med.* 52: 529 (1986).
 - Quirce S.; Tabar A.; Olaguibel J. and Cuevas M.: Occupational contact urticaria syndrome caused by globe artichoke (*Cynara scolymus* L.). *J. Allergy Clin. Immunol.* 97 (2): 710-1 (1996).
 - Rombi M. and Lecomte M.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
 - Sáenz Rodríguez T.; García Giménez D. and de la Puerta Vázquez R.: Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine*. 9(8): 687-93 (2002).
 - Schlicher H. and Heil B.: Artichokenextrakt: eine aktuelle standortbestimmung. *Zeitsch Naturheilkunde Therap.* 6: 410-7. (1992).
 - Shimoda H.; Ninomiya K.; Nishida N.; Yoshino T.; Morikawa T.; Matsuda H. and Yoshikawa M.: Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): structure requirement and mode of action. *Bioorg Med. Chem. Lett.* 13 (2): 223-8 (2003).
 - Speroni E.; Cervellati R.; Govoni P.; Guizzardi S.; Renzulli C. and Guerra M.: Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *J. Ethnopharmacol.* 86 (2-3): 203-11 (2003).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herbolaria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
 - Thompson Coon J. and Ernst E.: Herbs for serum cholesterol reduction: a systemic view. *J. Fam. Pract.* 52 (6): 468-78 (2003).
 - Tixier L.: L'emploi du Cynara en médecine infantile. *Rev. Méd. Française*. Mai. Pp. 401-7 (1935).
 - Tixier L.: Les actions physiologiques et thérapeutiques de *Cynara scolymus*. La Presse Médicale Samedi, France 44: 880-3 (1939).
 - Valnet J.: *Traitement des maladies par les légumes, les fruits et les céréales*. Maloine, Paris. Pp. 172-4 (1982).
 - Wang M.; Simon J.; Avilés I.; He K.; Zheng Q. and Tadmor Y.: Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus* L.). *J. Agric. Food Chem.* 51 (3): 601-3 (2003).
 - Wegener T. and Fintelmann V.: Pharmacological properties and therapeutic profile of artichoke. *Wien. Med. Wochenschr.* 149 (8-10): 241-7 (1999).
 - Wojcicki J.; Samochowiec L. and Kosmider K.: Influence of an extract from artichoke on the level of lipids in serum of aged men. *Herba Pol.* 27: 265-8 (1981).
 - Zapolska Downar D.; Zapolski Downar A.; Naruszewicz M.; Siennicka A.; Krasnodebska B. and Kolodziej B.: Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus* L.) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. *Life Sci.* 71 (24): 2897-08 (2002).

ALCANFORERO



NOMBRE CIENTÍFICO

Cinnamomum camphora (L.) J. Presl.
Sinonimias: Se citan 13 sinonimias.

NOMBRES POPULARES

Español: árbol del alcanfor, alcanforero
Portugués: alcanforeira, canforeira, cânfora.

Inglés: camphor tree.

Otros: cinnamomo, laurocanfora (Italiano), Kampferbaum (Alemán), camphrier laurier camphre (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol siempreverde perteneciente a la familia de las Lauráceas, de copa densa, que en promedio alcanza unos 15 metros de alto, aunque existen ejemplares que pueden elevarse hasta los 40 metros, y un ancho cercano a los 3 metros. La corteza es lisa, color pardo grisáceo y hojas aromáticas (al restregarlas), gruesas, ovolanceoladas, dispuestas en forma alterna, glabras y brillantes por la haz o cara superior. Presenta flores pequeñas, hermafroditas, amarillas y dispuestas en panículas axilares las cuales hacen su aparición a principios del verano. El fruto es una baya que encierra una semilla oleosa.

HÁBITAT

El alcanforero es originario de China y Japón, siendo muy cultivado en Taiwán, este asiático, zona del Mediterráneo, Francia, África del Sur, Brasil, Jamaica, Florida y California. Se encuentra ampliamente distribuido en otras regiones del globo, sobretudo las de clima tropical y subtropical. Crece hasta una altura cercana a los 750 metros sobre el nivel del mar.

PARTES UTILIZADAS

La madera de las ramas, las cuales luego de astillarse se le extrae la esencia (alcanfor) por destilación. El alcanfor ya se encuentra en las hojas y ramas secundarias cuando el árbol aún es joven (10-20 años), pero alcanza su máxima concentración entre los 25 y 45 años en las ramas principales.

HISTORIA

El alcanforero es un árbol milenario muy venerado en Japón y China. Su denominación popular deriva del árabe *kaafir* = tiza, yeso. Fue citado por primera vez por la abadesa alemana Hildegarda, quien utilizaba su esencia como perfume en el siglo XII, dándole el nombre de «ganphora». También aparece en un libro de viajes del navegante Marco Polo en el siglo XIII y en forma más detallada en uno de los herbarios chinos del siglo XVI, denominado *Pun-tsoo-kang-muh*. Si bien hubo referencias antiguas a un alcanforero de Asia, se trataría del alcanfor de Borneo, el cual llegó a Arabia en el siglo VI.

De este árbol de Borneo surgió el nombre *borneol*, asignado así a un integrante del aceite. Cuando Japón anexó Taiwán (Formosa) en el año 1900, el gobierno de ese país tomó el monopolio del alcanforero. Desde el inicio del siglo XX hasta finalizada la 2ª Guerra Mundial, casi el 80% del alcanfor natural (cerca de 4 millones de kg anuales) era producido en Taiwán, mientras que el 20% restante se distribuía entre Japón y el sur de China. Desde la aparición del alcanfor sintético (1945), la demanda del producto natural fue mermando hasta nuestros días.

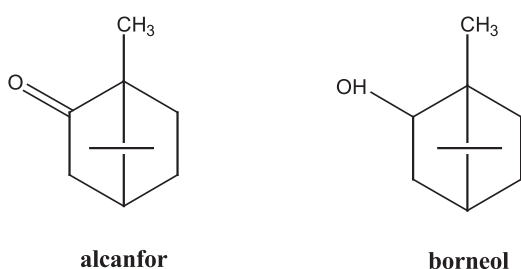
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (2-3%): Por destilación de la madera de 25-45 años de edad se obtiene el aceite blanco de alcanfor (cetona dextrógira) como principal constituyente. Esta sustancia aceitosa bruta se deja enfriar para luego poder separar por filtración el alcanfor y la esencia de alcanfor. Esta esencia contiene: cineol, sabineno, acetaldehído, alcanfor (39-45%), borneol, δ -pineno, eugenol, felandreno, heliotropina, safrol, terpineol y vainillina.

Por lo general, el alcanfor se va acumulando en la zona central del leño a medida que el árbol envejece. Se trata de una sustancia que se presenta en forma de pequeños cristales incoloros, de olor característico y sabor picante. Es poco soluble en agua (1 por 870), soluble en alcohol, cloroformo, aceites y éter. Es muy volátil y menos denso que el agua, estando dotado de un poder rotatorio dextrógiro en estado natural. Por su parte el alcanfor sintético (racémico) se obtiene a partir del pineno, componente principal del aceite de trementina, el cual no rota el plano de la luz polarizada.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Del alcanforero destacan sus propiedades rubefascentes y pectorales en aplicación externa. En la actualidad han demostrado sumo interés unas proteínas inactivadoras ribosomales presentes en las semillas, con futuro potencial en el plano de la inmunooncología. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.



Dermatología - Analgesia

El *alcanfor* es una droga que produce una hiperemia reactiva cuando es aplicado en forma de fricción sobre la superficie cutánea, generando una sensación de acalamiento local, lo cual se conoce como rubefacción. En cambio si se aplica sin frotar genera, por el contrario, una sensación de frescura. A su vez, el alcanfor por vía externa tiene una ligera acción anestésica que puede estar seguida de hipoestesia (Page C. et al., 1998; Robbers J. & Tyler V., 2000). En concentración del 0,1-3% demuestra actividad antipruriginosa por vía tópica. En cambio en concentraciones mayores (del 3 hasta 11%) es usado como contrairritante en procesos que involucran fibrosis y neuralgia asociada con problemas mioarticulares (Robbers J. et al., 1997). En aplicación tópica demostró estimular las terminaciones nerviosas de la piel, produciendo un alivio del dolor por enmascaramiento del dolor visceral más profundo, generando un ligero ardor cutáneo en el mismo lugar de la inervación (Robbers J. et al., 1997; Kuklinski C., 2000).

Vías Respiratorias

En las décadas del '20 y '30 se empleaban inyecciones de aceite alcanforado en casos de edema agudo de pulmón y tuberculosis pulmonar. (Arnaud F., 1934). En dosis bajas por vía oral, el *alcanfor* demostró poseer propiedades expectorantes y antisépticas de vías aéreas. La mayor parte del alcanfor no metabolizado se elimina por vía respiratoria, actuando como antiséptico pulmonar y generando un aliento con olor característico (Freixa de Reynoso B., 1994; Kuklinski C., 2000).

Cabe señalar que el *alcanfor* presenta actividad analéptica, estimulando especialmente el centro respiratorio bulbar, aunque no se emplea mayormente para estos fines ya que para lograr tal cometido se requieren dosis algo elevadas, lindantes con las tóxicas. El mecanismo de acción en estos casos se produce por una vía refleja que genera irritación y, en menor medida, por una acción central directa (Goodman L. & Gilman A., 1986). La aplicación externa del *alcanfor* en tórax y garganta de niños resulta eficaz como antitusivo (Robbers J., 1997).

Otros

Antiguamente se empleaba el *ácido canfórico* como antisudoral (Arnaud F., 1934). Cuando se consume el *alcanfor* en pequeñas cantidades por vía interna, genera una sensación de bienestar en el estómago, lo cual se invierte cuando se administran dosis mayores, generando dolor, náuseas y vómitos. El *paraclorofenol alcanforado* (una mezcla de *paraclorofenol* 35% y *alcanfor* 65%) posee propiedades antibacterianas las cuales son aprovechadas en odontología para el tratamiento de los conductos radiculares infectados. Incluso se introduce este alcohol alcanforado en las cavidades dentarias dolorosas para aliviar las molestias (Goodman L. & Gilman A., 1986).

Existe en el mercado de la India una formulación ayurvédica en forma de colirio (Ophthacare®), compuesta por 8 extractos de hierbas entre las cuales figura el alcanforero, la cual ha brindado resultados satisfactorios en la resolución de conjuntivitis, ojo seco, pterigium y cataratas postquirúrgicas (Biswas N. et al., 2001).

El *alcanfor* ha demostrado contrarrestar el efecto depresor de la acetilcolina en corazón aislado de ranas, restaurando la actividad contráctil miocárdica. En intestino aislado de conejos evidenció efectos antiespasmódicos. El aceite esencial demostró inhibir *in vitro* el crecimiento de *Bacillus mycoides*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Streptococcus haemolyticus*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Salmonella typhi*. En tanto la decocción de hojas del alcanforero demostró inhibir el crecimiento *in vitro* de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus pyocyaneus* (Truyên L. & Gia Chên N., 1999).

En otro orden de cosas, se han aislado dos proteínas inactivadoras ribosomales a partir de las semillas almacenadas del alcanforero, las cuales se denominan *cinamomina* y *canforina*. (Ling J. et al., 1995). La *cinamomina* ha demostrado efectos inhibitorios del crecimiento *in vitro* del hepatocarcinoma humano 7721 (IC50 = 18.8 nmol) y del melanoma humano M-21 (IC50=11.7 nmol). Incluso en melanomas injertados en piel desnuda de ratón el efecto inhibitorio fue muy remarcado. En cambio la *canforina* resultó útil sólo frente al hepatocarcinoma 7721 con una IC50=59 nmol (Ling J. & Liu W., 1996). Por su parte, la *cinamomina* ha resultado de interés agrobotánico, al evidenciar toxicidad para el mosquito *Culex pipiens pallens* y el gusano maicero *Helicoverpa armigera* (Zhou X. et al., 2000; Liu R. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

El *alcanfor* presenta una fácil absorción por piel, mucosa digestiva, pulmonar y tejido celular subcutáneo. Una vez introducido en el organismo, una fracción es oxidada originando el compuesto *canferol*, a partir del cual por metabolización hepática se forma el *ácido canfolglucorónico*, el que finalmente se elimina por orina. El *alcanfor* no metabolizado se elimina por vía respiratoria, generando un aliento con olor característico (Freixa de Reynoso B., 1994).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Altas dosis ingeridas por vía interna generan en el adulto estados nauseosos, irritación gástrica y vómitos. En los niños puede llegar a generar estados convulsivos. La intoxicación se produce con dosis entre 2 y 5 g, siendo detectada clínicamente por el olor *sui generis* detectable en la respiración, sumado a cefalea, estados confusionales, delirio, alucinaciones y, en casos más graves, convulsiones epileptiformes, depresión respiratoria y muerte por parálisis respiratoria (Freixa de Reynoso, B., 1994). Ha de tenerse en cuenta que los extractos de alcanforero contienen *safrol*, el cual si bien se encuentra en proporciones mucho menores que en la especie *Sassafras albidum*, no deja de ser un reconocido compuesto tóxico (Abel G., 1997). No obstante, las fricciones pectorales en los niños han demostrado ser inocuas (Robbers J. et al., 1997; Robbers J. & Tyler V., 2000). Los pájaros suelen ser muy sensibles a la inhalación de *alcanfor*, bastando 15-20 minutos para que mueran intoxicados (Berdoncés J., 1998) Han sido detectadas algunos casos de dermatitis de contacto (Blumenthal M., 2000).

CONTRAINDICACIONES

No aplicar por vía externa sobre heridas o quemaduras. No debe ser usado sobre la región facial de infantes o niños pequeños, en especial sobre el área nasal (Blumenthal M., 1998).

STATUS LEGAL

El *alcanfor* se encuentra registrado en la 6ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina, página 76, y en prácticamente todas las farmacopeas mundiales. Asimismo se encuentra aprobado por la FDA norteamericana (Mc Caleb R., 1993). La Comisión E de Alemania ha aprobado el empleo medicinal humano del *alcanfor* purificado obtenido de la madera del árbol, como así también al *alcanfor sintético*. Debe contener no menos de 96% y no más de 101% de 2-*bornanona* (Blumenthal M., 1998). Los

Ministerios de Sanidad de Bolivia y Colombia han aprobado para uso medicinal humano el *alcanfor sintético* y la corteza de alcanforero, respectivamente (García González M., 2000).

USOS MEDICINALES

En uso externo es recomendado por sus propiedades rube-facientes (como linimento), revulsivas (en forma de alcoholato) y como antiséptico. Forma parte de las formulaciones de linimentos y pomadas que se emplean para tratar el dolor muscular y articular. Se presenta en forma de crema en dosis de 0,1 hasta 1 g por cada 100 g. Existen además preparados rinológicos para inhalación.

USOS ETNOMEDICINALES

Por lo general el alcanfor fue utilizado como estimulante respiratorio, analéptico y cardiotónico. Por vía interna como antitflatulento, parasiticida y antigastrítico. Como inhalatorio es de preferencia por la gente la forma natural a la sintética, siendo empleado para facilitar la expectoración y para aliviar cefaleas. En Marruecos emplean la resina del alcanforero como vermífugo.

FORMAS GALÉNICAS

Uso Externo: Loción o ungüento al 1-3%, como antipruriginoso y anestésico de superficie. También se prepara farmacéuticamente el llamado *espíritu de alcanfor* (10% en alcohol) y el *paraclorofenol alcanforado* (una mezcla de *paraclorofenol* 35% y *alcanfor* 65%) para el tratamiento de los conductos radiculares infectados. También se realizan preparados balsámicos percutáneos para el tratamiento de afecciones de las vías respiratorias altas. La dosis máxima de *alcanfor* por día es de 5 g (dosis usual de 1 g/día) y la dosis máxima por vez o aplicación es de 1 g (media de 0,10-0,20 g/día).

Uso Interno: La dosis usual en adultos es de 0,60 g tres veces al día, siendo la dosis máxima por toma de 1 gramo. Para la Comisión E de Monografías, la dosis por vía interna fluctúa entre 30-300 mg/día.

OTROS USOS

El *alcanfor* también es empleado en la fabricación de plásticos, pólvora sin humo y celuloide. En la industria cosmética forma parte de varias lociones faciales, cremas de afeitar y de masajes. El olor a alcanfor también ahuyenta las polillas por lo que puede emplearse en las bolsitas para armarios.

CURIOSIDADES

La explotación del alcanforero en la actualidad se encuentra limitada a la obtención de *safrol*, *beliotropina* y *vainillina* a partir de la esencia. En cambio, el alcanfor natural fue dejado de lado por el alcanfor sintético o racémico el cual ya forma parte de casi todas las farmacopeas. Ocurre que para obtener 1 kg de alcanfor natural se requieren entre 20 y 40 kg de astillas, algo muy costoso comparado a lo económico de la síntesis química.

En Perú recomiendan llevar alcanfor en el bolsillo de algunos hombres que sufren erecciones genitales inoportunas (tuvo fama de anafrodisíaco durante mucho tiempo). En ese mismo país algunas personas lo llevan consigo como protección en épocas de epidemias.

BIBLIOGRAFÍA

- Abel G.: Saffrole: General Discussion. In: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Part III. De Smet P. (Ed.). Springer-Verlag. Pp. 105-122 (1997).
- Amorin J.: *Guía Taxonomía con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre (1980).
- Arnaud F.: *Terapéutica Farmacológica y Medicina Médica*. Edit. Salvat. España. (1934).
- Berdoncés i Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Biswas N.; Gupta S.; Das G.; Kumar N.; Mongre P.; Halder D. and Beri S.: Evaluation of Ophthalmic eye-drops, a herbal formulation in the management of various ophthalmic disorders. *Phytother. Res.* 15 (7): 618-20 (2001).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. Pp. 101. American Botanical Council. USA. (1998).
- Campodónico L. y Bandoni A.: *Farmacología. Materia Médica y Terapéutica*. López Libreros Edit. Buenos Aires. Tomo I. (1955).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Freixa de Reynoso B.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: el Alcanforero*. Rev. *Farmacia Profesional*. Setiembre

(1994).
 - García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
 - Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 7a. Edic. Edit. Panamericana. (1986).
 - Hayashi S.; Yano K. and Matsuura T.: Two phenol ethers and an aliphatic ketone of the essential oil of the Kusunoki (*Cinnamomum camphora* Sieb). *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 42 (12): 3591 (1969).
 - Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. (2000).
 - Ling J.; Liu W. and Wang T.: Simultaneous existence of two types of riboso-

me-inactivating proteins in the seeds of *Cinnamomum camphora*. Characterization of the enzymatic activities of these cytotoxic proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 1252 (1): 15-22 (1995).
 - Ling J. and Liu W.: Cytotoxicity of two new ribosome-inactivating proteins, cinnamomin and camphorin, to carcinoma cells. *Cell. Biochem. Funct.* 14 (3): 157-61 (1996).
 - Liu R.; Wei G.; Yang Q.; He W. and Liu W.: Cinnamomin, a type II ribosome-inactivating protein, is a storage protein in the seed of the camphor tree (*Cinnamomum camphora*). *Biochem. J.* 362 (3): 659-63 (2002).

- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. Pp. 7. USA. (1993).
 - Page C.; Sutter M.; Curtis D.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Harcourt Ed. España. (1998).
 - Pellecuer J.: Árboles y medicamentos. *Natura Medicatrix* 30: 20-22. (1992).
 - Rasoanaivo P. and de la Gorce P.: Essential oils of Economic value in Madagascar. *HerbalGram*. 43: 35 (1998).
 - Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiología*. Edit. Premier Brasil. (1997).
 - Robbers J. and Tyler V.: *Herbs of Choice. The therapeutic use of phytomedicinals*.

Haworth Herbal Press, USA. (2000).
 - Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4a. Edición. Edit. Omega S. A. (1980).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
 - Truyn L. and Gia Chán N.: Selected Medicinal Plants in Vietnam. Vol. 1, pp. 190-3. Science and Technology Publishing House. Hanoi, Vietnam (1999).
 - Zhou X.; Li X.; Yuan J.; Tang Z. and Liu W.: Toxicity of cinnamomin, a new type II ribosome-inactivating protein to bollworm and mosquito. *Insect. Biochem. Mol. Biol.* 30 (3): 259-64 (2000).

ALCARAVEA



NOMBRE CIENTÍFICO

Carum carvi L. Sinonimias: *C. carvi* var. *gracile* (Lindl.) H. Wolff.

NOMBRES POPULARES

Español: alcaravea, carvi, alcaravia, alcarahueya, carvía, comino de prado

Portugués: alcaravia

Inglés: caraway

Otros: cumino tedesco (Italiano), carvi (Francés), Kümmel (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta bienal perteneciente a la familia de las Apiáceas (Umbelíferas), caracterizada por presentar una altura entre 25-90 cm; hojas glabras, dispuestas en forma de una roseta plumosa, bi o tripinnadas durante el primer año; tallos vellosos, angulosos y ramificados que aparecen al segundo año y que dan lugar a flores pequeñas blanquecinas, dispuestas en umbela erguida, con 6-8 radiosirregulares, que hacen su aparición desde mediados hasta fines del verano. Fruto oblongo aromático de color pardo, con varios surcos, que inicia su maduración desde el verano hasta el otoño.

HÁBITAT

La alcaravea es originaria de Oriente medio, Asia y Europa central, siendo en la actualidad de distribución muy amplia en el resto del mundo. Crece silvestre sobre regiones montañosas, praderas y pastizales, entre los 800 y 2.000 metros de altura. Muy cultivada en Holanda, Escandinavia, Egipto, Polonia y norte de Alemania.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las semillas (mal llamadas frutos), cuya recolección se hace antes que maduren los frutos por completo, procediendo a cortar las umbelas tan pronto comiencen a oscurecerse. La droga presenta olor aromático y sabor aromático, especiado.

HISTORIA

Antiguamente los árabes denominaban a las semillas de esta planta *karawiya*, de donde provendría el nombre popular *alcaravea* y el científico, *Carum*. También se ha postulado que su nombre derivaría de Caria, una antigua región de Asia menor que se corresponde con las actuales ciudades turcas de Aydın y Mugla. Su cultivo data de los tiempos bíblicos, habiéndose incluso encontrado semillas de alcaravea en excavaciones de la época mesolítica. Fue muy empleada como digestiva y aromatizante por los pueblos antiguos. Su uso se extendió por Europa en el siglo XIII, a través de la España islamizada.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial de las semillas (3-7 %): (+)-carvona (50-60%), (+)-limoneno (20-44%), dihidrocarvona, carveol, dihidrocarveol, geraniol, α y β -pineno, felandreno, sabineno, 3-careno, metoxicumarinas (herniarina), anetofurano.

Se trata de un líquido incoloro y trasparente que se torna amarillento lentamente. Su olor es agradable y su sabor suave y aromático. Según las farmacopeas debe contener al menos un 50-60% de (+)-carvona, debiéndose disolver 1 : 7 en alcohol de 80°, generando un líquido transparente. Mediante el método de poliploidia (alcaravea tetraploide 4n) se ha logrado obtener un mayor rendimiento de aceite esencial (Villar del Fresno A., 1999).

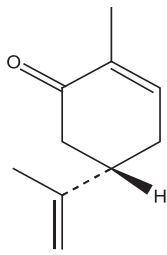
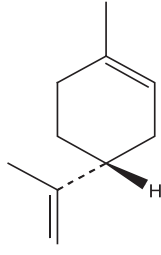
Otros: flavonoides (quercetina, isouercetina), junipediol A, L-fucitol 2-metoxietanol, lípidos (15%), proteínas (20%), hidratos de carbono (20%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La alcaravea, junto al hinojo y el anís, representan tres de las principales especies antiespasmódicas y carminativas que nos brinda la naturaleza. Recientes investigaciones dan cuenta de su potencial empleo antiulcerogénico en estómago y duodeno. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva

El beneficio que aporta la alcaravea en casos de meteorismo es comparable al del anís o el hinojo. La *carvona* es responsable del olor característico del aceite esencial, siendo utilizado como aperitivo y orexígeno. (Peris J. et al., 1995; Arteché García A. et al., 1998; Schulz V. et al., 2001). La administración

**(S)-(+)-Carvona****(R)-(+)-Limoneno**

de una combinación herbal (*Carum carvi* junto con *Rhamnus frangula* y *Citrus aurantium*) a 38 pacientes constipados debido a úlcera duodenal (19) y gastroduodenitis (19), produjo efectos laxantes suaves, con buena tolerancia en todos los casos (Matev M. et al., 1981). En ileon aislado de cobayo el aceite esencial presentó propiedades antiespasmódicas (Leung A. & Foster S., 1996). De acuerdo con un estudio doble-ciego llevado a cabo en Alemania sobre 45 pacientes, la combinación entre los aceites de *Carum carvi* (50 mg) y *Mentha x piperita* (90 mg), administrados en cápsulas con cubierta entérica 3 veces al día, han dado excelentes resultados en el abordaje de dispepsias y colon irritable, respecto a los grupos control (May B. et al., 1996).

Otro estudio posterior, a doble ciego similar evaluó la eficacia y tolerabilidad de dicha combinación herbal en 96 pacientes que sufrían de dispepsia funcional. La mitad de ellos recibió 2 cápsulas diarias del preparado herbal, frente a otro grupo similar que recibió placebo. Al cabo de 28 días de tratamiento, el grupo alcaravea/menta evidenció mejorías clínicamente significativas (67%) respecto al grupo placebo (21%), evidenciadas a través de una menor sensación de plenitud gástrica, menores flatulencias y una sensación de bienestar post-prandial (May B. et al., 2000).

La alcaravea forma parte de varias fórmulas herbales antiulcerosas gástricas, generalmente como elemento coadyuvante junto a la menta (Thompson Coon J. & Ernst E., 2002). Un preparado herbal combinado (Iberogast®) que incluye alcaravea junto con *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita*, *Iberis amara*, *Angelica archangelica*, *Glycyrrhiza glabra*, *Mentha x piperita*, *Silybum marianum* y *Chelidonium majus* demostró una importante actividad protectora gástrica en úlceras inducidas por indometacina en ratas. La dosis de 10 ml/k fue comparable a la actividad antiulcerosa evidenciada por cimetidina en dosis de 100 mg/k. El mecanismo de acción se centra en una disminución de la secreción ácida, incremento de la secreción de mucus y prostaglandina E2 y disminución de leucotrienos, sumado a la actividad antioxidante de algunos de los componentes de la fórmula (Khayyal M. et al., 2001).

Otros

El aceite de alcaravea demostró *in vitro* propiedades antibacterianas, larvicidas y fungicidas, en este último caso comparables a nistatina (Ibragimov G. & Vasilev O., 1985; Leung A. & Foster S., 1996). Por su parte los componentes del aceite esencial de *Carum carvi* y *Anethum graveolens*: *anetofurano*, *carvona* y *limoneno* demostraron efectos detoxificantes tisulares al incrementar el tenor de la enzima glutatión-S-transferasa frente a intoxicaciones producidas experimentalmente en ratones. Esta actividad detoxificante ha sido vinculada a un potencial efecto anticarcinogénico (Zheng G. et al., 1992). En tanto en el extracto metanólico de las semillas y raíz de alcaravea se aislaron poliacetilenos con probada actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* (Nakano Y. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS y/o TÓXICOS

A las dosis recomendadas no ha demostrado señales de toxicidad en humanos (Leung A. & Foster S., 1996). Su aceite esencial debe administrarse con precaución por vía oral al resultar neurotóxico (convulsivante) y abortivo, en especial debido a la presencia de la *carvona* (Pellicuer J., 1995). Se ha señalado en suero de pacientes hipersensibles la presencia de inmunoglobulinas que generan una reacción cruzada entre componentes del anís, alcaravea, coriandro e hinojo (García González J. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No administrar el aceite esencial en niños pequeños ni durante el embarazo.

STATUS LEGAL

La alcaravea se encuentra incorporada a la Farmacopea Argentina (4° Ed.), Italiana (Xª Ed.), Española (2a. Ed), etc. Su aceite esencial ha sido aprobado por la Comisión «E» de Monografías de Alemania. Figura también en el Fascículo 3 de Monografías ESCOP y en el listado GRAS de hierbas seguras para uso humano en USA, estando contemplada como suplemento dietario por la FDA (Mc Caleb R., 1993; Franchi G. & Massarelli P., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

La esencia de alcaravea ha demostrado poseer propiedades antiespasmódicas, carminativas, eupépticas, aperitivas, mucolíticas, galactogogas y larvicidas. Para aprovechar las propiedades del aceite esencial de las semillas se prepara una infusión con las mismas, recomendándose su empleo en casos de reumatismo y pleuresía. Los frutos (con las semillas) en infusión se indican como aperitivo u orexígeno (antes de las comidas) o como eupéptico y carminativo (después de las mismas). El efecto digestivo suele ser reforzado con anís, coriandro e hinojo.

En India mastican las semillas solas o acompañadas por otras de la misma familia (Umbelíferas) para facilitar la digestión y eliminar las flatulencias. En Marruecos también se emplean como diurético en caso de edemas en miembros inferiores. Durante el curso de enfermedades de las vías respiratorias se suelen hacer fricciones sobre el pecho con aceite de oliva más un 2% de aceite esencial de alcaravea.

FORMAS GALÉNICAS

Polvo: Se emplea a razón de 0,5-2 g diarios, varias veces al día.

Infusión: Una cucharadita de postre por taza o al 2%. Tomar 2 tazas diarias.

Esencia: 1-3 gotas en un terrón de azúcar, 2-3 veces al día.

Decocción: 25-75 g/l, hirviendo 30 minutos y tomando 250-500 ml diarios.

Uso Externo: A partir de la raíz fresca o en polvo, a razón de 20 g por litro, se emplea por vía externa como vasoconstrictor en casos de hemorroides sangrantes.

USOS CULINARIOS

El aceite esencial se emplea como aromatizante en la cocina y en la preparación de licores (Kümmel), aguardientes (Sch-napps) y bebidas espirituosas. Entre las bebidas se aprecian las de mayor contenido en *carvona*, debido a su mayor solubilidad en alcohol diluido. Las semillas son especialmente populares en la cocina judía y en las de Europa septentrional y oriental, aromatizando pasteles, panes (en especial el de centeno), gulash, coliflor, queso, etc. En el caso del coliflor y del pan fresco, la alcaravea evita las flatulencias que causa la digestión de los mismos. Las hojas tienen un ligero

sabor a perejil o eneldo. Se suelen agregar a las ensaladas, en tanto la raíz puede hervirse como verdura.

CURIOSIDADES

Uno de los cánones de belleza de las mujeres en los países árabes es poseer un físico robusto. De ahí que sea muy común en las mujeres marroquíes ingerir altas cantidades diarias de alcaravea para engordar.

ESPECIES RELACIONADAS

Carum copticum L. (Trachyspermum ammi L.): Se trata de una variedad asiática, conocida en India como *ajowan*. Se trata de una planta anual no resistente, con una altura variable entre 30-90 cm; tallos ramificados desde la base; hojas pinnadas finamente divididas. En verano aparecen flores pequeñas de color blanco, velludas en el haz, conformando umbelas densas de tallo largo, seguidas de frutos aromáticos y picantes de aproximadamente 2 cm de largo. Crece

preferentemente sobre suelos húmedos (Bown D., 1998). Su aceite esencial es muy rico en timol (Robbers J. et al., 1997). Se emplea el fruto como antiespasmódico, carminativo, tónico estimulante y antidiarreico. Los ensayos antimicrobianos *in vitro* han demostrado que el extracto alcohólico de los frutos presenta actividad inhibitoria frente a *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. En cambio el extracto acuoso no evidenció actividad (Perumal Samy R. et al., 1998). Asimismo, el aceite esencial demostró ser activo frente a *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli* (Behravan J. et al., 2002).

La planta es muy empleada en el arte culinario de India, Irán y Afganistán. Sus semillas sazonan platos picantes, incluyendo currys, verduras, panes y bocaditos de hojaldre. En Medicina Ayurvédica se emplea frecuentemente como descongestivo del aparato respiratorio y como digestivo general (Bown D., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. INFYB. Setiembre (1980).

- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. España. (1998).

- Behravan J.; Ramezani M. and Ebadi S.: Evaluation of the essential oils of *Thymus vulgaris*, *Zataria multiflora*, *Carum copticum* and an extract of *Ziziphora clinopodioides* for antibacterial activity. *Revista de Fitoterapia*. 2 (1): 177 (2002).

- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Grijalbo-Mondadori. (1996).

- Bross B.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega. Barcelona. (1994).

- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).

- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7a. Edición. Edit. Labor S. A. (1980).

- Ibragimov G. and Vasilev O. *Azerb. Med.* 62: 44 (1985).

- Franchi G. and Massarelli P.: *Piante Medicinali e loro Derivati in Farmacopea. Parte Seconda. Acta Phytotherapeutica*. 4 (1): 41-7 (2001).

- García González J.; Zavala B.; Fernández Meléndez S.; Barceló Muñoz J. et al.: Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 88 (5): 518-22 (2002).

- Khayyal M.; El-Ghazaly M.; Kenawy S.; Seif-el-Nasr M.; Mahran L.; Kafafi Y.: Antiulcerogenic effect of some gastrointestinal acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung*. 51 (7): 545-53 (2001).

- Kunzemann J.; Herrmann K.: Isolation and identification of flavon (ol)-O-glycosides in *Carum carvi*, *Foeniculum vulgare*, *Pimpinella anisum* and *Coriandrum sativum*, and of flavon-C-glycosides in anise. I. Phenolics of spices. *Z. Lebensm. Unters Forsch.* 164 (3): 194-200 (1977).

- Matev M.; Chakurski I.; Stefanov G.; Koichev A. and Angelov I.: Use of an herbal combination with laxative action on duodenal peptic ulcer and gastroduodenitis patients with a concomitant obstipation syndrome. *Vutr. Boles*. 20 (6): 48-51 (1981).

- Matsumara T.; Ishikawa T.; Kitajima J.: Water-soluble constituents of caraway: carvone derivatives and their glucosides. *Chem. Pharm. Bull.* 50 (1): 66-72 (2002).

- May B. et al.: Efficacy of a fixed peppermint oil/ caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia. *Arzneimittelforsch Drug Res.* 46 (12): 1149-53 (1996).

- May B.; Köhler S.; Schneider B.: Efficacy and tolerability of a fixed combination of peppermint oil and caraway oil in patients suffering from functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 14: 1671-7 (2000).

- Mc Caleb R.: *Herbs Safety Report*. Pp. 7. Herb Research Foundation. USA. (1993).

- Pellecuer J.: Aromaterapia y Toxicidad de los Aceites Esenciales. *Natura Medicatrix*. 37: 36-40 (1995).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOF. 1a. Edic. Col. Farm. Valencia. (1995).

- Perumal Samy R.; Ignacimuthu S. and Sen A.: Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 173-82 (1998).

- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*. Williams Y Wilkins Co. (1996).

- Rothbacher H. and Suteu F.: Carved isomers of the volatile oil of *Carum carvi* L. of Rumanian origin. *Pharmazie*. 27 (5): 340-1 (1972).

- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S. A. 4ª Edic. Barcelona. (1980).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Thompson Coon J. and Ernst E.: Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 16 (10): 1689-99 (2002).

- Villar del Fresno A. (Ed): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).

- Zheng G.; Kenney P. and Lam L.: Anethofuran, carvone and limonene: Potential chemopreventive agents from dill weed oil and caraway oil. *Planta Med.* 58: 338-341 (1992).

ALFALFA



NOMBRE CIENTÍFICO

Medicago sativa L. Sinonimias: Han sido citadas 17 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: alfalfa, mielga.

Portugués: alfafa, melga, luzerna

Inglés: alfalfa, lucerne

Otros: luzerne (Francés), cedrangola, erba medica, luzerna (Italiano), Luzerne (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta forrajera perenne, perteneciente a la familia de las Fabáceas (Leguminosas), caracterizada por presentar un tallo subterráneo, a menudo leñoso y muy ramificado, que puede alcanzar entre 30 cm y un metro de alto, formando muchas veces una especie de mata espesa. Las hojas son pinnadas, obovada-oblongas, con tres folíolos dentados de hasta 3 cm de largo, mientras que las flores presentan una tonalidad azul-violácea, estando dispuestas en racimos axilares haciendo su aparición desde fines del verano hasta mediados del otoño. El fruto es una pequeña legumbre arrollada similar a un pequeño caracol, con gran cantidad de semillas brillantes en su interior.

HÁBITAT

El género *Medicago* comprende unas 55 especies de anuales, perennes y arbustos extensamente distribuidas en Europa, Asia y África meridional. *Medicago sativa* es nativa de la región mediterránea y de Asia occidental, la alfalfa se encuen-

tra distribuida en todo el mundo y naturalizada en Norteamérica. Crece espontánea o escapada de los cultivos, de donde es destinada principalmente como forraje de ganado. Los cultivos de alfalfa han permitido obtener distintas variedades que se clasifican según el tamaño y el color de las flores obtenidas.

PARTE UTILIZADA

Sumidades aéreas (obtenidas preferentemente antes de la floración total de la planta) y semillas germinadas. Al respecto, las semillas se dejan germinar durante 3-6 días pudiéndose consumir crudas.

HISTORIA

Como planta forrajera ya era empleada por la antigua cultura árabe como alimento de sus caballos, siendo conocida con la denominación de *alfasat*, de donde derivaría finalmente «alfalfa». El nombre genérico *Medicago* provendría de Medea, una antigua ciudad del norte de África de donde sería oriunda; mientras que *sativa* significa cultivada. Parece ser que de los países árabes llegó a China hace unos 2.000 años y a Grecia en el siglo V antes de Cristo. Conocida en el resto de Europa recién en el siglo XVII, recibió el nombre de *lucerna* (que significa luz, luminosidad) en alusión al aspecto brillante y lustroso que tienen sus semillas. Su aplicación medicinal data de la década del 40' en virtud de las investigaciones científicas realizadas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonas e Isoflavonas (sumidades): tricina, 3-metiltricetina, crisoeriol, genisteína, biochanina A, formononetina, daidzeína y 5'-metoxisativano.

Saponósidos (2-3%): Sus geninas son derivados del oleano. Presentes mayoritariamente en las hojas y en menor medida en la raíz, se distinguen los saponósidos neutros (sojasapogenoles A, B, C, D, E y F) y ácidos (ácido medicagénico, hederagenina, ácido oleánico).

Derivados cumarínicos (sumidades): cumestrol, medicagol, sativol, trifoliol, lucernol, dafnoretina.

Fitoesteroles: β -sitosterol, α -espinasterol, estigmasterol, cicloartenol, campesterol.

Alcaloides (semillas): estaquidrina, homoestaquidrina y trigonelina.

Otros: alcoholes de alto peso molecular (octacosanol, triacantanol), colina, trimetilamina, betaína, principios amargos, ácido cianhídrico (<80 mg/100 g), ácidos orgánicos (málico, oxálico, malónico, maleico y quínico), pigmentos (clorofila, xantófila, caroteno, antocianinas), polioles, pectín-metilesterasa, purinas y pirimidinas, aminoácidos (valina, lisina, arginina, leucina, isoleucina, triptofano, fenilalanina, metionina y treonina), asparagina (alta cantidad), parafinas (nonacosano, triacantano, hentriacantano), rutina (flavonoide), L-canavaina (semillas), medicarpin- β -D-glucósido (raíz), medicósidos A, C, G, I, J y L (raíz).

Composición nutricional cada 100 g de partes aéreas: proteínas (16 - 20%), grasas (3 - 5%), fibras crudas (17-25%), azúcares (aacarosa, fructosa, arabinosa, xilosa, galactosa, ribosa, manno-heptulosa y D-glicero-D-mano-octulosa), calcio (1.750 mg), hierro (35 mg), potasio (2.000 mg), fósforo (250 mg), manganeso (5 mg), sodio (150 mg), sílice (trazas), zinc (trazas), vitamina C (400 mg por cada 100 g de hoja seca), carotenos (6-7 mg por cada 100 g de hoja seca), vitaminas B1 (4,2 mg), B2 (17,4 mg), B3 (58,8 mg), B6 (7,8 mg), B12, E y K (trazas), colina (1,85 mg), ácido fólico (3 mg), ácido pantoténico (33 mg), D (1.040 U.I.).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La alfalfa ha recibido la reconsideración científica debido a

sus invalorable aportes nutricionales. Más allá de su reconocida actividad antianémica y anticoagulante, se destaca en la alfalfa su contenido en fitoestrógenos, lo que hace de esta especie un recurso muy importante en el abordaje de cuadros menopáusicos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Aspectos Nutricionales

La alfalfa presenta proporcionalmente casi cuatro veces más cantidad de vitamina C que el propio zumo de limón. En prisioneros alemanes durante la 1ª Guerra Mundial, se pudo observar el efecto antiescorbútico del jugo de alfalfa (30-60 g/día) durante 3 semanas de tratamiento (Leclerc H., 1940). El alto contenido en minerales le proporciona virtudes remineralizantes muy útiles durante la etapa de crecimiento como en la senectud. Entre los fosfolípidos presentes en la alfalfa figuran la lecitina (fosfatidil-colina) y la cefalina (fosfatidil-etanolamida). La primera es el componente más importante de la sustancia blanca encefálica, colaborando con la síntesis de acetilcolina y con el aporte de fósforo necesario para el buen funcionamiento del sistema nervioso (Malinow M. et al., 1982).

En cuanto al aporte de proteínas, el mismo es considerado de alta calidad ya que contiene un buen número de aminoácidos esenciales y la mayoría de los no esenciales (Lyon J., 1987). La alfalfa fresca contiene entre 85 y 90% de *trans-caroteno* y alrededor de 10-15% de isómeros *cis*. Cuando se seca, se produce una isomerización provocando mayores cantidades de *cis-carotenos*, con lo cual la actividad de la vitamina A puede disminuir hasta un 25%. Para evitar esta pérdida se emplea el jugo fresco (Barceló Coll et al., 1991). Sin embargo, la alta presencia de saponinas puede comportarse como un factor antinutricional en la alimentación de animales vacunos y equinos. Se ha visto que componentes proteicos y enzimáticos de la semilla (termolábiles) inhiben a la vitamina E (Lindner E., 1995; Sen S. et al., 1998).

Actividad Antianémica - Antihemorrágica

El alto contenido en sales de hierro de relativa buena absorción la convierten en una importante alternativa nutricional frente a cuadros de anemias. La alfalfa es además una muy buena fuente de clorofila, lo cual es útil también en casos de anemias ya que la fórmula de la clorofila es muy similar al de la hemoglobina, diferenciándose en la presencia de Mg en lugar de Fe. Existe una relación entre la cantidad de clorofila y de vitamina K1 (una molécula de vitamina K1 por cada 100 moléculas de clorofila). El aporte de vitamina K1 constituye una excelente fuente homeostática y anti-hemorrágica, diferenciándose de la vitamina K2 originada por las bacterias intestinales. Debe recordarse que la vitamina K es indispensable para la síntesis hepática de determinados factores de la coagulación como ser el factor II o protrombina, factor VII o proconvertina, factor IX o factor antihemofílico B y factor X o factor Stuart (Molinero I., 1992; Alonso J., 1998).

Actividad Estrogénica

El *cumestrol* y las *isoflavonas* (en ese orden) son las fuentes hormonales de la alfalfa, observándose en animales rumiantes actividad estrogénica importante. La administración de *cumestrol* a gallinas de corta edad demostró incrementar la maduración de las mismas, pero con disminución en la producción de huevos (Leung A. & Foster S., 1996). El tenor en isoflavonas de la alfalfa es máxima en primavera y mínima en el verano, lo cual resulta importante a la hora de la recolección (Molinero I., 1992). Las *isoflavonas* de alfalfa ocupan los receptores para el 17-

beta-estradiol, pero la constante de unión es muy inferior a la de los estrógenos de los mamíferos (Drane H. et al., 1980). En estudios *in vitro* estas isoflavonas demostraron efectos proliferativos sobre un modelo de células de cáncer de mama MCF-7, lo cual es suprimido por antagonistas estrogénicos (Boue S. et al., 2003).

En mujeres consumidoras de alfalfa se ha observado un aumento en el desarrollo mamario, mayor incorporación de calcio en los huesos, incremento en la producción de leche y un estímulo para la llegada de la menstruación (Quattrucci E., 1987). Un estudio clínico realizado con 30 mujeres portadoras de síntomas neurovegetativos típicos de la menopausia (calores = hot flushes, insomnio, cefaleas, palpitaciones, etc), determinó los beneficios de un extracto elaborado con hojas de *Salvia officinalis* y hojas de *Medicago sativa* administrado por vía oral durante 3 meses de tratamiento. A nivel sanguíneo se pudo observar un incremento en los niveles de respuesta de prolactina y TSH hacia la TRH. En tanto los niveles basales de estradiol, hormonas luteinizante y folículo-estimulante, prolactina y tiroxina no evidenciaron cambios. El preparado se concluye, presenta un efecto antidopaminérgico suave sin efectos adversos de consideración (De Leo V. et al., 1998).

Actividad Hipolipemiente

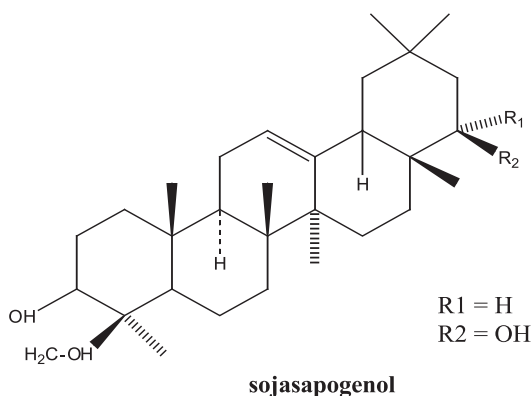
Estudios en monos indicaron una actividad hipolipemiente de la alfalfa, sobretudo en la reducción del colesterol plasmático, lo cual estaría en relación a la actividad de los saponósidos de la raíz, los que afectarían la absorción y excreción de colesterol al formar complejos insolubles no absorbibles por el intestino. Los ensayos en animales determinaron que aquellos que recibieron extractos de raíz de alfalfa presentaron una significativa reducción en sus niveles de colesterol total, LDL y VLDL colesterol, fosfolípidos, triglicéridos y un incremento de la fracción HDL-colesterol (Malinow M., 1977). En un estudio llevado a cabo en 15 pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II, la administración junto a una dieta hipolipemiente de 40 g de extractos de semillas de alfalfa, tres veces al día durante ocho semanas, produjo una reducción de los niveles de colesterol total elevados (Molgaård J. et al., 1987).

Otros mecanismos vinculados a la reducción lipídica se encuentran relacionados con la presencia de *lecitina* (de comprobada actividad hipolipemiente y antiaterogénica) y de *pectina* en las semillas. Esta última se une a las sales biliares permitiendo su eliminación por heces. También es importante su tenor en ácidos grasos insaturados, los cuales regulan el punto de fusión de las reservas de triglicéridos. Además forman parte de las lipoproteínas y fosfolípidos, siendo también precursores de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (Malinow M. et al., 1982). Experimentalmente las saponinas de las partes aéreas de la alfalfa demostraron una actividad lipolítica mayor respecto a las saponinas de la raíz. La misma se centra en una mayor estimulación de la lipasa pancreática (Sroka Z. et al., 1997).

Actividad Hipoglucemiante

El alto tenor en manganeso estaría relacionado en parte con la actividad hipoglucemiante de la alfalfa. La administración de 5-10 mg de clorhidrato de manganeso en pacientes diabéticos insulino-dependientes demostró en algunos casos reducir los requerimientos de dicha hormona (Rubenstein A. et al., 1962). La administración de sumidades de alfalfa (62,5 g/k) en la dieta de ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina, produjo efectos hipoglucemiantes significativos. Por otra parte la administración del extracto acuoso de alfalfa (1 mg/ml) demostró estimular el transporte de 2-deoxiglucosa, incrementó la oxidación de glucosa y

produjo una mayor producción de glucógeno en músculo abdominal de ratones. El suministro de 0,25-1 mg/ml del extracto acuoso de alfalfa en ratones evidenció una mayor secreción de insulina por parte de células β -pancreáticas, a los 20 minutos de administrado el extracto (Gray A. & Flatt P., 1997). Estudios *in vitro* a partir de un modelo de difusión sobre tracto intestinal de ratas, determinó una disminución en la absorción de glucosa luego del suministro de 50 g/l de extracto acuoso de alfalfa (Gallagher A. et al., 2003).



Otros

Estudios en animales expuestos a alta radiación evidenciaron la actividad fotoprotectora de la fracción insaponificable de la alfalfa por vía tópica (De Froment P., 1974). El alto contenido de enzimas tales como la lipasa, amilasa, pectinasa, emulsina, invertasa y proteasas constituyen un invaluable apoyo en los procesos digestivos. En cuanto a la incidencia de la alfalfa sobre la actividad de enzimas hepáticas, se ha observado una potenciación en la actividad de la aminopirina-N-demetilasa pero sin afectar a la glutatión-S-transferasa ni a la epóxido-hidrolasa (Garrett B. et al., 1982).

El *ácido medicagénico* y su glucósido demostraron citotoxicidad en cultivos de células leucémicas, disminuyendo su índice mitótico (Slotwinska M., 1986). De la raíz se ha aislado un principio activo denominado *medicagol* con actividad antimicótica frente al *Cryptococcus neoformans*, agente etiológico de la criptococosis. También de la raíz se ha aislado el *ácido medicagénico* (saponina) el cual ha exhibido una fuerte actividad antimicótica, en especial frente a *Candida spp.*, *Torulopsis spp.*, *Geotrichum candidum* y *Rhodotorula glutinis* (Polachek I. et al., 1986).

Las saponinas de la alfalfa han sido introducidas en cremas o lociones cosméticas, promoviendo una renovación de la capa superficial de la piel en cutis envejecidos (Bonte F. et al., 1998). De las semillas se ha aislado una sustancia inhibidora de la tripsina (Leung A., 1996). También se ha podido aislar el denominado factor U o *metilmetionina* (presente también en las coles) que parece desempeñar un papel protector de la mucosa digestiva. Además contiene pequeñas cantidades de SOD (Super Óxido Dismutasa), citocromo-oxidasa, quercetina y catalasas, lo cual le confiere propiedades antirradicales (Artigas J., 1990).

Al respecto, extractos de soja y alfalfa (en ese orden) han demostrado inhibir la oxidación del LDL-colesterol mediado por cobre, lo cual fue incrementado por adición de extractos de acerola. La alta concentración de vitamina C (acerola y alfalfa) sumado a la presencia de flavonoides (soja y alfalfa) justificarían esta actividad (Hwang J. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: La incorporación de saponinas de la alfalfa en la dieta de ratas macho durante 6 meses de tratamiento, no produjo signos de toxicidad (Hudson B. &

Mahgoub S., 1980). Los estudios mutagenéticos de la alfalfa sobre cultivos de *Salmonella typhimurium* han resultado negativos (Malinow M. et al., 1982). Estudios de toxicidad aguda y crónica en animales de laboratorio efectuados con un extracto seco de alfalfa (preparado comercial) no produjo signos de toxicidad (Lukmanova K. et al., 2000). En caballos y vacas con alto consumo de alfalfa se ha observado una fotosensibilización conocida como trifoliosis (debido a que también es provocada por *Trifolium hybridum* L.) siendo causal de cirrosis hipertófica crónica en los animales, determinando ictericia, coluria y emaciación (Forsyth A., 1968; House J. et al., 1996). La administración de ácido medicagénico en forma intramuscular a ratas Wistar, produjo cambios histopatológicos en riñón e hígado (Gorski M. et al., 1982).

El *cumestrol* presente en la alfalfa como así también en las semillas de soja, ha provocado el anormal crecimiento del útero e incrementado los tumores mamarios en ratones. El herbaje demasiado tierno ingerido en exceso produce empaste (meteorismo) en el ganado vacuno. Ello se debería a la presencia de la enzima pectín-metilesterasa la que interviene en la formación de ácidos pécticos, los cuales se combinan con calcio en el rumen formando así un material resinoso que atrapa los gases producidos durante la digestión (Leung A. & Foster S., 1996).

De acuerdo con observaciones realizadas en monos, se ha relacionado la ingesta de altas dosis de alfalfa con cuadros de pancitopenia, así como con una reactivación del lupus eritematoso sistémico (Roberts J. & Hayashi J., 1983; Alcocer Varela J. et al., 1985). El compuesto responsable sería el sulfato de *L-canavanina* presente en los germinados, coincidiendo con los estudios hallados en humanos. Esta sustancia había sido reportada con anterioridad como tóxica para los animales, debido a su estructura química similar a la arginina. El tenor en *L-canavanina* de las semillas de alfalfa oscila entre 8,33-13,6 mg/k (Malinow M. et al., 1982), aunque para algunos autores se trataría de una sustancia contaminante (Leung A. & Foster S., 1996). Finalmente las saponinas administradas en forma inyectable presentan efectos hemolíticos, los cuales estarían relacionados con los glicósido-derivados del ácido medicagénico. En cambio la *hederagenina* y los *sojasapogenol* glicósidos carecerían de dichos efectos (Leung A., 1996).

Estudios en Humanos: La toma de jugo de alfalfa en cantidades adecuadas y por breves períodos de tiempo (no más de dos meses seguidos, acompañados de descansos de tres semanas) es generalmente bien tolerada. La fibra que contiene la alfalfa no es muy adecuada para el consumo humano ya que genera molestias gastrointestinales debido a su alta cantidad de pectina, hemicelulosa y celulosa, recomendándose no sobrepasar la ingesta de 50 g diarios. En cambio el jugo de la planta (que posteriormente se deshidrata) no tendría este inconveniente (Molinero I., 1992). En una mujer de 59 años que había consumido semillas de alfalfa germinadas en altas dosis (80-160 g/día) para reducir sus altos índices de colesterol, se pudo observar a través de un examen de sangre de rutina la presencia de pancitopenia y esplenomegalia (Malinow M. et al., 1981).

Se ha documentado el caso de una mujer que desarrolló lupus eritematoso sistémico tras ingerir 4-6 tabletas diarias de alfalfa durante 7 años, junto a un suplemento de vitamina E. Síntomas similares a reacciones autoinmunes fueron hallados en miembros de la familia que adhirieron al mismo régimen terapéutico. El análisis de las tabletas reveló la presencia de < 3-5 ppm de *L-canavanina* (Herbert V. & Kasdan T., 1994; Brown A., 2000). Se ha observado un brote epidémico de *Salmonella bovis* en Suecia (282 casos) y Finlandia (210 casos) que habían consumido brotes o germinados de alfalfa sin pasteurizar (Pönkä A. et

al., 1995). En Estados Unidos también han sido detectados cuadros de intoxicación por contaminación de germinados de alfalfa con serotipos de *Salmonella*: Havana, Albany y Schwarzengrund (Inami G. & Moler S., 1999; Backer H. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Las semillas o sumidades de alfalfa no deben ser consumidas por pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ni durante la lactancia o el embarazo, ya que han demostrado alterar el ciclo menstrual y la llegada de leche a los conductos galactóforos (Farnsworth N., 1975).. El resto de la planta puede ser consumida en dichos casos aunque no se deben superar las dosis máximas establecidas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las saponinas de las hojas y raíz, así como componentes proteicos de la semilla de alfalfa pueden interferir con la utilización de la vitamina E por parte del organismo (Lindner E., 1995; Leung A. & Foster S., 1996). Los pacientes que estén recibiendo terapia anticoagulante (warfarina, heparina, etc) como aquellos que presenten tumores estrógeno-dependientes deberán abstenerse de ingerir cápsulas o infusiones de alfalfa (D'Arcy P., 1993; Griffith W., 1995). La alfalfa en altas dosis puede interferir con tratamientos hipoglucemiantes (Newall C. & Phillipson J., 2000).

STATUS LEGAL

La alfalfa está registrada en la British Herbal Pharmacopea (BHP, 1983) y en la 30th Ed. de Martindale. Figura en los Códigos Alimentarios de todos los países. Está categorizada por el Consejo Europeo de Productos Naturales como alimento saborizante en las categorías N2 y N3 (Newall C. et al., 1996). En Estados Unidos se encuentra como suplemento dietario, figurando en listado GRAS: Generally Regarded As Safe (Leung A. & Foster S., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

Las infusiones de las sumidades y semillas de alfalfa son muy empleadas como reconstituyente general, antianémicas, antihemorrágicas, orexígenas, remineralizantes y antiescorbúticas. Se indica en estos casos la toma de 2-3 tazas diarias. También puede emplearse el jugo a partir del troceado y machacado de la planta fresca. Los indígenas solían emplear las semillas como abortivas. Aplicadas las hojas externamente son recomendadas para cicatrizar heridas. Otros usos están relacionados con propiedades hipoglucemiantes y reguladoras del funcionamiento normal de la glándula tiroides.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5-10%. Se administran 2 tazas diarias.

Extracto seco: Relación 5:1, se prescriben 1-1,5 g diarios repartidos en 2-3 tomas.

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol de 25%, se administran 5-8 ml diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Polvo: 300-1000 mg/día.

Tintura: Relación 1:10. Se administran 50-100 gotas, 2-3 veces al día.

OTROS USOS

Las hojas pueden ser incorporadas en ensaladas o ser hervidas como verdura o sopa. La alfalfa es muy apreciada como planta forrajera, comprobándose científicamente que su consumo por las vacas aumenta la producción de leche. Las semillas proporcionan un colorante amarillento. También se la considera una importante fuente comercial de clorofila, caroteno y vitamina K1. Antiguamente era empleada en farmacia para diluir y ajustar el poder terapéutico

de algunas plantas medicinales en polvo, como el caso del digital. En algunos cultivos comerciales la semilla suele ser inoculada con una bacteria específica fijadora de nitrógeno que le asegura su crecimiento (Alonso J., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Alcocer Varela J. et al.: Effects of L-canavanine on T-cells may explain the induction of LES by alfalfa. *Arthritis Rheumat.* 28: 52-7 (1985).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).

- Artigas J.: *La Alfalfa*. Edit. Safeliz, Madrid. (1990).

- Backer B.; Mohle Bootani J.; Werner S.; Abbott S.; Ferrar J. and Vujia D.: High incidence of extra intestinal infections is a *Salmonella* *havana* outbreak associated with alfalfa sprouts. *Public Health Rep.* 115 (4): 339-45 (2000).

- Barceló Coll J.; Rodrigo G.; Sabater García B. y Sánchez Tamés R.: *Fisiología Vegetal*. (1991).

- Bialy Z.; Jurzysta M.; Oleszek W.; Piacente S. and Pizca C.: Saponins in alfalfa (*Medicago sativa* L.) root and their structural elucidation. *J. Agric. Food Chem.* 47 (8): 3185-92 (1999).

- Bonte F.; Meybeck A. and Massiot G.: Use of Medicago saponins for the preparation of cosmetic or pharmaceutical compositions. U.S. patent n° 5.723.149. March 3. (1998).

- Boue S.; Wiese T.; Nehls S.; Burow M.; Elliott S.; Carter Wientjes C.; Shih B.; McLachlan J. and Cleveland T.: Evaluation of the estrogenic effects of legume extracts containing phytoestrogens. *J. Agric. Food Chem.* 51 (8): 2193-9 (2003).

- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).

- Brown A.: Lupus erythematosus and nutrition: a review of the literature. *J. Ren. Nutr.* 10 (4): 170-83 (2000).

- D'Arcy P.: Adverse reactions and interactions with herbal medicines. Part. 2. Drug Interactions. *Adverse Drug Reactions Toxicol. Review.* 12 (3): 147-62 (1993).

- De Froment P.: Unsaponifiable substance from alfalfa for pharmaceuticals and cosmetic use. French Patent n° 2.187.328 (1974).

- De Leo V.; Lanzetta D.; Cazzavacca R. and Morgante G.: Treatment of neurovegetative menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. *Minerva Ginecol.* 50 (5): 207-11 (1998).

- Dranc H.; Patterson B.; Roberts A. y Saba N.: Oestrogenic activity of soyabean products. *Food Cosmetol. Toxicol.* 18: 425 (1980).

- Duraffourd C.; d'Hervivourt L. et L'apraz J.: *Cuadernos de Fitoterapia Clínica*. Edit. Masson. (1987).

- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).

- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1980).

- Gallagher A.; Flatt P.; Duffy G. and Abdel Wahab H.: The effect of traditional antidiabetic plants on in vitro glucose diffusion. *Nutrition Res.* 23 (3): 413-24 (2003).

- Garrett B. et al.: Consumption of poisonous plants by rats. *Toxicology Letters.* 10: 183-8 (1982).

- Gorski M. et al. *Chem. Abstr.* 97: 34467-a (1982).

- Gray A.; Flatt P.: Pancreatic and extrapancreatic effects of the traditional antidiabetic plant Medicago sativa. *British J. Nutr.* 78 (2): 325-34 (1997).

- Griffith W.: *The Vitamine Fact File*. Diamond Books. London. (1995).

- Herbert V. and Kasdan T.: Alfalfa, vitamin E and autoimmune disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* 60: 639-40 (1994).

- House J.; George L.; Oslund K.; Galey F.; Stannard A. and Koch L.: Primary photosensibilization related to ingestion of alfalfa silage by cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209 (9): 1604-7 (1996).

- Hudson B. and Mahgoub S. *J. Scie. Food Agric.* 31: 646 (1980).

- Hwang J.; Hodis H. and Sevanian A.: Soy and alfalfa phytoestrogens extracts become potent low density lipoprotein antioxidants in the presence of acerola cherry extract. *J. Agric. Food Chem.* 49 (2): 753-8 (2001).

- Inami G. and Moler S.: Detection and isolation of Salmonella from naturally contaminated alfalfa seeds following an outbreak investigation. *J. Food Prot.* 62 (6): 662-4 (1999).

- Leclerc H.: *L'Année Médicale Pratique*. Lab. Millet et Roux. Buenos Aires. (1940).

- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. New York. John Wiley & Sons. (1996).

- Lindner E.: *Toxicología de los alimentos*. 2a. Edición. Edit. Acribia, S. A. (1995).

- Lukmanova K.; Tanirbergenov T.; Nasyrov K.; Varlamova T.; Ibragimova A. and Kireeva R.: A toxicological study of a phytopreparation made from an extract of alfalfa. *Eksp. Klin. Farmakol.* 63 (1): 62-5 (2000).

- Lyon J.: *Vitaminas, Sales Minerales y Oligoelementos*. Edit. Martínez Roca S. A. (1987).

- Malinow M. et al.: Prevention of elevated cholesterolemia in monkeys by alfalfa saponins. *Steroids.* 29: 105-110 (1977).

- Malinow M. et al.: Pancytopenia during ingestion of alfalfa seeds. *The Lancet.* 1: 615 (1981).

- Malinow M. et al.: Lack of toxicity of alfalfa saponins in cynomolgus macaques. *J. Medic. Primatol.* 11: 106-18 (1982).

- Malinow M. et al.: Systemic lupus erythematosus-like syndrome in monkeys fed alfalfa sprouts. Role of a nonprotein amino acid. *Science.* 216: 415-7. (1982).

- Mölgaard J. et al.: Alfalfa seeds lower low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B concentrations in patients with type II hiperlipoproteinemia. *Atherosclerosis.* 65: 173-9 (1987).

- Molinero I.: Verde de Alfalfa. *Medicina Holística.* 30: 39-45 (1992).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Newall C. and Phillipson J.: Interactions of herbs with other medicines. The European Phytojournal. ESCOP. Phytonet. Pp. 34-7 (2000).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOE. Coleg. Farmac. Valencia. 1º Ed. (1995).

- Polachek I.; Zehavi U.; Naim M. et al.: The susceptibility of *Cryptococcus neoformans* to an antimycotic agent (G2) from alfalfa. *Zentralbl. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. A.* 261 (4): 481-6 (1996).

- Pönkä A.; Andersson Y.; Siitonen A.; De Jong B.; Jähkola M.; Haikala O.; Kuhmonen A.; Pakkala P.: Salmonella in alfalfa sprouts. *Lancet.* 345: 462-3 (1995).

- Quattrucci E.: Hormones in food: occurrence and hazards. In: *Toxicological aspects of food*. Elsevier, London. Pp. 104. (1987).

- Roberts J. and Hayashi J.: Exacerbation of LES associated with alfalfa ingestion. *New England J. Medic.* 308: 1361 (1983).

- Rubenstein A. et al.: Manganese-induced hypoglycaemia. *Lancet. II:* 1348-51 (1962).

- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4ª Edic. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).

- Sen S.; Makkar H. and Becker K.: Alfalfa saponins and their implication in animal nutrition. *J. Agric. Food Chem.* 46 (1): 131-40 (1998).

- Slotwinska M. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska. Sect. C.* 38: 177 (1986).

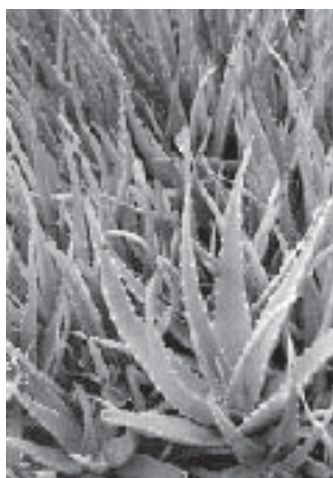
- Sroka Z.; Jurzysta M.; Tylez J.; Rza-dkowska-Bodalska H.: Stimulation of pancreatic lipase activity by saponins isolated from *Medicago sativa* L. *Z. Naturforsch.* 52 (3-4): 235-9 (1997).

- Stochmal A.; Piacente S.; Pizca C.; De Riccardis F.; Leitz R. and Oleszek W.: Alfalfa (*Medicago sativa* L.) flavonoids. 1. Apigenin and luteolin glycosides from aerial parts. *J. Agric. Food Chem.* 49 (2): 753-8 (2001).

- Stochmal A.; Simonet A.; Macias F. and Oleszek W.: Alfalfa (*Medicago sativa* L.) flavonoids. 2. Tricin and crysoeriol glycosides from aerial parts. *J. Agric. Food Chem.* 49 (11): 5310-4 (2001).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

ALOE VERA



NOMBRE CIENTÍFICO

Aloe vera (L.) Burn. f.
Sinonimias: Se citan 12, entre ellas *Aloe barbadensis* Miller.

NOMBRES POPULARES

Español: aloe, sábila, aloe del Mediterráneo, aloe de Bar-

bados, Aloe de Curaçao, acíbar, zábila (Colombia, Cuba).

Portugués: babosa, aloés.

Inglés: aloe

Otros: laloi (India), bamboo (Bermuda), zabira (Arabe), aloès (Francés), aloe (Italiano), Alöe (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne de la familia de las Liliáceas, caracterizada por alcanzar una altura de hasta 13 metros; tallo corto con hojas grandes, carnosas, gruesas, cóncavas en la parte superior y convexas en el envés, de entre 30 y 60 cm de largo por 7-8 cm de ancho, color verde o verde grisáceo (ocasionalmente manchadas) y con espinas de tonos claros en los bordes, rematadas con dos o tres espinas pequeñas en el extremo. Se hallan dispuestas en forma de rosetas (hasta 20), en cuya base se encuentran vasos conductores llenos de un látex de color amarillo-miel oscuro, de olor desagradable y sabor amargo.

Las flores presentan una tonalidad variable rojizo-amarillentas, en forma de espiga piramidal, conformadas por seis piezas a lo largo de un pedúnculo de 25-35 cm de altura. El fruto es una cápsula triangular delgada, que encierra en su interior a las semillas, en su mayor parte híbridas. Algunas variedades no producen semillas.

HÁBITAT

Existen alrededor de 360 especies de aloes que habitan o se crían en zonas tropicales, e incluso, hibridan en muchos jardines. Se piensa que el *Aloe vera* es originario de la isla de Socotra (noreste de África, en el Océano Índico, entre Somalia y Yemen) siendo luego subespontáneo de la zona del Mediterráneo (norte de África y sur de Europa), Islas Canarias (Tenerife y Gran Canaria especialmente) e Islas de Cabo Verde, San Antonio y Madeira. Posteriormente fue naturalizado en el área del Caribe. Crece en suelos calcreos, pobres, preferentemente no muy soleados, ya que el mismo reseca las hojas y les confiere un tinte amarronado. Perteneció al grupo de plantas xerófitas, es decir, aquellas adaptadas a ambientes secos.

La especie más cultivada entre los distintos tipos de aloes es precisamente *Aloe barbadensis*, cuyas plantaciones más importantes se encuentran en Estados Unidos (Texas, Nuevo México y Hawái), Curaçao, Aruba, Bonaire, Rep. Dominicana, Haití, Cuba, México y países del sur de Europa. En menor escala en Venezuela, México, Arizona, Florida, sudeste asiático y norte de África (desde las Islas Madeira hasta Sudán). En Barbados ya casi no se cultiva.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el jugo desecado de las células secretoras de las hojas. El olor es característico y fuerte, mientras que el sabor es amargo y desagradable. Cuando se desea emplear aloe con fines medicinales se elegirán ejemplares de 4-5 años de edad y se escogerán las hojas inferiores que suelen ser las más antiguas y las más ricas en principios activos. No conviene regar la planta los cinco días anteriores al corte, a efectos de concentrar mejor sus componentes. El corte se realiza una vez finalizada la floración, cuando el escapo queda seco y quebradizo. De las hojas básicamente se obtienen dos elementos:

Gel: Corresponde a la porción mucilaginoso del parénquima tisular («filete») o mesófilo ubicado en el centro de las hojas. Las plantas más expuestas al sol fabrican menos pulpa y más látex. De la pulpa se obtiene un gel brillante y amargo, que se obtiene por expresión de la parte interna de las hojas, debiéndose eliminar todo el contenido de antraquinonas que se ubican en la epidermis de la hoja. De no ser así, el gel se oxida y colorea fácilmente. La fragilidad de algunos constituyentes del gel hace que sea necesario estabilizar el material recién obtenido y preservarlo de la contaminación bacteriana.

Acíbar, Látex, Jugo o Exudado: El jugo cuajado resultado de la incisión de las hojas es un sólido cristalino de color parduzco y muy amargo, denominado acíbar (del griego: «jugo de aloe»). Se localiza en las células pericíclicas situadas junto a los haces conductores inmediatamente por debajo de la epidermis, entre el parénquima clorofítico y el mucilaginoso. Por lo general se obtiene dejando fluir el líquido que surge de sus hojas cortadas transversalmente, como si se fileteara las escamas de un pescado, depositándose de esta manera en un recipiente mezclado con algo de pulpa.

Para prevenir la pérdida del látex, las hojas serán cortadas en la base, cerca del tallo. Se debe tener en cuenta que la hoja que se corta no vuelve a crecer. Para usarla con la cáscara se corta por el centro; o en caso de querer extraer solo el gel, se descascara previamente. Una vez cosechadas, las hojas son lavadas y fileteadas. La cáscara y el revestimiento amarillento (*alantoina*) son separados.

HISTORIA

Su nombre tendría diferentes orígenes. Derivaría del griego *aloe*, del árabe *alloe* o quizás del hebreo *halal*, significando

en todos los casos: «sustancia amarga y brillante». Según consta en el papiro de Ebers (siglo XVI a.C.) en Egipto fabricaban elixires de larga vida conteniendo zumo de aloe. También fueron encontrados dibujos de aloes en algunas tumbas de faraones. Es posible que la reina de Saba, en el siglo X a.C. usara aceites balsámicos con zumos de aloe para el cuidado de su piel y cabellos, tan elogiados por Salomón (práctica que también realizó Cleopatra en el siglo I a.C.). Incluso Aristóteles indujo a Alejandro Magno para que conquistara la isla de Socotra (principal fuente de aloes de la época) a efectos de obtener el material necesario para sanar las heridas de los soldados.

En la Biblia aparecen algunas menciones: «*He perfumado mi cámara con mirra, lináloes y canela*» (Proverbios 7:17); «*Mirra, lináloes y casia exhalan tus vestidos*» (Salmos 45:8). Incluso el propio cuerpo de Jesús habría sido envuelto en rollos de mirra y lináloe por Nicodemo. Para muchos historiadores, el lináloe bíblico correspondería a otra planta: *Excoecaria agalocha* L. (de la familia de las Euforbiáceas), originaria de Asia Central, cuyos leños aromáticos eran muy usados en la antigüedad como sustancias odorizantes. Otros historiadores creen que podría tratarse también de la *Aquillaria agalocha* Roxb., originaria de Indochina.

Dioscórides (siglo I) recomendaba su consumo por vía interna en casos de insomnio, constipación, cefaleas y gastritis, y por vía externa en casos de alopecia, encías sangrantes, quemaduras y manchas solares. En el siglo XIII, Marco Polo constató el uso que le conferían los chinos a esta planta. Según afirman algunos botánicos, el aloe fue llevado precisamente desde China (*Aloe sinensis*) al África. En el siglo XV fue muy cultivado en Andalucía durante el reinado de los Reyes Católicos, como parte de la herencia dejada por los árabes. Posteriormente fue llevado desde África a Barbados en 1590 (de donde provendría su nombre científico *Aloe barbadensis*) y de allí a Curaçao en 1817. En estas islas el aloe logró gran desarrollo por su clima muy soleado, siendo quizás los más apreciados desde el punto de vista medicinal.

Los cultivos en esas islas (y posteriormente en Aruba y Bonaire) se extendieron desde 1650 hasta comienzos del siglo XX. En 1693 ingresó a Londres. Durante el dominio holandés de esa región de las Antillas, los cultivos de aloe continuaron sin interrupción, introduciéndose además el *Aloe sinensis*. Desde 1773 comenzó a producirse extensamente en el cabo de la Buena Esperanza ubicado en Sudáfrica (entonces dominio inglés) para exportación. El acíbar obtenido de las hojas fue tomando el nombre geográfico de la zona donde era cultivado: acíbar de Barbados, del Cabo, de Curaçao, de Natal, etc.

De acuerdo con registros pertenecientes a la East India Company, correspondientes al siglo XVIII, se presume que la totalidad de aloe existente en la India le fue comprado al rey de Socotra. Era primeramente llevado a Bombay y luego exportado a Europa embalado en pieles cocidas de gacela. El mismo Mahatma Gandhi bebía a menudo zumo de aloe. Las antraquinonas fueron aisladas por primera vez en 1853 a partir del acíbar de Barbados, de ahí el nombre de *barbaloina*. En 1907 fueron reconocidas como glucósidos antraquinónicos por Léger. Finalmente Gran Bretaña lo declara droga oficial en 1932 siendo también aceptado en varias farmacopeas. En 1973 una ley norteamericana dictada en Washington el 3 de marzo de 1973 declara al aloe como especie protegida. Del mismo modo se dictaron normas de protección en algunas regiones de África oriental.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Del látex o acíbar de las hojas

- **Derivados antracénicos (15-30%):** Se encuentran prin-

principalmente en forma de heterósidos, y sólo una pequeña porción corresponde a derivados antracénicos libres (< 1%). El aglicón libre se conoce como aloe-emodina (aloe-modol). Los heterósidos principales son: barbaloína (20%), β -barbaloína, e isobarbaloína, los que por hidrólisis generan aloe-emodinas (hidro-ximetil-antraquinonas tales como la aloe-emodin-antrona) y sus glucósidos: aloinósidos A y B (O-glicósidos de barbaloína) y aloína (mezcla de glucósidos cristalinos del aloe con propiedades físicas y químicas variables). En menor medida se encuentra el ácido crisofánico (trazas). La presencia de aloinósidos y 5-hidroxi aloína sería exclusiva de ejemplares de *Aloe ferox* Miller (aloe del Cabo).

La mayoría de los autores coinciden en señalar como sinónimos a la aloína y barbaloína.

- **Resina (16-30%)**: conformada por ácido cinámico en combinación con resinotanoles (origina las aloerresinas A, B, C y D). La aloerresina B (30%) se conoce también como aloeína.

- **Otros**: aloesona (aglicón de la aloerresina B), aloetina, emodina, ácido urónico, enzimas (amilasa, catalasa, oxidasa), aceites volátiles, goma, flavanonas, etc. No se encontraron taninos, pectinas, vitaminas, fenoles ni alcaloides.

Gel obtenido de la pulpa en estado natural

- **Polisacáridos mucilaginosos**: Responsables de la gran capacidad que tiene la planta para retener agua y así sobrevivir en condiciones de sequía. Destacan los glucomananos y mananos (los mayores componentes del gel deshidratado, que constituyen del 0,2 al 0,3% del gel fresco). Los glucomananos son heteropolisacáridos con uniones 1-6 con: glucosa, manosa y pequeñas cantidades de arabinosa, galactosa, xilosa y ácidos urónicos (uniones 1-4). El acemanan (mezcla de polisacáridos complejos de tipo β -(1-4)-manano O-acetilados) sería el principal componente carbohidratado. En menor medida se encuentra el polisacárido de alto PM aloérido, constituido por glucosa, manosa y arabinosa.

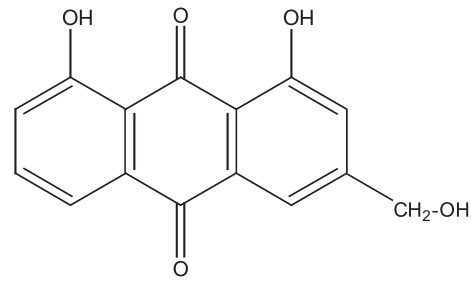
Otros: agua (95%), ácidos esenciales, proteínas, glicoproteínas (lectinas), ácidos orgánicos (ácido hexurónico, ácido pteroilglutámico, ácido glucorónico), enzimas (oxidasa, catalasa, amilasa, alinasa), oxalato de calcio, escualeno, saponinas, germanio, casantranol I y II, penta-hidroxi flavonas, hidroxicromonas, ácido salicílico, saponinas esteroideas, etc. Se han identificado los aminoácidos esenciales: lisina, treonina, triptofano, leucina, isoleucina, fenilalanina, metionina, valina; y aminoácidos no esenciales: ácido glutámico, serina, ácido aspártico, glicina, alanina, prolina, erginina, tiramina e histidina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre las principales propiedades farmacológicas del aloe destaca su actividad cicatrizante y emoliente en dermoestética, sumado a la actividad inmunoestimulante de los polisacáridos del gel. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta y su correspondiente aparato orgánico.

Area Dermatológica

El contenido en mucílagos del gel de aloe explica su actividad emoliente sobre la superficie cutánea, en tanto las enzimas catalíticas y sustancias proteicas tipo lectinas bloquean la acción de enzimas involucradas en procesos inflamatorios (Robson M. et al., 1982). El aislamiento de compuestos fenólicos y enzimas (peroxidases) de reconocida actividad antioxidante a partir del gel y del extracto metanólico, sumaría un nuevo elemento a la capacidad regenerativa y protectora sobre piel. Esta actividad regenerativa se basa en la estimulación y crecimiento de fibroblastos, sumado a una



aloe-emodina

mayor capacidad angiogenética, lo que conlleva a un incremento en el contenido en colágeno y glicosaminoglicanos (Chithra P. et al., 1998; Esteban A. et al., 2000; Lee K. et al., 2000a).

En estudios comparativos con sulfadiazina, una crema en base a extractos de *Aloe vera* (al 70 %) han preservado la microcirculación en la piel de animales de laboratorio sometidos a injuria térmica. El mecanismo de acción está centrado en la inhibición de los productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico, tales como el tromboxano B, limitando a su vez la producción de prostaglandinas F2a, previniendo así la progresiva isquemia dérmica, especialmente en casos de heridas quemantes (Vázquez B. et al., 1996). El hallazgo en orina de hidroxiprolina y lisil-oxidasa en ratas con heridas dérmicas tratadas con gel de *Aloe vera*, indicaría que este producto incrementa el *turn-over* del colágeno en la zona de las heridas, indicativo de una mayor biosíntesis del mismo (Chithra P. et al., 1998; Ishii Y. et al., 1998).

Los beneficios del *Aloe vera* en casos de lesiones por irradiación ya habían sido señalados a mediados de la década del 30', mejorando telangiectasias y dermatitis post-irradiación. En todas las ocasiones se utilizó el gel proveniente de la planta fresca (Collins C., 1935; Wright C., 1936). En ratas con heridas dérmicas por irradiaciones X (agudas o tardías), la aplicación del gel de *Aloe vera* varias veces al día ha evidenciado un buen efecto reparador dérmico (Smoot C., 1980; Fulton J., 1990). El mismo resultado fue observado con un gel de *acemanan*, en ratas que recibieron radiación gamma en un rango entre 30 - 47.5 Gy en la pata derecha, luego de dos semanas de aplicaciones diarias. La lamentable tragedia de Chernobyl en Rusia permitió ensayar el gel de aloe en quemaduras por radioactividad con muy buenos resultados (Roberts D. & Travis E., 1995).

Por su parte, la conclusión de un estudio a doble ciego versus placebo efectuado en un centro oncológico, determinó que la combinación del gel de aloe y jabones suavizantes aplicados sobre pieles que sufrieron terapia irradiante, mejoraron los cuadros de dermatitis a los que fueron expuestos los pacientes y prevenían futuras reacciones dérmicas respecto a los grupos control (Olsen D. et al., 2001). Otro estudio clínico no encontró una real eficacia del gel de *Aloe vera* en pacientes mastectomizadas con lesiones por radiaciones (Heggie S. et al., 2002).

El *Aloe vera* también ha dado muy buenos resultados en lesiones dérmicas por congelamiento. Al respecto, el suministro de un gel de aloe sobre las patas congeladas de 20 conejos blancos, ha evitado en todos ellos la necrosis tisular, la estasis y trombosis concomitantes, originando resultados levemente superiores a metilprednisolona. Metabolitos del ácido araquidónico, prostaglandinas y tromboxanos estarían implicados en estos procesos de daño tisular, sobre los que el *Aloe vera* ha demostrado actuar (Raine T. et al., 1980). En conejos con lesiones auriculares por congelamiento, la administración de una combinación de *Aloe vera* crema y pentoxifilina produjo un 30% de mejorías, comparado al

24% observado con *Aloe vera* solo y 20% con pentoxifilina solo (Miller M. And Koltai P., 1995).

Incluso las formas inyectables de *Aloe vera* han dado muy buenos resultados cicatrizantes, en especial sobre heridas abiertas (González Quevedo M. et al., 1990). Un detalle importante para destacar es el papel que parece jugar el azúcar principal del aloe (fosfato de manosa) el cual sería un agente activo de crecimiento tisular. Ratonés que recibieron 50 mg/kg de fosfato-6-manosa mejoraron la curación de heridas en control salino (Davis R. et al., 1994). Otro estudio ha señalado los beneficios obtenidos con un hidrogel deshidratado por congelación obtenido a partir del *acemaman* en el tratamiento de estomatitis y úlceras orales recurrentes, lográndose una aceleración en los tiempos de cicatrización (cinco días y medio contra 7 días y medio, respectivamente) comparado al tratamiento convencional (Plemons J. et al., 1994).

En un ensayo clínico efectuado sobre 60 pacientes psoriásicos con una evolución promedio de 8 años, la administración tópica a 30 de ellos de un extracto de aloe al 0,5%, 3 veces al día, 5 días a la semana durante 1 mes, produjo mejorías clínicamente significativas, respecto al grupo placebo que recibió una crema con aceite de castor y aceite mineral (Castleman M., 1998). Asimismo, un hidrogel de *acemaman* aplicado en forma de vendaje tópico ha resultado benéfico (63% de los casos) en el manejo de úlceras por presión grados I a IV, de acuerdo a un estudio clínico doble-ciego randomizado sobre 30 pacientes a lo largo de 10 semanas de tratamiento (Thomas D. et al., 1998).

En un estudio efectuado sobre 27 pacientes que presentaban engrosamiento inflamatorio de diversas heridas quemantes en piel, la administración del gel de *Aloe vera* demostró una mayor rapidez de cicatrización y una mejor epitelización (respecto al control con vaselina), en las áreas tratadas de acuerdo con los controles histológicos realizados (Visuthikosol V. et al., 1995). Experiencias en animales con quemaduras de segundo grado determinaron un incremento de la microcirculación y un efecto cicatrizante y antiinflamatorio del gel de *Aloe vera* liofilizado (Somboonwong J. et al., 2000).

En pacientes con quemaduras de diferente grado, la aplicación del gel liofilizado de *Aloe vera* demostró incrementar el índice opsonofagocítico medido a través del aumento de la capacidad para englobar microorganismos por parte de los neutrófilos (Sin Mayor A. et al., 2001). Recientes investigaciones *in vitro* e *in vivo* dieron cuenta que la fracción glicoproteica del *Aloe vera* contendría los principales componentes responsables de los procesos de proliferación y regeneración tisular (Choi S. et al., 2001).

Actividad Antimicrobiana

El jugo fresco o acibar de aloe aplicado en cultivos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus sp.*, *Corynebacterium xerosis*, *Salmonella typhi* y *S. paratyphi*, produjo áreas de inhibición de crecimiento comparables a las observadas con antibióticos testigo convencionales para la época en que se realizó el estudio (Lorenzetti L. et al., 1964). Sin embargo un estudio realizado un año antes no había hallado actividad frente a *Staphylococcus aureus* como así tampoco frente a *Escherichia coli* (Fly L. & Keim L., 1963). Los compuestos antraquinónicos *aloe-emodina* y *aloina* extraídos del acibar (no de la pulpa), ejercieron *in vitro*, una actividad inhibitoria sobre el crecimiento de cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* (Bruce W., 1967).

Bajas concentraciones del extracto seco de aloe (al 60%) han demostrado efectos bactericidas frente a *Citrobacter sp.*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyo-*

gens, *Streptococcus agalactiae* y *Candida albicans*. En cambio han presentado resistencia: *Escherichia coli*, *Streptococcus fecalis* y *Bacillus subtilis*, los cuales sólo al ser expuestos a concentraciones mayores (80-90%) terminaron siendo sensibles (Robson M. et al., 1982). En el caso del *B. subtilis* el extracto de *Aloe vera* demostró actuar bloqueando la síntesis de ácidos nucleicos, posiblemente debido a la actividad de las antraquinonas (Sydiskis R. et al., 1991). En tanto, el gel de *Aloe vera* demostró inhibir *in vitro* la enzima colagenasa producida por *Clostridium histolyticum* (Barrantes E. & Guinea M., 2003).

Asimismo, se ha observado un buen efecto reparador epidérmico en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* luego de quemaduras en perros (en un 50% del cuerpo), mostrando a la misma vez acción antiinflamatoria. De esta manera se ha demostrado la acción bactericida y antiprostaglandínica, la cual es óptima si se procede rápidamente (Cera L. et al., 1980). También se han evidenciado excelentes resultados en la prevención de complicaciones infecciosas, luego de ser aplicado sobre heridas ya cicatrizadas o en etapa de cicatrización, con resultados similares al de la penicilina (Davis R. et al., 1989; Fulton J., 1990; González Quevedo M. et al., 1990).

Este hecho adquiere capital importancia ya que en ese tipo de cicatrices la actividad del *Streptococcus beta-hemolítico*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermis* puede verse incrementada (Hegggers J. et al., 1979). A nivel micótico, extractos del gel de aloe demostraron propiedades inhibitorias frente a *Candida albicans*, en concentraciones del 90% (Hegggers J. et al., 1979). La aplicación local del extracto gelificado de *Aloe vera* sobre la piel de ratones irradiados con rayos UV, mejora la supresión de las reacciones inmunizadoras de hipersensibilidad retardada a *Candida albicans* (Strickland F. et al., 1994). En el área parasitológica, el extracto acuoso de *Aloe vera* ha demostrado *in vitro* efectos inhibitorios (>50%) sobre cultivos de *Trichomonas vaginalis*, en concentración de 20,8 µg/ml durante las primeras 24 horas (Rojas L. et al., 1995).

Respecto a actividad antiviral, el látex ha demostrado ser activo *in vitro* frente a varicela zóster, influenza y los tipos I y II del Herpes simplex. Asimismo, extractos inyectables de *Aloe vera* han demostrado un efecto protector hepático en pacientes afectados de hepatitis viral (Fan J. et al., 1989). En casos de hepatitis B, sobre pacientes seropositivos con reacción frente al antígeno de superficie, se ha observado un descenso de hasta el 85% del nivel de la transaminasa GPT. En todos los casos, la acción es ejercida contra la envoltura proteica del virus (Sydiskis R. et al., 1991).

Por su parte, el *acemaman* ha demostrado poseer acción inhibitoria sobre la replicación del HIV-1 *in vitro*, disminución de la viabilidad de las células infectadas con HIV-1 y una acción sinérgica cuando fue administrado junto a la droga AZT o zidovudina (Kemp M. et al., 1990).

A través de la aplicación de un gel purificado de *Aloe vera*, se ha reportado el caso de resolución de un liquen plano, enfermedad cutánea caracterizada por un proceso eruptivo de origen emocional o viral (Hayes S., 1999). Un hidrogel de *Aloe vera* en forma de parche fue ensayo con éxito en niños que presentaron estomatitis y aftas de origen viral. Luego de 4 días de tratamiento, se pudo observar un 80 % de eficacia en el grupo tratado (Andriani E. et al., 2000). Finalmente el compuesto *polimannosa* ha demostrado *in vitro* incrementar el título de anticuerpos frente al *Coxsackievirus B3*, un virus relacionado con procesos de miocarditis en modelos animales (Gauntt C. et al., 2000).

Aparato Digestivo

El acibar en pequeñas dosis (<60 mg/día) es aperitivo, es-

tomacal y colágeno. En dosis mayores (>100 mg) es laxante; mientras que dosis más altas (200-500 mg) es purgante (Kuklinski C., 2000). Extractos totales de *Aloe vera* administrados a ratas con lesiones ulcerosas gástricas provocadas por estrés y/o etanol, lograban una buena cicatrización de las heridas, a la vez que disminuían la secreción ácida gástrica (Alvarez A. et al., 1989; Larianova M. et al., 1989). En cambio la toma oral del gel en ratas, no resultó ser tan efectiva en iguales condiciones (Parmar N., 1986). Estudios *in vitro* determinaron un efecto inhibitorio del gel de *Aloe vera* sobre la capacidad enzimática N-acetil-transferasa del *Helicobacter pylori* (Wang H. et al., 1998).

La *aloe-emodin-antrona* sería responsable del aumento del contenido de agua intestinal, del peristaltismo y del incremento de la secreción mucosa en ratas de laboratorio. Se forma en el intestino grueso tras la hidrólisis reductiva de los antracenosidos, debido a la acción de enzimas o bacterias intestinales. Al respecto, se ha aislado una bacteria de la flora perteneciente al género *Eubacterium* capaz de transformar la aloína en *aloe-emodin-antrona*. Este compuesto es considerado el principal agente catártico de la *barbaloina*, siendo el *Aloe vera* la especie más rica en este elemento (Ishii Y. et al., 1994; Cañigueral S. et al., 1998).

Las antraquinonas en general presentan un marcado efecto sobre el canal del cloro de la membrana celular, en mayor medida que la bomba Na/K ATP-asa. Esto implica un bloqueo en la absorción de electrolitos en la mucosa del intestino grueso, que conduce a un aumento de la presión y del peristaltismo intestinal (Ishii Y. et al., 1994). Sin embargo, en el caso del *Aloe vera*, la capacidad del extracto de estimular gérmenes anaeróbicos como los pertenecientes a *Eubacterium*, no incidiría tanto en el peristaltismo, pero sí en la capacidad de la *aloe-emodin-antrona* de aumentar el volumen de agua a nivel intestinal (Che Q. et al., 1991). El efecto laxante es rápido: aproximadamente a las 8 horas de la ingesta oral, tiempo suficiente para que la *barbaloina* se reduzca en el intestino, por efecto de las bacterias saprófitas anaeróbicas, a *aloe-emodin-antrona*. La potencia laxante se ha estimado superior a la cáscara sagrada y al sen (Leung A. & Foster S., 1996). No existirían diferencias sustanciales entre el efecto actártico de la *barbaloina* y la *isobarbaloina* (Ishii Y. et al., 1998).

Aparato Respiratorio

El extracto fluido de *Aloe vera* (preparación con 50% del mesófilo de las hojas en vehículo apropiado) administrado en forma de jarabe a 25 de 50 pacientes asmáticos grado I y II (los otros 25 pacientes recibieron placebo), en dosis de 15 ml diarios, durante tres meses, produjo mejorías clínicamente significativas respecto al otro grupo, reduciendo incluso la medicación de sostén que diariamente recibían. El mecanismo de acción no pudo ser dilucidado (Guardarrama Y., 1993).

En tanto la fracción no dializable del extracto (una mezcla de polisacáridos y glucoproteínas) ha demostrado exhibir un aumento de los procesos de fagocitosis en pacientes adultos asmáticos (Afzal M. et al., 1991). Estudios realizados en Cuba indicaron la inocuidad de extractos de aloe en solución salina (cloruro de sodio) administrados por vía inhalatoria (aerosoles) en casos de asma bronquial. Debe tenerse en cuenta que en dicho país, el uso como antiasmático del *Aloe vera* es uno de los principales dentro de la medicina popular (Rodríguez Rivas M. et al., 1996). Posiblemente la producción de PGE2 y en menor medida la conversión de otros prostanoides a través de la enzima ciclooxigenasa luego de la administración de extractos de *Aloe vera*, sería uno de los principales mecanismos de acción que proporcionan alivio sintomático en casos de

asma bronquial (Shida T. et al., 1985).

Sistema Inmunológico

Diversos estudios han evidenciado que la fracción polisacárida, y en especial el *acemanán*, estimularían directamente el sistema inmunológico, a través de una mayor actividad fagocitaria (producción de interleuquinas por parte de los macrófagos), estimulación de las células NK (natural killers) y mayor secreción de interferón (Mc. Analley et al., 1994; Djeraba A. & Quere P., 2000; Qiu Z. et al., 2000). En tanto, el acibar de aloe presenta dos fracciones con actividad inmunomoduladora: de alto peso molecular (monosacárido de ácido glucurónico) y de bajo peso molecular (mezcla de derivados antracénicos). La primera fracción estimula la fagocitosis y protege a los leucocitos contra la acción deletérea de los radicales libres. En tanto, las antraquinonas, en presencia de leucocitos polinucleares, generan una disminución en la actividad del complemento C. Este conjunto de acciones sería responsable de los efectos antibacterianos (Peris J. et al., 1995).

También se postula que en los efectos inmunomoduladores observados con el gel tendrían un papel muy importante los heteropolisacáridos, observándose que concentraciones de $2,6 \times 10^{-7}$ a $2,6 \times 10^{-9}$ activan la respuesta alo-antígeno de los linfocitos, con un consumo de hasta un 40% del factor C3 del complemento en suero humano. En concentraciones de 90 mg/ml se logra estimular el crecimiento normal de células de tejidos pulmonares fetales humanos, aunque no el de células de tejido cervical de cuello uterino. La presencia de lectinas y de derivados del escualeno sería de capital importancia en la acción regeneradora tisular (Rosell A., 1997). Recientemente se ha identificado el polisacárido *aloérido* con propiedades inmunoestimulantes tan o más importantes que el *acemanán*. Esta sustancia se encuentra presente en pequeñas concentraciones (0,015%) en el jugo puro de aloe, pero en cantidad suficiente para lograr la activación macrofágica durante ensayos *in vitro* (Pugh N. et al., 2001).

Oncología Experimental

Tanto el gel como el acibar de *Aloe vera* han demostrado interesantes acciones inmunomoduladoras, responsables en gran parte de la actividad antiinfecciosa y antineoplásica. Junto a *Aloe saponaria*, el extracto gelificado y estabilizado de las hojas frescas de *Aloe vera* presenta altos niveles de sustancias del tipo de las lectinas, medibles por técnicas de hemaglutinación e inmunodifusión (Alonso J., 1998). Estudios realizados con extractos de la pulpa de aloe demostraron un efecto detoxificante enzimático en hígado, riñón y pulmones, a partir de la actividad de sus componentes polisacáridos sobre carcinógenos y metabolitos tóxicos (Shamaan N. et al., 1998; Kim H. et al., 1999; Singh R. et al., 2000).

En cultivos *in vitro* de células normales y células tumorales, dicho extracto ha demostrado citotoxicidad al crecimiento celular en ambos casos. A su vez, se ha observado una disminución del crecimiento tumoral del hepatoma ascítico Yoshida AH-130 trasplantado en pleura de ratas (Corsi M. et al., 1998). La *aloe-emodin-antrona* (presente en la fracción de bajo peso molecular del acibar) es una sustancia aislada también en *Rhamnus frangula*, la cual ha demostrado poseer efectos inhibitorios significativos en algunos tipos de sarcoma y en leucemia linfocítica P-388 (Kupchan S. et al., 1980). En otras líneas celulares de leucemia humana (K562, HL60 y U937) el compuesto que mayores resultados inhibitorios e inductores de apoptosis *in vitro* ha demostrado fue el *dietylaxil-falato*, obtenido de las hojas (Lee K. et al., 2000b).

La *aloe-emodin-antrona* ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* efectos citotóxicos en células tumorales neuroectodérmicas, aunque respetando la integridad de las células normales (Pecere T. et al., 2000). En un ensayo *in vitro* ha demostrado inhibir el crecimiento de células carcinomatosas Merkel obtenidas de una lesión metastásica de un paciente (Wasserman L. et al., 2002). Sobre cultivos de hepatoma Hep-62, dicha sustancia demostró inhibir la proliferación celular y produjo la apoptosis celular al inducir la expresiones de las proteínas p53 y p21 asociadas con la interrupción del ciclo reproductivo tumoral en fase G1 (Kuo P. et al., 2002).

A pesar que el *acemanán* no ha presentado actividad citotóxica *in vitro*, aún cuando los cultivos hayan sido tratados con concentraciones elevadas (> 250 µg/ml), existen informes que refieren una actividad inhibitoria del crecimiento de sarcomas implantados en ratones, a la vez que disminuye la tasa de incidencia de cáncer de pulmón en grupos de grandes fumadores (Sakai R., 1988). La administración de dicho compuesto en gatos evidenció mayor tasa de supervivencia en casos de leucemia felina (Sheels M., 1991). Por otra parte demostró *in vitro* inducir la maduración funcional y fenotípica de células dendríticas inmaduras (Lee J. et al., 2001).

Acción Analgésica, Antiinflamatoria y Antipirética:

Los compuestos esteróicos identificados por ejemplo en los extractos acuosos y clorofórmicos del gel de aloe, tendrían actividad antiinflamatoria debido a su semejanza químico-estructural con los antiinflamatorios esteroidales. Dicha actividad no fue hallada, por ejemplo, en el exudado o acíbar de aloe, rico en compuestos antraquinónicos (Suga T. & Hirata T., 1983). En tanto, las moléculas de bajo peso molecular contenidas en extractos frescos de gel de aloe (por ejemplo flavononas), han demostrado ejercer efectos antiinflamatorios *in vitro*. En ensayos *in vivo* con conejillos de Indias, se evidenciaron efectos antiinflamatorios sobre edemas inducidos por aceite de croton (Davis R. et al., 1987). Otros estudios demostraron que el extracto etanólico de *Aloe vera* administrado en dosis orales de 500 mg/kg a ratas, resulta efectivo como analgésico y antipirético en pruebas experimentales realizadas, sin mostrar signos de toxicidad (Moshin A. et al., 1989).

Debe tenerse en cuenta que la migración de neutrófilos se ha sugerido como una de las características del mecanismo de acción de agentes antiinflamatorios que actúan por la vía de inhibición de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina E2 bloqueando la acción de la enzima ciclooxigenasa (Higgs A. et al., 1979). Al respecto, tanto el extracto acuoso como el extracto clorofórmico del gel de *Aloe vera* disminuyen el edema plantar inducido por carragenina, a la vez que descienden el número de neutrófilos migrantes hacia la cavidad peritoneal, de igual modo que lo hacen los agentes antiinflamatorios indometacina y dexametasona. Por su parte, el extracto etanólico sólo pudo disminuir el número de neutrófilos (Vázquez B. et al., 1996). El suministro de un extracto acuoso liofilizado de *Aloe vera* (500 mg/kg) por vía oral a ratones, demostró efectos analgésicos en los tests de contorsiones inducidas por ácido acético y en plato caliente (Furones Mourelle J. et al., 1996). En tanto un derivado de la *aloesina* evidenció poseer efectos antiinflamatorios *in vitro* actuando por medio de la vía enzimática de la ciclooxigenasa 2 (COX2). (Yagi A. et al., 2002).

Diabetes

Los principios activos amargos integrantes del acíbar de *Aloe vera*, han demostrado poseer propiedades hipoglucemiantes leves en animales de laboratorio. Esta reducción se observa tanto en animales normales como en aquellos con diabetes inducida por aloxano (Ajabnoor M., 1990) o

estreptozotocina (Al Awadi F. et al., 1991). El mecanismo de acción estaría centrado en el estímulo de la producción o liberación de insulina a través de las células β de los islotes de Langerhans (Al Awadi F. et al., 1985; Ghanam N. et al., 1986). Un estudio efectuado en 3 grupos de ratas (normales, con diabetes tipo I y con diabetes tipo II) determinó que la pulpa y el gel de la hoja no descendían los niveles de glucemia en ratas normales. En cambio el extracto de la pulpa sí lo hacía en los otros dos grupos, mientras que, por el contrario, el extracto del gel demostró efectos hiperglucemiantes en el grupo de ratas diabéticas tipo II. Esto indicaría que el extracto de la pulpa desprovisto del gel sería útil en el abordaje de pacientes diabéticos no insulínicos (Okyar A. et al., 2001).

Un estudio clínico controlado doble ciego comprobó el efecto hipoglucemiante del zumo de *Aloe vera* sobre 62 pacientes con diabetes mellitus en edades comprendidas entre 35 y 60 años. El grupo que recibió aloe experimentó un descenso significativo en sus niveles de glucemia a la semana de haber recibido el tratamiento. Asimismo, el nivel de triglicéridos también disminuyó en este mismo grupo. Los investigadores sugieren continuar los estudios en esta área a efectos de extraer conclusiones más amplias (Yongchayudha S. et al., 1996).

Otros

La *aloina* y la *barbaloina* han demostrado capacidad inhibitoria de la síntesis de histamina en ratas de laboratorio, tras la inyección del extracto por vía intraperitoneal, lo cual es útil en casos de alergia (Yamamoto M. et al., 1987). La aplicación de geles de *Aloe vera* libres de *aloina*, pulpa y mucílagos en una solución estéril 40:1, administrado en forma de gotas, ha demostrado provocar efectos benéficos en la llamada "queratoconjuntivitis sicca", síndrome caracterizado por la extrema sequedad ocular, responsable de provocar infecciones oportunistas, lesiones corneales y fotofobia entre otras manifestaciones (De la Peña N. & Madoz S., 1997). En tanto, el acíbar de aloe en dosis de 100 mg se comporta como emenagogo (aumenta el flujo menstrual), mientras que dosis entre 200 y 500 mg favorece las contracciones uterinas, por lo que se considera oxiótico (Kuklinski C., 2000). Un derivado de la *aloesina* demostró propiedades antioxidantes *in vitro*, por disminución de la peroxidación lipídica (Yagi A. et al., 2002). En el área cardiovascular, la *aloe-emodina* en dosis de 0,5-1,0-3,0 mg/kg demostró en ratas efectos hipotensores arteriales importantes, del orden del 26%, 52% y 79%, respectivamente (Saleem R. et al., 2001). A nivel odontológico, un producto en forma de parche local elaborado con *acemanán* proveniente del gel de *Aloe vera* (SaliCept Patches®) ha demostrado, a través de un estudio efectuado en 607 pacientes, disminuir los casos de osteitis alveolar en forma superior a un gel de clindamicina (Poor M. et al., 2002). Finalmente, se pudo constatar a través de estudios realizados en ratas macho, que el suministro de extractos de las hojas de *Aloe vera* (125 mg/kg) produce disminución en los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas T3 y T4. Su mecanismo de acción no ha sido totalmente dilucidado, pero se sugiere continuar con estos estudios a efectos de evaluar en el futuro una probable actividad coadyuvante del aloe en casos de hipertiroidismo (Kar A. et al., 2002).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: Ensayos en ratas gestantes con extractos inyectables de *Aloe vera* produjeron alteraciones en el desarrollo de diversos órganos, en especial el hígado, el cual no alcanzó un nivel de desarrollo normal (González Quevedo M. et al., 1990). Estudios de toxicidad aguda

realizados con soluciones salinas de gel de aloe por vía inhalatoria en ratas, no arrojaron alteraciones macroscópicas ni histopatológicas significativas en los órganos analizados. Esto abre las puertas a una eventual nueva vía de introducción de esta droga vegetal, sobretodo en casos de asma bronquial, una de las principales indicaciones terapéuticas del *Aloe vera* en el área del Caribe (Rodríguez Rivas M. et al., 1996).

Los compuestos antraquinónicos *aloe emodina*, *emodina* y *reína* demostraron ser fotolábiles y a la vez fototóxicos en los tests de fotohemólisis y lípido-fotoperoxidación con ácido linoleico (Vargas F. et al., 2002). Otro estudio de toxicidad aguda dérmica efectuado en ratas, pero a partir del extracto hidroalcohólico de aloe, reveló que la aplicación del mismo en dosis de 2000 mg/k en dorso depilado de los animales (bajo parche oclusivo durante 24 horas) no reveló alteraciones ni efectos tóxicos tanto en piel como en órganos internos. La ausencia de efectos tóxicos fue constatada incluso a los 14 días de aplicado el parche (Lagarto A. & Vega R., 2002). Por otra parte, la aplicación de una crema de aloe al 10% en ojos de conejos durante 72 horas no demostró producir irritabilidad. En cambio, la instilación de 0,5 ml de un champú en base a 10% de aloe (tanto para cabellos secos como grasos) demostró un índice de irritación ocular considerado severo (Lagarto A. & Vega R., 2002). No fueron observados efectos fetotóxicos ni teratogénicos en ratas luego del suministro de extractos de aloe por encima de 1 g/k ó de aloína por encima de 200 mg/k (OMS, 2000). Los estudios de mutagenicidad (test de Ames sobre cepas de *Salmonella typhimurium* TA-98, TA-100, TA-1535 y TA-1537) y genotoxicidad (ensayo de inducción de micronúcleos en médula ósea de ratón) de los polisacáridos del gel de *Aloe vera* resultaron negativos (García A. et al., 2001). Finalmente ratas alimentadas con un 1% de extracto de *Aloe vera* en su ración diaria a lo largo de varios meses de tratamiento, no evidenciaron señales de toxicidad ni lesiones histopatológicas (Ikeno Y. et al., 2002).

Estudios en Humanos: El empleo interno de *Aloe vera*, libre de antraquinonas, como la forma tópica de administración, son por lo general bien tolerados. En caso que el producto provoque una excesiva sequedad de piel, conviene suplementarlo con cremas hidratantes o *aceite de jojoba*. Se han mencionado algunos casos de fotosensibilidad y dermatitis de contacto hacia formas galénicas de aplicación tópica del gel de *Aloe vera* (Domínguez Soto L., 1992; Reynolds T. & Dweck A., 1999).

El uso interno diario de preparados que contienen antraquinonas, por períodos prolongados (más de tres meses), provoca dolores abdominales cólicos, reportándose además cuadros de diarreas sanguinolentas, hemorragia gástrica y nefritis (Leung A. & Foster S., 1996). Dosis de 0,2 g de acibar diarios por vía oral provocan efectos irritativos en el tracto intestinal, con desequilibrios hidroelectrolíticos. Algunos estudios realizados en ratas hacen mención al potencial carcinogénico de las antraquinonas luego de un uso muy prolongado, lo cual puede ser un llamado de atención en personas que incurren en este tipo de hábito, aumentando la incidencia de cáncer colónico (Westendorf J. et al., 1988). La costumbre popular de agregar azúcar para aumentar el volumen de tisanas ricas en principios antraquinónicos puede producir problemas renales serios. De igual modo sucede con los jarabes si se toman durante tiempo prolongado (Abreu Matos F., 2000).

El uso prolongado del látex puede colorear de marrón la mucosa gastroentérica a través del depósito de productos de reducción de las antraquinonas (lo cual se conoce como *melanosis coli*, desapareciendo luego del 5º mes de suspendido el tratamiento) y la orina de color rojizo. Puede aparecer

albuminuria, hematuria y en el peor de los casos, daños en los túbulos renales. La posibilidad de generar mutagenicidad no está suficientemente demostrada, aunque existen fuertes evidencias que involucran a los compuestos *aloe-emodina* y el *ácido crisofánico* (Siegers C., 1992).

Los síntomas de intoxicación humana por excesivo consumo del látex son: diarrea con hipokalemia (trastornos del ritmo cardíaco, calambres musculares) e hiperaldosteronismo (debilidad, pulso lento e hipotermia). La hipokalemia puede causar parálisis de la musculatura intestinal, e incluso aumentar el efecto de la digitalina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Los cuadros de diarrea pueden ser acompañados de una mucosidad marrón. Los electrolitos no son reabsorbidos debido a que la mucosa digestiva queda bloqueada por efecto de las antraquinonas, a través de una inhibición de la bomba Na/K-ATP-asa y de los canales de cloro.

Para tratar la intoxicación aguda se administran 10 g de carbón activado con 0,5 g de sulfato sódico, tomando a continuación abundante té caliente (por la presencia de taninos astringentes) y zumo de frambuesas o agua de arroz. En caso de hospitalización se recurrirá a las medidas convencionales en estos casos: administración de electrolitos, lavado intestinal y neutralización de la acidosis con bicarbonato sódico.

ADVERTENCIA

La eliminación urinaria de ciertos metabolitos antracénicos puede decolorar la orina, lo cual si bien no es clínicamente relevante, es causa de falsos resultados positivos en la medición de urobilógeno o estrógenos, en este último caso cuando los mismos son medidos a través del procedimiento de Kober (OMS, 2000).

CONTRAINDICACIONES

Los extractos de aloe no deben suministrarse a embarazadas (la estimulación del intestino grueso produce un efecto reflejo similar en músculo uterino), ni durante el período menstrual, por peligro de provocar hemorragias. No se recomienda su empleo en niños (sólo a partir de los 11 años), enfermedades renales ni en casos de hemorroides. Tampoco se aconseja su empleo ante sospecha de procesos intestinales tales como: apendicitis, colitis ulcerosa, diverticulitis y enfermedad de Crohn (OMS, 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se ha informado que el uso interno de aloe puede disminuir el efecto de sustancias tales como: cafeína, cocaína, etanol, fenol, hierro, mentol, taninos, timol y yodo. Asimismo se ha reportado que presenta reacciones antagónicas frente a sustancias ácidas y a la estircina. Una eventual hipopotasemia puede incrementar los efectos adversos de drogas diuréticas que se empleen en forma conjunta con extractos de aloe (Newall C. et al., 1996; Cañigual S. et al., 1998).

Al igual que sucede con otros productos antraquinónicos, sus efectos laxantes pueden ser potenciados por el uso simultáneo de heterósidos cardiotónicos (digital) y drogas antiarrítmicas. Asimismo, la inducción de hipokalemia por drogas tales como diuréticos tiazídicos, adrenocorticoides o extractos de *Glycyrrhiza glabra* pueden incrementarse si se emplea aloe en forma conjunta (OMS, 2000).

Estudios recientes efectuados en ratas informan que los extractos orales de hojas de aloe disminuyen las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas T3 y T4, lo cual se deberá tener en cuenta frente a pacientes que estén bajo medicación estimulante o inhibidora de tiroides. En este caso se consultará con un endocrinólogo (Kar A. et al., 2002).

STATUS LEGAL

Las hojas de *Aloe vera* se encuentran registradas por varias Farmacopeas: Alemania (DAB X), Argentina, Austria (ÖAB 1990), Bolivia, Brasil, Chile, China, Croacia, Cuba, Dinamarca, Egipto, España (2ª Ed), Estados Unidos (uso externo, USP XXII), Europea (3ª Ed.), Finlandia, Francia (Xª Ed), Grecia, Holanda, Hungría, Inglaterra (BHP, 1990; BP, 1993), Italia, Japón, México, Polonia, Portugal, Rumania, Rusia, Serbia, Suiza (7ª Ed), Suecia, Turquía y Venezuela (Newall C. et al., 1996; Franchi G. & Massarelli P., 2001).

La Comisión E de Alemania ha aprobado el empleo de la hoja de *Aloe vera* (Cañigueral S. et al., 1998). La FDA norteamericana sólo autoriza el uso interno de aloe siempre y cuando el producto esté exento de antraquinonas, no existiendo restricciones en cuanto a su uso externo (McCaleb R., 1994). Utilizado en Tailandia en Atención Primaria de Salud. Autorizado para uso medicinal humano por los Ministerios de Sanidad de Bolivia (*Aloe vera*, *A. ferox* y *A. capensis*), Venezuela, Argentina (uso tópico), Colombia (jugo y mucílago) y Cuba (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Poco frecuentes en la actualidad. Antiguamente era frecuente hallar partidas con materia prima proveniente de *Aloe arborescens* var. *natalensis*, de origen sudafricano (Cañigueral S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Para la elaboración de infusiones, el saber popular recomienda usar las hojas más finas. Se recortan los bordes espinosos y se trozan las hojas. Se secan al sol y se guardan en cuarto oscuro. Sin embargo esta modalidad es muy poco usada. El uso interno del jugo (fresco o hervido a fuego lento hasta formar una pasta espesa) se utiliza en forma de cucharadas como descongostivo y broncodilatador en vías respiratorias. En Europa, en casos de gastritis se suele tomar por la mañana dos cucharadas soperas del acíbar disueltas en una taza con leche cuajada. Tanto el gel como el acíbar son empleados directamente sobre superficies cutáneas sanas o inflamadas.

En la India se lava la pulpa en agua fría, mezclándose con una pequeña porción de aluminio calcinado y envuelto en muslina, siendo administrado para curar llagas oculares. La pulpa fresca es aplicada directamente sobre las articulaciones dolorosas. En Java, las hojas maceradas son aplicadas en quemaduras para prevenir ampollas. También las hojas mezcladas con sirope de agua de rosas son tomadas internamente en casos de tuberculosis y gonorrea. El jugo mucilaginoso con azúcar se usa en asma y bronquitis.

En Malasia y Jamaica atan en la cabeza una compresa hecha con la pulpa para mitigar las cefaleas. Este emplasto también lo aplican, como en México, en caso de quemaduras. En Filipinas las hojas son empleadas como emplasto en edemas por Beri-Beri. El mucílago junto con leche es tomado en casos de disentería. El mucílago junto con huevo, se recomienda como purgante en Jamaica. El mucílago solo es usado como laxante en Costa Rica. En Cuba, las hojas peladas son puestas en decocción para combatir resfriados. De igual modo con la pulpa en infusión más ron. Echando la hoja cortada en agua para beber, se trata el moquillo de las aves.

En Centroamérica y Norte de Sudamérica la pulpa es considerada un buen laxante. En Colombia la utilizan las madres para aplicar sobre los miembros de los chicos como repelente de insectos. En Perú las hojas lavadas y puestas a destilar, colocadas en leche recién ordeñada con miel, se ingiere a razón de un vaso en ayunas y otro al acostarse, para combatir tuberculosis y gonorrea. En ambos casos

son empleadas también las hojas en cocimiento con flores de sauco, para fabricar un ponche con claras de huevo y un poco de aguardiente de caña. Las raíces trozadas de aloe en decocción se emplean en algunas zonas de Centroamérica en casos de meteorismo.

FORMAS GALÉNICAS

Uso Externo: Al 2% - 5% para la preparación de geles, leches o cremas a partir de las hojas. En forma de extracto glicólico o glicerolado (5-10%) en emulsiones O/A, geles y jabones.

Polvo: 10-60 mg/día (digestivo, colagogo) y 50-100 mg/día (laxante).

Extracto Seco (5: 1): A partir del acíbar. Se administran 10-20 mg/día.

Extracto Fluido (1:1): A partir del parénquima. Se administran 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: La tintura de la resina puede ser preparada mezclando 2,5 g de resina en 100 cc de alcohol de 70° (70 cc de alcohol puro mezclado con 30 cc de agua). Se deja en recipiente cerrado durante 7 días. Se filtra y se completa un litro con alcohol. Se conserva en frascos cerrados.

Jugo ó acíbar: En las monografías de la OMS se especifica que para obtener un efecto laxante suave en adultos y niños mayores de 10 años, se puede emplear 0,04-0,11 g de jugo de *Aloe vera* (entre 0,06-0,17 g para el aloe del Cabo), lo cual equivale a unos 10-30 mg de hidroxiantraquinonas por día.

USOS COSMÉTICOS

La pulpa (traslúcida y gelatinosa) puede pasarse directamente sobre piel, como tónico y en casos de acné, donde se aplica a continuación de un baño de vapor a base de manzanilla (Perú). Así fue usada en Egipto durante muchísimos años. Con ella se preparan también máscaras faciales para embellecimiento de la piel y shampúes para fortalecer y abrillantar el cabello. Se ha de tener en cuenta que el empleo de cremas con *Aloe vera* sobre la piel tiende a secarla por sus componentes astringentes. Debido a ello, se complementa con vitaminas A y E, lanolina o alantoína.

De esta manera, se facilita la reposición de agua en la epidermis ya que su pH ácido contribuye a ello, logrando así mantener la humectación que lentamente la piel va perdiendo con el transcurrir de los años. La forma más utilizada en cosmética es el gel (entre el 1% y 10%) siendo empleado en productos post-afeitado, cremas post-solares, acondicionadores para el cabello, bronceadores, etc. Popularmente se preparan cremas antiarrugas en base a 50 cc de jugo mezclados en una base de crema humectante.

CURIOSIDADES

En Perú, una gran cantidad de personas suele dejar colgada unas hojas de aloe detrás de la puerta de entrada de sus casas, para proteger la misma de "daños" o "males" que algún eventual enemigo les pueda conferir. Asimismo, el hecho de bañarse con las hojas y las espigas es señalar de "dicha en el amor".

ESPECIES EMPARENTADAS

***Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger:** Este aloe es muy usado en Rusia, Japón (conocido como *kidachi*) y Corea. Crece en las regiones subtropicales de Sudáfrica y a lo largo de las costas del Mar Negro, en el trans-Cáucaso y en Abkhazia (Rusia). Es una de las especies que se cultiva en Argentina. Caracteriza por presentar un tronco simple, de buen desarrollo, alcanzando una altura cercana a los 3-4,5 metros. Las hojas basales generalmente se resecan y tuercen, a diferencia de las superiores que se extienden en forma lineal. Tienen forma lanceolada y alcanzan una

longitud cercana a los 60 cm con un ancho entre 2 y 5 cm. Los márgenes son ondulantes y coronados por una hilera de espinas blanquecinas. Las flores alcanzan unos 4 cm de largo y son de color rojizo.

Entre los componentes presentes en el jugo de las hojas de *Aloe arborescens*, se encuentran: *aloenina*, *lactato de magnesio*, *aloe-emodín-antrona*, *barbaloína*, *alocina A*, *arboranos A y B*, *ácido succínico*, *2-HO-feruloil-aloesina*, *aloesina*, *D-glucosa*, *sustancias minerales*, *ácidos orgánicos*, *vitaminas del grupo B*, *aminoácidos (cisteína, lisina, ácido glutámico, alanina, tirosina, triptófano, metionina, valina, fenilalanina, leucina y treonina)*, *azúcares (glucosa, arabinosa, fructosa, sacarosa)*, *isoborneol*, *flavonoides*, *pectina*, *lectinas*, *ácido galacturónico*.

Varios ensayos farmacológicos se han llevado a cabo con esta especie. En el área oftalmológica los extractos de *Aloe arborescens* fueron ensayados por varios autores soviéticos en casos de blefaritis, conjuntivitis y queratitis. Respecto a este último proceso, un ensayo clínico reveló efectos benéficos en 16 de 23 pacientes tratados por queratitis con opacidad cicatrizal corneal, mediante la administración de extracto de *Aloe arborescens* por electroforesis. Los resultados beneficiosos fueron corroborados también en el largo plazo (Cherikchii L., 1962).

En un trabajo realizado en el Instituto de Kiev (Rusia), se obtuvieron resultados satisfactorios en pacientes con hemorragias del cuerpo vítreo de etiología traumática, a los cuales se les trató con extracto de *Aloe arborescens* suministrado por electroforesis, observándose resolución completa de la hemorragia, reducción de la inflamación e incremento de la agudeza visual (Pukha M., 1966).

En el área infectológica, el empleo del extracto de *Aloe arborescens* junto al coctel antibiótico convencional del tratamiento de la tuberculosis, disminuyó los efectos colaterales y la tolerancia al mismo (Bruce W., 1967). La inyección subcutánea de extracto de *Aloe arborescens* ha demostrado acelerar el proceso de regeneración ósea y reducir el período de consolidación en las fracturas óseas. Entre 1967 y 1971 fueron tratados 129 pacientes a los que se les aplicó una dosis diaria de 1-2 ml. durante 30-45 días, con resultados satisfactorios (Shermetov S. & Usikov V., 1971).

Por otra parte, estudios realizados en Japón comprobaron que una emulsión basada en componentes totales de la hoja de *Aloe arborescens* expuestos durante siete días seguidos frente a cultivos del hongo *Trichophyton mentagrophytes*, generan una actividad fungicida y fungistática (Fujita K. et al., 1978). En tanto el extracto acuoso ha demostrado actividad inhibitoria frente a *Pseudomonas aeruginosa*, con un espectro terapéutico incluso superior frente a antibióticos clásicos (Carpano S. et al., 1997).

A nivel del S.N.C se ha comprobado un efecto sedativo de extractos del gel de *Aloe arborescens* en ratas añosas, evidenciado por una disminución de la actividad motora espontánea, disminución de la excitación promovida por cafeína y potenciación del efecto sedativo de los barbitúricos, lo cual permitiría manejar menores dosis de los mismos en ancianos. Estos efectos se deberían a la acción del extracto sobre la actividad de las enzimas glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, pirúvico deshidrogenasa y ácido glutámico deshidrogenasa, en el cerebro (Aryayev N. 1974).

En el área analgésica-antiinflamatoria el *ácido succínico* en

combinación con salicilatos, ha resultado eficaz en casos de artritis experimental (Hirata T. & Suga T., 1977). Dicha actividad estaría mediada por sustancias del tipo de las lectinas aisladas de las hojas, como es el caso de la glucoproteína *alocina A*, la cual demostró poseer una actividad de tipo bradiquininas. Sumado a una acción inmunomoduladora in vitro (Fujita K. et al., 1978; Furta K. et al., 1981; Saito H., 1989).

A nivel digestivo la *aloenina* (glucósido que está mayoritariamente presente en el jugo de las hojas) y el lactato de magnesio han demostrado inhibir la secreción ácida gástrica en ratas (Hirata T. & Suga T., 1977). Otros estudios realizados en úlceras experimentales en ratas, han atribuido a la glucoproteína *alocina A* la responsabilidad de la actividad gastroprotectora (Miroshnichenko O., 1963; Saito H., 1989). En el área metabólica, se han podido aislar de esta especie dos polisacáridos denominados *arboranos A y B*, con marcado efecto hipoglucemiante en pruebas en ratas con hiperglucemia inducida por aloxano (Michiko T. et al., 1986; Handa S. et al., 1989).

Inyecciones de *Aloe arborescens* previas a la administración tóxica de estricnina en conejos, demostraron disminuir los efectos tóxicos e incrementaron la resistencia de los animales. A nivel dermatológico el mismo grupo de investigadores descubrió que la aplicación del extracto en forma de gel promueve la regeneración tisular en piel de conejos y ojos de ranas dañadas experimentalmente. (Aryayev N., 1974).

El *Aloe arborescens*, al igual que el *Aloe barbadensis*, ha demostrado proteger la piel de los daños inducidos por los rayos X en animales de laboratorio. La fracción purificada administrada parenteralmente promovió un 98% de protección, mientras que el extracto puro centrifugado determinó un 60% de protección (Sato S. et al., 1990). En el área de la oncología experimental, los componentes polifenólicos de *Aloe arborescens* (*aloenina*, *barbaloína*, *isobarbaloína*) demostraron en ratas efectos inhibitorios sobre

el conocido promotor tumoral acetato de 12-tetradecanoilforbol (Shimpo K. et al., 2002).

***Aloe ferox* Miller:** Conocido como *aloe del Cabo* o *acibar del Cabo*, se trata de una variedad salvaje (de ahí *ferox*) proveniente del sur de África, en especial del Cabo de Buena Esperanza, Leshoto y Natal. Presenta subvariedades: *Aloe africana*, *Aloe perfoliata* y *Aloe spicata*. Sus tallos alcanzan a medir entre 2 y 5 metros, estando compuestos por rosetas de 50 y 60 hojas de hasta un metro de alto por 15 cm de ancho en la base. En los márgenes, se alinean una serie de dientes o espinas de color castaño-rojizo. Esta especie está reconocida por el Ministerio de Sanidad de Bolivia y se encuentra registrada, entre otras, en la Farmacopea Brasileira (fascículo III) del año 2001 y en la Farmacopea Mexi-

cana del año 2001.

Florece en invierno, en racimos con panículos grandes de hasta 50-60 cm de largo de color rojizo-anaranjado. Es de crecimiento lento y requiere superficies soleadas para lograrlo. Los componentes del exudado de las hojas frescas pueden presentar variaciones según la ubicación geográfica. Entre sus componentes más importantes figuran: *aloesinas A, B y C*, *aloesina*, *aloinósidos A y B*, *5-HO-aloina A*, *aloina A y B*, que constituyen el 70- 97% del total del peso en seco. Existen pequeñas cantidades de *alomodina* y *crisofanol* (Van Wyk B. et al., 1995; Cañigüeral S. et al., 1998).



Algunas tribus africanas utilizan la decocción de las hojas en lavativas locales para el tratamiento de afecciones venéreas. Otras tribus utilizan la pulpa fresca en conjuntivitis crónica y demás enfermedades oculares. El jugo es usado además, para tratar las lesiones costrasas de las ovejas. En el Oeste de India y en el sur de La Florida (USA) las hojas son cortadas y adicionadas al agua de beber en corrales para combatir el moquillo. En la India oriental se emplea con mayor frecuencia la subvariedad *perfoliata* y *angustifolia* (Alonso J., 1998).

Los Filipinos mezclan la pulpa con vino y la aplican en la cabeza para preservar, tonificar y dar brillo al cabello. Con igual propósito utilizan la pulpa mezclada con semillas o raíz macerada de *Entada phaseoloides* Merr. Esta variedad es muy irritativa para los ojos. En Java y Malasia utilizan un licor hecho solo con la pulpa, en masajes capilares para estimular el crecimiento del cabello. Se ha documentado recientemente un caso de fallo renal agudo e insuficiencia hepática en una persona sudafricana habitué del consumo de extractos de este aloe (Luyckx V. et al., 2002).

Aloe latifolia Haw.: Especie africana muy similar al *Aloe ferox*. Tanto la pulpa clara como el látex amarillo son usadas popularmente en el tratamiento de parasitosis intestinal. Los indígenas Sutos, ante el peligro de epidemias de resfríos o gripes, toman preventivamente la infusión de este aloe. Por otra parte la pulpa hervida es aplicada sobre heridas.

Aloe saponaria Haw.: Se trata de una especie proveniente de África que es cultivada en muchos países del mundo, incluyendo Sudamérica. Se reconoce porque sus hojas son más cortas, con numerosas estrías y manchas claras dispuestas transversalmente. Su composición química es muy similar a la del *Aloe arborescens*. Las hojas tienen un alto contenido en mucílagos, lo cual explica su actividad emoliente. Popularmente los nativos de Sudáfrica cortan las hojas y las

colocan sobre la superficie de heridas. La pulpa clara y el látex amarillo junto al látex y pulpa de *Aloe latifolia* son usados en el tratamiento de parasitosis intestinal. La infusión fría de las hojas es utilizada por algunas tribus africanas para estimular el crecimiento capilar y en casos de enteritis.

Aloe socotrina L. (Aloe perryi. Baker): Especie originaria de la isla de Socotra (Yemen del Sur), África oriental, zona del Mar Rojo y Arabia, con principios activos muy similares al *Aloe vera*. Presenta una roseta de alrededor de 20 hojas, con un tamaño de 30-40 cm de largo por 5-7 cm de ancho en la base. De esta especie se ha reportado a nivel interno una actividad antituberculosa, y por vía externa una acción epitelizante, antiséptica y reparadora del látex, adicionándose a crema base de lanolina, para el abordaje de úlceras producidas en los muñones de miembros amputados, prurito vulvar y úlceras de mamas carcinomatosas.

Aloe variegata L. (Aloe ciliare Haw) (Aloe reinwardtii Haw): Se trata de una especie que crece en Sudamérica, siendo muy abundante en plazas y jardines de Argentina. La planta produce espigas florales espectaculares cuya altura varía desde los 30 cm a los 4 metros; pero su duración es escasa ya que mueren después de florecer, en primavera, algo que no ocurre con otros aloes. Las hojas son perennes y vivaces, con coloraciones que realzan notablemente su belleza, en tonos que van del gris intenso al verde oscuro, con una línea amarilla que ocupa todo el largo de la hoja a ambas caras. Caracteriza por presentar una espina grande en la punta de las hojas y finas espinillas a los costados.

La concentración de principios activos es inferior al del resto de los aloes. El uso folclórico de sus hojas en infusión en brandy, es utilizado como antiinflamatorio de hemorroides. Se han realizado algunos estudios sobre actividad antimicrobiana de los extractos acuosos y alcohólicos (Carpano S. et al., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Abreu Matos F de: *Plantas Medicinables. Plantas usadas en fitoterapia no Nordeste de Brasil*. Imprensa Universitária. UFC. 2ª Ed. Brasil. (2000).
- Acosta de la Luz, L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico-Técnica. La Habana. (1993).
- Afzal M. et al.: Identification of some prostanoids in *Aloe vera* extracts. *Planta Med.* 57: 38-40 (1991).
- Ajabnoor M.: Effect of aloes on blood glucose levels in normal and alloxan diabetic mice. *J. Ethnopharmacol.* 28 (2): 215-220. (1990).
- Al Awadi F. et al.: On the mechanism of the hypoglycaemic effect of a plant extract. *Diabetology.* 28: 432-4 (1985).
- Al Awadi F.; Fatania H. and Shamte U.: The effect of a plants mixture extract on liver gluconeogenesis in streptozotocin induced diabetic rats. *Diabetes Res.* 18 (4): 163-8 (1991).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Facultad de Química. Universidad de Uruguay. Editorial Fin de Siglo. Montevideo, Uruguay. (1992).
- Alvarez A.; Quintero M.; Larianova M. y Estévez A.: Efecto de *Aloe barbadensis* sobre las lesiones y la secreción gástrica producida por etanol y estrés en ratas. *Rev. Cubana de Farmacia.* 23 (3): 278-286. (1989).
- Andriani E.; Bugli T.; Aalders M.; Castelli S.; De Luigi G.; Lazzari N. and Rolli G.: The effectiveness and acceptance of a medical device for the treatment of aphtous stomatitis. Clinical observation in pediatric age. *Minerva Pediatr.* 52 (1-2): 15-20 (2000).
- Artech García A.; Vanaeloch B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. (1998).
- Aryayev N.: *Extract of Aloe: Scientific and Clinical Data*. Academia Filatov. Rusia. (1974).
- Barrantes E, Guinea M.: Inhibition of collagenase and metalloproteinases by aloins and aloe gel. *Life Sci* 72 (7): 843-50 (2003).
- Bruce W.: Investigation of Antibacterial Activity in the Aloe. *South African Med J.* 41: 984 (1967).
- Bunyapraphatsara N.; Yongchaiyudha S.; Rungpitarangsi V. and Chokechajaroenporn O.: Antidiabetic activity of *Aloe vera* L. juice H. Clinical trial in diabetes mellitus patients in combination with glibenclamide. *Phytomed.* 3 (3): 245-8 (1996).
- Cañigueral S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. (1998).
- Carpano S.; Mandrile A.; Spagazzini E.; Di Bernardi T.; Furlan T. y Nájera M.: Actividad antimicrobiana de las especies cultivadas en Argentina con el nombre de aloes. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica Montevideo, Uruguay. (1996).
- Castleman M.: Herbal Healthwatch. *The Herb Quarterly.* 79: 8-9 (1998).
- Cera L., Heggers J., Robson M., Hafstrom W.: The therapeutic efficacy of *Aloe vera* cream (Dermaide aloe) in thermal injuries: Two case reports. *J. Amer Animal Hosp Assoc.* 16: 768-72 (1980).
- Che Q. and Akao T.: Isolation of human intestinal bacterium capable of transforming barbaloin to alo-emodin-antrone. *Planta Med.* 57 (1): 15-19 (1991).
- Cherikchi L.: On persistence of therapeutic effect in treating eye diseases with *Aloe vera* extract Electrophoresis. *Voprosy Oftalmologii y Tkanevoj Terapii.* Pp. 209-215 (1962).
- Chithra P.; Sajithlal G. and Chandrakasan G.: Influence of *Aloe vera* on collagen turnover in healing of dermal wounds in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 36 (9): 896-901 (1998).
- Choi S.; Son B.; Son Y.; Park Y.; Lee S. and Chung M.: The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from *Aloe vera*. *Br. J. Dermatol.* 145 (4): 535-45 (2001).
- Collins CE.; Collins C.: Roentgen dermatitis treated with fresh whole leaf of *Aloe vera*. *Am. J. Roentgenol.* 33: 396-7 (1935).
- Corsi M.; Bertelli A.; Gaja G.; Fulgenzi A. and Ferrero M.: The therapeutic potential of *Aloe vera* in tumor-bearing rats. *Int. J. Tissue React.* 20 (4): 115-8 (1998).
- Davis R. et al.: Biological activity of *Aloe vera*. *Medic. Sci. Res.* 15: 235 (1987).
- Davis R.; Rosenthal K.; Cesario L. et al.: Processed *Aloe vera* administered topically inhibits inflammation. *J. American Podr. Med. Assoc.* 79 (8): 395-7. (1989).
- Davis R.; Parker W. and Murdoch D.: *Aloe vera* as a biologically active vehicle for hydrocortisone acetate. *J. American Podr. Med. Assoc.* 81 (1): 1-9 (1991).
- Davis R.; Donato J.; Hartman G. y Ghass R.: Actividad antiinflamatoria y restauradora de heridas de una sustancia de crecimiento existente en *Aloe vera*. Colegio de Medicina Pediátrica, Pennsylvania. Diario de Pediatría de la Asociación Médica. U.S.A. 94 (2): 77-8 (1994).
- De la Peña N.: *Aloe vera* ophthalmic solution for treatment of the Dry Eye Syndrome. WOCMAP IIº. Abstract P-408.6. Mendoza, Argentina. Noviembre (1997).
- Djeraba A. and Quere P.: In vivo macrophage activation in chickens with Acemannan, a complex carbohydrate extracted from *Aloe vera*. *Int. J. Immunopharmacol.* 22 (5): 365-72 (2000).
- Domínguez Soto L.: Photodermatitis to *Aloe vera*. *Int. J. Dermatol.* 31: 372 (1992).
- Ekins B.: *Aloe vera*: Fact or quackery. *Veterin Human Toxicol.* 22 (6): 418-422 (1980).
- Esteban A.; Zapata J.; Casano L.; Martín M. and Sabater B.: Peroxidase activity in *Aloe barbadensis* commercial gel: probable role in skin protection. *Planta Med.* 66 (8): 724-7 (2000).
- Fan J. et al.: Protective effect of extracts from *Aloe vera* L. var. *chinensis* (Haw) Bero on experimental hepatic lesions and a primary clinical study of the injection in patients with hepatitis. *Chong Kuo Chung Yao Tsa Chih.* 14 (12): 746-8 (1989).
- Fly L. and Keim L.: Test of *Aloe vera* for Antibiotic Activity. *Econ. Botan.* 17: 46-8 (1963).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Editorial Labor Sociedad Anónima. 7a. Edición. (1981).
- Franchi G. and Massarelli P.: Pianta Medicinale e loro derivati in Farmacopea. Parte 2ª. *Acta Phytotherapeutica.* 4 (1): 41-7 (2001).
- Fujita K., Sasaki Y., Ochiai J., Shinpo

- K., Inoue S., Saito H.: Specific relation of *Aloe vera* extract with serum proteins of various animals. Fujita-Gakuen University. *Experientia*, 34: 523-4 (1978).
- Fujika K.; Kazuma Y. and Hirozwa S.: Effect of leaf extracts of *Aloe arborescens* sub. *natalensis* Berg. on growth of *Trichophyton mentagrophytes*. *Antimicrobial Agents Chemoth.* 14: 132-6 (1978).
- Fulton J.: The stimulation of postdermabrasion wound healing with stabilized *Aloe vera* gel-polyethylene oxide dressing. *J. Dermatol Surg. Oncol.* 16 (5): 460-7 (1990).
- Furones Mourelle J.; Morón Rodríguez F.; Pinedo Gutiérrez Z.: Acción analgésica de un extracto acuoso liofilizado de *Aloe vera* L. en ratones. *Rev. Cubana Plant Med.* 1 (2): 15-7 (1996).
- Furta K., Teradaira R.: Bradykininase activity of aloe extract. Instituto de Farmacognosia, Fujita Gauken University. Japan. (1991).
- García A.; Vizoso A.; Piloto J.; Ramos A.; Pavón V.; Rodríguez E.: Estudio toxicogénico de los polisacáridos del gel de *Aloe vera*. Abstract P-26. Vº Simposium Internacional de Plantas Medicinales. La Habana, Cuba. (2001).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed). CYTED. (2000).
- Ghanam M. et al.: The antidiabetic activity of aloes: preliminary clinical and experimental observations. *Horm. Res.* 24: 288-94 (1986).
- González Quevedo M. et al.: *Aloe barbadensis* M. inyectable como estimulante de la cicatrización de heridas abiertas. Instituto Superior de Medicina Militar Doctor Luis Díaz Soto. La Habana. Pp. 82. (1990).
- González Quevedo M. et al.: Efecto sobre la organogénesis y el desarrollo postnatal de *Aloe barbadensis* cubano inyectable. Compendio de Investigaciones sobre *Aloe barbadensis* Mill. MINFAR, ISMM Dr. Luis Díaz Soto. Ciudad de La Habana, Cuba. Pp. 61 (1990).
- Gottlieb K.: *Aloe vera* Heals: The Scientific Facts. Royal Public. Inc. (1983).
- Grauntt C.; Wood H.; McDaniel H. and McAnalley B.: Aloe polymannose enhances anti-coxsackievirus antibody titres in mice. *Phytother. Res.* 14 (4): 261-6 (2000).
- Guardarrama I. et al.: Observaciones clínicas sobre el efecto del *Aloe barbadensis* L. en el tratamiento de pacientes asmáticos. Estudio preliminar. Contribuciones Tramil, Guadalupe. Enda-Caribe. (1993).
- Handa S.; Chawla A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia.* 60 (3): 195-220 (1989).
- Hayes S.: Lichen planus. Report of successful treatment with *Aloe vera*. *Gen. Dent.* 47 (3): 268-72 (1999).
- Hegggers J.; Pineless G. and Robson M.: Dermaide Aloe (NR) y *Aloe vera* Gel, comparación de los antimicrobiales efectos. *J. Amer Med Technol.* 41 (5): 293-4. (1979).
- Hegggers J., Hagstrom W.: Care of the healed wound: a prospective randomized study. Twelfth Annual Meeting Report. American Burn Association. University of Chicago. Pp. 94-95. March (1980).
- Herrera M. y Prospero M.: *¿Qué sabe Ud. de Aloe?*. Editorial Astrolabio. Buenos Aires. (1992).
- Higgs A.; Flower J. and Vane R.: A new approach to antiinflammatory drugs. *Biochem Pharmacol* 28: 1959-61. (1979).
- Hirata T. and Suga T.: Biologically active constituents of leaves and roots of *Aloe arborescens* var. *natalensis*. Hiroshima University. *Zeitsch Naturforsch.* 32: 731-4 (1977).
- Hirata T. and Suga T.: *The efficacy of the Aloe plant chemical constituents and biological activities*. Cosmet Toilet. 98: 105-8 (1983).
- Ikono Y., Hubbard G., Lee S., Yu B., Herlhy J.: The influence of long-term *Aloe vera* ingestion on age-related disease in male Fischer 344 rats. *Phytother Res* 16 (8):712-8 (2002).
- Ishii Y., Tanizawa H. and Takino Y.: Estudios sobre el Aloe. Mecanismos del efecto catártico. Universidad de Shizuoka. Japon. Boletín de Farmacia y Biología. 17 (5): 651-3 (1994).
- Ishii Y.; Takino Y.; Toyō'oka T. and Tanizawa H.: Studies of Aloe. VI. Cathartic effect of isobarbaloin. *Biol. Pharm. Bull.* 21 (11): 1226-7 (1998).
- Kar A.; Panda S. and Bharti S.: Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone concentrations in male mice. *J. Ethnopharmacol.* 81 (2): 281-5 (2002).
- Karen D.: Use of Aloe products. Carrington Laboratories. *Herbalgram* 36: 20 (1996).
- Kemp M.; Chinnah A.; Shannon W. et al.: Evaluación in-vitro de los efectos antivirales del acemannan. IIIª Conferencia Internacional sobre Investigaciones Antivirales. Bruselas, Bélgica. Abstract n° 84 (1990).
- Kim H.; Kacow S. and Lee B.: In vitro chemopreventive effects of plant polysaccharides (*Aloe barbadensis*, *Lentinus edodes*, *Ganoderma Lucidum* and *Coriolus versicolor*). *Carcinogenesis.* 20 (8): 1637-40 (1999).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia General*. Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Kuo P., Lin T., Lin C.: The antiproliferative activity of aloe-emodin is through p53-dependent and p21-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines. *Life Sci* 71(16):1879-92 (2002).
- Kupchan S., Karim A.: Tumor inhibitors, Aloe Emodin: antileukemic principle isolated from *Rhamnus frangula* L. University of Virginia. *Lloydia* 39: 221 (1980).
- Lagarto A. and Raiza Vega: Evaluación toxicológica de plantas medicinales. Ensayos de toxicología general. 2º Curso Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Abstract P- 167-19. Lima, Perú. 29 de julio al 3 de agosto (2002).
- Larianova M.; González Quevedo M.; Coral A. y Fusté V.: Estudio Comparativo de las Hojas y Extractos de *Aloe arborescens* y *Aloe barbadensis*. Parte 1º. Actividad Cicatrizante y Compuestos Antraquinónicos. Revista Cubana de Farmacia. 23 (3): 270-7. (1989).
- Lee J.; Lee M.; Yun P.; Kim Y.; Kim J.; Kim YS.; Kim K.; Han S. and Lee C.: Acemannan purified from *Aloe vera* induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells. *Int. Immunopathol.* 1 (7): 1275-84 (2001).
- Lee K.; Weintraub S. and Yu B.: Isolation and identification of a phenolic antioxidant from *Aloe barbadensis*. *Free Radic Biol Med.* 28 (2): 261-5 (2000a).
- Lee K.; Hong H.; Lee C. and Kim C.: Induction of apoptosis in human leukemic cell lines K562, HL60 and U937 by diethylhexylphthalate isolated from *Aloe vera* Linne. *J. Pharm. Pharmacol.* 52 (8): 1037-41 (2000b).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics*. John Wiley & Sons, New York. (1996).
- López M.: *Aloes*. Prensa Aromática. Argentina. N° 10 (1997).
- Lorenzetti L.; Salisbury R.; Benald J. and Baldwin J.: Bacteriostatic Properties of *Aloe vera*. *J. Pharmacol. Sciences.* 53: 1287 (1964).
- Luyckx V., Ballantine R., Claeys M., Cuyckens F., Van den Heuvel H., Cimanga R., Vlietinck A., De Broe M., Katz I.: Herbal remedy-associated acute renal failure secondary to Cape aloes. *Am J Kidney Dis* 39(3):E13 (2002).
- Mc. Caleb R.: Investigación Actual en Fitoterapia. *Medicina Holística.* 39: 57 (1995).
- Michiko T.; Miki M.; Chochachi K.; Yoshiaki M.; Masami K and Teruaki H.: Isolation and hypoglycemic activity of arboranos A and B, glycons of *Aloe arborescens* leaves. *Int. Journal Crude Drugs Res.* 24: 183-6 (1986).
- Miller M. and Koltai P.: Treatment of experimental frostbite with pentoxifylline and *Aloe vera* cream. Medical College. Division of Otorrinolaryngology, Albany (Usa). Medline ® (1995).
- Mohsin A.; Shah A.; Al Yahya M.; Tariq M. et al.: Analgesic, antipiretic activity and phytochemical screening of some plants used in traditional arab sistem of medicine. *Fitoterapia.* 60 (2): 89. (1989).
- Morrow D., Rapaport M., Strick R.: Hypersensitivity to Aloe. University of California. Arch. Dermatol. 116: 1064-5. (1980).
- Morton J.: Folk uses and commercial exploitation of Aloe leaf pulp. *Economic Botany.* 15: 311 (1961).
- Newall C.; Anderson J. and Phillipson D.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press.* (1996).
- Okyar A.; Can A.; Akev N.; Baktir G. and Sutuplinar N.: Effect of Aloe vera leaves on blood glucose level in type I. and type II diabetic rat models. *Phytother. Res.* 15 (2): 157-61 (2001).
- Olsen D.; Raub W (Jr); Bradley C.; Johnson M.; Macias J.; Love V. and Markoe A.: The effect of *Aloe vera* gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncol. Nurs. Forum.* 28 (3): 543-7 (2001).
- OMS: *WHO monographs on selected medicinal plants*. Aloe. Tomo 1. Pp. 33-49 (2000).
- Parmar S. et al.: Evaluation of *Aloe vera* leaf exudate and gel for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *Fitoterapia* 57: 380-1 (1986).
- Pecere T.; Gazzola M.; Mucignat C.; Parolin C.; Vecchia F. et al.: Aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors. *Cancer Res.* 60 (11): 2800-4 (2000).
- Plemons J.; Repts T.; Binnie W.; Wright J.; Guo I. and Hall J.: Evaluation of acemannan in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Wounds.* 6 (2): 40-45 (1994).
- Poor M., Hall J., Poor A.: Reduction in the incidence of alveolar osteitis in patients treated with the Salicept patch, containing Acemannan hydrogel. *J Oral Maxillofac Surg* 60 (4):374-9 (2002).
- Pugh N.; Ross S.; El Sohly M. and Pasco D.: Characterization of Aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from *Aloe vera* with potent immunostimulatory activity. *J. Agric Food Chem.* 49 (2): 1030-4 (2001).
- Pukha M.: Aloe extract electrophoresis in treatment of hemorrhages into vitreous body of traumatic etiology. *Oftalmologichesky Zhurnal.* 3: 13-15 (1966).
- Qiu Z.; Jones K.; Wylie M.; Jia Q. and Orndorff S.: Modified *Aloe barbadensis* polysaccharides with immunoregulatory activity. *Planta Med.* 66 (2). 152-6 (2000).
- Raine T., London M., Golch L., Hegggers J. and Robson M.: Antiprostaglandins and antithromboxanes for treatments of frostbite. *Amer Coll Surg.* 31: 557-9 (1980).
- Reynolds T. and Dweck A.: Aloe vera leaf gel: a review update. *J. Ethnopharmacol.* 68 (1-3): 3-37 (1999).
- Roberts D. and Travis E.: Acemannan containing wound dressing gel reduces radiation induced skin reactions in CH3 mice. Department of Experimental Radiotherapy. University of Texas M. D. USA. Medline ® (1995).
- Robson M., Facs M., Hegggers J and Hagstrom W.: *¿Myth, Magic, Witchcraft or fact: Aloe Vera?*. J. Burne Care and Rehabilitation. Pp.157-163. June (1982).
- Rodríguez Rivas M.; Arias Gallardo A.; Pérez Villaverde F.; Hernández Parets M.; Olivera Hernández A. y Guardarrama Suárez I.: Estudio de la Toxicidad Aguda de un Preparado de *Aloe barbadensis* Miller por vía inhalatoria. *Dominguezgia.* 13 (1): 35-40 (1996).
- Rojas L.; Matamoros M.; Garrido N. and Finlay C.: The action of an aqueous extract of *Aloe barbadensis* Miller in an in vitro culture of *Trichomonas vaginalis*. *Rev. Cubana Med. Trop.* 47 (3): 181-4 (1995).
- Rosell A.: *Monografía: Aloe vera. Fitomedica.* 5: 73-81. España. (1997).
- Saito H.; Kenishi Y. And Susumo O.: Effects of Aloe extracts: aloeitin A on gastric secretion on experimental gastric lesions in rat. *Yarugaku Zasshi.* 109 (5): 335-339 (1989).
- Sakai R.: Estudio Epidemiológico en Cáncer de Pulmón en Relación con el Consumo de Cigarrillos y Dieta a Base de Plantas. Harvard Medical School & Brigham and Women's Hospital, Boston, USA. Japan J. Cancer Res (1989).
- Saleem R., Faizi S., Siddiqui B., Ahmed M., Hussain S., Qazi A., Dar A., Ahmad S., Qazi M., Akhtar S., Hasnain S.: Hypotensive effect of chemical constituents from *Aloe barbadensis*. *Planta Med* 67 (8):757-60 (2001).
- Sato Y.; Setsuko O. and Masaro S.: Studies of chemical protectors against radiation. *Yakugaku T.* 110 (11): 876-884 (1990).
- Shamaan N.; Kadir K.; Rahmat A. and Ngah W.: Vitamin C and *Aloe vera* supplementation protects from chemical hepatocarcinogenesis in the rat. *Nutrition.* 14 (11-12): 846-52 (1998).
- Sheels M.; Unger B.; Giggelman Jr. G. and Tizard I.: Estudios del efecto de acemannan en las infecciones por retrovirus. *Lett. Microbiology.* March (1991).
- Shermetov S. and Usikov V.: Effects of subcutaneous injections of Aloe extracts upon Healing of Fractures. Symposium of scientific works of physicians. Kazakh Railway and the chair of faculty surgery of the Alma- Ata State Medical Institute. 5: 248-249 (1971).
- Shida T. et al.: Effect of aloe extract on peripheral phagocytosis in adult bronchial asthma. *Planta Med.* 51: 273-5 (1985).
- Siegers C.: Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *TIPS.* 13: 229-231. (1992).
- Sin Mayor A.; Rodríguez Acosta M.; Castellano Puerta E. et al.: Evaluación del efecto de *Aloe barbadensis* sobre el índice opsonofagocítico en el paciente quemado. Abstract C-2. Vº Simposium Internacional de Plantas Medicinales. La Habana, Cuba. 24-27 de setiembre (2001).
- Singh R.; Dhanalakshmi S. and Rao A.: Chemomodulatory action of *Aloe vera* on the profiles of enzymes associated with carcinogen metabolism and antioxidant status regulation in mice. *Phytomedicine* 7 (3): 209-19 (2000).
- Skousen M.: *Aloe Vera: New Scientific Discoveries*. Aloe Vera Research Institute. (1982).
- Smoot C.: The effects of anti-inflammatory agents on acute and late radiation skin changes in the rat. University of Chicago Hospitals and Clinics. Annual Meeting Report. Plastic Research Council. (1981).
- Somboonwong J.; Thanamitramance

S.; Jariyapongskul A. and Patumraj S.: Therapeutic effects of *Aloe vera* on cutaneous microcirculation and wound healing in second degree burn model in rats. *J. Med. Assoc. Thai.* 83 (4): 417-25 (2000).

- Strickland F., Pelley R., Kripke M.: Prevención de la radiación ultravioleta. Supresión inducida del contacto e hipersensibilidad demorada por medio del extracto gelificado de *Aloe barbadensis*. *J. Invest. Dermatol.* 110 (2): 197-204. Febrero (1994).

- Sydiskis R.; Owen D.; Lohr J. *et al.*: Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. *Antimicrob Agents Chemother* 35 (12): 463-6. (1991).

- Thomas D.; Goode P.; LaMaster K and Tennyson T.: Acemannan hydrogel dressing versus saline dressing for pressure ulcers. A randomized controlled trial. *Adv. Wound Care.* 11 (6): 273-6 (1998).

- Trease G. and Evans W.: *Tratado de Farmacognosia*. 12ª Edic. Edit. Interamericana. España. (1986).

- Van Wyk B.; Van Rheede E.; Van Oudtshoorn M. and Smith G.: Geographical variation in the major compounds of *Aloe ferox* leaf exudate. Department of Botany, Rand Afrikaans University, Johannesburg. South Africa. Medline®. (1995).

- Vargas F, Fraile G, Velásquez M, Correia H, Fonseca G, Marín M, Marciano E, Sánchez Y.: Studies on the photostability and phototoxicity of aloe-emodin, emodin and rhein. *Pharmazie* 57 (6): 399-404 (2002).

- Vázquez B.; Ávila G.; Segura D. and Escalante B.: Antiinflammatory activity of extracts from *Aloe vera* gel. *J. Ethnopharmacol.* 55: 69-75 (1996).

- Vila Casanovas R. y Guinea López M.: Gel de áloe. *Rev. de Fitoterapia.* (España). 1 (4): 245-56 (2001).

- Visuthikosol V.; Chowchuen B.; Sukwnarat Y *et al.*: Effect of *Aloe vera* gel to healing of burn wound a clinical and histologic study. Faculty of Medicine, Ramathibodi Htal. Bangkok, Thailandia. Medline ® (1995).

- Wang H.; Chung J.; Ho C.; Wu L.; Chang S.: Aloe-emodin effects on arylamine N-acetyltransferase activity in the bacterium *Helicobacter pylori*. *Planta Med.* 64: 176-8 (1998).

- Wasserman L.; Avigad S.; Beery E.; Nordenberg J. and Fenig E.: The effect of aloe emodin on the proliferation of a new markel carcinoma cell kine. *Am. J. Dermatopathol.* 24 (1): 17-22 (2002).

- Westendorf J. *et al.*: Possible carcinogenicity of anthraquinone containing medicinal plants. *Planta Med.* 54: 562 (1988).

- Winters W., Benavides R. and Clouse W.: Effects of Aloe extract on human normal and tumor cells in vitro. Universidad de Texas. Depto. de Microbiología. *Economic Biology.* 35 (1): 89-93 (1981).

- Winters W. and Bouthet C.: Polypeptides of *Aloe barbadensis* Miller. *Phytotherapy Res.* 9 (6): 395-400. (1995).

- Wrigth C.: *Aloe vera* in treatment of roentgen ulcers and telangiectasis. *JAMA.* 106: 1363-4 (1936).

- Yagi A., Kabash A., Okamura N., Haraguchi H., Moustafa S., Khalifa T.: Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloeosin derivatives in *Aloe vera*. *Planta Med* 68 (11): 957-60 (2002).

- Yamamoto M.; Hideoki T.; Noboru M.; Toshio M. and Hiroyuki N.: Inhibition by aloeosin and barbaloin of Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cell. *Agric. Biol. Chem.* 51: 1723 (1987).

- Yongchaiyudha S.; Rungpitarangsi V. and Bunyapraphatsara N.: Antidiabetic activity of *Aloe vera* L. juice. I. Clinical Trial in New Cases of Diabetes Mellitus. *Phytomedicine.* 3 (3): 241-3 (1996).

AMAPOLA DE CALIFORNIA



NOMBRE CIENTÍFICO
Eschscholzia californica Cham.

NOMBRES POPULARES

Español: amapola de California.
Portugués: papoula de California.
Inglés: Californian poppy.

Otros: Kalifornischer Mohn (Alemán), globe du soleil o pavot jaune de Californie (Francés), papavero di California (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual perteneciente a la familia de las Papaveráceas, caracterizada por presentar una altura de hasta 0,50 cm; tallos lánguidos al inicio y prostrado-erectos posteriormente; hojas verdes, glaucas, finamente pubescentes o lisas y firmemente divididas, con tonalidades azuladas; flores solitarias cuatripétalas, anaranjadas o amarillo-anaranjadas (muy ocasionalmente blancas) y fruto oblongo de hasta 8 cm de largo

HÁBITAT

Planta originaria de California (especialmente en los desiertos de Sonora y Mojave), donde crece sobre suelos secos, arenosos y nitrificados. Ha sido muy cultivada en todas las regiones de clima cálido-húmedo del mundo, tendiendo a espontaneizarse y tornarse invasora. Actualmente es cultivada con fines comerciales en Europa Central y sur de Francia.

PARTE UTILIZADA

Sumidad aérea durante la etapa de floración.

HISTORIA

Esta especie, adoptada como símbolo del Estado de California, fue tradicionalmente empleada por los nativos y pobladores rurales como analgésica y sedante. Debe su nombre al botánico ruso J. Eschscholtz quien la halló y describió por primera vez en el desierto de California, para luego introducirla en Europa como especie decorativa. En 1844 el Dr. G. Walz aisló los primeros alcaloides, los cuales creyó estaban emparentados con los de la morfina.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides isoquinolínicos: Son muy diversos, con una estructura similar al de la morfina (sin los inconvenientes de ésta) correspondientes a cinco diferentes series. En la raíz existe una mayor concentración (2,7%) mientras que en el resto alcanza a 0,06-0,29%.

- Derivados de la protopina: protopina, criptopina (mayoritario), quelitrina, quelidonina, quelirubina, 12-HO-dihidroquelirubina, dihidroquelirubina, macarpina, dihidromacarpina, homoquelidonina, sanguinarina y dihidrosanguinarina. La biosíntesis de macarpina parte de la protopina vía dihidrosanguinarina.
- Derivados de la pavina: norargemonina, bisnorargemonina, escolzina, escoltaidina, californidina.
- Derivados de la aporfina: laurotetamina, lauroscolzina, glaucina, escolina (magnoflorina).
- Derivados de la protoberberina: coptisina.
- Derivados de la 5-bencil-tetrahydroquinoleína: escolinina.

Flavonoides: Extraídos del extracto hidroalcohólico de las partes aéreas: quercetina y derivados, isorramnetina y derivados.

Otros: rutina (flavonoide), linamarina (heterósido cianogénico presente en la planta fresca), ácido succínico, escolzantina y β -caroteno (carotenoides).

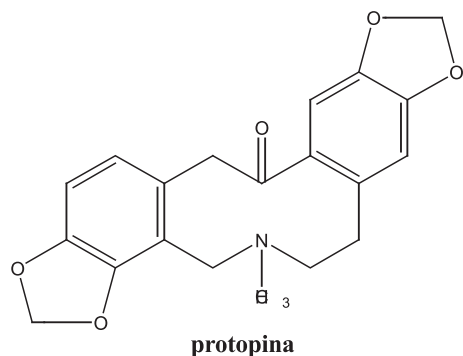
ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta la fecha no se han realizado estudios en humanos. Los principales efectos biológicos atribuidos a esta especie se centran en su actividad sedante y ligeramente hipnótica evidenciada en animales. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad sobre S.N.C.

El conjunto de alcaloides presentes en el extracto acuoso demostró ejercer en ratas una actividad sedante a dosis bajas (25 mg/k) e inductora del sueño con dosis mayores (100 mg/k). (Rolland A. et al., 1991). La administración intraperitoneal de la tintura de amapola de California en ratas (en una dosis equivalente a 130 mg/k) produce una reducción de la motilidad espontánea a la vez que demostró prolongar el efecto inductor del sueño del pentobarbital (Blumenthal M., 1998)

A su vez la comprobación de la unión de estos alcaloides a receptores opioides y sus estructuras químicas similares a β -endorfinas o dinorfinas, hacen presuponer un efecto hipnoanalgésico (Reimeier C. et al., 1995; Reichart R., 1996).



Por otra parte se ha observado en animales, que el extracto hidro-alcohólico de la amapola de California disminuye la degradación enzimática de catecolaminas y la síntesis de adrenalina, a través de un mecanismo inhibitorio sobre las enzimas dopamina β -hidroxilasa y monoaminoxidasa-B. De ello se deduce el efecto sedativo, antidepresivo y levemente hipnótico atribuido a esta especie (Kleber E. et al., 1995). Un estudio más reciente determinó que el extracto hidroalcohólico administrado a ratas no protege contra el efecto convulsivante del pentilene-tetrazol, así como tampoco causa relajación muscular. Su afinidad por los receptores benzodiazepínicos y por consiguiente su efecto sedante, es suprimido por flumazenil, un antagonista de dichos receptores (Rolland A. et al., 2001).

Otras

La administración de tintura de amapola de California en yeyuno aislado de ratas (equivalente a 1.75 mg/ml) demostró prevenir el espasmo inducido por cloruro de bario. En ese sentido la *protopina* sería el componente mayoritario responsable del efecto espasmolítico (Blumenthal M., 1998). En tanto el resto de derivados de la serie de alcaloides protopínicos evidenciaron en animales actividad antifibrilante, bradicardizante y aceleradora del flujo coronario (Vincieri F. et al., 1988; Granger I. et al., 1992).

Tanto la *queleritrina* como la *sanguinarina* aisladas del extracto crudo metanólico de la amapola de California demostraron en hígado de ratas afinidad por los receptores para vasopresina, evidenciando una unión de tipo competitiva con dicha hormona. Estos alcaloides representan las primeras dos estructuras no peptídicas que proveen la estructura química para el diseño de vasopresina sintética (Granger I. et al., 1992). Por su parte la *sanguinarina* presenta actividad bactericida, uniéndose a la pared celular de los microorganismos patógenos, inhibiendo el desarrollo de sus componentes y la capacidad de adherencia (Godowski K., 1989). La *escolzanina* (carotenoide), no presenta actividad biológica evidenciable, siendo únicamente responsable de la coloración amarillo-naranja de los pétalos (Peris J. et al., 1995). Por último el extracto hidroalcohólico de la amapola de California demostró en ratas efectos analgésicos

periféricos (Rolland A. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En ensayos de toxicidad aguda y subaguda en ratas, ni el polvo de la planta ni el extracto acuoso (hasta 8 g/k vía i.p.) produjeron reacciones adversas (Tetau M. et al., 1972; Lab. Arkopharma, 1982). Si bien existe una similitud estructural entre *protopina* y *morfina*, aquella no alcanza a producir fenómenos adictivos (Reichart R., 1996).

CONTRAINDICACIONES

La amapola de California no debe administrarse en casos de glaucoma. La Asociación Americana de Productos Herbales (USA) ha categorizado a esta especie en clase 2b, es decir, no apta para su empleo durante el embarazo y la lactancia. En ensayos sobre cobayos la *criptopina* ha demostrado ejercer un efecto úteroestimulante aún en muy bajas concentraciones (McGuffin M et al., 1997; Blumenthal M., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se ha reportado una respuesta sinérgica entre la amapola de California y *Corydalis cava* en cuanto a su actividad sedante, antidepresiva y ligeramente hipnótica sobre S.N.C. (Kleber E. et al., 1995). Debido a su interacción con receptores opioides y/o de tipo benzodiazepínico, no se recomienda el empleo junto a drogas ansiolíticas, antidepresivas o hipnóticas que actúen en esos sitios.

STATUS LEGAL

La amapola de California se encuentra dentro del listado de drogas vegetales no aprobadas para uso humano por la Comisión «E» de Alemania (setiembre de 1991) habida cuenta de la falta de estudios que certifiquen su utilidad clínica (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La amapola de California se emplea popularmente en casos de ansiedad, nerviosismo, palpitaciones, neuralgias, migrañas, urticaria, enuresis infantil y en casos de deshabitación a los tranquilizantes de síntesis.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 3%. Se administran 3 tazas al día. En Australia los rótulos indican que no debe excederse de 2-3 g en forma de té, hasta 4 veces al día.

Extracto Seco: En relación 5:1, a razón de 300 mg/día (cada cápsula = 100 mg). No sobrepasar los 400 mg/día.

Extracto Fluido: En relación 1:1, a razón de 30-50 gotas (1-2 ml), 1-3 veces al día.

Polvo: En base a 250 mg por cápsula, se administran 1-3 cápsulas diarias.

Tintura: Relación 1:5 ó 1:10 en alcohol de 50°, se administran 30-40 gotas, 3 veces al día.

Jarabe: Se prepara a partir del extracto fluido (5-10%). Se administra 1-3 cucharadas soperas al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Beck M. and Haberlein H.: Flavonol glycosides from *Eschscholtzia californica*. *Phytochemistry*. 50 (2): 329-32 (1999).
- Blumenthal M. (Ed.): The Complete-German Commission E Monographs. ABC Edic. USA. (1998).
- Dopke W. and Fritsch G.: Alkaloid content of *Eschscholtzia californica*. *Pharmazie*. 25 (3): 203-4 (1970).
- Fabre N.; Claparols C.; Richelme S.; Angelin M.; Fouraste I. and Moulis C.: Direct characterization of isoquinoline alkaloids in a crude plant extract by ion-pair liquid chromatography-electroscopy ionization tandem mass spectrometry: example of *Eschscholtzia californica*. *J. Chromatograph. A*. 904 (1): 35-46 (2000).
- Godowski K.: Antimicrobial action of sanguinarine. *J. Clin. Dentistry*. 1: 96-101 (1989).
- Granger I.; Serradeil Le Gal C.; Augereau Jand Gleye J.: Benzophenanthridine alkaloids isolated from *Eschscholtzia californica* cell suspension cultures interact with vasopresin (V1) receptors. *Planta Med.* 58: 35-38 (1992).
- Jain L. et al.: Alkaloids of *Eschscholtzia californica*. *Planta Med.* 62 (2): 188 (1997).

- Kleber E.; Schneider W.; Schafer H. and Elstner E.: Modulation of key reactions of the catecholamine metabolism by extracts from *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. *Arzneimittelforschung*, 45 (2): 127-31 (1995).
- Lab. Arkopharma. Etude de toxicité aiguë sur *Eschscholtzia californica*. (1982).
- Maoka T.; Fujiwara Y.; Hashimoto K.; Takeda S.; Takaragaki S. and Ida K.: A new retro-carotenoid from the petals of the Californian yellow poppy *Eschscholtzia californica*. *J. Nat. Prod.* 63 (9): 1288-9 (2000).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Peris J.; Stübing G. and Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOV. Valencia, España. (1995).
- Reichart R.: Sedative effect of *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. *Quarterly Review of Natural Medicine*. Winter. Pp. 256. (1996).
- Reimeir C.; Schneider I.; Schneider W.; Schafer H. and Elstner E.: Effects of ethanolic extracts from *E. californica* and *Corydalis cava* on dimerization and oxidation of enkephalins. *Arzneimittelforschung*, 45 (2): 132-6 (1995).
- Rolland A.; Fleurentin J.; Lanhers M.; Misshi R.; Younos C. and Pelt J.: Behavioural effects of the American traditional plant *Eschscholtzia californica*: sedative and anxiolytic properties. *Planta Med.* 57 (3): 212-16 (1991).
- Rolland A.; Fleurentin J.; Lanhers M.; Misslin R. and Mortier F.: Neurophysiological effects of an extract of *Eschscholtzia californica* Cham. *Phytother. Res.* 15 (5): 377-81 (2001).
- Tanahashi T. and Zenk M.: New hydroxylated benzo-phenanthridine alkaloids from *E. californica* cell suspension cultures. *J. Nat. Prod.* 53 (3): 579-86 (1990).
- Tetau M.; Bergeret C. and Jeanes J.: *Cah. Biothérapie*. 9 (34): 108 (1972).
- Vincieri F.; Celli S.; Mulinacci N.; Mulinacci N. and Speroni E.: An approach to the study of the biological activity of *E. californica* Cham. *Pharmacol. Res. Commun.* 41-44. December. (1988).

AMAPOLA



NOMBRE CIENTÍFICO

Papaver rhoeas L.

NOMBRES POPULARES

Español: amapola, ababol.

Portugués: papoula, papoula ordinaria.

Inglés: red poppy, corn poppy

Otros: coquelicot (Francés), papavero dei campi o rosolaccio (Italiano), Klatschmohn, Feldmohn (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, perteneciente a la familia de las Papaveráceas, caracterizada por presentar una altura entre 30 y 60 cm, tallo erguido cubierto de pelos blancos y tiesos; hojas vellosas, sésiles y cortas, profundamente divididas y flores grandes solitarias, con dos grandes sépalos caedizos, cuatro pétalos rojos con pintitas negras o púrpuras en la base, que hacen su aparición en el verano. El fruto es una cápsula ovoide glabra de dehiscencia poral, de aproximadamente 1 cm de longitud.

HÁBITAT

La amapola es oriunda de Europa central y meridional, Asia central y occidental y norte de África. Crece en campos, costados de caminos, o como «mala hierba» en cultivos de cereales, en especial luego que la tierra haya sido removida. Prefiere suelos arcillosos o calcáreos, de clima cálido, hasta los 1.700 metros de altitud.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los pétalos de la flor. Ocasionalmente se emplean las cápsulas inmaduras.

HISTORIA

La amapola era una de las hierbas que figuran en el papiro

egipcio de Ebers. En la antigua Grecia, Teofrasto propiciaba su consumo alimentario en forma de ensalada fresca, mientras que Dioscórides preconizaba el uso de la amapola como hipnótico de la siguiente manera: « ... *Cocerás cinco o seis cabezuelas de aqueste papáver en tres ciatos de vino, hasta que se reduzcan a dos, y darás a beber tal cocimiento a los que quisieres que se adormezcan...* ». Por su parte, el empleo de los pétalos de amapola como colorante se remonta al siglo XV.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides isoquinolínicos (0,07-0,12%): Derivados de la tetrahydro-3-H-3 benzodicepina entre los que destacan: roeadina (el más abundante con casi el 50% del total), roearrubina, roearrubina I, roearrubina II, isoroeadina, papaverina y protopina. No contiene morfina.

Otros: colorantes antocianósidos derivados de la cianidina (mecocianina o 3-soforósido de cianidina y cianina o 3,5-diglucopiranosido de cianidina), mucílagos (flor), aceite esencial (semillas).

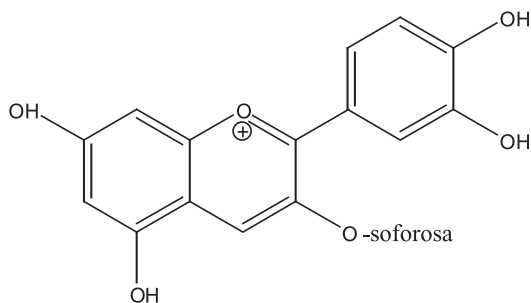
ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento muy pocos trabajos científicos se han llevado a cabo con esta especie. La mayor parte de sus atributos terapéuticos fueron establecidos en relación al aislamiento de algunos principios activos (en especial alcaloides) y sus aplicaciones medicinales dentro del ámbito popular. Bajo ese contexto, los alcaloides de la amapola (en especial la *roeadina*) le conferirían una acción sedante (por su semejanza estructural a las benzodicepinas) y espasmolítica (demostrada en ratas, a partir de su contenido en *papaverina*). En conejos, la *roeadina* ha demostrado producir estimulación del centro respiratorio (Wichtl M. et al., 1998).

Respecto a la acción sedante sobre SNC, la administración de extractos etanólicos y acuosos de pétalos de amapola a ratas evidenció una reducción en la locomoción y en la actitud exploratoria de los animales, no antagonizada por benzodicepinas, opioides ni compuestos dopaminérgicos o colinérgicos. La mayor actividad fue puesta en evidencia empleando etanol (10%) como solvente. Los extractos no demostraron inducir el sueño después de tratamiento con pentobarbital en dosis infrahipnóticas. De acuerdo con estas evidencias se concluye que dichos extractos en dosis de 400 mg/k presentan efecto sedante (Soulimani R. et al., 2001).

Los mucílagos proporcionan un efecto demulcente y en combinación con los alcaloides, exhibirían propiedades antitusígenas. En afecciones del aparato respiratorio se suele asociar a otras plantas demulcentes como la malva, liquen de Islandia, gordolobo, tusilago, ipecacuana o altea. En las primeras décadas del siglo XX fueron famosos los jarabes pectorales de Briant, de Flon o de Lamouroux que incluían la amapola en todas sus formulaciones. Su empleo con fines béquicos es muy popular a través del uso de infusiones, encontrándose los mejores resultados en niños y ancianos (Grüenwald J. et al., 1998; Arteché García A. et al., 1998).

Las semillas de esta planta son ricas en ácidos grasos tales como el ácido linoleico (mayoritario), oleico, palmítico y esteárico, lo cual representa un buen aporte nutricional. Finalmente, la decocción de la raíz de amapola demostró en ratas con úlceras gástricas inducidas por etanol, un efecto gastroprotector similar al demostrado por misoprostol en dosis de 0,4 mg/k (Gürbüz I. et al., 2003).



Soforosa = O-beta-D-glucosa (1-->2) D-glucosa
mecocianina

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis recomendadas suele carecer de toxicidad, aunque conviene emplearla en forma discontinua. En caso de emplearse extractos, conviene cerciorarse sobre la cantidad de alcaloides del producto expresados como *papaverina*. Se han reportado algunos casos de urticaria en relación al polen de las flores de amapola (Gamboa P, et al., 1997). La administración intraperitoneal de extractos acuosos y alcohólicos de pétalos de amapola a ratas permitió calcular en 2.000 mg/k la DL10 y en 4.000 mg/k la DL50. (Soulimani R. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

Debido a su contenido en alcaloides, a pesar que el mismo es bajo, se desaconseja igualmente su empleo durante el embarazo y lactancia.

STATUS LEGAL

La amapola se encuentra registrada por la Farmacopea Nacional Argentina, VIª Edición, formando parte del jarabe de Ipecacuana compuesto. Se encuentra dentro del listado de drogas no aprobadas (en 1988) para empleo en humanos por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, atento de no estar aprobada la eficacia para los empleos propuestos (sedante y tóxicos respiratorios). En cambio, dicha Comisión no objeta su empleo como droga-excipientes en mezclas para tisana (Blumenthal M. et al., 1998).

ADULTERACIONES

Muy poco frecuentes. Ocasionalmente en Europa con *Papaver dubium* L. (variedad de origen europeo, adventicia en Sudamérica, cuyos pétalos son más pequeños). (Wichtl M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Los pétalos y cápsulas de amapola se emplean frecuentemente en medicina popular para calmar la tos y conciliar el sueño en niños y ancianos. Se preparan en forma de infusión caliente o como jarabe. En Turquía emplean también la raíz en decocción como antihelmíntico (se toma después del desayuno). Las tisanas con las flores son empleadas en Marruecos para tratar dismenorreas y nerviosismo.

Las cápsulas secas se pueden preparar en infusión en número de 2-3 por taza de agua hirviendo, administrándose dos cucharadas soperas a los niños antes de acostarse, y 4-5 cucharadas a los adultos. También se recomiendan como antiespasmódico digestivo y en casos de angustia. Las infusiones de amapola pueden administrarse solas o mezcladas con otras plantas que contengan mucílagos, especialmente en afecciones respiratorias. En uso externo, en caso de blefaritis, conjuntivitis y encías inflamadas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5%. Infundir durante 10 minutos. Tomar 3 tazas diarias.

Jarabe: Se prepara con 10 g de pétalos secos más 170 g de agua hirviendo y 340 g de azúcar ó también con la infusión al 25%. En el caso de adultos se administran 2-3 cucharadas soperas/día. En niños, 1-3 cucharadas de postre/día.

Polvo: Valorado en 0,04% de alcaloides expresados como *papaverina*. Se administran 100-200 mg diarios.

Tintura: Relación 1:5, se administran 20-50 gotas, 1-3 veces/día.

Extracto Fluido: Relación 1:1, se administran 10-20 gotas (0,20 - 0,40 g respectivamente), 2-3 veces/día.

Uso Externo: La infusión isotonicada (0,9% de cloruro sódico) sea como colirio o emplastro (lograr una pasta a partir del machacado de un puñado de pétalos frescos).

OTROS USOS

Las *antocianidinas* de la amapola se emplean por sus virtudes colorantes para la obtención de tintes rojos con los cuales se colorean vinos o medicamentos. Los pétalos de amapola se utilizan en mezclas para tisanas como excipiente, para mejorar su aspecto. Las semillas se emplean para espolvorear sobre el pan, tortas o galletas, mientras que el aceite se emplea en cocina.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Artech García A. (Ed.) et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson S. A. (1998).
- Blumenthal M. (Ed) et al.: *The Complete German Commission "E" Monographs*. ABC Public. USA. (1998).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. Madrid. (1997).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª Edic. Edit. Labor S. A. (1980).
- Gamboa P.; Jáuregui I.; Urrutia I.; González G.; Borturen P. and Antepara I.: Allergic contact (urticaria) from poppy flowers. *Contact Dermatitis*. 37 (3): 140-1 (1997).
- Grünwald J. (Ed.) et al.: *PDR for Herbal Medicines*. Med. Economic Publish. USA. (1998).
- Gürbüz I.; Üstün O.; Yesilada E.; Sezik E. and Kutsal O.: Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *J. Ethnopharmacol.* 88 (1): 93-7 (2003).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1ª Ed. Edit. MICOF. Valencia. (1995).
- Pfeifer S. and Hanus V.: On the alkaloids from *Papaver rhoeas*. *Pharmazie*. 20 (6): 394 (1965).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de Plantas Medicinales*. 4ª Edic. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).
- Soulimani R, Younos C, Jarmouni-Idrissi S, Bousta D, Khalouki F, Laila A.: Behavioral and pharmacotoxicological study of *Papaver rhoeas* L. in mice. *J Ethnopharmacol* 74 (3):265-74 (2001).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Tuzlaci E. and Erol M.: Turkish folk medicinal plants. Part II: Egridir (Isparta). *Fitoterapia*. 70: 593-610 (1999).
- Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. Edic. Española. Cañigual S. y Vila Roser. OEMF Internacional S.R.L. (1998).

AMARANTO



NOMBRE CIENTÍFICO

Amaranthus caudatus L. Sinonimias: Existen 9 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: amaranto, bledo rojo, alfalfa de los pobres, sangorache, ataco (Ecuador), jataco, ataco (Guatemala), quinuicha, kiwicha y achita (Perú).

Portugués: amaranto.

Inglés: amaranth, prince's feather.

Otros: amarante (Francés), amaranto (Italiano).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de una planta anual perteneciente a la familia de las Amarantáceas, que puede alcanzar los dos metros de altura, provista de tallos glabros o densamente pubescentes en la parte terminal; hojas verde pálidas de 6-20 cm de longitud y 2-8 cm de ancho, lanceoladas a ovales, con pequeñas manchas de color rojizo. Las flores son de color anaranjado, rosado o púrpura, y caracterizan por agruparse en inflorescencias terminales alargadas que pueden alcanzar 50-100 cm de longitud. Brácteas ovadas, con 5 sépalos ovados a oblongos en las flores estaminadas, y de forma elíptica a aguda en las flores pistiladas.

HÁBITAT

Unas 60 especies conforman este género originario de las áreas tropicales, el cual crece silvestre o es cultivado en América, África y Asia.

HISTORIA

Su nombre deriva del griego *amaranton*, que significa «la que no se marchita», lo cual hace referencia a sus flores que permanecen indemnes con la muerte de la planta. En Grecia el amaranto fue dedicado a Atenea de Éfeso, atribuyéndole propiedades curativas especiales. Los aztecas reconocieron sus propiedades alimenticias, junto a la quinoa (*Chenopodium spp.*), siendo una de las principales fuentes nutricias en aquellos tiempos. Moctezuma, en época de la conquista española, hacía pagar a sus súbditos los impuestos con sacos de maíz y amaranto. El amaranto formaba parte de los rituales mágico-religiosos que solían practicar los aztecas, de ahí que su cultivo fuera prohibido por los españoles tras la conquista, al creer que la planta constituía por sí misma una herejía. No obstante, ello constituía una ventaja para los europeos ya que de esta manera impusieron como grano al trigo que era exclusivo de la corona española. El color rojizo de sus flores hizo

pensar que podía tener un efecto resolutorio de las hemorragias.

PARTE UTILIZADA

Las semillas y hojas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Taninos (hojas y semillas).

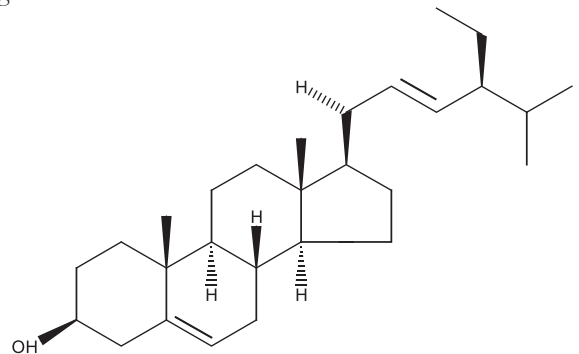
Saponinas (hojas y semillas).

Proteínas (hojas y semillas) ricas en aminoácidos esenciales.

Otros: mucílago, linfoaglutinina, amarantina, isoamarantina, betacianina, L-DOPA, caroteno, espinasterol, estigmasterol, ácido elaeostérico, β -sitosterol.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las semillas de amaranto han constituido durante cientos de años una fuente nutritiva muy importante para los pueblos de Sudamérica. Además de su aporte alimenticio, en la actualidad han cobrado importancia las lectinas de esta especie como marcadores de procesos premalignos y malignos de colon.



estigmasterol

Aspectos Nutricionales

La principal virtud de esta planta está presente principalmente en su semilla y en menor medida en sus hojas, con un contenido en proteínas muy importante desde el punto de vista nutricional. Sabemos que la mayoría de los cereales son deficientes en aminoácidos esenciales tales como lisina, metionina o cisteína. En cambio, el amaranto contiene elevadas proporciones de los mismos (salvo leucina en donde es relativamente pobre), lo cual le permite incluso superar el contenido proteico de la leche y de otros cereales (Eliasson J., 1977). En cuanto al tenor de fibra dietaria, las semillas oscuras han evidenciado contener casi el doble de las claras (cerca del 8%), con una importante cantidad de lignina (Morales E. et al., 1988; Pedersen B. et al., 1990).

El estudio nutricional de las semillas secas ha permitido evidenciar un contenido proteico elevado (12-16%), el cual es medido a través de un puntaje que toma como cifra máxima 100, de acuerdo al standard establecido por la F.A.O (Food and Agriculture Organization) y la O.M.S (Organización Mundial de la Salud), arrojando el siguiente resultado comparativo:

En Argentina existe un marcado interés por introducir su cultivo, mejorarlo e incorporarlo a las industrias harineras, de acuerdo a las nuevas recomendaciones nutricionales emanadas de los organismos internacionales, teniendo en cuenta la apropiada proporción de aminoácidos fisiológicamente activos que participan de su composición química (Alonso J., 1998).

En cuanto a otros componentes del aceite de las semillas, se pudo constatar en ejemplares sudamericanos (Ecuador) un mayor contenido en tocoferol respecto a ejemplares europeos (Italia), siendo similar la concentración de ácidos grasos y esteroides (Bruni R. et al., 2001).

Alimento	Standard FAO/OMS
Amaranto	75
Leche vaca	72
Soja	68
Trigo	60
Maíz	44

Otras

Se ha reportado que las partes aéreas presentan actividad antimicótica contra *Neurospora crassa* (Kubas J., 1972), actividad antihemaglutinina y actividad inhibidora de la síntesis de proteínas (Uhlenbruck G. et al., 1972; Arora J. et al., 1987). Los taninos de sus hojas le confieren la actividad astringente conferida por el uso popular, sobretodo en casos de diarreas. Por su parte la *amarantina* (lectina de *Amaranthus caudatus*) se emplea como colorante en la industria alimenticia en el Perú (Lock de Ugaz O., 1994).

Estudios de espectrometría de masa evidenciaron tres puentes disulfuro en péptidos (Ac-AMP1 y Ac-AMP2) de la semilla de amaranto con propiedades antibacterianas (sobre bacterias Gram positivas) y antifúngicas (en especial hongos fitopatógenos) en cultivos de tabaco transgénico (Broekaert W. et al., 1992; De Bolle M. et al., 1996; El Bouyoussfi M. et al., 1997). La *amarantina* ha demostrado su utilidad como marcador de proliferación celular maligna en células de colon humano, al unirse a antígenos de superficie (TF-antigen) y promoviendo la proliferación celular de manera dosis dependiente (Transue T. et al., 1997; Atillasoy E. et al., 1999; Yu L. et al., 2001).

El extracto etanólico de las semillas demostró *in vitro* propiedades antioxidantes debido a la presencia de compuestos fenólicos en un tenor cercano a 40 mg/100 g (Krimczak I. et al., 2002). Finalmente, la administración del grano crudo de amaranto (10-20% de la dieta) o del aceite crudo obtenido del grano de amaranto (5%) a hámsters alimentados con una dieta hipergrasa a lo largo de 4 semanas, demostró reducir los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL-colesterol (15-22%, respectivamente), con incremento de la fracción HDL-colesterol. Tanto el grano como el aceite disminuyeron el tenor plasmático de VLDL-colesterol en un 21% y 50%, respectivamente. A nivel hepático el aceite demostró un descenso de ésteres de colesterol, lo cual disminuye la posibilidad de generar VLDL-colesterol, y a nivel intestinal se observó una disminución en la absorción del colesterol de la dieta (Berger A. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No se han reportado hasta la fecha en humanos. Únicamente con la especie *Amaranthus spinosus* se han registrado muertes de bovinos por nefrotoxicidad (Ricardo A., 1993).

CONTRAINDICACIONES

No se han reportado.

USOS ETNOMEDICINALES

En Ecuador se emplea la infusión de sus hojas y/o inflorescencias como antidiarreico y antihelmíntico. En forma de gargarismos se indica en amigdalitis y sangrado de encías.

En las Islas Canarias se emplea la infusión de las partes aéreas como antiséptico bronquial y diurético. En Malasia se emplea *A. spinosus* como diurético, antifebril y como antídoto contra picaduras de serpiente. También en hipertensión arterial combinándolo con *Centella asiatica*, *Acorus calamus* y *Elephantopus scaber*. En India se utiliza la infusión de *Amaranthus virides* en forma de compresas como antiinflamatorio.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: De las hojas al 5%. Como astringente se suministran 3 tazas diarias vía oral.

Uso Externo: Se emplea la decocción de las hojas en una proporción de 150-200 g/l.

Extracto Fluido: 1-3 g/día.

USOS CULINARIOS

La mayoría de las especies de amaranto se consumen como hortalizas y hierbas para guisar. En el caso de *Amaranthus caudatus* y *Amaranthus hypochondriacus* revisten importancia por sus elevados niveles de proteínas.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Amaranthus deflexus* L.:** Originaria de las regiones de clima templado de América del Sur y naturalizada en casi todos los países de clima similar en el mundo, esta planta es utilizada en Argentina (Buenos Aires, Santa fe, Córdoba, Mendoza, La Pampa y Río Negro) popularmente en forma de infusión como diurética, laxante y antiinflamatoria. En forma externa se aplica como emoliente, para ablandar úlceras o facilitar la supuración. Se la conoce con el nombre popular de yuyo rastrero, tomatillo o bledo (Ratera E. & Ratera M., 1980; Toursarkissian M., 1980).

Es habitual en cultivos de papa, maíz, girasol, algodón, maní, leguminosas de grano, café, huertas frutales, parques, a la vera de caminos, etc. Prefiere suelos anegadizos, arenosos o húmedos (Marzocca A., 1997).

***Amaranthus muricatus* (Moquin) Gillies (*Euxolus muricatus* M):** Se trata de una hierba hemicriptófita con tallos prostrados o ascendentes, hojas lineal-lanceoladas, con ápice redondeado y mucronado, flores monoicas dispuestas en espigas terminales simples o ramificadas, las masculinas con pétalos lanceolados, las femeninas con pétalos espatulados-lineales. Fruto indehisciente subgloboso con pericarpo rugoso.

Esta especie es originaria de América del Sur, creciendo especialmente en Argentina en las Provincias de Buenos Aires, Santa Fé, Córdoba, Mendoza, La Pampa y Río Negro, donde se la conoce con el nombre de yerba meona, paiquillo o ataco (Ratera E. & Ratera M., 1980)

La infusión se emplea como diurética, laxante, refrescante y en cataplasma para hacer supurar las infecciones de piel (Pérez de Nucci A., 1988; Roig F., 2001). No debe confundirse con *Euphorbia serpens* conocida en el Uruguay también con el nombre de *yerba meona*. Los estudios fitoquímicos han indicado la presencia de flavonoides, antraquinonas (crisofanol, dantrón, emodina, reína), saponinas e hidratos de carbono (Ruíz R. et al., 1997).

Del análisis de cada 100 g de las partes aéreas surge un contenido proteico de 15,74%, ácidos grasos insaturados 59% (ácido linoleico como componente mayoritario), fibras totales 53,8% (79% insoluble), calcio 1533 mg, relación Ca/P 5,94 (valor alto en relación a la DDR). Con cifras no cuantificables se hallaron nitratos, hemaglutinina e inhibidores de tripsina (Escudero N. et al., 1999). De la fracción soluble en éter petróleo de la planta total se han aislado tres esteroides: β -sitosterol, estigmasterol y campesterol

(Ruíz R. de et al., 2001). Los estudios de toxicidad aguda del extracto acuoso realizados en ratas por vía oral (cal-

culado en 100 veces la dosis diaria en humanos) han sido negativos (Gorzalczany S. et al., 1999).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires, Argentina. (1998).

- Amorín J. L.: *Guía Taxonómica de Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev INFYB, Buenos Aires. (1980).

- Arora J.; Sandhu S.; Kamboj S.; Chopra S.: Occurrence and characterization of lymphoagglutinins in Indian Plants. *Vox Sang*. 52 (1/2): 134-137 (1987).

- Atillasoy E.; Kapetanakis A.; Itzkowitz S. and Holt P.: Amaranthin lectin binding in the rat colon: response to dietary manipulation. *Mt. Sinai J. Med.* 65 (2): 146-53 (1998).

- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Tikal Edic. España. (1998).

- Berger A.; Gremaud G.; Baumgartner M.; Rein D.; Monnard I.; Kratky E.; Geiger W.; Burri J. and Dionisi F.: Cholesterol-lowering properties of amaranth grain and oil in hamsters. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 73 (1): 39-47 (2003).

- Broekaert W.; Marien W.; Terras F.; De Bolle M.; Proost P. et al.: Antimicrobial peptides from *A. caudatus* seeds with sequence homology to the cysteine/glycine-rich domain of chitin-binding proteins. *Biochemistry*. 31 (17): 4308-14 (1992).

- Bruni R, Medici A, Guerrini A, Scalia S, Poli F, Muzzoli M, Sacchetti G.: Wild *Amaranthus caudatus* seed oil, a nutraceutical resource from Ecuadorian flora. *J Agric Food Chem* 49(11):5455-60 (2001).

- De Bolle M.; Osborn R.; Goderis I.; Noe L.; Acland E.; Hart C.; Torrekens S.; Van Leuven F. and Broekaert W.: Antimicrobial peptides from *Mirabilis jalapa* and *Amaranthus caudatus*. *Plant Mol. Biol.* 31 (5): 993-1008 (1996).

- El Bouyououssi M.; Laus G.; Verheyden P.; Wyns L.; Tourwe D. and van Binst G.: Location of the three disulfide bonds in an antimicrobial peptide from *Amaranthus caudatus* using mass spectrometry. *J. Pept. Res.* 49 (4): 336-40 (1997).

- Eliasson J.: Food value of Amaranth greens and grains. In: *Proceedings of the First Amaranth Seminar. Emmaus*. Rodale Press. Pp. 34. (1977).

- Escudero N., Albarracín G., Fernández S., De Arellano L., Mucciarelli S.: Nutrient and antinutrient composition of *Amaranthus muricatus*. *Plant Foods Hum Nutr* 54(4):327-36 (1999).

- Germosen-Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Grupo TRAMIL 7ª Edic. Santo Domingo. (1995).

- Goh S.; Chuah C.; Mok J. y Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the treatment of cardiovascular diseases*. Pelanduk Publications. Kuala Lumpur. (1995).

- Gorzalczany S.; Rojo A.; Rondina R.; Debenedetti S. y Acevedo C.: Estudio de Toxicidad Aguda por Vía Oral de Plantas Medicinales Argentinas. *Acta Farm. Bonaerense*. 18 (3): 221-4 (1999).

- Hunziker A.: Las especies alimenticias de *Amaranthus* y *Chenopodium* cultivadas por los indios de América. *Rev. Arg. Agronomía*. 10 (4): 297-354 (1943).

- Klimczak I, Malecka M, Pacholek B.: Antioxidant activity of ethanolic extracts of amaranth seeds. *Nahrung* 46(3):184-6 (2002).

- Kubas J.: Investigations on known or potential antitumoral plants by means of microbiological tests. Part III. Biological activity of some cultivated plant species in *Neurospora crassa* test. *Acta Biologica Craiovia. Ser. Bot.* 15: 87-100 (1972).

- Kumar H. and Saluja A.: Traditional treatment through herbs in Kutch district, Gujarat State, India. *Fitoterapia*. 65 (5): 427-429. (1994).

- Lock de Ugaz O.: *Investigación Fitoquímica*. Pontificia Univ. Católica del Perú. Fondo Editorial. (1994).

- Martínez M.: *Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina, Agricultura*. Biblioteca Iberoamericana. Anaya Ed. Madrid. (1988).

- Marzocca A.: *Vademécum de Malezas Medicinales de la Argentina Indígenas y Exóticas*. Orientación Gráfica Editora. Buenos Aires. (1997).

- Morales E.; Lembcke J.; Graham G.: Nutritional value for young children of grain amaranth and maize-amaranth mixtures: effect of processing. *J. Nutr.* 118 (1): 78-85 (1988).

- Naranjo P. y Freiri Fierro A.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed). CYTED. UNESCO. (1995).

- Pedersen B.; Knudsen K. and Eggum B.: The nutritive value of amaranth grain (*Amaranthus caudatus*). III. Energy and fibre of raw and processed grain. *Plant Foods Hum Nutr*. 40 (1): 61-71 (1990).

- Perez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino*. Ed. del Sol S.A., Buenos Aires. (1988).

- Ratera L. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires, (1980).

- Ricardo A.: Intoxicación espontánea por *Amaranthus spinosus* em bovinos. *Pesquisa Veterinaria Brasilenha*. 13 (1/2): 25-34. (1993).

- Roig F.: *Flora Medicinal Mendocina*. Pp. 51. Universidad Nacional de Cuyo. EDIUNC. Mendoza (2001).

- Ruíz R. de L.; Fusco M.; Sosa A.; Penatti E. y Ruíz Sohar O.: *Aislación de geninas antraquinónicas en Amaranthus muricatus* (Moquin) Gillies ex Hicken. Univer. Nac. San Luis. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-147 (1997).

- Ruíz R. de L.; Fusco M.; Sosa A. y Ruíz Sohar O.: Isolation of soluble compounds in light petroleum contained in *Amaranthus muricatus*. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-73. Abril 8-11 (2001).

- Saravia A.: *Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala*. Congreso Internacional de Medicina Alternativa: Etnofarmacología. Bolivia. (1995).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Ediciones Omega S.A., Barcelona. (1981).

- Toursarkissian M.: *Plantas Medicinales de la Argentina*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).

- Transue T.; Smith A.; Mo H.; Goldstein I. and saper M.: Structure of benzyl T-antigen disaccharide bound to *Amaranthus caudatus* agglutinin. *Nat. Struct. Biol.* 4 (10): 779-83 (1997).

- Uhlenbruck G.; Herrmann W.: Agglutination of normal, coated and enzyme treated human spermatozoa with heterophile agglutinins. *Vox Sang*. 23: 444 (1972).

- Yu L.; Milton J.; Fernig D. and Rhodes J.: Opposite effects on human colon cancer cell proliferation of two dietary Thomsen-Friedenreich antigen-binding lectins. *J. Cell. Physiol.* 186 (2): 282-87 (2001).

AMBAY



NOMBRE CIENTÍFICO

Cecropia pachystachya Trec.

NOMBRES POPULARES

Español: ambay, ambai, ambahí, palo de lija (Argentina), cético, tacona (Perú), yagruma (Cuba, Venezuela), guazuma (Honduras), guarumo (Colombia, El Salvador), guarumbo, chancarro (México).

Portugués: embaúba, yaruma, imbauba.

Inglés: trumpet tree.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol dioico, perteneciente a la familia de las Moráceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 10-20 metros, ramas nudosas y fistulosas, ahuecadas; grandes hojas palmadas, largamente pecioladas, divididas en varios lóbulos, color verde oscuras en la cara superior y grisáceo-blancuecino (levemente pilosas) en el envés. Presenta flores pequeñas dispuestas en grandes receptáculos carnosos y digitados y frutos pequeños, rojizos, en forma de achenios comestibles.

HÁBITAT

El género *Cecropia* se extiende desde México hasta el norte de Argentina (Misiones, Chaco, Formosa y norte de Corrientes), siendo a menudo cultivado. Es muy común en el litoral de la región sudeste de Brasil (*Cecropia glaziovii*). Las especies de *Cecropia* centroamericanas se diferencian de las sudamericanas por su mayor porte. Crecen en climas subtropicales calientes y húmedos hasta alturas comprendidas en los 600 metros s.n.m.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas y brotes secos. En menor medida la corteza.

HISTORIA

El ambay fue ampliamente utilizado por los indígenas centro y sudamericanos, en especial como broncodilatador, antiinflamatorio y antiséptico, existiendo referencias de su

empleo a partir de 1535. Los Payé lo daban a beber en forma de tisanas y también en polvo, a los enfermos de asma. Las hojas frescas eran aplicadas sobre heridas y quemaduras, mientras que el látex del tronco se empleaba como cáustico para reducir verrugas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Corteza: alcaloide (cecropina), ácido ursólico y ácido tánico.

Hojas: saponina (ambaina), principio nitrogenado (ambainina), cecropina (también en la corteza de la raíz), cecropidina, ácidos varios (araquídico, behénico, cerótico, esteárico, margárico, nonadecanoico, heneicosanoico, tricosanoico, pentacosanoico), β -sitosterol, stigma-4-en-3-ona, α y β -amirina (triterpenos), flavonas (isovitexina, orientina e isoorientina), C-glicósidos de flavonas (derivados de apigenina y luteolina), procianidinas, leucoantocianidinas, ácido clorogénico, glicósidos cardiotónicos, limoneno (monoterpeno), sesquiterpenos en la hoja y en el aceite esencial (delta-cadineno, calameno, alfa-copaeno, farnesil acetona, hexa-HO-farnesilacetona, etc).

Frutos: ácidos grasos.

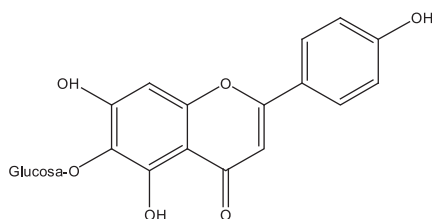
ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien el ambay es una especie largamente utilizada en medicina popular, existen en la actualidad muy pocos trabajos clínicos en humanos. La mayoría de los trabajos que se presentarán a continuación, corresponden a diferentes especies (todas muy emparentadas), predominando en todas ellas una actividad antiespasmódica en árbol respiratorio, hipotensora y antimicrobiana que a continuación se detallan:

Aparato Cardiovascular

Los primeros trabajos realizados en ratas con *Cecropia pachystachya* en la década del '20 determinaron una actividad bradicardizante débil (independiente de la actividad vagal), sin modificación de la excitabilidad auricular y con aumento de la actividad (efecto sinergizante) del digital (Domínguez J. & Soto M., 1925). En este último caso Langón ha demostrado experimentalmente que la *ambaina* de la hoja y la *cecropina* de la corteza del tallo y raíz se comportan como tónicos cardíacos y diuréticos de manera similar a la digitoxina, pero sin los problemas tóxicos de esta última (Cáceres A., 1996).

De las especies de *Cecropia* centroamericanas (de las cuales se hicieron la mayoría de los trabajos experimentales), el extracto acuoso liofilizado de corteza y hojas de *Cecropia obtusifolia* demostró actividad antihipertensiva en ratas en dosis de 50 mg/kg (Vidrio H. et al., 1982; Salas I. et al., 1987). Ensayos en Brasil con la especie *Cecropia glaziovii* demostraron en ratas el efecto hipotensor arterial, el cual fue atribuido al principio activo *isovitexina* presente en las hojas y estípulas (Della Monache et al., 1988; Morges A. et al., 1990; Cysneiros R., 1996). Otros estudios sugieren que los C-glicósidos de flavonas aislados de las hojas de *Cecropia pachystachya* como así también flavonoides y proantociani-



isovitexina

dinas de otras variedades de *Cecropia* contribuirían con la actividad hipotensora arterial, al actuar por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina de acuerdo con algunas experiencias realizadas *in vitro* (Ferreira S., 1998; Lobo N. et al., 2001).

De igual modo *Cecropia adenopus* también evidenció una actividad hipotensora arterial a través de la administración del extracto bruto etanólico de las hojas a ratas por vía endovenosa. Estos mismos autores, a través de un estudio sobre músculo uterino aislado de ratas concluyeron que el efecto hipotensor estaría relacionado con una reducción de la entrada de calcio a través de los canales iónicos, reduciendo así los movimientos contráctiles de la musculatura lisa (Borges A. et al., 1994).

Una investigación llevada a cabo en el Instituto de Biología Farmacéutica de Munich, concluyó que existen muchas similitudes entre la composición fitoquímica de las especies *Cecropia* (se incluyó en el estudio a *C. pachystachya*) y *Crataegus sp.* Extractos etanólicos elaborados con las hojas de ambas, inhiben la enzima angiotensina convertasa debido a la acción conjunta entre flavonas (en especial la *isovitexina*) y procianidinas. Debe recordarse que el espino albar (*Crataegus sp.*) exhibe, entre otras actividades, un moderado efecto antihipertensivo (Franck U. et al., 1997).

Aparato Respiratorio - Espasmólisis

El primer estudio efectuado en animales de laboratorio con *Cecropia pachystachya* fue realizado en la década del '20 a partir del extracto fluido de las hojas, observándose en la ocasión una débil acción broncodilatadora por inhibición de la terminales nerviosas del nervio vago, con un aumento inicial de la amplitud de los movimientos respiratorios que decae en número y amplitud en breves minutos (Domínguez J. & Soto M., 1925).

El extracto acuoso en dosis de 0,33 ml/l, exhibió actividad espasmolítica sobre el ileon aislado de cobayo (Feng P. et al., 1962). De igual modo los extractos de *Cecropia carbonaria* mostraron actividad antiespasmódica (Schultes R. & Raffaud R., 1990). La flavona *isovitexina* presenta actividad espasmolítica demostrada tanto *in vitro* como *in vivo*, todo lo cual explicaría en parte la acción antiasmática preconizada por la medicina popular (Souza Brito A. et al., 1995). Estudios realizados en humanos en la Universidad de Caracas demostraron la efectividad de la decocción de las hojas de *Cecropia obtusifolia* en el tratamiento del asma (Cáceres A., 1996).

Actividad Antimicrobiana

Diversos estudios *in vitro* demostraron actividad antimicrobiana del extracto etanólico de *C. peltata* preparado en una concentración del 50%, frente a *Neurospora crassa*. Sin embargo, los extractos cetónico y acuoso se mostraron inefectivos (López A. et al., 1981). La tintura de la hoja de *C. peltata* ha demostrado su ineficacia, *in vitro*, frente a cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a la penicilina y contra enterobacterias del género *Salmonella* (Cáceres A. et al., 1992). En cambio los extractos acuoso y etanólico de corteza y hojas (*C. obtusifolia*) y el extracto acuoso de raíz (*C. peltata*) mostraron actividad inhibitoria frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Misa C. et al., 1979; Orellana de Nieto L., 1996).

La tintura de las hojas de *C. obtusifolia* resultó ser activa frente a *Streptococcus pneumoniae* y al hongo *Epidermophyton floccosum*, pero ineficaz frente a *Staphylococcus pyogenes* y los hongos *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Microsporium gypseum* y *Trichophyllum rubrum*. La tintura de la corteza de esta misma especie también resultó ineficaz frente a estos mismos cuatro hongos (Cáceres A., 1996). Por otra parte, se ha reportado actividad antimalárica *in vitro* en extractos de dos

especies de embaúba brasileras (Marinuzzi H. et al., 1992).

Actividad Hipoglucemiante

El extracto acuoso de *C. obtusifolia* administrado en forma i.v. ha exhibido actividad hipoglucemiante en ratones aloxanizados y perros normales y diabéticos (pancreatectomizados) con un incremento en la concentración de triglicéridos durante 2-4 horas y una drástica disminución de la insulina en los perros pancreatectomizados luego de una hora (Pérez R. et al., 1984; Mellado V. & Lozoya M., 1984). De igual modo el extracto acuoso ha demostrado disminuir significativamente la curva de tolerancia a la glucosa en conejos de manera superior a la demostrada por tolbutamida (Roman Ramos R. et al., 1991).

Dicho extracto acuoso administrado por vía oral en dosis de 90-150 mg/k, al igual que el extracto butanólico (9-15 mg/k) demostraron disminuir significativamente la glucemia en ratas diabéticas a las 3 horas de su administración. Los resultados fueron comparativamente equivalentes a los logrados por glibenclamida en dosis de 3 mg/k. Los componentes *isoorientina* y *ácido clorogénico* fueron identificados en ambos extractos como los principales principios activos de los mismos (Andrade-Cetto A. & Wiedenfeld H., 2001).

Otras

Entre los primeros estudios realizados con el extracto alcohólico al 40% de hojas y tallos de *C. obtusifolia*, se pudo demostrar una actividad antiaterogénica, pero resultó ineficaz como inhibidor del apetito, como hipotensor arterial y antiinflamatorio (Jiu J., 1966). Los extractos acuoso, alcohólico y cetónico de *C. peltata* exhibieron actividad citostática *in vitro*, la cual no pudo ser corroborada posteriormente en carcinomas de colon humano experimentales (López A. et al., 1981). La decocción de la hoja de *C. peltata* administrada por intubación orogástrica en ratas a razón de 1g/k demostró poseer acción diurética (Cáceres A. et al., 1987). Otro estudio posterior efectuado en ratas con el extracto acuoso de *C. obtusifolia* solamente demostró un efecto diurético ligero o moderado (Vargas Howell R. & Ulate Montero G., 1996).

En cuanto al efecto sedante preconizado por la medicina popular para las distintas especies del género *Cecropia*, estudios en ratas a partir de la administración de los extractos acuosos de *C. glazioni* (0,6 g/k, vía oral) y *C. peltata* (1 g/k, i.p.) determinaron al cabo de un corto tiempo una disminución de la actividad locomotriz y una discreta prolongación del sueño inducido por barbital (De Lima T. et al., 1997; Carballo M. et al., 2001). En dosis de 0,25-1 g/k por vía oral, el extracto acuoso de *C. glazioni* demostró efectos ansiolíticos en ratas, probablemente por acción de los flavonoides y terpénicos del extracto (Rocha F. et al., 2002). Por su parte, el extracto acuoso de las hojas de *C. obtusifolia* ha demostrado efectos analgésicos en ratas en los tests del ácido acético y formalina, aunque no así en el test del plato caliente, lo cual sugiere un efecto analgésico de tipo periférico (Pérez Guerrero C. et al., 2001). Por último, el extracto metanólico de *C. pachystachya* demostró ejercer efectos antioxidativos *in vitro* frente a peroxidación lipídica (enzimática y no enzimática) en membranas microsomales de ratas (Velázquez E. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general se trata de una especie carente de toxicidad en las dosis usuales. Las primeras investigaciones efectuadas en la década del '20 con *C. adenopus* evidenciaron una muy baja toxicidad en ratas, en especial cuando el suministro de la droga se hizo por vía gástrica (Domínguez J. & Soto M., 1925). La DL50 del extracto acuoso de la hoja de *C. peltata* administrada por vía intraperitoneal en cobayos,

fue estimada en 0,1 ml/animal (Feng P. et al., 1962).

Los estudios de toxicidad aguda a partir del suministro a ratones de la infusión de la corteza de *C. peltata* y *C. obtusifolia* resultaron negativos en dosis de 1-5 g/k. Únicamente los extractos acuoso y etanólico de hoja y corteza de estas dos últimas especies demostraron ser altamente tóxicas para peces del género *Mollinesia sp.* a las 24 horas de su administración (Cáceres A., 1996).

CONTRAINDICACIONES

No existen referencias en la literatura consultada.

STATUS LEGAL

De las diferentes variedades de ambay, la hoja de *C. pachystachya* es la única reconocida oficialmente por la Farmacopea Nacional Argentina, no debiendo contener más de un 2% de materia orgánica extraña (6ª Edición). De acuerdo con informes de la ex-Central de Medicamentos del Brasil (CEME) la especie *C. glazioni* (seleccionada en 1983 dentro de las 74 especies promisorias para investigar y aplicar en los sistemas de salud) se encuentra actualmente dentro de las 5 plantas que están en condiciones de emplearse como medicamento, en especial para su uso como hipotensor arterial (Ferreira S., 1998).

En el año 2004 se firmó un acuerdo entre la Asociación Argentina de Fitomedicina y el gobierno provincial de Misiones, a efectos de incorporar en los servicios de Atención Primaria de la Salud, una fórmula expectorante y mucolítica, en base a ambay y guaco en forma de jarabe. Este proyecto, subvencionado por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Italia y el COE (ONG italiana), es conocido con el nombre «Cultivando la Salud», estando previsto incorporarse próximamente a otras provincias argentinas.

ADULTERANTES

Cabe consignar que en algunas herboristerías del noroeste de Argentina se expenden como ambay plantas morfológica y farmacológicamente diferentes tales como *Solanum granuloso-leprosum* D. (fumo bravo), *Verbascum thapsus* L. (gordolobo) o *Tetrapanax papyrifer* C. (falso ambay), siendo consideradas por lo tanto como adulterantes (Petenatti E. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas de *C. pachystachya* en cocimiento (40%) son empleadas en la medicina popular sudamericana como expectorantes, antiasmáticas y antiespasmódicas. La corteza (cocimiento al 60%) preferentemente como antitusiva y astringente. En menor medida se emplean las hojas como diuréticas y cardiotónicas (reforzando la acción de los digitales). En casos de tos o asma se emplea el cocimiento de 50 g de hojas de ambay, solas o asociadas a flores de malva, violeta o saúco. El látex de ambay se emplea para eliminar verrugas mientras que en Brasil lo emplean, embebido en una gasa, sobre lesiones cancerosas de piel. En Brasil suelen emplear además, las hojas en decocción contra la malaria. En este mismo país emplean la decocción de las hojas secas de *C. glazioni* y *C. pachystachya* sin los pecíolos (2 hojas en medio litro de agua) como antihipertensivo.

Los indios Guaraníes de Paraguay emplean las puntas de ramas y hojas de ambay en forma de decocción para tratar tos y palpitations. En Uruguay se emplea como antiasmático, cardiotónico y diurético. En Honduras emplean la decocción de la hoja, por vía oral previamente machacada, para facilitar la expulsión de la placenta. También la misma preparación, en forma de cataplasma, para aliviar el dolor de cabeza. En El Salvador y en Jamaica utilizan la decocción

de la hoja por vía oral como sedante y antiinflamatorio; mientras que en Guadalupe, en casos de gonorrea.

La infusión de las hojas secas de *Cecropias* centroamericanas se emplean en México como antitusivo, antiinflamatorio y anti-diabético. Se han referido empleos de la hoja fumada como sustituto de la marihuana. La infusión de las hojas y corteza se aplican en forma de enema para tratar gonorrea y en forma de lavados para tratar llagas, úlceras y cáncer. En Guatemala la decocción de la corteza se emplea para tratar reumatismos y retención de placenta. La savia se aplica tópicamente contra hemorragias, verrugas, callosidades y cáncer.

En Tobago la infusión de las hojas se emplea por vía oral para tratar diarreas y resfríos. En Venezuela las hojas tostadas y pulverizadas son consideradas un buen cicatrizante. En Colombia consideran a las hojas como efectivas contra el Mal de Parkinson.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 3-5 g/taza. Se administran 2-3 tazas diarias en casos de asma, broncoespasmos e hipertensión arterial.

Jarabe: También se suele preparar un jarabe con 500 g de hojas de ambay en 1.500 cc de agua, haciendo hervir durante un minuto. Se agrega posteriormente 2 k de azúcar y se vuelve a hervir por espacio de tres minutos. Las dosis en niños corresponden a las de una cucharadita (postre) cada dos o tres horas (entre los dos y seis años) y en adultos, 2 o 3 cucharadas cada 2 horas.

Tintura: En relación 1:10 en alcohol de 35%. La dosis es de 1-2 ml. También se prescribe a razón de una cucharadita

(preferentemente en infusión de anacahuita u hojas de eucalipto) 3 veces al día.

OTROS USOS

Los frutos son comestibles (saben a higo), los troncos huecos se emplean en Centroamérica para conducir agua y fabricar cervatanas y flautas. En México las hojas y su ceniza se emplean como insecticida. Se cultiva en varias regiones como especie ornamental y para el aprovechamiento de la madera, la cual ha demostrado ser resistente al aplastamiento. Ésta madera se emplea además como contrachapado y para la elaboración de cerillos, cajas y embalajes. Las hojas se emplean como lijas caseras y para envolver quesos. El rápido crecimiento de *Cecropia peltata* podría ser aprovechado como fuente de pulpa de papel.

CURIOSIDADES

En la parte interna del tronco y las ramas de ambay viven en estado de simbiosis con este árbol, hormigas perteneciente al género *Azteca*. Estas hormigas coloradas, que caracterizan por su belicosidad, tienden a invadir el árbol en ocasión de la entrada por alguna grieta del tronco de la reina fecundada. En ese mismo sitio, por acción del raspado sobre los tejidos vegetales, se forma una dureza o callo que utilizan las hormigas para alimentarse. En agradecimiento por el «hospedaje» estos insectos protegen al árbol de cualquier intruso o predador que se le acerque. Esta simbiosis entre hormigas y árbol suele ser bastante frecuente en la naturaleza, observándose también en el género *Acacia*.

BIBLIOGRAFÍA

- Abreu Matos F. de: *Plantas medicinales usadas en fitoterapia no nordeste do Brasil*. Imprensa Universitaria. UFC. 2ª Ed. Brasil. (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorin J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacológico*. Rev. INFYB. Marzo-Junio. (1980).
- Borges A. et al.: Aço Farmacológica de *Cecropia adenopus* M. sobre a pressão arterial e musculatura lisa de ratos. XIIIº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Resumo 089 (1994).
- Cáceres A. et al.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19 (3): 233-245 (1987).
- Cáceres A. et al.: Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. TRAMIL VI, Guadalupe. U.A.G. Enda-Caribe. (1992).
- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. (1996).
- Cysneiros R.: Mecanismo de ação hipotensora do extrato aquoso e frações purificadas de *Cecropia glaziovii* S. Tese de Doutorado. Univ. Federal de Sao Paulo. Escola Paulista de Medicina. (1996).
- De Lima T.; Baretta I. and Lapa A.: *Evaluation of the central effects of Cecropia glaziovii sneth in mice*. Escol. Paulista de Medicina. UNIFESP, São Paulo. Brazil. Wocmap II, Mendoza (Argentina). Noviembre (1997).
- Della Monache F.; Giacomozzi C. et al.: Isolamento e identificação Abreu Matos F. de: *Plantas medicinales usadas en fitoterapia no nordeste do Brasil*. Imprensa Universitaria. UFC. 2ª Ed. Brasil. (2000).
- Della Monache F.; Giacomozzi C. et al.: Isolamento e identificação da isovitexin obtida de frações farmacologicamente ativas da *Cecropia glaziovii*. Anais do Xº Congresso de Plantas Mediciniais de Sao Paulo. Resumo 6. (1988).
- Díaz J.: *Plantas Mágicas y Sagradas de la Medicina Indígena de México*. Etnofarmacología y Psiquiatría experimental. *Plantas Medicinales de México*. Pp. 246. Universidad Autónoma Chapingo. (1996).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimaraes E. and Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia*. 65 (6): 529-40 (1994).
- Domínguez J. y Soto M.: El ambay (*Cecropia adenopus* Mart.) en trabajos del Instituto de Botánica y Farmacología. N° 43. Monografía n° 1. (1925).
- Feng P. et al.: Pharmacological screening of some west Indian medicinal plants. *J. Phar. Pharmac.* 14: 556-61 (1962).
- Ferreira S.: Medicamentos a partir de Plantas Mediciniais no Brasil. *Academ. Brasil. Ciências*. 66 y 122 (1998).
- Frank U.; Gunther B.; Vierling W. and Wagner H.: Investigation of *Cecropia* and *Crataegus* extracts for their angiotensin converting enzyme inhibitory and vasorelaxant activities. *Internat. J. Phytother. Phytopharmacol.* 3 (1): 93 (1997).
- Germosén Robineau L. (Ed): *Farmacopea Caribeña*. Ed. Tramil (1995).
- Jiu J. *Lloydia*. 29: 250 (1966).
- Kelner M.: *Plantas Mágicas en la Medicina*. Edit. Albatros SRL. (1979).
- Lobo N.; Basualdo N.; Faggi A. and Del Pero Martínez M.: Contenido de C-glicósidos en hojas de *Cecropia pachystachya* Trécul (Ambai). VIIº Simposio Argentino de Farmacobotánica. Abstract P-64. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 de abril (2001).
- López A.; Rojas N. and Jiménez C.: Potential antineoplastic activity of Cuban plants IV. *Rev. Cubana Farm.* 15 (1): 71-77 (1981).
- Marinuzzi H.; Santana A.; Lapa A. e Krettlí A.: Atividade antimalárica in vitro de duas espécies de Imbaúba. Resumos do XIIº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Curitiba, PR. Abstract P-20 (1992).
- Mellado V. and Lozoya M.: Effect of the aqueous extract of *Cecropia obtusifolia* on the blood sugar of normal and pan-
- creatocytinized dogs. *Int. J. Crude Drugs Res.* 22 (1): 11-16 (1984).
- Melillo de Magalhaes P.: Agrotecnología para el cultivo de embaúba. *Cecropia glaziovii* Sneth. En: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Martínez A.; Bernal H. and Cáceres A. (Ed). (2000).
- Misas C.; Hernández N. and Abraham A.: Contribution to the biological evaluation of Cuban plants. I. *Rev. Cub. Medicina Trop.* 31: 5-12 (1979).
- Morges A.; Torres L.; Souccar C. e Lappa A.: Atividade hipotensora do extrato aquoso e frações semi-purificadas de *Cecropia glaziovii* Sneth. Resumos do XIº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Joao Pessoa, PB. Abstract P-4-98 (1990).
- Müller F.: Drogas y medicamentos de los indios Guaraní (Mbyá, Pai y Chiripá) en las regiones orientales de la selva del Paraguay. *Parodiaria*. 10 (1-2): 197-209 (1997).
- Neidlein R. and Koch E.: Isolation and structure of constituints from *Cecropia adenopus*. *Archiv. Pharm.* 313 (3): 199-207 y 498-508 (1980).
- Orellana de Nieto L. et al.: 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed). CYTED. Colombia. (1996).
- Pérez R. et al.: *J. Ethnopharmacol.* 12: 253 (1984).
- Pérez Guerrero C.; Herrera M.; Ortiz R.; Alvarez de Sotomayor M. and Fernández M.: A pharmacological study of *Cecropia obtusifolia* Bertol aqueous extract. *J. Ethnopharmacol.* 76 (3): 279-84 (2001).
- Petenatti E.; Petenatti M. and Del Vitto L.: *Ambay: droga oficial y adulterantes en el centro - oeste argentino*. Univ. Nacional de San Luis. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina. (1980).
- Rocha F.; Lapa A. and De Lima T.: Evaluation of the anxiolytic-like effects of *Cecropia glaziovii* Sneth in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71 (1-2): 183-90 (2002).
- Roman Ramos R.; Flores Sáenz J.; Partida Hernández G.; Alarcón Aguilar F. and Lara Lemus A.: Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. *Arch. Invest. Med. (Mex)*. 22 (1): 87-93 (1991).
- Salas I.; Brenes J. and Morales O.: Antihypertensive effect of *Cecropia obtusifolia* leaf extract on rats. *Rev. Biol. Trop.* 35 (1): 127-30 (1987).
- Sánchez Jiménez M. y Estrada Lugo E.: Distribución Geográfica del Guarumbo (*Cecropia obtusifolia* Bertol. y *C. peltata* L.) en México. *Plantas Medicinales de México*. Pp. 561-2 (1996).
- Schultes R. and Raffauf R.: *The Healing Forest*. Dioscorides Press. Portland, Oregon. Pp. 313. (1990).
- Seaforth C.; Ballah S.; Rollocks S. and Craig-James: Medicinal plants used in Tobago. *Fitoterapia*. 69 (6): 523-27 (1998).
- Soraru S. and Bandoni A.: *Plantas de la Medicina Popular Argentina*. Ed. Albatros. Pp. 76-7. (1973).
- Souza Brito A.R. and Souza Brito A.A.: *Medicinal Plant Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings*. Medicinal Resources of the Tropical Forest. (1996).
- Vargas Howell R. and Ulate Montero G.: Diuretic effect of *Cecropia obtusifolia* (Moraceae) on albino rats. *Rev. Biol. Trop.* 44 (1): 93-6 (1996).
- Velázquez E.; Tournier H.; Mordujovich de Buschiazzo P.; Saavedra G. and Schinella G.: Antioxidant activity of paraguayian plant extracts. *Fitoterapia*. 74 (1): 91-7 (2003).
- Vicente C.: El Ambay. *Raíces*. 10 (22): 16-22 (1999).
- Vidriño H.; García Márquez F.; Reyes J. and Soto R.: Hypotensive activity of *Cecropia obtusifolia*. *J. Pharmac. Scien.* 71 (4): 475-6 (1982).

AMOR SECO



NOMBRE CIENTÍFICO

Bidens pilosa L. Sinonimias: Han sido citadas 28 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: amor seco, saetilla y picón (Argentina), mazote (Costa Rica), romerillo (Cuba), aceitilla y moriseco (México), arponcito (Panamá), chipaca (Colombia), cadillo (Venezuela), amor seco, romerillo blanco (Perú).

Portugués: picão preto, picão, carrapicho de agulha, mace-la-do-campo, picacho, cuambú, erva picão.

Inglés: railway beggarticks.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual pequeña y erecta, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura de 0,3-1,5 metros; ramificada desde la base; tallos tetragonales; glabra o subpilosa; hojas opuestas (las superiores alternas), pecioladas, de 2-8 cm de largo, bordes aserrados; cabezuelas florales tubulares y radiadas, amarillas, con involucreo campanulado de 8 mm de alto; frutos oscuros al madurar, conformados por aquenios lineares o columnar-fusiformes, vilano de 2-4 aristas amarillas, barbudas hacia la zona inferior, fácilmente adherentes al pelo de los animales o ropas de los hombres. La raíz presenta un aroma parecido a la zanahoria. La floración ocurre en primavera y fructifica en verano.

HÁBITAT

Se trata de una especie cosmopolita muy distribuida tanto en regiones tropicales como subtropicales de América (prácticamente en todo Centroamérica y Sudamérica) y Asia. Crece al borde caminos, baldíos, en huertas o invadiendo algunos cultivos (tabaco, algodón, banana, caña de azúcar, maíz, sorgo, etc). Prefiere suelos fértiles, arcillosos o arenosos.

PARTE UTILIZADA

Se emplean principalmente las hojas y flores, aunque en muchos países usan por lo general la planta entera.

HISTORIA

La palabra *Bidens* proviene del latín *bi* (dos) y *dens* (dientes), en alusión a las aristas del fruto. Su uso data desde épocas de la conquista. Se hizo mención de ella en la obra "Descripción de la Tierra del Repartimiento de Atunsonora" escrita por Luis de Monzón en 1586. En 1832 fue incorporada como oficial en México. Sus propiedades medicinales fueron respaldadas por la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de La Habana durante el siglo XIX. Por confusión con otra especie, *Bidens pilosa* había sido incorporada en la Dutch Colonial Pharmacopeia. A mediados del

siglo XX se la reconocía como un muy buen producto para la diabetes, hasta que los investigadores Guerra y Goyos en 1951 concluyeron que la actividad hipoglucemiante era muy poco significativa. No obstante los estudios en esta área continúan profundizándose hasta la fecha.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

En las hojas y ramas se detectó la presencia de aminas, esteroides, triterpenos y depósitos de sílica. En diferentes partes de la planta se han encontrado compuestos poliacetilénicos (fenilheptatriína, glucopiranosiloxi-HO-tetradeceno y glucopiranosiloxi-HO-trideceno), flavonoides, quercetina 3-O-beta-D-glucósido, ácido nicotínico, ácido tánico, hidrocarburos de 28 a 33 carbonos, ácido *p*-cumárico, fitosterina, ácido salicílico, calcio, fósforo, potasio, 5-O-metilhoslundina, glucósidos de auroa y okanina-3-glucósido.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Destacan en esta especie sus propiedades antiulcerogénicas y antimicrobianas. Los efectos antiinflamatorio e hipoglucemiante demostrados por algunos extractos merecen ser tenidos en cuenta a futuro. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Uno de los primeros ensayos realizados con esta especie data de fines de la década del '50 donde se demostró que el jugo exprimido de la planta poseía propiedades antibacterianas frente a gérmenes Gram (+). (Nickell L., 1959). La *fenilheptatriína* (presente en la cutícula como en las células subyacentes de las hojas) demostró poseer actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram (+) y dermatofitos, como así también actividad antihelmíntica y antiprotozoaria *in vitro* y en ratones afectados (Mantilla J. & Sanabria A., 1985; Arorim A. et al., 1985; Bronfen E. et al., 1992; Rabe T., 1997). Al parecer, se trataría de un compuesto fotoactivo presente en los extractos metanólicos, que en presencia de luz solar se transformaría en tóxico para bacterias, hongos y fibroblastos. A diferencia de las furanocumarinas de otras especies, esta sustancia no forma enlaces entrecruzados con el ADN en la luz ultravioleta. (Wat C. et al., 1979; Bondareko A. et al., 1985). A concentraciones de 0.3 ppm la *fenilheptatriína* produce una parálisis irreversible de las cercarias de trematodos esquistosomales y equinostomales, durante un período de 1-15 minutos (Graham K. et al., 1980).

La presencia de acetilenos y flavonoides presentes en extractos de la raíz de *Bidens pilosa* y otras especies (*Lisianthus speciosus*) demostraron poseer actividad antimalárica *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* e *in vivo* frente a *Plasmodium berghei* (Brandao M. et al., 1997). Empleando extractos frescos de esta planta se pudo observar una actividad antimalárica frente a estadios sanguíneos del plasmodio (Krettlí A. et al., 2001). En un trabajo llevado a cabo en la Universidad Federal Fluminense de Brasil, el extracto diclorometánico exhibió propiedades antibacterianas frente a *Staphylococcus aureus* multirresistente P157 a través de la técnica de impregnación de discos y por bioautografía (Simoes E. et al., 2000). En Ucrania se ha desarrollado un preparado en base a esta planta con propiedades antimicóticas *in vitro* frente a hongos del género *Candida spp.* (Hladum N. et al., 2002).

En un screening amplio sobre diferentes tipos de gérmenes, el extracto petrolíco de la planta entera de *Bidens pilosa* demostró actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Bacillus coagulans*, *Micrococcus roseus*, *Staphylococcus albus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterobacter aerogens*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Salmonella typhimurium*. De igual modo el extracto etanólico sobre *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis* y *Micrococcus*

roseus. Sin embargo las mayores actividades inhibitorias se observaron con el extracto etilacético el cual fue efectivo frente a todos los gérmenes arriba mencionados, alcanzando concentraciones inhibitorias mínimas levemente por debajo del antibiótico testigo cloranfenicol, salvo en los casos de *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Staphylococcus epidermidis* donde *Bidens pilosa* resultó claramente superior (Khan M. et al., 2001).

Actividad Antiulcerosa

En un primer trabajo realizado por investigadores cubanos, los extractos totales y fracciones de hojas y tallos de esta planta mostraron actividad protectora de la mucosa gástrica en úlceras inducidas por estrés y frío (Alvarez A. et al., 1984). En otro estudio efectuado con el residuo acuoso de un extracto hidroalcohólico de *Bidens pilosa*, en tres concentraciones diferentes (40%, 60% y 80%) sobre un vehículo viscoso, administrado a ratas con úlceras inducidas por etanol, indometacina y estrés, se pudo demostrar que las tres concentraciones estudiadas disminuían significativamente el número y la severidad de las lesiones de la mucosa gástrica inducidas por etanol y estrés, pero no así en la provocada por indometacina. La solución viscosa que contenía el extracto al 80% demostró ser la más efectiva (Álvarez Ávalos A. et al., 1996).

Por su parte, el extracto etanólico (0,5-2 g/k) demostró disminución del volumen del jugo gástrico, de la secreción ácida, como así también la secreción de pepsina en un modelo de ligadura de píloro en ratas. En este caso, dicho extracto demostró actividad antiulcerosa frente a lesiones gástricas inducidas por indometacina, a la vez que logró controlar (con la dosis máxima) las hemorragias gástricas inducidas por etanol, hecho que no ocurrió con ranitidina en dosis de 50 mg/k. El análisis cromatográfico por HPLC del extracto evidenció la presencia de flavonoides, en especial *quercetina*. (Álvarez A. et al., 1999).

Estudios similares en ratas demostraron que el extracto cloruro-metilénico en dosis de 750 mg/k presenta la más alta actividad antiulcerogénica experimental, comparado a los extractos metanólicos y ciclohexánicos. Sin embargo la actividad en úlceras bajo inducción con soluciones hidroetanólicas al 30% se ve notoriamente reducida cuando los animales son pretratados con indometacina (Tan P. et al., 2000). Un reciente estudio efectuado en ratas con úlceras experimentales por etanol (75%) permitió comprobar que la dosis efectiva media de un extracto acuoso de *Bidens pilosa* para contrarrestar la ulcerogénesis (administrado 5 días previos al etanol) fue de 777,4 mg/k (Bárzaga P. et al., 2001).

Actividad Cardiovascular

En un estudio realizado en ratas, el extracto acuoso de las hojas de *Bidens pilosa* demostró poseer propiedades atenuadoras y preventivas en casos de hipertensión arterial inducida por sal. La actividad fue comparada como similar frente a nifedipina (Dimo T. et al., 1996). Por otra parte, el extracto acuoso de las hojas de *Bidens pilosa* produjo un efecto relajante vascular en modelos de tiras de aorta de ratas bajo contracción inducida por norepinefrina y cloruro de potasio. Se postula como mecanismo de acción un efecto bloqueador de la entrada de calcio extracelular al interior celular por parte del extracto (Dimo T. et al., 1998). Recientemente se pudo comprobar que el extracto metanólico de la hoja de *Bidens pilosa* reduce la hipertensión arterial inducida en ratas por la ingesta diaria de solución fructosada (10%) luego de 3-6 semanas. Dicho extracto también redujo los elevados niveles de insulina plasmática, deduciéndose que la actividad antihipertensiva podría estar ligada en parte a una mejora en la sensibilidad tisular a la insulina (Dimo T. et al., 2002).

Actividad Antiinflamatoria

El extracto etanólico de *Bidens pilosa* demostró actividad antiinflamatoria en un ensayo *in vitro* para inhibidores de ciclo-oxigenasa (Jager A. et al., 1996). Por su parte, extractos alcohólicos de *B. pilosa* han demostrado poseer actividad antiinflamatoria en edemas de pata inducidos por dextran y carragenina como así también en el test de contorsiones obtenidos por ácido acético en camundongos (Chin H. et al., 1995; Carvalho E. et al., 1999). En otro estudio, el extracto metanólico de *B. pilosa* demostró inhibir la respuesta proliferativa en dos cultivos *in vitro* correspondientes a linfocitos humanos y murinos. Por ejemplo, dicho extracto demostró reducir significativamente el tamaño del nódulo linfoide poplíteo tras inducción inflamatoria con zymosan. Estos datos sugieren que la actividad inmunosupresiva de los componentes poliacetilénicos de *B. pilosa* pueden explicar el efecto antiinflamatorio concebido por la medicina popular (Pereira R. et al., 1999).

Actividad Hipoglucemiante

Bidens pilosa es una hierba que tiene en algunas regiones, un buen consenso como planta antidiabética. Sin embargo no hay muchos trabajos al respecto. Estudios efectuados en ratas alimentadas con una dieta rica en azúcares demostraron un efecto hipoglucemiante moderado por parte de esta especie (Télez C. & Barrero R., 1989). Un ensayo que empleó fracciones de un extracto hidroalcohólico de *Bidens pilosa* var. *radiata* demostró una caída significativa de la hiperglucemia inducida experimentalmente en ratas. Los compuestos involucrados serían dos nuevos poliacetilenos: *glucopiranosiloxi-HO-tetradeceno* y *glucopiranosiloxi-HO-trideceno* (Ubillas R. et al., 2000). Finalmente, el extracto etanólico administrado intraperitonealmente a ratas normoglucémicas produjo una leve caída de los valores de glucemia basales del orden del 13,8% a los 240 minutos. En cambio en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, se obtuvo un descenso mayor (32,6%) a los 240 minutos. Los autores consideran que en el mecanismo de acción hipoglucemiante jugaría un papel importante la presencia de insulina (Alarcón Agular F. et al., 2002).

Otras

Estudios realizados en modelos de injuria hepática en ratas con acetaminofen y tetracloruro de carbono, demostraron que la administración de extractos acuosos de *Bidens pilosa* reducen significativamente las áreas de lesión (Chin H. et al., 1996). La actividad antioxidante evidenciada por extractos de las hojas de *B. pilosa* podría jugar un papel importante en estos casos (Wang S. et al., 2002). En otro orden de cosas, el consumo de hojas secas de *Bidens pilosa* junto a aceite de crotón y catecol dentro de una dieta dada a ratones durante dos semanas, produjo un incremento en la incorporación de timidina, favoreciendo la proliferación papilomatosa celular en tumores de esófago inducidos por N-amil-nitrosamina en los animales. Este efecto cocarcinogénico podría estar relacionado con los depósitos de sílice en las hojas (Mirvish S. et al., 1985). Por el contrario, extractos metanólicos y acuosos brutos de *B. pilosa* han demostrado poseer actividad antineoplásica *in vitro* en diferentes líneas celulares tumorales de macacos y líneas celulares de leucemia y cáncer de mama (Carvalho E. et al., 1997; Chang J. et al., 2001; Wang S. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El extracto acuoso de *Bidens pilosa* no ha demostrado actividad tóxica ni genotóxica en concentraciones de 0.05 y 0.025 ml en 3 cepas diploides y una haploide de *Aspergillus nidulans*. (De la Torre R. et al., 1989). Tests de citotoxicidad

in vitro por lisis de hematíes con extractos acuosos y metanólicos de *B. pilosa* cultivada, mostraron 100% de viabilidad celular en las muestras testeadas (Carvalho E. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

La decocción de hojas o planta entera de *Bidens pilosa* no debe ser empleada durante el embarazo por poseer efectos oxitócicos (Noumi E. et al., 1999).

STATUS LEGAL

Especie reconocida para uso medicinal humano por el Ministerio de Salud de Cuba (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

En Argentina la decocción de la planta entera, junto a flores de borraja (*Borago officinalis*) y hojas de cambará (*Buddleja stachyoides*), se emplean como antiasmáticas. La raíz en decocción se emplea como analgésico dentario en forma de colutorio. La infusión de las hojas se considera refrescante y antiictérica. Las mismas en decocción junto a las de violeta (*Viola odorata*) y perejil (*Petroselinum crispum*) se emplean como abortivas en el nordeste de Argentina.

Al amor seco en Brasil se le reconocen propiedades antisépticas y antihemorroidales (hojas en infusión o decocción por vía externa), vermífugas, antipiréticas, diuréticas, antiinflamatorias, antimaláricas, antidiabéticas, en gastroenteritis, hepatitis, ictericia neonatal y como colagogas (infusión o decocción de las hojas o la planta entera). Suele emplearse el "chá abafado" (té sofocante) consistente en una mezcla de partes de la planta con aguardiente, leche o aceite de oliva.

En Cuba la decocción de las hojas o su masticado se emplea en odontalgias, aftas y amigdalitis. La infusión de las hojas en casos de anginas y afecciones renales. La decocción o jugo de las hojas se recomienda para tratar úlceras gastroduodenales y dolores de oído. Por vía externa (como cataplasma) resulta útil en casos de heridas (cicatrizante) o tumores (reblandeciente). Las hojas o el extracto de la flor se aplican en odontalgias. La infusión de la planta entera como expectorante, en tanto el zumo de la planta entera se usa como antídoto en casos de envenenamiento.

En Yucatán (México) las hojas son masticadas para combatir las aftas, mientras que el tallo y las hojas en cocción se recomiendan como hipoglucemiantes. También las hojas en infusión son empleadas como antieméticas, antipiréticas,

hemostáticas y tranquilizantes. La infusión de las flores en casos de anginas. La planta entera en infusión como antiinflamatoria, antiséptica en vías urinarias y laxante, mientras que la raíz en decocción como antiaqueciosa. Tallos y hojas en cocimiento como emenagogas.

En Panamá, las flores cocidas con azúcar se emplean en casos de resfríos. Los baños con la infusión caliente se recomiendan para aliviar dolores reumáticos. En Guatemala la infusión de las hojas como antidisentérico y antidiabético. En forma colutoria para aftas y anginas. En Colombia la decocción de la planta entera en casos de enfermedades hepáticas y diarreas. La decocción de la planta entera como antidiabética, diurética e hipoglucemiante. En Ecuador emplean la infusión de ramitas frescas como diurética y por vía externa en casos de algias reumáticas.

En Perú se mastican o coccionan las hojas (gargarismos) para tratar halitosis, aftas y anginas. La infusión sola o con jugo de limón como diurética y en casos de hepatitis. En forma de cataplasma para heridas profundas. En Bolivia emplean las hojas y los tallos frescos o secos en casos de ictericia, halitosis y como diurético. En Vietnam se emplean las hojas como pectoral y las raíces contra las odontalgias. Por último en la región oeste de Camerún hacen una pasta a partir de las hojas de *Bidens pilosa* junto a 15 frutos de *Solanum torvum* y semillas de dos frutos de *Aframomum melegueta* para el tratamiento de úlceras pépticas. En el resto de Camerún, se emplea una pasta elaborada con hojas de *Bidens pilosa*, *Ethulia conyzoides*, *Chenopodium ambrosoides*, *Ceiba pentandra* y semillas de *Aframomum melegueta* en casos de hipertensión arterial dentro de los planes de Atención Primaria de la Salud.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 5 g en medio litro de agua hirviendo ó 10 g en un litro. Colar. Tomar 2-3 tazas por día.

Colutorio: La misma infusión en forma de gargarismos o buches en casos de aftas, anginas y odontalgias.

OTROS USOS

Esta especie se la considera excelente melífera y forrajera en la alimentación de aves y conejos. En Filipinas las flores mezcladas con arroz cocido son fermentadas para elaborar bebidas alcohólicas. En algunas tribus de África se emplea para provocar pesadillas en algunas personas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón-Aguilar F, Román-Ramos R, Flores-Sánchez J, Aguirre-García F: Investigation on the hypoglycaemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice. *Phytother Res* 16(4):383-6 (2002).
- Álvarez A.; Quintero M. y Cuevas M.: Influencia de extractos de *Bidens pilosa* a partir de hojas y tallos en la ulcerogénesis experimental en ratas. *Rev. Cubana de Farmacia*. 18 (2): 143-50 (1984).
- Álvarez A.; Robaina Y.; Sánchez E.; Cuevas Guerrero M.: Efecto antiulceroso de una solución viscosa oral a partir de un extracto de *Bidens pilosa* en ratas. *Rev. Cubana de Plantas Medicinales*. 1 (1): 25-9 (1996).
- Álvarez A.; Pomar F.; Sevilla J. and Montero M.: Gastric antisecretory and antiulcer activities of an ethanolic extract of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Sch. Bip. *J. Ethnopharmacol.* 67 (3): 333-40 (1999).
- Arorim A. de; Borba H.; Silva W. de: Ação anti-helmíntica de plantas. *Rev. Brasil. Farmacia*. 68: 64-70 (1987).
- Bázaga P.; Tillán J.; Carrillo C.: Informe farmacológico del estudio dosis-respuesta de la actividad antiulcerosa del extracto acuoso de *Bidens pilosa* L. CIDEM, Cuba (2001).
- Bondareko A.; Petrenko G.; Aizenman B. and Evseenko O.: Antimicrobial properties of phenylheptatriene a poliacetylene antibiotic. *Mikroviol Zh. Kiev*. 47 (2): 81-83 (1985).
- Brandão M.: Plantas daninhas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais. *Ciência das Plantas daninhas*. Londrina (Brasil). 1(2): 3-10 (1993).
- Brandao M.; Krettli A.; Soares L.; Nery C.; Marinuzzi H.: Antimalarial activity of extracts and fractions from *Bidens pilosa* and other species (Asteraceae) correlated with the presence of acetylene and flavonoids compounds. *J. Ethnopharmacol.* 57: 131-8 (1997).
- Bronfen E.; Oliveira C.; Campos A.; Pires H. et al.: Aço dos extratos vegetais sobre o *Triatoma infestans*. XIIº Simposio de Plantas Mediciniais do Brasil. Curitiba. PR. (1992).
- Carvalho E.; Kuster R.; Gilbert B.; Soares R.; Henriques M.; Santos R.: Pharmacological and toxicological evaluation of cultivated *Bidens spp.* extracts. Resumos da 3ª Jornada Paulista de Plantas Mediciniais. Pp. 225. Campinas. Brasil. (1997).
- Carvalho E.; Sales M.; Costa P.; Van de Kamp A. and Carvalho J.: Study of the anti-inflammatory activity of extracts of cultivated *Bidens pilosa*. *Boll. Chim. Farm.* 138: 2. (1999).
- Chang J.; Chiang L.; Chen C.; Liu L.; Wang K and Lin C.: Antileukemic activity of *Bidens pilosa* L. var. *minor* (Blume) Sherff. and *Houttuynia cordata* Thunb. *Am. J. Chin. Med.* 29 (2): 303-12 (2001).
- Chin H.; Lin C.; Tang K.: Anti-inflammatory activity of Taiwan folk medicine "ham-hong-chho" in rats. *Am. J. Chin. Med.* 23 (3-4): 273-8 (1995).
- Chin H.; Lin C. and Tang K.: The hepatoprotective effects of Taiwan folk medicine ham-hong-chho in rats. *Am. J. Chin. Med.* 24 (3-4): 231-40 (1996).
- Correa M.: Dicionário das plantas uteis do Brasil e das exóticas cultivadas. *Imprensa Nacional*. Rio de Janeiro. 2: 59 (1984).
- De la Torre R.; García S.; Álvarez S.; Quintero M.; Álvarez A.: Toxicidad y genotoxicidad de un extracto de *Bidens pilosa* con *Aspergillus nidulans*. *Rev. Biología*. 3 (2): 121-9 (1989).
- Dimo T.; Kamany A.; Bopellet M. and Rakotonirina S.: Attenuation and prevention of salt-induced and spontaneous hypertension by the aqueous leaf extract of *Bidens pilosa*. *Phytomedicine: Intern J. Phytother Phytopharmacol.* 3 (1): 93 (1996).
- Dimo T.; Rakotonirina S.; Kamgang R.; Tan P.; Kamanyi A. and Bopellet M.: Effects of leaf aqueous extract of *Bidens pilosa* on KCl- and norepinephrine-induced contractions of rat aorta. *J. Ethnopharmacol.* 60 (2): 179-82 (1998).
- Dimo T.; Rakotonirina S.; Tan P.; Azay J.; Dongo E. and Cros G.: Leaf metha-

nol extract of *Bidens pilosa* prevents and attenuates the hypertension induced by high-fructose diet in Wistar rats. *J. Ethnopharmacol.* 83 (3): 183-191 (2002).

- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. CYTED, Cáceres A. (Ed.). Colombia. (2000).

- Graham K.; Graham E. and Towers G.: Cercaricidal activity of phenylheptatriene and alfa-terthienyl, naturally occurring compounds in species of Asteraceae. *Can. Journal Zool.* 58 (11): 1955-8 (1980).

- Hladun N.; Bondarenko A.; Nahorna S.; Smyrnova O.: Investigation of the activity of the preparation cerbiden against *Candida spp.* *Mikrobiol. Z.* 64 (6): 57-61 (2002).

- Jager A.; Hutchings A. and van Staden J.: Screening of Zulu medicinal plants for prostaglandin-synthesis inhibitors. *J. Ethnopharmacol.* 52 (2): 95-100 (1996).

- Khan M.; Kihara M. and Omoloso A.: Anti-microbial activity of *Bidens pilosa*, *Bischofia javanica*, *Elmerillia papuana* and *Sigesbeckia orientalis*. *Fitoterapia.* 72 (6): 662-5 (2001).

- Krettlí A.; Andrade Neto V.; Brandao M. and Ferrari W.: The search for new antimalarial drugs from plants used to treat fever and malaria or plants randomly selected: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 96 (8): 1033-42 (2001).

- Lahitte H.; Hurrel J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Edit. LOLA S. A. (1998).

- Mantilla J. and Sanabria A.: Actividad antibacteriana de plantas superiores colombianas. *Rev. Colomb. Cs. Quím. Farmac.* 4 (2): 25-33 (1985).

- Martínez Crovetto R.: Plantas reguladoras de la fecundidad utilizadas en la medicina popular del nordeste argentino. *Parodiiana.* 1(1): 97-117 (1981).

- Marzocca A.: *Vademécum de Malezas Medicinales de la Argentina*. Orientación Gráfica Editora. Bs. Aires (1998).

- Mirvish S.; Salmasi S.; Lawson T.; Pour P. and Sutherland D.: Test of catechol, tannic acid, *Bidens pilosa*, croton oil and phorbol for cocarcinogenesis of esophageal tumors induced in rats by methyl-N-amylnitrosamine. *J. Natural Cancer Inst.* 74 (6): 1283-90 (1985).

- N'Dounga M.; Balansard G.; Baradjamian A. et al.: Study on *Bidens pilosa*. Identification and antiparasitic activity of l-phenyl-1,3,5-heptatriene. *Plant. Med. Phytother.* 17 (2): 64-75 (1983).

- Nickell L.: Antimicrobial activity of vascular plants. *Economic Botany.* 13 (4): 281-318 (1959).

- Noumi E.; Houngue F. And Lonsi D.: Traditional medicines in primary health care. *Fitoterapia.* 70: 134-9 (1999).

- Noumi E. and Dibakto T.: Medicinal plants used for peptic ulcer in the Bangante region, western Cameroon. *Fitoterapia.* 71: 406-12 (2000).

- Pereira R.; Ibrahim T.; Lucchetti L.; da Silva A. and Gonçalves de Moraes. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of methanolic extract and polyacetylene isolated from *Bidens pilosa*. *Immunopharmacology.* 43 (1): 31-7 (1999).

- Rabe T. and van Staden J.: Antibacterial activity of South African plants used for medicinal purposes. *J. Ethnopharmacol.* 56 (1): 81-7 (1997).

- Rondina R. and Coussio J.: Estudios fitoquímicos de plantas argentinas (I). *Rev. Inv. Agropecuarias.* INTA Argentina. 6 (22): 351-66 (1969).

- Sarg T.; Ateya A.; Farrag N and Abbas F.: Constituents and biological activity of *Bidens pilosa* grown in Egypt. *Acta Pharm. Hung.* 61 (6): 317-23 (1991).

- Sarker S.; Bartholomew B.; Nash R. and Robinson N.: 5-O-methylholundin: an unusual flavonoid from *Bidens pilosa* (Asteraceae). *Biochem. Syst. Ecol.* 28 (6): 591-3 (2000).

- Sierra Blázquez P.: Monografía de romerillo (*Bidens pilosa*). En: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Gupta M. (Ed.). Cyted. Colombia. (1995).

- Simoes E. Velasco; Araújo G. Lück; Rocha L. Machado; Teixeira L. Arneiro;

Sharapin N. And Carvalho E. Souza.: *Avaliação da atividade antimicrobiana de Bidens pilosa*. 1er. Congreso Internacional Fito 2000. Lima, Perú (2000).

- Tan P.; Dimo T. and Dongo E.: Effects of methanol, cyclohexane and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* on various gastric ulcer models in rats. *J. Ethnopharmacol.* 73 (3): 415-21 (2000).

- Téllez C. and Barrero R.: Comprobación de la actividad hipoglucemiante por vía oral de *Bidens pilosa*. Tesis. Depto. Farmacia. Fac. de Cs. Universitarias. Santa Fe de Bogotá, Colombia. (1989).

- Ubilas R.; Méndez C.; Jolad S.; Luo J.; King S.; Carlson T. and Fort D.: Antihyperglycemic acetylene glucosides from *Bidens pilosa*. *Planta Med.* 66 (1): 82-3 (2000).

- Vázquez C. de; Geler M.: Revisão Farmacognóstica do picão (*Bidens pilosa*). *Arq. Bras. Med.* 60 (2): 107-8 (1986).

- Wang S.; lo C.; Chang H.; Yang N. and Shyr L.: Ethnopharmacological study of medicinal Compositae herbs in Taiwan. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-086. Barcelons. 8-12 Setembar (2002).

- Wat C.; Biswas R.; Graham E.; Bohm L.; Towers G.: U.V.-mediated cytotoxic activity of phenylheptatriene from *Bidens pilosa*. *J. Natural Prod.* 42 (1): 103-111 (1979).

ANANÁ



NOMBRE CIENTÍFICO

Ananas comosus (L.) Merr..

Sinonimias: Se citan 35, entre ellas: *A. sativus* (Lindl.) Schultes y *Bromelia comosa* L.

NOMBRES POPULARES

Español: ananá, piña, piña americana

Portugués: abacaxi

Inglés: pine apple.

Otros: ananas (Francés), ananasso (Italiano), ananas (Aleman).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta vivaz perteneciente a la familia de las Bromeliáceas, caracterizada por presentar una roseta basal de hojas grandes, enteras, con bordes espinosos, que pueden alcanzar los 60 cm de largo. El tallo emerge de la roseta, siendo portador de numerosas flores en disposición helicoidal. El fruto es un conjunto de pequeñas bayas sol-

dadas entre sí, formando la infrutescencia (comestible) de color amarillo-anaranjado en su época de madurez.

HÁBITAT

Existen unas 1400 especies pertenecientes a esta familia, distribuidas en unos 60 géneros, originarias en su mayor parte de América Central, Brasil (Amazonas) y Paraguay. El ananá sería originario del Mato Grosso, y fue posteriormente cultivado en Asia y África tropicales y en gran parte del resto de países cálidos del globo. Los principales productores son México, USA (Hawái y Florida), Bahamas, Antillas, Islas Azores y Malasia. La madurez del fruto se percibe cuando el color de la corteza es firmemente amarillo-anaranjado con un intenso aroma que se desprende al arrancar el penacho de hojas de su extremo.

PARTE UTILIZADA

Tallo.

HISTORIA

Esta planta americana fue llamada *nana* (tupí-guaraní) y *yananásh* (jíbaro) por los antiguos indígenas del Caribe, cuyo significado es «perfume de los dioses» debido a su exquisito aroma. Los españoles decidieron llamarle *piña* debido al parecido con el fruto del pino. En el diario de navegación de Cristóbal Colón se hace referencia al asombro que les provocó esta especie a su llegada a la isla Guadalupe en 1493. Michele de Cuneo escribió: «... había algunos cultivos como plantas de alcachofa, pero cuatro veces más altos, que daban unos frutos en forma de piña el doble de grandes, cuyo sabor es excelente y parece saludable...». El primer dibujo de esta planta fue realizado por Oviedo en 1515.

El ananá fue siempre muy apreciado, al punto que Luis XV lo reservaba únicamente en ocasión de las grandes cenas reales.

A mediados del siglo XVI se expandió su cultivo rumbo a África y Asia. Desgraciadamente resultaba casi imposible hacer llegar la fruta en buenas condiciones desde América

hacia Europa, lo cual mejoró sustancialmente con el perfeccionamiento de la industria de las conservas recién hacia fines del siglo XIX, haciéndose muy popular desde entonces en toda Europa. En 1886 la variedad australiana *smooth cayene* llegó a Hawaii, siendo en estas islas donde se empezó a cultivar la piña y procesarla industrialmente, dando origen a la piña en conserva.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Enzimas: bromelaína (mezcla de bromelinas A y B). La misma está presente en mayor medida en los frutos inmaduros, siendo su presencia entre escasa y nula en la zona central y periférica del fruto. Abunda en los tallos, de los cuales también se han aislado tiol-proteínas (pectasas, invertasas). La bromelaína se obtiene por ultrafiltración fraccionada y liofilización subsiguiente del jugo exprimido del tallo de ananá maduro. Su actividad se lleva a cabo tanto en medio ácido, alcalino o neutro (especialmente este último).

Glúcidos (10%): sacarosa, glucosa, fructosa.

Otros: vitaminas A, B, C y E, ácidos orgánicos, fibras: celulosa, hemicelulosa y lignina (en los tallos o corazón), ácido salicílico 6 µg (en el almibar), ésteres del ácido cinámico (ácido cinámico, ácido *p*-cumárico y ácido ferúlico), compuestos fenólicos en el jugo (S-sinapil-l-cisteína; N-L-gamaglutamil-S-sinapil-l-cisteína y S-sinapilglutatin), oxalato de calcio (pulpa agridulce del fruto).

Composición Alimentaria: Cada 100 g contiene: calorías 57 (en conserva 95); hidratos de carbono 14 g; proteínas 0,4 g; fibra 1g; sodio 1 mg; calcio 17 mg; hierro 0,5 mg; fósforo 8 mg; potasio 146 mg; provitamina A 70 U.I.; vitamina B1 0,09 mg; vitamina B2 0,03 mg; vitamina B6 0,08 mg; vitamina C 20-60 mg; ácido fólico 9 µg; colesterol 0 g; ácido úrico 0 g; ácido oxálico 30 mg.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Del ananá cabe mencionar el papel preponderante de su principal principio activo, la bromelaína, destacando sus cualidades digestivas, proteolíticas, fibrinolíticas y antiinflamatorias. Este tipo de actividad resulta provechoso en procesos como tromboflebitis, angina de pecho, celulitis, heridas, traumatismos, postoperatorios, etc. Para una mejor descripción se dividirán las actividades según el área biológica ensayada.

Propiedades Digestivas

La *bromelaína* es un conjunto enzimático que favorece la degradación de los péptidos, comparable a la pepsina y papaína, siendo aplicable su uso en casos de dispepsias e insuficiencia pancreática. En su conformación la mezcla de *bromelinas* A y B actúa de manera endoproteolítica, catalizando principalmente enlaces peptídicos, amídicos y estéricos en los que participan los aminoácidos lisina, alanina, tirosina y glicina (Pecher O., 1995). Por su parte, las *tiol-proteínas* de los tallos también tendrían efectos enzimáticos digestivos. No obstante, los preparados comerciales basados en jugos de ananá carecen de todo tipo de actividad proteolítica ya que durante el proceso de fabricación la bromelina es destruida. Respecto a la actividad de las enzimas obtenidas de los callos a partir de las yemas axilares puestas en cultivo, las mismas demostraron tener la misma eficacia que las enzimas obtenidas de la planta entera (Lortenzo E. & Fernández G., 1996).

En un estudio clínico cruzado a doble ciego la administración conjunta de *bromelaína*, *bilis de buey* y *pancreatina* demostró disminuir la excreción de lípidos en pacientes con esteatorrea por insuficiencia pancreática (Balakrishnan V. et al., 1981). En ensayos *in vitro* la *bromelaína* ha demostrado mejorar los cuadros diarreicos al disminuir la secreción de

toxinas provocadas por *Vibrio cholerae* y *Escherichia coli* a la vez que bloquea los sitios de adherencia de los microorganismos durante unas 30 horas (Mynott T. et al., 1997).

Actividad Antiagregante - Fibrinolítica

La mayoría de los autores coinciden en señalar que la *bromelaína* (de actividad antiagregante plaquetaria) actúa inhibiendo en forma parcial la enzima *tromboxano-sintetasa*, a diferencia de la aspirina y otros antiinflamatorios que actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (Heinicke R. et al., 1972). También presenta actividad fibrinolítica, por activación del plasminógeno tisular, estimulando la formación de prostaciclina, lo cual se suma a la inhibición parcial del tromboxano, colaborando así con la reabsorción de procesos inflamatorios post-traumáticos (Durrant J., 1972; Tausing S. & Batkin S., 1988).

En un estudio doble ciego, controlado y aleatorio efectuado en deportistas, se pudo demostrar la influencia beneficiosa del producto Wobenzym® (mezcla de bromelaína y otras enzimas proteolíticas) sobre la reabsorción de hematomas en comparación con el placebo. Los hematomas desaparecieron un 12% más rápido con este producto (Kleine M., 1990).

Actividad Antiinflamatoria

Dicha actividad parece obedecer, según ensayos en animales, a una serie de acciones fisiológicas, como ser la inhibición en la generación de bradiquinina en los sitios de inflamación vía depleción de sistema de kalikreína plasmática, como así también por la limitación en la formación de fibrina por intermediarios de la cascada coagulatoria (Kumakura S. et al., 1988). Al respecto, esta enzima presenta efectos antiinflamatorios, inhibiendo la síntesis de prostaglandina E2, siendo considerada esta acción superior a la de la aspirina (Felton G., 1980). En un estudio doble ciego controlado con placebo, se pudo demostrar la actividad antiinflamatoria de 240 mg diarios de *bromelaína* sobre 100 pacientes a los cuales se les realizó una intervención quirúrgica de extracción del tercer molar o muela de juicio. La actividad fue decreciendo a partir del tercer día del postoperatorio (Hotz G. et al., 1989). Un estudio llevado a cabo en Alemania sobre 39 hombres y 20 mujeres con diferente grados de inflamación músculo-esquelética, a los cuales se les suministró 500 mg de *bromelaína* tres veces al día, media hora antes de las comidas durante una a tres semanas, demostró un alto índice de eficacia respecto a los grupos placebo (Castleman M., 1997).

En dosis de 1 mg/k demostró reducir el exudado inducido por el aceite de croton de forma similar a como lo hace la prednisolona (2 mg/k) en modelos animales (Vellini M. et al., 1986). En cuanto a reducción del dolor, dosis diarias de *bromelaína* de 1500 mg son tan efectivas como otros AINE sin causar trastornos gástricos (Masson M., 1995). En estudios doble ciego realizados en 29 pacientes con artritis reumatoidea, a quienes se los dividió en tres grupos (placebo, bromelaína y bromelaína más corticoides), se evidenciaron mejorías sintomatológicas en el 85% de los dos últimos grupos, observándose que el grupo que recibía sustancias esteroideas lograban mantener la mejoría reduciendo incluso su medicación de base a la mitad de la dosis. En cambio, los ensayos realizados en pacientes con gota articular no evidenciaron mejorías significativas (Mervyn L., 1993).

Oncología Experimental

La *bromelaína*, *in vitro*, ha demostrado capacidad para inhibir el crecimiento de células tumorales y controlar la expansión metastásica (Gerard G., 1972; Batkin S. et al., 1988). En dosis de 1 g diario, la *bromelaína* combinada con

agentes quimioterápicos como 5-fluoracilo y vincristina, demostraron efectos regresivos en varias líneas tumorales de ratas (Gerard G., 1972; Nieper H., 1974). El mecanismo intrínseco no está del todo dilucidado, aunque existirían evidencias en que podría actuar desactivando antígenos de superficie del tumor, permitiendo así la fijación del complemento y la posterior lisis celular a partir de los linfocitos T (Taussig S. et al., 1985). Asimismo, la *bromelaina* es capaz de inducir la diferenciación de las células leucémicas debido posiblemente a su actividad proteolítica. En este sentido, produjo la inducción de tres líneas de células leucémicas *in vitro*: la de la leucemia mieloide MI-T 22 del ratón; la de la leucemia humana promielocítica y una tercera variante capaz de diferenciarse en un tipo eritroide (Maurer H. et al., 1988).

Otras

Se ha descrito actividad vermífida intestinal de la *bromelaina* frente a tricocéfalos, uncinarias y áscaris. Esta actividad se lleva a cabo por medio de la disolución de la capa de quitina que recubre a los parásitos, con la cual evitan ser digeridos en intestino (Camponovo L. & Bandoni A., 1955; Cabieses F., 1993). En un estudio que involucró a 73 pacientes con tromboflebitis aguda, la administración de *bromelaina* junto a analgésicos, ha demostrado disminuir los síntomas de inflamación incluyendo dolor, edema, calor e imposibilidad de deambular (Seligman B., 1969). En lo que respecta a su actividad fibrinolítica, algunos ensayos realizados en Alemania pudieron demostrar que tras la administración de 400 a 1.000 mg de *bromelaina* diarias a pacientes con angina de pecho, los síntomas mejoraban sustancialmente tras un período de 4 a 90 días de toma. En esa misma línea se han realizado estudios cardiológicos adicionando orotato de magnesio y potasio al tratamiento con lo cual se lograba disminuir la tasa de reincidencia de ataques de isquemia a la vez que descendía a tan solo un 2% el índice de mortandad (Taussig S. et al., 1975; Nieper H., 1977).

na-6, de manera dosis-dependiente (Desser L. et al., 1994). Por su parte, la proteasa F9 de la *bromelaina* ha demostrado reducir la adhesión de linfocitos en células endoteliales de vena umbilical humana (Munzig E. et al., 1995).

Respecto a derivados del ácido cinámico provenientes de la corteza de ananá, tanto el *isopropil-4-hidroxicinamato* como el *butil-4-hidroxicinamato* han demostrado poseer la misma capacidad antifúngica sobre *Pythium spp.* que el producto sintético Iprobenfos (Tawata S. et al., 1996). Por su parte, el corazón del ananá se ha preconizado como coadyuvante en regímenes adelgazantes debido a su alto contenido en fibra, con acción saciante y laxante suave. En cosmética, de los extractos provenientes de los frutos deshidratados y pulverizados se obtienen alfa-hidroxiácidos (*ácido hidroxi cítrico*) empleados para la elaboración de productos de belleza y anti-age (Pérez de R. et al., 1999).

Extractos de la raíz de ananá administrados a ratas en dosis orales de 10 mg/k demostraron incrementar significativamente la diuresis (p<0.01) con una actividad comparativa al 79% de una dosis equivalente de hidroclorotiazida (Sripanidkulchai B. et al., 2001). Finalmente, los compuestos fenólicos del ananá demostraron *in vitro* actividad antioxidante, aunque de menor cuantía que la evidenciada por los compuestos fenólicos del arándano y la manzana (Sun J. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

La determinación de los efectos terapéuticos de la *bromelaina* en humanos se dificulta, debido a que esta enzima, ingresada por vía oral, sufre un proceso de fragmentación digestivo previo a su absorción intestinal. En ensayos realizados en ratas con el producto Wobenzym® administrado por vía oral (mezcla de *bromelaina*, amilasa, quimotripsina, pancreatina, papaína y tripsina) se pudo constatar de los 45 mg de *bromelaina* que contiene el producto, 17,86 mg fueron absorbidos por vía intestinal, es decir un 39% (Seifert J. et al., 1990).

En otros estudios la absorción oral de *bromelaina* de alto

Enzima	Endema	Fibrinólisis	Disociación Complejos Ag-Ac	Modulación de receptores	Actividad celular
Bromelaina	+++	+	++	+	+
Papaína	+	---	+++	++	+
Tripsina *	++	+++	---	++	+
Quimotripsina*	+	+++	++	++	+

Tabla 1: Especificidad de las diferentes enzimas de uso humano. *Enzimas de origen animal

La *bromelaina* aplicada tópicamente en forma de crema al 35% sobre una base lipídica, ha resultado beneficiosa en la resolución de heridas, quemaduras y como reepitelizante en modelos animales (Houck J. et al., 1983). Gracias a su actividad proteolítica, la *bromelaina* contribuye a la despolimerización de las fibras proteicas del tejido celulítico, favoreciendo la desinfiltración y movilización en los tejidos grasos de los adipocitos (Barbey G., 1985). A nivel respiratorio, en un trabajo clínico efectuado sobre 124 pacientes hospitalizados que padecían bronquitis crónica, neumonía, bronconeumonía, bronquiectasis y absesos pulmonares, la administración oral de *bromelaina* demostró una disminución en el volumen y purulencia del esputo (Schafer A., 1985).

Experimentalmente también ha logrado disminuir la insulínemia en modelos animales (Rombi M. & Lecomte A., 1992). A nivel inmunológico la *bromelaina* puede inducir la producción de citocinas en mononucleares de sangre periférica humana. Asimismo, interviene en la producción del factor alfa de necrosis tumoral, interleukina 1-β e interleuki-

peso molecular en ratas fue del 40%, mientras que en otros tests animales la enzima parcialmente degradada demostró pasar al torrente sanguíneo y linfático, aunque su actividad proteolítica es rápidamente desactivada (White R. et al., 1988; Schulz V. et al., 1998). En otro estudio realizado en humanos (19 varones voluntarios saludables) fracciones de *bromelaina* sin degradar fueron absorbidas en el tracto gastrointestinal, aunque no se pudo tener la certeza sobre el porcentaje absorbido (Steffen C. & Menzel J., 1983; Castell J. et al., 1997).

La circulación enterohepática es objeto de debate como posible mecanismo de eliminación de todas las hidrolasas endógenas en el jugo pancreático, y por consiguiente, también para las incluidas en los preparados enzimáticos de combinación. En esa línea de pensamiento se supone que la *bromelaina* de la sangre es eliminada por vía enteral a través del jugo pancreático, tal como sucede con lo observado con tripsina (Pecher O., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El ananá y sus extractos por lo general son muy bien tolerados. La *bromelaina* tiene una escasa absorción en el tracto digestivo lo cual no quita que puedan aparecer, en contados casos, náuseas, vómitos, diarreas, dermatitis y menorragias. Los frutos inmaduros al ingerirlos pueden provocar efectos purgantes importantes. Además en la pulpa agrídulce puede hallarse oxalato de calcio el cual se encuentra como diminutos cristales aciculares. Cuando se ingiere el ananá inmaduro, estos cristales son responsables de la sensación de quemazón y ardor en la lengua. No obstante, con un simple hervor o a través de los procedimientos naturales de elaboración de coservas, los cristales se disuelven (Cabieses F., 1993).

Se han documentado algunos casos de hipersensibilidad a la *bromelaina* pudiendo ocasionar lesiones similares a la de un herpes labial e incluso asma ocupacional mediada por IgE (Baur X. & Fruhmann G., 1979). Por otro lado se han observado algunos casos de aumento de las cifras tensionales y taquicardia en individuos con antecedentes de hipertensión arterial que habían consumido altas ingestas de ananá (Gutfreund A. et al., 1978).

La DL50 luego de una administración parenteral de *bromelaina* en ratas fue calculada en 85,2 mg/k, en ratones de 30-35 mg/k y en conejos mayor a 20 mg/k. (Blumenthal M. et al., 2000). La DL50 del producto Wobenzym® (mezcla de *bromelaina* 45 mg junto con otras enzimas proteolíticas) no pudo ser bien calculada en ratas, ya que se alcanzó una megadosis de 15 g/k sin evidencias de toxicidad en los animales, lo cual equivale a unos 3.750 comprimidos diarios del producto en humanos. La administración de *bromelaina* a ratas en dosis de 1,5 g/k/día no evidenció generar efectos carcinogénicos o teratogénicos (Taussig S. et al., 1975; Pecher O., 1995).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes anticoagulados ya que la *bromelaina* por su efecto antiagregante ha demostrado incrementar el tiempo de protrombina en animales tanto por vía oral como peritoneal (Hänsel R. et al., 1993). No existirían restricciones en consumirlo como alimento durante el embarazo y lactancia. Sin embargo se ha reportado que el uso habitual de jugo de ananá genera un efecto emenagogo e irritativo sobre los órganos pelvianos, lo cual coincide con el empleo popular del mismo como abortivo (Cabieses F., 1993).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *bromelaina* puede incrementar la tendencia a hemorragias en pacientes anticoagulados. La asociación con antibióticos sinergiza el efecto de estos últimos, al favorecer su penetración por aumento de la permeabilidad en los tejidos. De esta manera los niveles de tetraciclina, penicilina, eritromicina, cloranfenicol y amoxicilina en plasma y orina resultan incrementados durante su administración simultánea (Neurauer R. et al., 1961; Renzini G. & Varenco M., 1972; Tinozzi S. et al., 1978). De igual modo se ha observado en estudios clínicos un incremento en la actividad de las drogas antitumorales *5-fluoracilo* y *vincristina*, debido probablemente a actividad antiinflamatoria y antifibrinolítica de la *bromelaina* (Taussig S. & Batkin S., 1988).

STATUS LEGAL

El fruto del ananá se encuentra registrado en todos los códigos alimenticios. Por su parte, la *bromelaina* ha sido aprobada por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, recomendándose su uso en casos de procesos inflamatorios post-quirúrgicos y post-traumáticos, como así también en trastornos de dispepsia e insuficiencia hepática exócrina

(combinada con tripsina, amilasa y lipasa). La dosis recomendada es de 80-320 mg de *bromelaina* (200-800 unidades FIP) dividida en 2-3 tomas. (Blumenthal M. et al., 2000).

La raíz fresca o seca del ananá está autorizada para su empleo humano por las autoridades sanitarias de Tailandia para su aplicación en Atención Primaria de la Salud. La *bromelaina* también aparece dentro del listado de extractos o productos naturales de la Farmacopea Italiana (Franchi G. & Massarelli P., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Los frutos de ananá fueron siempre un importante recurso alimenticio para las etnias americanas. La decocción de sus hojas era empleada en casos de dispepsia, gases, procesos catarrales respiratorios y parásitos. Aplicado en forma tópica era recomendado como antiinflamatorio y cicatrizante. Indígenas del Amazonas emplean el jugo de ananá como digestivo, cicatrizante, vermífugo y abortivo (en estos dos últimos casos el jugo de frutos inmaduros).

En Machand (Malasia) utilizan el jugo de los frutos inmaduros aplicados sobre la cuero cabelludo durante 15 minutos para tratar la caspa. En Hawaii, Japón y Taiwán emplean popularmente el látex del fruto para limpiar heridas y quemaduras, aliviar trastornos digestivos y abordar algunos tipos de cánceres. En México le atribuyen propiedades anti-depresivas, diuréticas y antiictéricas. En Tailandia se emplea la raíz fresca o seca en casos de infecciones genitourinarias. La fibra presente en el corazón de la piña tiene un ligero efecto saciente del apetito, de ahí que se emplee con frecuencia en procesos de adelgazamiento.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2 g en 150 ml de agua. Tomar 2-3 tazas diarias.

Tintura: Relación 1:5 (g/ml): Dosis 10 ml.

Polvo del corazón del ananá: con valoración del 1% de *bromelaina*, se administran alrededor de 200-600 mg por toma, media hora antes de las comidas principales

Extracto seco: Relación 5:1 (1 g equivale a 5 g de fruto fresco), se recomiendan 0,3 a 1 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto Fluido: Relación 1:1 (g/ml). Dosis 2 ml.

Uso Externo: Se emplean cremas con *bromelaina* para la limpieza de heridas y úlceras tróficas.

USOS CULINARIOS

El ananá puede comerse sólo, como postre, o combinado en ensaladas, pastelería, pizza y con carnes blancas de ave o cerdo. En todos los casos se prefiere fresco, aún cuando el plato principal sea caliente. Ingerido antes o después de las principales comidas brinda una muy buena digestión. En los últimos años las enzimas proteolíticas que contienen grupos thiol en su estructura química (como la *bromelaina*, *papaína* y *ficina*) fueron muy empleadas en la industria alimenticia, para ablandar carnes, aumentar el volumen de la miga de pan o clarificar jugos frutales industrializados. En México con la cáscara del ananá preparan el *tepache*.

OTROS

Las enzimas proteolíticas también se emplean en la elaboración de preparados de piel animal, producción de aceite de pescado, manufacturas de jabones y reducción de telas (Leung A. & Foster S., 1996).

CURIOSIDADES

La adulación y admiración que durante siglos existía hacia este fruto, hizo que en la ciudad de Dunmore (Estados Unidos) se construyera en el año 1761, un edificio con forma de ananá en honor al conde de esa localidad, quien más tarde fue gobernador de Nueva York y Virginia.

El ananá suele crecer sobre otras plantas y en vez de recoger el agua por medio de largas raíces aéreas como lo hacen las orquídeas, estas plantas canalizan, a través de diminutos pelos, el agua de lluvia hacia un depósito central que tienen entre sus rígidas hojas espinosas. Una Bromeliácea de gran tamaño puede contener más de cinco litros de agua, proporcionando albergue a pequeños animales acuáticos como los renacuajos.

Aunque el ananá madura satisfactoriamente en el árbol (en la última fase duplica su contenido en azúcar), se puede lograr un sabor más dulce si se deja la piña boca abajo

durante la noche anterior a su ingesta, ya que el azúcar acumulado en la parte inferior circula por el resto del fruto. El máximo sabor se logra con temperatura ambiente.

El ananá se considera maduro y listo para su consumo cuando la punta de cada escama tiene un tono marrón, aunque la corteza tenga aún color verde. A partir de este momento la fruta va perdiendo su jugosidad rápidamente. Al cortar y pelar el ananá hay que tener en cuenta que el sabor más agradable es el de la pulpa ubicada justo debajo de la cáscara, y que la dulzura de la pulpa aumenta en su parte inferior.

BIBLIOGRAFÍA

- Adame J. y Adame H.: Plantas curativas del noreste mexicano. Edic. Castillo. México. 1ª. Ed. (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. Barcelona. 3ª Ed. (1998).
- Balakrishnan V.; Hareendran A.; Sukumaran Nair C.: Double-blind cross-over trial of an enzyme preparation in pancreatic steatorrhea. *J. Asso. Phys. Ind.* 29: 207-9 (1981).
- Barbey F.: Hosanna pour l'ananas: les plantes et la minceur. *Plantes et Médicines*. 16: 29 (1985).
- Batkin S.; Taussig S. and Szekerczes J.: Modulation of pulmonary metastasis (Lewis lung carcinoma) by bromelain, an extract of the pineapple stem (*Ananas comosus*). *Cancer Invest.* 6 (2): 241-2 (1988).
- Baur X. and Fruhmant G.: Allergic reactions including asthma to the pineapple protease bromelain following occupational exposure. *Clin. Allergy*. 9 (5): 443-50 (1979).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: The Expanded Germany Commission E Monographs. ABC Ed. USA. (2000).
- Cabices F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Tomo II. Edit. Diselpesa. Perú (1993).
- Camponovo L. y Bandoni A.: *Farmacología. Materia Médica y Terapéutica*. López & Etchegoyen SRL. Buenos Aires. (1955).
- Castleman M.: *A man's survival guide to herbs*. Herbs for Health. 2 (5): 50-55 (1997).
- Castell J.; Friedrich C.; Kuhn C.; Poppe G.: Intestinal absorption of undegraded proteins in men: presence of bromelain in plasma after intake. *Am. J. Physiol.* 273 (1): G-113-146 (1997).
- Desser L.; Rehberger A.; Paukovits W.: Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Cancer Biother.* 9: 253-63 (1994).
- Durrant J.: Prevention of hematoma in surgery of varices. *Praxis*. 61: 950-51 (1972).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. and Diedrich Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. Ed. Integral. España. 3a. Ed. (1994).
- Felton G.: Fibrinolytic and antithrombotic action of bromelain may eliminate thrombosis in heart patients. *Med. Hypotheses*. 6: 1123-33 (1980).
- Franchi G. e Massarelli P.: Pianta Medicinale e loro Derivati in Farmacopea. IIª Parte. *Acta Phytotherapeutica*. 4 (1): 46 (2001).
- Gerard G.: Anti-cancer therapy with bromelain. *Agressologie*. 13: 261-74 (1972).
- Gutfreund A.; Taussig S.; Morris A.: Effect of oral bromelain on blood pressure and heart rate of hypertensive patients. *Hawaii Med. J.* 37: 143-6 (1978).
- Hänsel R.; Keller K.; Rimpler H. and Schneider G.: *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. Drogen. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. (1993).
- Heinicke R.; Van der Wal M.; Yokoyama M.: Effect of bromelain on human platelet aggregation. *Experientia*. 28: 844-5 (1972).
- Hotz G.; Frank T.; Zoller J. and Wiebelt H.: Antiphlogistic effect of bromelaine following third molar removal. *Dtsch Zahnärztl. Z.* 44 (11): 830-2 (1989).
- Kleine M.: Systemische Enzymtherapie in der Sportmedizin. *Dtsch. Zeitschr. Sportmedizin*. 41: 126 (1990).
- Kumakura S.; Yamashita M.; Tsurufuji S.: Effect of bromelain on kaolin-induced inflammation in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 150: 295-301 (1988).
- Lorenzo E. y Fernández G.: *Caracterización de las proteinasa presentes en cultivos in vitro de ananá*. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract pp. 35. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Martínez M.: *Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina, Agricultura*. Ed. Anaya. (1988).
- Masson M.: Bromelain in the treatment of blunt injuries to the musculoskeletal system. A case observation study by an orthopedic surgeon in private practice. *Fortschritte Der Medizin*. 113 (19): 30346. (1995).
- Maurer H.; Hozumi M.; Honma Y. and Okabe - Kado J.: Bromelain induces the differentiation of leukemic cells *in vitro*: an explanation for its cytostatic effects? *Planta Med.* 54: 377-81 (1988).
- Mervyn L.: *Artritis*. Boletín Informativo Lambert's Healthcare Ltd. Octubre. (1993).
- Munzig E.; Eckert K.; Harrach T. et al.: Bromelain protease F9 reduces the CD44 mediated adhesion of human peripheral blood lymphocytes to human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett.* 351: 215-8 (1995).
- Mynott T.; Guandalani S.; Raimondi F. and Fasano A.: Bromelain prevents secretion caused by *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli* enterotoxins in rabbit ileum *in vitro*. *Gastroenterol.* 113 (1): 175-184 (1997).
- Neurauer R.: A plant protease for potentiation of an possible replacement of antibiotics. *Experim Med Surg.* 19: 143-60 (1961).
- Nieper H. A program for the treatment of cancer. *Krebs*. 6: 124-7 (1974).
- Nieper H.: Decrease of the incidence of coronary heart infarct by Mg and K-orotate and bromelain. *Acta Med. Empirica*. 12: 614-8 (1977).
- Pecher O.: Enzymkombinationspräparate, Basisbroschüre zur Systemischen Enzymtherapie. Mucos Pharma GmbH & Co. Germany. (1995).
- Pérez de R.; Ferrigni N.; Correia M.; De Oliveira M. and Escalona A.: Extractos frutales originarios de Latinoamérica con aplicación cosmética. *Rev. Cosmética. Ciencia Tecnol.* 43: 33-46 (1999).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Col. Farmacéutico Valencia. Ed. MICO (1995).
- Renzini G. and Varengo M.: The absorption of tetracycline in combination with bromelain by oral application. *Arzneimittel Forschung*. 22: 410-2 (1972).
- Robson E. and Robson N.: *Grabados Clásicos de Historia Natural: Plantas*. Edit. LIBSA. Madrid. (1990).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medic. Complementarias. Madrid. (1992).
- Schafer A.; Adelman B.: Plasmin inhibition of platelet function and of arachidonic acid metabolism. *J. Clin. Invest.* 75: 456-61 (1985).
- Seifert J.; Siebrecht P.; Lange J.: Quantitative Untersuchungen zur Resorption von Trypsin, Chymotrypsin, Amylase, Pankrein, Bromelain und Pankreatin aus dem Magen-Darm-Trakt nach oraler Applikation. *Allgemeinärzt.* 19: 132 (1990).
- Seligman B.: Oral bromelains as adjuncts in the treatment of acute thrombophlebitis. *Angiology*. 20: 22-26 (1969).
- Sripanidkulchai B.; Wongpanich V.; Laupattarakasem P. and Suwansakri J.: Diuretic effects of selected Thai indigenous medicinal plants in rats. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 185-90 (2001).
- Steffen C. and Menzel J.: Enzymabbau von Immunkomplexen. *Z. Rheumatol.* 42: 249-55 (1983).
- Sun J.; Chu Y.; Wu X. and Liu R.: Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J. Agric. Food Chem.* 50 (25): 7449-54 (2002).
- Taussig S.; Yokoyama M.; Chinen N. et al.: Bromelain: a proteolytic enzyme and its clinical application. *Hiroshima J. Med. Sci.* 24: 185-93 (1975).
- Taussig S.; Szekerczes J. and Batkin S.: Inhibition of tumour growth *in vitro* by bromelain, an extract of the pineapple plant (*Ananas comosus*). *Planta Medica*. 6: 538-9 (1985).
- Taussig S. and Batkin S.: Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J. Ethnopharmacol.* 22 (2): 191-203 (1988).
- Tawata S.; Taira S.; Kobamoto N.; Zhu J.; Ishihara M. and Toyama S.: Synthesis and antifungal activity of cinnamic acid esters. *BioSci Biotechnol. Biochem.* 60 (5): 909-10 (1996).
- Tinazzi S. and Venegoni A.: Effect of bromelain on serum and tissue levels of Amoxicillin. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 4: 39-44 (1978).
- Vellini M.; Desiri D.; Milnese A.; Omimi C. et al.: Possible involvement of eicosanoids in the pharmacological action of bromelain. *Arzneimittelforsch.* 36: 110-2 (1986).
- Wen L.; Wrolstad R.; Hsu V.: Characterization of sinapyl derivatives in pineapple (*Ananas comosus* L.) juice. *J. Agric. Food Chem.* 47 (3): 850-3 (1999).
- White R.; Cravley F.; Vellini M. et al.: Bioavailability of 125I bromelain after oral administration to rats. *Biopharm. Drug Dispos.* 9: 397-403 (1988).

ANDIROBA



NOMBRE CIENTIFICO

Carapa guianensis Aublet. (Meliaceae). Se citan además, 12 sinonimias.

NOMBRES POPULARES

Español: andiroba, cedro bateo, cedro macho (Panamá).

Portugués: andiroba, carape, yani, tibiru, purga-de-Santo Inácio, abodiran.

Inglés: crabwood, brazilian mahogany, bastard mahogany.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol de gran porte, perteneciente a la familia de las Meliáceas, caracterizado por presentar una altura de hasta 30 metros; corteza gruesa rojiza, fácilmente desprendible en lonjas; hojas compuestas, pecioladas, de 50 cm de largo por 30-60 cm de ancho; foliolos opuestos (hasta 19 pares) de color verde oscuro, oval-oblongas y extremo apical corto; inflorescencias conformando panículas, con flores glabras, subsésiles, subglobosas, de color crema y olor fragante. El fruto es una cápsula globosa (nuez o almendra), dehiscente, con cuatro valvas que se separan al caer, liberando 4-12 semillas que contienen un aceite amarillento.

HÁBITAT

Especie propia de climas tropicales húmedos de África, América Central y América del Sur (Colombia, Venezuela, Surinam, Guyana Francesa, Perú, Paraguay y regiones de Pará y zona amazónica de Brasil). Requiere para su desarrollo precipitaciones de 1.800 a 3.500 mm y temperaturas entre 17 y 30 °C.

PARTE UTILIZADA

Se emplea el aceite de los frutos (de color amarillo pálido), la corteza y las hojas. Unos 6,25 kg de nueces son requeridos para producir 1 kg de aceite. En caso de extracciones manuales, el aceite debe ser empleado rápidamente debido a que sufre enranciamiento con el correr de las horas.

HISTORIA

El aceite de las semillas de andiroba tiene un amplio empleo por las comunidades del Amazonas desde épocas precolombinas. La etnia Munduruku empleaba este aceite para momificar las cabezas cortadas de enemigos que conservaban como trofeo. Otras etnias emplearon el aceite como solvente para la extracción de colorantes, a efectos de pintar sus pieles.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite de las semillas (36-60%): Contiene principalmente ácido oleico (50%) palmítico (28,18%), mirístico (12-18%), linolénico (10,32%), linoleico (8,57%), esteárico (8,11%), araquidónico (1,22%), palmitoleico (1,05%) y en

menor proporción y glicerina. La fracción no saponificable (2-5%) es rica en limonoides (se han identificado alrededor de siete) y triterpenos. También se ha detectado en el aceite la presencia del alcaloide *andirobina* (*carapina*).

Composición alimentaria por cada 100 g de frutos: proteínas (40 g), lípidos (6,2 g), hidratos de carbono (33,9 g), fibra (6,1 g), minerales (1,8 g).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A pesar de formar parte de varios productos fitocosméticos, la andiroba (y en especial su aceite) han sido poco estudiados. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria

Extractos elaborados con aceite de andiroba, son empleados en la industria farmacéutica para la elaboración de lociones, geles y champús para el cuidado y protección del cutis y cabello. La actividad antiinflamatoria del extracto hexánico obtenido por maceración de las semillas del fruto, resultó positivo en el test de carragenina en ratas, pero negativo en la detención del granuloma de algodón. De ello se deduce que dicho extracto (en forma de gel o crema) es útil en procesos dolorosos agudos (caracterizados por liberación de prostaglandinas y quininas), y no así en procesos algésicos crónicos. La actividad farmacológica se debería a la presencia de limonoides y triterpenos presentes en la fracción insaponificable del aceite (Oliveira L. et al., 1997).

Otros

La corteza fuertemente amarga se considera un buen coadyuvante como parasiticida y febrífugo (Teske M. & Trentini A., 1997). El aceite goza de una excelente reputación como insecticida (Gilbert B. et al., 1999). Se ha inscripto en Estados Unidos (1999) la patente de un producto cosmético elaborado sobre la base de un extracto compuesto por lípidos del aceite que demostraron poseer una actividad inhibitoria sobre la enzima glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa, la cual intervendría en el metabolismo de la célula adiposa en procesos de lipodistrofia localizada o celulitis. (Rouillard J. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En algunas personas sensibles, la aplicación del aceite puede producir ligeros eritemas e irritación dérmica. Se han observado quemaduras en piel con el aceite de *Carapa procera*, una especie muy emparentada que crece preferentemente en África. Dicho aceite es rico en *meliacina*, un terpeno cíclico muy irritativo (Seignot P. et al., 1991).

CONTRAINDICACIONES

En virtud de la ausencia de trabajos que acrediten la inocuidad del aceite de andiroba por vía interna en embarazo y lactancia, se recomienda abstenerse de su administración en dichas circunstancias.

USOS ETNOMEDICINALES

Infusiones o decocciones elaboradas con las flores o la corteza se recomiendan popularmente como antiinflamatoria, antibacteriana, analgésica, antifebril, antiparasitaria, antitumoral (vía interna) y balsámica (vía externa). El aceite de las semillas se aplica por vía externa como cicatrizante de piel, en psoriasis y antiinflamatorio. También como repelente de insectos y en enfermedades de piel, para lo cual varias tribus del Amazonas emplean un jabón artesanal hecho con su aceite y el de coco. Las etnias Palikur, Wayapi y Creoles

emplean el aceite para remover ácaros y parásitos en piel y cuero cabelludo. También para eliminar ticks de la cabeza. En Brasil, suele emplearse como antiinflamatorio el aceite de andiroba junto a 1/4 de fruto de *Luffa operculata* (cabacinha), macerando en 250 ml de agua. Se aplica friccionalmente fuertemente sobre las zonas doloridas. En algunas zonas de Brasil ingieren el aceite exprimido del fruto para combatir la tos. También como colutorio en casos de faringitis o amigdalitis. En Venezuela lo emplean por vía externa como parasiticida, antimalárico y antileproso. En Trinidad como antifebril y pediculicida.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: De la corteza al 10% , a tomar 2-3 tazas diarias

(en casos de fiebre y parásitos). Por vía externa (20%) en afecciones cutáneas.

Aceite: Se aplica directamente por expresión de las semillas, en casos de heridas o picaduras de insectos.

Fitocosmética: El aceite se emplea (al 2-5%) en forma de geles, champúes, lociones y jabones.

OTROS USOS

El aceite de las semillas resulta útil como repelente de insectos, en especial para combatir un ácaro microscópico selvático conocido como «mucuiim». Por otra parte, se emplea para proteger muebles contra el ataque de insectos. La corteza, por su parte, ofrece una madera excelente para carpintería, comparable al cedro.

BIBLIOGRAFÍA

- Carneiro Martins J.: *Plantas Medicinaiis de Uso na Amazônia*. 2ª Ed. Edit. CEJUP. Brasil (1989).
- Correa P.: *Diccionario de Plantas Uteis do Brasil. Exoticas e Cultivadas*. Vol. 1-6. Brasília. I.B.D.F. (1984).
- Gentry A.: *Woody plants of Northwest South America*. USA. (1993).
- Gilbert B.; Teixeira D.; Carvalho E.; De Paula A.; Pereira J.; Ferreira J.; Almeida M.; Machado R. and Cascon V.: *Activities of the pharmaceutical technology institute of the Oswaldo Cruz Foundation with medicinal, insecticidal and insect repellent plants*. *An. Acad. Bras. Cienc.* 71 (2): 265-71 (1999).
- Oliveira L.; Santos A.; Fornari R.; Carvalho J. y Correia M.: *Actividad antiinflamatoria tópica de *Brosimum gaudichaudii*, *Pterodon ermaginatus* y *Carapa guianensis**. Abstract P-345. IIº Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales (WOCMAP II). Mendoza, Argentina. 10-15 de noviembre (1997).
- Pereira Pinto G.: *O oleo de andiroba*. In: *Boletín Técnico*. Instituto Agronómico Norte. 31: 119 (1956).
- Revilla J.: *Plantas da Amazônia: Oportunidades Econômicas e Sustentáveis*. Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA). Co-Edição SEBRAE, Manaus, Brasil (2001).
- Rouillard J. et al.: *Cosmetic or pharmaceutical composition containing an andiroba extract*. U.S. Patent nº 5,958,421. September 28 (1999).
- Schultes R. and Raffaud E.: *The Healing Forest. Medicinal and Toxic Plants of the Northwest Amazonia*. R.F. Dioscorides Press. (1990).
- Seignot P.; Guyón P.; Hasselot N.; Angel G.; Kindelberger P.; Coursange F. and Aubert M.: *A deep skin burn caused by the local application of a traditional oil ointment of *senegal* (*Carapa procera*)*. *Med. Trop. (Mars)*. 51 (1): 91-2 (1991).
- Teske M. and Trentini A.: *Compêndio de Fitoterapia*. Fund. Herbarium. 3ª. Ed. Curitiba, Brasil (1997).
- Vázquez M.: *Useful plants of Amazonian Peru*. 2ª. Draft. Filed with USDA's National Agricultural Library. USA. (1990).

ANGÉLICA



NOMBRE CIENTÍFICO

Angelica archangelica L.

Sinonimia: *Archangelica officinalis* Hoffm.; *Archangelica norvegica* Rupr.

NOMBRES POPULARES

Español: angélica, raíz de larga vida, yerba del espíritu, angélica de los campos.

Portugués: angélica

Inglés: angelica

Otros: angélique (Francés), angelica (Italiano), engelwurz (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta bienal o perenne, aromática, perteneciente a la familia Apiáceas (Umbelíferas), caracterizada por presentar una altura entre 1,40 y 2,30 metros, tallo erguido, cilíndrico, hueco y ramoso; hojas dentadas bi o tripinnadas de color verde apagado, más grandes en la base; raíz axonomorfa gruesa, en cuyo interior se encuentra un jugo lechoso amarillento y flores dispuestas en grandes umbellas,

color blanco-verdosas (algunas pocas blanco-rojizas), que hacen su aparición desde mediados de verano hasta principios de otoño. Fruto en diesquizocarpo, con mericarpos aplanados, ovoides y alados.

HÁBITAT

La angélica es originaria de los países del hemisferio norte europeo y de Asia septentrional, de donde fue introducida en otras regiones del mundo, destacándose los cultivos de Holanda, Bélgica, Francia, Italia, República Checa y Alemania (Bavaria y Thüringen). Crece en terrenos baldíos, barrancos, orillas de ríos, lugares húmedos y suele ser frecuente verla ornamentando jardines. Existe una variedad (*Angelica sylvestris* L.) de iguales características y aplicaciones medicinales, aunque en menor grado.

PARTE UTILIZADA

Rizoma y raíz (principalmente), semillas, tallo, frutos y hojas. Para la Farmacopea Alemana la droga oficial es la raíz y el rizoma (debe contener no menos de 0.25% de aceite volátil en referencia a la droga seca), en tanto la Farmacopea Británica considera droga oficial a la raíz, semilla y corteza recolectadas en otoño, con no menos del 30% extractivo en agua soluble (BHP, 1996). Por su parte, la Farmacopea Alemana permite hasta un 5% de corteza y hojas fragmentadas en la composición del material herbal (Blumenthal M. et al., 2000).

La vida máxima de la raíz trozada o cortada puesta en anaqueles es de 18 meses, y para el polvo de la raíz sólo 24 hs. Por su contenido en aceite esencial no se debe guardar en recipientes plásticos (DAB-DDR, 1983; Meyer Buchtela E., 1999).

HISTORIA

Al no proceder de la zona mediterránea, la angélica no fue muy popular en Europa hasta mediados del siglo XV, donde fue introducida desde el norte inicialmente como verdura comestible. Cuenta la leyenda que durante la epidemia de peste que había azotado a Europa, un monje mientras dormía había tenido un sueño en el cual se le aparecía un

ángel con esta planta, la cual salvaría a la gente de este azote. De ahí que se le denominó *angélica*.

Asimismo, existía la creencia en que la floración de la planta durante la fiesta de celebración de la aparición de San Miguel el arcángel (de ahí *archangelica*), protegía contra los malos espíritus y las brujas. Así lo confirma Hieronymus Bock en su obra que data del año 1577, donde recomienda mezclar el polvo de la raíz con vino como tratamiento. En la obra inglesa conocida como *Paradisus Terrestris* publicada en 1629 por John Parkinson, la angélica era considerada una de las más importantes hierbas medicinales de esa época.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,3-1,9%): El ubicado en la raíz es abundante en monoterpenos (73%): α y β -felandrenos, β -cariofileno, α y β -pinenos, limoneno (contenidos en toda la planta, pero especialmente en los frutos y raíces). También presenta ésteres alifáticos y terpénicos (1,5-2%): acetato de bornilo y trans-verbenilo; nitromentadienos y lactonas macrocíclicas. El aceite esencial ubicado en los frutos (1%) es rico en felandrenos, cumarinas y furanocumarinas.

La raíz es rica en furanocumarinas (2%), contando más de 20 tipos distintos, especialmente angelicina, bergapteno, isoemperatorina, xantotoxina y arcangelicina (kwanina). Las semillas también contienen furanocumarinas, predominando la imperatorina y el bergapteno. En malas condiciones de almacenaje la raíz de angélica puede perder aproximadamente entre un 0.05-0.10% de aceite volátil por año.

Otros: En menor proporción encontramos en la raíz ácidos orgánicos (ácido valérico, ácido palmítico, ácido angélico), ácidos fenólicos (clorogénico, ácido cafeico), principios amargos, azúcares (fructosa, glucosa, sucrosa, umbeliferosa), taninos, resina, flavanona (arcangelenona), 7-metilpeucenina (cromona), etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales acciones farmacológicas de la angélica están referidas al sistema digestivo, en especial por su efecto eupéptico, aperitivo y antiespasmódico. Su aceite esencial demostró propiedades antimicóticas interesantes. El mayor conocimiento de las furanocumarinas puede posibilitar su empleo en el futuro para el abordaje de enfermedades dermatológicas. Para una mejor comprensión, se dividirán las acciones biológicas ensayadas de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Sistema digestivo

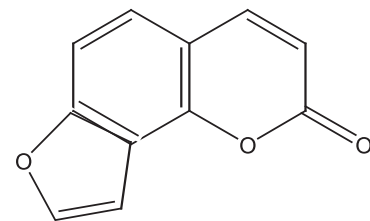
La acción conjunta del aceite esencial, los principios amargos y las furanocumarinas de la angélica le brindan propiedades tónico-amargas, aperitivas, orexígenas y eupépticas (Stuart M., 1981; Budavari S., 1996; Blumenthal M. et al., 2000). El *felandreno* ha demostrado poseer diversas acciones: espasmolítica, antiflatulenta y eupéptica. A su vez la *angelicina* ha exhibido *in vitro* actividad relajante del músculo liso a nivel del tracto digestivo y actividad sedante en animales, lo cual hace presuponer al aceite esencial de esta planta como muy apropiado para tratar el síndrome de colon irritable (Reiter M. & Brandt W., 1985). En medicina pediátrica alemana la raíz de *Angelica archangelica* forma parte de un compuesto herbal aprobado por la Comisión «E» de Monografías, conocido como «Stomach Tea», compuesto por un 20% de raíz de angélica, 40% de raíz de *Gentiana lutea* y 40% de semillas de *Carum carvi* (Schilcher H., 1997).

La angélica forma parte de un preparado comercial (Iberogast®) basado en extractos de 9 especies, el cual ha demostrado actividad antiulcerosa en ratas con úlceras producidas por indometacina. La actividad predominante demostrada por el preparado fue antisecretoria y citoprotec-

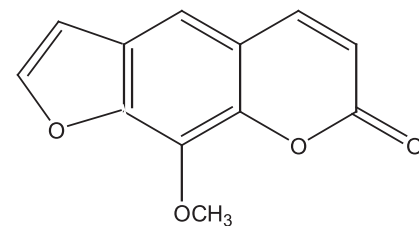
tora (Khayyal M. et al., 2001). Los extractos clorofórmico y etilacético de la raíz de angélica evidenciaron *in vitro* una fuerte actividad antioxidante e inhibidora de la enzima xantino-oxidasa (Kujundzic S. et al., 2002). El extracto acuoso de la raíz de angélica, en dosis de 10-25 y 50 mg/k y administrado por vía oral a ratas, demostró generar efectos protectores frente a la hepatotoxicidad inducida por una monodosis de etanol (70%) luego de 2 semanas de tratamiento. Esta actividad estaría determinada por la actividad antioxidante de la angélica, al inhibir la peroxidación lipídica a nivel celular (Yeh M. et al., 2003).

Dermatología

Las *furanocumarinas* (en especial las de los frutos) son fotosensibilizantes por lo que podría utilizarse este efecto en tratamientos dermatológicos PUVA tales como el vitiligo y psoriasis (Martindale, 1989; Pellecuer J., 1995). Por otra parte, extractos mixtos de *Angelica archangelica* y *Ledum palustre* administrados a ratones protegen de la acción nociva de los rayos gamma en piel como en los órganos reproductivos (Narimanov A., 1992).



angelicina



xantotoxina

Otros

Las lactonas del aceite esencial han demostrado poseer propiedades antisépticas y antifúngicas (Peris J. et al., 1995). En cuanto a actividad antibacteriana se han reportado efectos inhibitorios del aceite esencial de la raíz frente a *Mycobacterium avium* y 14 diferentes tipos de hongos. Los tests frente a *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus fecalis* y *Salmonella typhi* fueron negativos (Opdyke D., 1975). Extractos elaborados a partir de los frutos de angélica (100 mg/k) han demostrado un efecto antiinflamatorio leve en modelos animales inducidos por carragenina, comparables al 45% del poder evidenciado por indometacina (Zielinska Jencylyk J. et al., 1984).

La *angelicina* ha demostrado *in vitro* efectos relajantes sobre músculo liso vascular (por actividad calcio-antagonista evidenciada en coronarias de ratas a través del extracto clorofórmico) y en tráquea (Reiter M. & Brandt W., 1985; Harmala P. et al., 1992). También ha demostrado actividad sedante y anticonvulsivante en animales, equiparable al clordiazepóxido (Rombi M. & Lecomte A., 1992). La *angelicina* ejerce un efecto vasodilatador coronario y antitrombótico (Bezanger-Beauquesne L. et al., 1980; Arteché García A. et al., 1998; San Lin R., 1994). A su vez, el aceite esencial contribuye a regular la secreción excesiva de mucus en aparato

respiratorio (Griffith W., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El aceite esencial en dosis altas puede ejercer un efecto paralizante sobre sistema nervioso central. Aplicado externamente sobre la piel de animales y humanos no ha provocado lesiones irritativas ni sensibilizantes (Opdyke D., 1975). Los estudios de toxicidad aguda realizados sobre el aceite esencial proveniente de la raíz, tras una administración oral, arrojaron una DL50 de 2,2 g/k en ratones y de 11,16 g/k en ratas. La muerte de los animales es atribuida a insuficiencia hepática y renal. Estudios de toxicidad subaguda luego de 8 semanas de administración del aceite esencial a ratas, arrojan una dosis de tolerancia en el animal de 1,5 g/k (Opdyke D., 1975). Tanto el extracto acuoso como el alcohólico de *A. archangelica* no evidenciaron actividad mutagénica en el test del micronúcleo sobre cultivos de médula ósea murinas (Salikhova R. & Poroshenko G., 1995).

Asimismo tras una administración oral, las furanocumarinas (*felandreno* y *bergapteno*) son fotosensibilizantes de la piel, lo cual hace que deban limitarse las exposiciones solares prolongadas mientras se consume este vegetal en estado fresco. Entre las manifestaciones más comunes figuran la aparición de vesículas, edemas e hiperpigmentaciones (Wichtl M., 1989). Las cumarinas responsables de la fotosensibilidad presentes en raíz y frutos no han sido detectadas en los aceites destilados de la corteza (Leung A. & Foster S., 1996).

En cosmética, el uso de *bergapteno* se encuentra regulado por las autoridades sanitarias atento al riesgo de cáncer de piel que el uso excesivo puede provocar. La Asociación Internacional de Fragancias (IFA) recomienda para el aceite de raíz de angélica un máximo de 0,78% para aquellos productos que deban exponerse al sol posteriormente (Pelletier J., 1995). Actualmente una manera de evaluar la fotosensibilidad de las cumarinas es por medio del bioensayo con *Artemia salina*. A través del mismo se pudo comprobar que la actividad fototóxica difiere según la cumarina que se trate. En orden decreciente de fototoxicidad se pudieron constatar los siguientes resultados: *psoraleno* > *bergapteno* > *peucedanina* > *xantotoxina*. En cambio la *athamantina* y la *umbeliferona* no demostraron fototoxicidad en este test (Ojala T. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

Ante la falta de estudios controlados en embarazo y lactancia no se recomienda por ahora el uso de esta planta en dichas circunstancias. En conejos, una actividad uterotónica ha sido documentada tras la administración del extracto metanólico proveniente de la raíz de la especie asiática (*A. sinensis*) en forma intraduodenal, a razón de 3 g/k. Por la similitud de componentes entre esta especie asiática y *A. archangelica*, se considera a esta última como potencialmente uterotónica (Harada M. et al., 1984; Blumenthal M. et al., 2000). Su empleo en niños se recomienda recién a partir de los seis años de edad y bajo control médico. Debido a la estimulación de la secreción gástrica producida por la raíz de angélica, deberán tomarse precauciones con su ingesta en personas con úlceras pépticas (Brinker F., 1998)

STATUS LEGAL

La angélica (raíz, semilla y corteza) se encuentra registrada por la British Herbal Pharmacopea desde 1983. Es droga oficial (rizoma y raíz) en la Farmacopea Alemana (DAB 10, 1993), Farmacopea Austríaca, y aprobada por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (en casos de pérdida de apetito, meteorismo, como antiespasmódico y eupéptico). Está catalogada por la FDA norteamericana como suplemento dietario y forma parte además de la Farmacopea de Estados Unidos y del Formulario Nacional (Mc Caleb R.,

1993; Leung A. & Foster S., 1996). El listado A de hierbas reguladas por Canadá no acepta el empleo de *Angelica archangelica* como ingrediente para el uso oral de productos que la contengan (Michols D., 1995). El Merck Index la reporta en categoría de carminativo, diaforético y diurético (Budavari S., 1996). Aprobadas sus hojas, flores y semillas para uso medicinal en Venezuela (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El alto contenido en furanocumarinas de esta especie puede interferir con las terapias anticoagulantes, pero únicamente cuando los extractos de angélica son administrados en altas dosis.

ADULTERANTES

Debe tenerse cuidado con la identificación correcta de esta especie ya que su raíz puede confundirse con la de la cicuta acuática que es muy tóxica. Con la droga cortada es muy común la adulteración con raíces de hierbas Apiáceas, en especial con *Levisticum officinale*, *Heracleum sphondylium* y con especies del género *Pimpinella* spp. (Wichtl M., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

Las infusiones de angélica se preparan generalmente a partir del rizoma, siendo empleado como digestivo, orexígeno, carminativo, expectorante y reconstituyente general. Con idénticos fines se suele preparar un licor en base a 20 g de raíz picada en un litro de vino blanco. Se deja en maceración unos ocho días y se filtra. Se dosifica a razón de una copita antes de cada comida. En casos de neurastenias, dismenorreas y decaimiento psico-físico se suele indicar una decocción utilizando 10 g de semillas y 10 g de raíz picada para un litro de agua. Se toma una taza después de cada comida.

También se emplea en forma de pomada y esencia aromática. En este último caso se pueden agregar algunas gotas a una infusión digestiva o, por vía externa, se emplea el aceite esencial al 2% junto a aceite de girasol, de almendra u oliva, para realizar friegas en casos de reumatismo. El «Spiritus Angelicae Compositus» se emplea con frecuencia para uso externo como ligero revulsivo en neuralgias y dolores reumáticos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2% a partir del rizoma. Tomar 2-3 tazas diarias. No sobrepasar el gramo y medio por taza.

Decocción: Al 5% a partir de la raíz. Se toma 1 taza después de cada comida principal.

Polvo: 5-10 g diarios.

Extracto seco: Relación 5 a 1 (un gramo equivale a 5 g de la planta seca), administrándose alrededor de 1 g diario.

Extracto fluido: 1:1 (g/ml). Se administran 0.5-2 ml tres veces al día.

Tintura: Se prepara en base a 20 g en 100 cc. de alcohol de 60°, pudiéndose administrar por vía interna 40 gotas tres veces al día, o por vía externa, en forma de fricción sobre articulaciones doloridas

OTROS USOS

El aceite esencial suele formar parte de numerosos licores, entre ellos el Bénédicte, el Chartreuse, etc, todos con propiedades digestivas fundamentalmente. Se puede preparar caseramente licor de angélica de la siguiente forma: se dejan secar al sol un par de puñados de raíces frescas o secas, se colocan en 1 litro de aguardiente durante una semana, se filtra y luego se endulza con miel. De manera similar se puede preparar el vino de angélica en base a 60 g de la raíz finamente cortada y 8 g de canela, dejándolas en reposo

durante una semana en dos litros de vino blanco. En otro orden de cosas, los pecíolos y los tallos son empleados en la elaboración de confites, golosinas y como decorativos en algunos platos de cocina.

ESPECIES RELACIONADAS

Angelica sinensis L.: Se trata de una especie que, como su nombre lo indica, crece en el territorio chino, siendo conocida en este país con el nombre de *dong quai*. La droga está constiyida por la raíz, la cual es utilizada popularmente con varios fines: sedante, laxante, estimulante de la circulación, diurética, antianémica y reguladora del ciclo menstrual. A diferencia de *A. archangelica*, la raíz contiene además de *furanocumarinas*, *ácido nicotínico*, *ácido fólico*, *vitaminas B1 y B12*, *ligustilida*, *ácido dibidrostálico*, *N-valerofenona*, *angelicida*, etc. Distintos ensayos han evidenciado además propiedades antitrombóticas, vasodilatadoras coronarias, hepatoprotectoras, inmuoestimulantes y tonificantes de la musculatura uterina (San Lin R., 1994).

Ensayos en conejas anestesiadas con extractos de esta planta han evidenciado una actividad útero-estimulante que no hace recomendable su empleo en mujeres embarazadas (Harada M. et al., 1984). Esta actividad pro-contráctil ya había sido establecida hace muchísimo tiempo por medio de la administración del extracto acuoso por vía i.v. (10 g/k) en perros, generando la contracción de vejiga, intestino y útero (Schmidt C. et al., 1924). Extractos elaborados con *Angelica sinensis* han sido reportados como efectivos para mejorar el metabolismo proteico en pacientes afectados de hepatitis crónica y cirrosis hepática (Chang H., 1985).

En la Universidad Médica Sun Yatsen de Guangzhou, China, se realizaron diferentes experiencias *in vitro* e *in vivo* sobre modelos animales con diferentes hierbas con supuesta capacidad inmunomoduladora, entre ellas: *Angelica sinensis*. Los estudios preliminares determinaron que *Angelica sinensis* promueve una mayor actividad fagocitaria de los macrófagos y un aumento de la linfoblastogénesis (Chang S., 1992; Sánchez C. et al., 2003).

En este sentido, en medicina china fueron ensayadas distintas variedades de angélica, las cuales han demostrado poseer actividad inmunomoduladora, debido a la presencia de políinos y polisacáridos solubles, que estimularían

la producción de interferón y la activación de linfocitos B, macrófagos y anticuerpos. Todas estas acciones estarían ligadas a una glucoproteína de la fracción polisacárida (Choy Y. et al., 1994). A su vez los polisacáridos de bajo PM provenientes de la raíz de *A. sinensis* demostraron una fuerte actividad antitumoral en el tumor ascítico de Ehrlich en ratas (Choy Y. et al., 1994).

A nivel cardiovascular la inyección de un extracto acuoso de *A. sinensis* administrado en forma intravenosa a conejos, demostró efectos protectores sobre la disfunción e injuria miocárdica inducida por isquemia y reperfusión (Chen S. et al., 1995). La administración de extractos de *A. sinensis* demostraron en cultivos de células de pulmón de cerdo un efecto inhibitorio marcado de la síntesis de tromboxano A2 y moderado sobre la síntesis de PGI2 (Wang S. et al., 1993). A pesar de la fuerte reputación de esta planta como emenagoga, son muy pocos los ensayos clínicos que revelaron su eficacia. Uno de ellos que abarcó 112 mujeres con dismenorrea y que fueron tratadas con ligustilide durante 3-7 días consecutivos, demostró una eficacia del 77% en el control de los síntomas (OMS, 2002).

Durante muchos años esta planta fue utilizada en China como antianémica, en especial combinada con *Rehmannia glutinosa*. También se ha señalado actividad estimulante de los polisacáridos presentes en la raíz de *Angelica sinensis* sobre la proliferación y diferenciación de células de la progenie hematopoyética (Wang Y. and Zhu B., 1996). En un estudio realizado en ratas con fibrosis pulmonar inducida por altas dosis de bleomicina, la administración de extractos de *Angelica sinensis* y *ligustrazine* evidenciaron mejorías estadísticamente significativas (Dai L. et al., 1996).

En humanos se han observado sangrados con el uso simultáneo de warfarina y *Angelica sinensis* lo cual contraindica su empleo en pacientes anticoagulados (Fugh Berman A., 2000). El extracto metanólico de esta especie y en especial la fracción hexánica de la raíz demostraron mejorar la inducción de amnesia provocada por drogas como escopolamina y cicloheximida en ratas (Hsieh M. et al., 2000). Un estudio reciente efectuado con el extracto crudo de *Angelica sinensis* demostró prevenir los daños en mucosa gástrica inducidos por etanol e indometacina, a la vez que evidenció efectos reparados sobre la mucosa dañada (Ye Y. et al., 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Artech García A. (Ed.) et al.: Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. Masson S. A. Barcelona. 3ª Edic. (1998).
- Bezanquer-Beauquesne L. et al.: Plantes médicinales des régions tempérées. Edit. Maloine, Paris. (1980).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinkmann J.: Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. A.B.C. Public. U.S.A. (2000).
- Bros B.: Las Plantas y sus Aceites Esenciales. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1994).
- Budavari S. (Ed.): The Merck Index. 12ª. Ed. Whitehouse Station. N.J. (1996).
- Chang H.: Advances in Chinese medicinal materials research. Philadelphia. World Scientific. (1985).
- Chang S.: Tratamiento del Sida con hierbas chinas. En: Estimular la Inmunidad de Otra Forma. Editorial de Medicinas Complementarias. España. (1992).
- Cheng S.; Li C. and Zhuang X.: Protective effects of *A. sinensis* injection on myocardial ischemia/reperfusion injury in rabbits. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 15 (8): 486-88 (1995).
- Chin W. and Keng H.: Chinese Medicinal Herbs. Times Editions. Kuala Lumpur. (1990).
- Choy Y.; Leung K.; Cho C. et al.: Immunopharmacological studies of low molecular weight polysaccharide from *Angelica sinensis*. Amer. J. Chinese Medic. 22 (2):137-145 (1994).
- DAB-DDR. (Deutsches Arzneibuch der Deutsche Demokratische Republik). Berlin. Akademie Verlag. (1983).
- Dai L.; Hou J. and Cai H.: Using ligustrazine and *Angelica sinensis* treat the bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 19 (1): 26-8 (1996).
- Font Quer P.: El Dioscórides Renovado. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1981).
- Fugh Berman A.: Herb drug interactions. Lancet. 355 (9198): 134-8 (2000).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Griffith W.: The Vitamin Fact File. Diamond Books. London. (1994).
- Handa S.; Chamla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. Fitoterapia. 63 (1): 3-31 (1992).
- Harada M.; Suzuki M. and Ozaki Y. Effect of Japanese angelica root and peony root on uterine contraction in the rabbit *in situ*. J. Pharmacol. Dyn. 7: 304-11 (1984).
- Harmala P.; Vuorela H.; Tornquist K; Hiltunen R.: Choice of solvent in the extraction of *Angelica archangelica* root with reference to calcium blocking activity. Planta Med. 58 (2):176-83 (1992).
- Hsieh M.; Lin Y.; Lin H. and Wu C.: Radix *Angelica sinensis* extract ameliorate scopolamine and cycloheximide induced amnesia, but not p-chloroamphetamine-induced amnesia in rats. Am. J. Chin. Med. 28 (2). 263-72 (2000).
- Khayyal M.; El-Ghazaly M.; Kenawy S.; Seif-El-Nasr M.; Mahran L. and Kafaji Y.: Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. Arzneimittelforschung. 51 (7): 545-53 (2001).
- Kosuge T.; Yokota M.; Sugiyama K.; Yamamoto T.; Mure T. and Yamazawa H.: Chem. Pharmacol. Bulletin. 33: 5351. (1985).
- Kujundzic S.; Mimica Dukic N. and Coulandis M.: *Angelica archangelica* L. root extracts as inhibitors of xanthine oxidase and scavenger of superoxide anion radical. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-094. Barcelona. 8-12 Sept. (2002).
- Leung A. and Foster S.: Encyclopedia of Common Natural Ingredients. J. Halley & Sons. U.S.A. (1996).
- Martindale: The Extra Pharmacopeia. 29th. Edit. (Reynold J. Edit.). The Pharmac. Press, London. (1989).
- Mc Caleb R.: Herb Safety Report. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- Meyer Buchtele E.: Tee Rezepturen. Ein Handbuch für Apotheker und Ärzte. Stuttgart. Deutscher Apotheker Verlag, Germany. (1999).
- Michols D.: Letter to Nonprescription Drugs Manufacturers Association of Canada on letterhead of Health Protection Branch. Health Canada. September 22. (1995).
- Narimanov A.: The reproductive capacity of male mice protected against the superlethal action of gamma radiation by the administration of a mixture of *Archangelica officinalis* and *Ledum palustre* extracts. Radiob. 32 (2): 271-5 (1992).
- Ojala T.; Vuorela P.; Kiviranta J.; Vuorela H. and Hiltunen R.: A bioassay using *Artemia salina* for detecting phototoxicity of plant coumarins. Planta Med. 65 (8): 715-8 (1999).
- OMS. Monographs on selected medicinal plants. Radix *Angelicae Sinensis*. Vol. II. Pp. 25-34 (2002).

- Opdyke D.: *Angelica root oil*. Food Cosmetic Toxicol. 13: 713 (Suppl). (1975).
 - Pellecier J.: *Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales*. Natura Medicatrix. 37: 36-40 (1995).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. Mico. (1995).
 - Reiter M. & Brandt W.: *Relaxant effects from Angelica archangelica on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig*. Arzneimittelforschung. 35 (1^o): 408-14 (1985).
 - Robson E. and Robson N.: *Grabados Clásicos de Historia Natural: Plantas*. Edit. Libsa S. A. (1990).
 - Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias.

España. (1992).
 - Salikbora R.; Dnlator S. and Poroshenko G.: *Study of the antimutagenic properties of Angelica archangelica by the micronucleus test*. Biull. Eksp. Biol. Med. 115 (4): 371-72 (1993).
 - San Lin R.: *Phytochemicals and Antioxidants*. In: *Functional Foods*. Chapman & Hall Publ. N. York. (1994).
 - Sánchez C.; Gupta M. and Santana A.: *Actividad inmunomoduladora de las plantas*. II parte. Rev. Fitoterapia. 3 (1): 45-60 (2003).
 - Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4^a Edic. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).
 - Schilber H.: *Phytotherapy in Paediatrics: Handbook for Physicians and Pharmacists*.

Medpharm Scientific Publisher. Stuttgart (1997).
 - Schmidt C. et al.: *Experiments with Chinese drugs*. I. Tang-kwei. Chinese Medical J. 38: 362 (1924).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
 - Wang S.; Guo Z. and Liao J.: *Experimental study on effects of 18 kinds of Chinese herbal medicine for synthesis of thromboxane A2 and PGI2*. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 13 (3): 167-70 (1993).
 - Wang Y. and Zhu B.: *The effect of Angelica polysaccharides on proliferation and differentiation of hematopoietic progenitor cell*. Zhonghua

Yi Xue Za Zhi. 76 (5): 363-66 (1996).
 - Wichtl M.: *Teedrogen: ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage*. Verlagsgesellschaft. Stuttgart, Germany. (1989).
 - Ye Y.; Koo M.; Li Y.; Matsui H. and Cho C.: *Angelica sinensis modulates migration and proliferation of gastric epithelial cells*. Life Sci. 68 (8): 961-68 (2001).
 - Yeh M.; Liu C.; Huang C. and Huang T.: *Hepatoprotective effect of Angelica archangelica in chronically ethanol-treated mice*. Pharmacology. 68 (2): 70-3 (2003).
 - Zielinska Jencylik J. et al.: *Effect of plant extracts on the in vitro interferon synthesis*. Archiv. Immunolog. Therap Experiment. 32: 577 (1984).

ANÍS ESTRELLADO



NOMBRE CIENTÍFICO

Illicium verum Hook. f.

NOMBRES POPULARES

Español: anís estrellado, badiana, anís de la China, anís de Badian.

Portugués: anis estrelado, badiana da China, anis da China.

Inglés: star anis, chinese anis.

Otros: badiane de Chine, anis étoilé (Francés), anice stellato, badiana della China (Italiano), Sternanis (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol de unos 4-8 metros de altura, perteneciente a la familia de las Illiciáceas, caracterizado por presentar una corteza blanca; gran follaje provisto de hojas puntiagudas, coriáceas y glabras; flores solitarias amarillas o amarillas-rosadas, con 15-20 pétalos, perfumadas, similares a magnolias; y un fruto color castaño-rojizo, leñoso, pedunculado, compuesto por ocho folículos de hasta 17 mm de longitud, que en su apertura dejan ver una semilla aplanada brillante en el interior de cada uno.

HÁBITAT

El anís estrellado es oriundo de los bosques tropicales del sur de China y norte de Vietnam, siendo naturalizado en muchas otras regiones (principalmente Jamaica). Se cultiva en los trópicos (China, Indonesia, Japón, Filipinas, etc). No debe confundirse con el anís estrellado japonés (*Illicium lanceolatum* A. C. Smith) el cual presenta un fruto morfológica

y fitoquímicamente diferente (ver Variedades).

PARTE UTILIZADA

Frutos desecados. Según la Real Farmacopea Española, el fruto desecado debe contener al menos 70 mg/k de aceite esencial (localizado principalmente en el pericarpio). Según el volumen suplemento de la 6^a Edición de la Farmacopea Alemana, debe contener no menos del 5 % de aceite esencial.

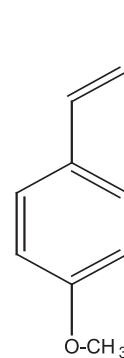
HISTORIA

La denominación de anís estrellado hace mención a la figura en forma de estrella que tiene el fruto. El nombre genérico *Illicium*, proviene del latín y significa: «tentación», en referencia al agradable aroma que desprende esta planta. Por su parte, *badiana* también proviene del latín y significa «marrón cobrizo», en alusión al color del fruto. Antiguamente en China el aceite esencial del fruto se empleaba como antídoto contra numerosos venenos. Los budistas introdujeron esta planta en Japón, donde suele ornamentar templos religiosos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (2,5-8,5%): Presente en los frutos, siendo el componente principal el trans-anetol (80-90%). Otros componentes minoritarios son el cis-anetol, α -terpineol, trans-isoeugenol, limoneno (5%), estragol ó metilchavicol (5-6 %), α -pineno, α -terpineno, β -felandreno, γ -terpineno, aldehído anísico (0,90%), veranisatinas A, B y C. El aceite esencial tiene un olor aromático agradable y sabor azucarado y anisado. Farmacéuticamente debe contener no menos del 4% de esencia.

Otros: taninos catéquicos, resina, saponinas, pentosanos, fenilpropanoides, lignanos, ácidos orgánicos en escasa cantidad (ácido shikímico y ácido quínico), aceite graso (20%) localizado principalmente en las semillas, con riqueza en ácido oleico (45%), linoleico (24%), palmítico (23%) y esteárico (2,5%).



anetol

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El *anetol* a dosis terapéuticas presenta propiedades eupépticas y carminativas, con ligera actividad antiespasmódica. Esta sustancia está emparentada químicamente a las catecolaminas adrenalina, noradrenalina y dopamina, lo cual le confiere leves efectos simpaticomiméticos (Puleo A., 1980). El aceite esencial ha demostrado *in vitro* y con bajas concentraciones, disminuir el desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis* (1: 1.500), *Bacillus subtilis* (1: 1.500), *Bacillus mycoides* (1: 100), *Candida albicans* (1:500), *Salmonella typhi* (1:500), *Staphylococcus aureus* (1: 250), *Shigella flexneri* (1:100) y *Entamoeba histolytica* (1:80). (Van Truyen L. & Chên N., 1999).

Por su parte, el *anetol* en forma aislada demostró inhibir *in vitro* el crecimiento de especies de hongos *Aspergillus spp.* productoras de micotoxinas (Hitokoto H. et al., 1980). También resultó útil *in vitro* frente a levaduras y gérmenes Gram positivos (De M. et al., 2002). Por su parte, el extracto alcohólico de anís estrellado ha demostrado, *in vitro*, una acción preventiva frente a la mutagénesis inducida por benzopirenos y por aflatoxina B1 (Hendrich S. & Bjeldanes L., 1986).

Un derivado del fruto conocido como (*E*)-*anetol* ha demostrado actividad insecticida frente a estadios adultos de *Blattella germanica* (Chang K. & Ahn Y., 2002). La *veranisatina A* y su compuesto relacionado *anisatina*, en bajas dosis en ratas provoca hipotermia. También ha demostrado disminuir la actividad motriz inducida por metanfetamina y efectos analgésicos en el test bajo inducción con ácido acético (Nakamura T. et al., 1996). En uso externo el anís estrellado ha demostrado actividad pediculicida frente al *Pediculus vestimenta*. Por su parte, el aceite esencial promueve la acción secretora de las células de la mucosa bronquial, lo cual es útil como expectorante (Schulz V. et al., 2001), y en menor medida ejerce una acción estrogénica (producida por polímeros del *anetol* como el *dianetol* y *fotoanetol*) y galactogoga (Puleo A., 1980; Peris J. et al., 1995). A nivel digestivo, diferentes extractos del fruto han demostrado antagonizar las contracciones inducidas por histamina y acetilcolina en intestino delgado aislado de cobayos, lo cual coincide con su empleo como antiespasmódico (Van Truyen L. & Chên N., 1999). Para mayores datos sobre *anetol* ver la monografía de anís verde (*Pimpinella anisum*).

FARMACOCINÉTICA

El *anetol* es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y también rápidamente eliminado por orina (54-69%) y el aire expirado (13-17%). Su principal metabolito es el ácido 4-metoxipúrico (56%) y como secundarios figuran el ácido 4-metoxibenzoico y tres metabolitos aún no identificados (Caldwell J. & Sutton J., 1988). Los cambios de dosis no alteran el patrón de distribución metabólica en humanos, lo cual no ocurre en ratas y ratones (Sangister S. et al., 1987).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En muy contados casos se han observado reacciones de dermatitis de contacto ocasionadas por el *anetol* del aceite (Opdyke D., 1973). Por lo general, los efectos adversos y/o tóxicos están relacionados con el *anetol* del aceite esencial, el cual en altas dosis puede generar un efecto estupefaciente sobre el SNC, iniciada por una hiperexcitabilidad cerebral, llanto continuo (niños), seguida por temblores, convulsiones de tipo epiléptico, somnolencia, congestión cerebral y pulmonar, acidosis y coma (Montoya Cabrera M., 1990; Okuyama E. et al., 1993). En Argentina continúan siendo muy frecuentes las intoxicaciones en niños menores de 5 años con esta hierba (Strobl A., 2001).

Las *veranisatinas* demostraron en ratas efectos convulsivos y toxicidad letal en dosis de 3 mg/k vía oral (Nakamura T. et al., 1996). La DL50 del *trans-anethol* en ratas, ratones

y cobayos fue estimada en 2090-3050 mg/k. El derivado *cis* es hasta 15-38 veces más tóxico que el *trans*, dependiendo de la especie animal (Opdyke D., 1973). El *anetol* sólo (sin isómeros) ha sido reportado como mutagénico en el test de Ames (Sekizawa J. & Shibamoto T., 1982). Los estudios en animales no han demostrado efectos carcinogénicos (Miller E. et al., 1983; Newberne P. et al., 1989).

Respecto al compuesto *estragol* presente en el aceite esencial, el mismo ha demostrado ser carcinogénico sobre ratas alimentadas o expuestas a raciones o dosis diarias a lo largo de 5 semanas hasta 14 meses (Miller E. et al., 1983). En cambio, no demostró ser mutagenético en el test de Ames a concentraciones de 10 mg/plato ya sea con o sin activador metabólico exógeno (De Vincenzi M. et al., 2000). Ha de tenerse en cuenta que en muchos casos los folículos del fruto de anís estrellado son falsificados o mezclados con los de anís estrellado japonés, el cual contiene altas cantidades de *shikimina* y *shikimitoxina*, sustancias ambas de comprobada actividad cardiotoxicidad (Small E., 1996).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, niños, carcinomas o patologías estrógeno-dependientes (Arteche García A. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El anís estrellado se encuentra registrado por la Farmacopea Nacional Argentina, en la página 132 de la 6ª edición, como así también por las Farmacopeas de Brasil (fascículo 2 año 2001), China y Francia. Reconocido para uso medicinal por las autoridades sanitarias de Bolivia y España (García González M., 2000). En México tiene restricciones para su incorporación o registro como suplemento dietario (art. 234 y 235 de la Ley General de Salud).

Actualmente la Farmacopea Europea admite al anís estrellado junto al anís verde (*Pimpinella anisum*) como fuente para la obtención de aceite esencial de anís. La FDA norteamericana la ha catalogado como suplemento dietario (Mc Caleb R., 1993). Asimismo, el constituyente *estragol* es reconocido como sustancia GRAS (reconocida como segura) por la Asociación de Manufactureros de Extractos y SabORIZANTES de USA. El fruto de anís estrellado se encuentra aprobado para consumo humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, recomendándose para catatros de vías respiratorias y como eupéptico (Blumenthal M. et al., 1998). La Comunidad Europea ha decidido, con fecha 1º de febrero de 2002, incrementar los controles y exigencias para la importación de anís estrellado proveniente de terceros países (CE, 2002).

ADULTERACIONES

Suele haber falsificaciones con *Illicium religiosum* (anís japonés), cuyo aceite esencial es rico en compuestos tóxicos (Small E., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea la decocción de los frutos o semillas como antiflatulento, eupéptico o para provocar el eructo («provechito») en los niños. Con menor frecuencia como diurético, coadyuvante de diarreas y galactogogo. En el este de Asia se emplea como remedio para cólicos intestinales y como antirreumático (por vía externa). En Marruecos (NW Morocco) emplean la decocción de los frutos para tratar alergias.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: De los frutos (0,5-2 g/día) o la infusión de las semillas (1 g/taza). Por lo general se suministran dos estrellas por litro de agua.

Tintura: Relación 1:5, se prescriben 2- 4,5 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto Fluido: En relación 1:1 (1 g = 56 gotas). Se dosifica a razón de 0,30-0,90 g/día, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto seco: Relación (5:1): 100-300 mg diarios.

Aceite: La dosis oral simple para tratamientos de catarros de vías aéreas respiratorias es de 0,1 g (equivalente a 4 gotas) en forma diluida (con agua o jugo).

Polvo: Se administra en forma de cápsulas de 300 mg cada una, a razón de 1-2 g/diarios.

OTROS USOS

Los productos anisados se emplean frecuentemente en farmacia como correctores organolépticos. En China, el anís estrellado se emplea como condimento para aromatizar currys, té, cafés, dulces y embutidos. También como perfume para jabones, sustituyendo al anís verde que es más caro. El máximo permitido para el aceite de anís es de 0,06% (570 ppm) en bebidas alcohólicas y 0,07% (681 ppm) en postres y budines (Leung A. & Foster A., 1996). Forma parte de uno de los ingredientes del polvo de cinco especies muy populares en la cocina china y vietnamita. El aceite esencial sirve para aromatizar licores, bebidas sin alcohol y productos de panadería.

ESPECIES RELACIONADAS

***Illicium lanceolatum* A. C. Smith. (*Illicium religiosum* L.):** Esta variedad, conocida como anís estrellado japonés, es originario del sur de Corea y de Japón. Es parecida a la anterior, diferenciándose en que presenta frutos muy rugosos, con folículos de menor tamaño, de color más pardo-amarillento, sabor amargo y aroma a laurel o sasafrás (Cañigual S. et al., 1998). El extracto acuoso al 10-15% es empleado en China como insecticida agrícola (Duke J., 1985).

Contiene altas cantidades de un alcaloide conocido como *shikimina*, el cual es cardiotoxico. Asimismo contiene un 5% de *safrol* el cual también es un compuesto tóxico (Abel G., 1997). Los frutos del anís japonés no tienen uso en humanos y comúnmente se emplean en la elaboración de venenos para ratas, como insecticida en agricultura (se emplea el extracto acuoso al 10-15%) o para adormecer peces. En Medicina Tradicional China se emplea en cefaleas y dermatitis. Ejemplares de anís estrellado japonés fueron ingresados en Argentina a principios del siglo XX, provocando en 1918 varias muertes debido al consumo de sus frutos. A partir de entonces comenzaron a hacerse controles cromatográficos de las dos especies para una correcta diferenciación (Mutti O., 1992).

BIBLIOGRAFÍA

- Abel G.: Safrol: General Discussion. In: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Vol. 3. Springer. (1997).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Editorial Fin de Siglo. Facultad de Química, Montevideo, Uruguay. (1992).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre. (1980).
- Artech García A.; Vanaolocha B. (Ed.) y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. Barcelona. (1998).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Ed. Tikal. España. (1998).
- Blumenthal M (Ed): *et al.: The Complete German Commission "E" Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo S. A. (1996).
- Caldwell J. and Sutton J.: Influence of dose size on the disposition of trans-methoxy-anethole in human volunteers. *Food Chem. Toxicol.* 26: 87-91 (1988).
- Cañigual S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. Edic. OEMF Internacional. SRL. España. (1998).
- Chang K.; Ahn Y.: Fumigant activity of (E)-anethole identified in *Illicium verum* fruit against *Blattella germanica*. *Pest. Manag. Sci.* 58 (2): 161-6 (2002).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala-Lumpur, Malaysia. (1990).
- CE (Comunidad Europea). Diario Oficial nº L 033 Pp. 31-4. 2 de Febrero (2002).
- De M.; De Ak; Sen P. and Banerjee A.: Antimicrobial properties of star anise (*Illicium verum* Hook F). *Phytother. Res.* 16 (1): 94-5 (2002).
- De Vincenzi M.; Silano M.; Maialetti F. and Scazzocho B.: Constituents of aromatic plants. II. Estragole. *Fitoterapia.* 71: 725-29 (2000).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC. Press, Florida. (1985).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Hendrich S. and Bjeldanes L.: Effect of dietary *Schisandra chinensis*, brussels sprouts and *Illicium verum* extracts on carcinogen metabolism systems in mouse liver. *Food Chem. Toxicol.* 24 (9): 903-12 (1986).
- Hitokoto H. et al. *Appl. Environ. Microbiol.* 39: 818 (1980).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. J. Wiley & Sons. USA. (1996).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Moleiro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. Folk medicine in NW Morocco. *Fitoterapia.* 71: 278-307 (2000).
- Miller E.; Swanson A.; Phillips D.; Fletcher T.; Liem A. and Miller J.: Structure-activity studies of the carcinogenicities in the mouse and rat of some naturally occurring and synthetic alkylbenzene derivatives related to safrole and estragole. *Cancer Res.* 34: 1124-34 (1983).
- Montoya Cabrera M.: Poisoning by star anise tea. *Gac. Med. Mex.* 126 (4): 341-42 (1990).
- Mutti O.: *Toxicología Vegetal*. En: *Intoxicaciones más Frecuentes en Pediatría*. Talamoni M. Edit. Macchi. Bs. Aires. (1992).
- Nakamura T.; Okuyama E. and Yamazaki M.: Neurotropic components from star anise (*Illicium verum* H.). *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.* 44 (10): 1908-14 (1996).
- Newberne P.; Carlton W.; Brown W.: Histopathological evaluation of proliferative lesions in rats fed with trans-anethol in chronic studies. *Food Chem. Toxic.* 27: 21-26 (1989).
- Okuyama E.; Nakamura T. and Yamazaki M.: Convulsants from star anise (*Illicium verum* H.). *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.* 41 (9): 1670-1 (1993).
- Peris J.; Stübgen G. y Vanaolocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. de Valencia. Ed. MICOE. (1995).
- Puleo A.: *Fennel and anise as estrogenic agents*. *J. Ethnopharmacol.* 2: 337-44 (1980).
- Real Farmacopea Española: Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. Pp. 435-36 (1997).
- Sangister S.; Caldwell J. and Schmid R.: The metabolic disposition of methoxy-C14-labelled trans-anethole, estragole and p-propylanisole in human volunteers. *Xenobioticy.* 17: 1223-32 (1987).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer. USA. (2001).
- Sekizawa J. and Shibamoto T.: *Mutation Res.* 101: 127 (1982).
- Small E.: Confusion of common names for toxic and edible "star anise" (*Illicium spp.*). *Economic Botany* 50 (3): 337-39 (1996).
- Strobl A.; Pérez A.; Yofre P.; Rizzo S. y Massari L.: Intoxicaciones por tisanas caseras. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-106. . Comodoro Rivadavia, Chubut (Argentina). 8-11 de abril (2001).
- Sy L. and Brown G.: Novel phenylpropanoids and lignans from *Illicium verum*. *J. Nat. Prod.* 61 (8): 987-92 (1998).
- Van Truyèn L. and Chàn N.: Selected Medicinal Plants in Vietnam. Pp. 34.8. Science & Technology Publishing House. Hanoi, Vietnam. (1999).

ANÍS VERDE



NOMBRE CIENTÍFICO

Pimpinella anisum L. Sinonimia: *Anisum vulgare* Gaertn.

NOMBRES POPULARES

Español: anís, anís verde, matalahuva.

Portugués: erva-doce, anís verde.

Inglés: aniseed.

Otros: anice verde (Italiano), anis vert (Francés), Anisfrüchte (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática anual, perteneciente a la familia de las Apiáceas (Umbelíferas), caracterizada por presentar una altura de hasta 75 cm; raíz delgada y tallos erectos rojizos; hojas inferiores pecioladas, unifoliales, den-

tadas, con forma de riñón, y hojas superiores bi o trilobuladas, enteras o dentadas; flores pequeñas de color blanquecino agrupadas en umbelas, que hacen su aparición desde finales de verano hasta principios de otoño. El fruto es un diaquenio ovoide estriado y parduzco que al ser comprimido desprende, al igual que el resto de la planta, un aroma *sui generis* característico.

HÁBITAT

El anís verde es originario de Egipto y regiones del mediterráneo oriental. Crece espontáneo en Grecia y Oriente Medio, sobre suelos pobres, secos y soleados, cultivándose en India, Turquía, Egipto, España, Francia, Italia, Grecia, Chile, Europa Oriental, Rusia y Mediterráneo. España y Egipto son los principales productores de aceite esencial.

PARTE UTILIZADA

Frutos (erróneamente llamados semillas). Se recolectan en el verano al estar casi maduros. Cada fruto contiene no menos de 20 ml/kg de aceite esencial. Varias farmacopeas (Británica, Farmacopea Europea) exigen un contenido de aceite esencial no inferior al 2%.

HISTORIA

Se trata de una de las especies más antiguas utilizadas por el hombre, siendo cultivada en Egipto y más tarde por los griegos, romanos y árabes. Hipócrates la recomendaba como expectorante, mientras que Pitágoras le atribuía poderes sobrenaturales. Plinio recomendaba su masticación para refrescar el aliento y ayudar en la digestión. En la Edad Media fue muy comercializado como especia y empleado medicinalmente como carminativo y afrodisíaco. Los monjes Benedictinos lo llevaron a Europa Central en tiempos de Carlomagno.

El anís verde constituyó una moneda de intercambio en toda el área mediterránea durante mucho tiempo. En 1305 el rey de Inglaterra Eduardo I le otorgó una tasa preferencial para obtener mayor cantidad de dinero y reparar así el puente de Londres. El herborista inglés John Gerard la recomendaba para curar el hipo, promover la lactancia, como expectorante, contra cólicos intestinales, cefaleas, insomnio, cólera e incluso cáncer. Muchos de estos usos también fueron recomendados por los médicos eclécticos norteamericanos del siglo XIX.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (2-5%): Conformado principalmente por trans-anetol (80-90%), estragol o metil-chavicol (1-2%), anisol (0,3-3,5%), isochavibetol (0,5%), *p*-metoxifenil-acetona (anis-cetona), aldehído acético, γ -himachaleno (2%), hidrocarburos monoterpénicos (<1%), pseudoisoeugenil-2-metilbutirato (5%). Entre los componentes minoritarios se encuentran: anisaldehído (<1%), ácido anísico (ambos son productos derivados de la oxidación del anetol), limoneno, linalol, α -pineno, β -farneseno, δ -elemeno, hidroquinona, *p*-cresol, bisabolenol, miristicina, α y β -himachaleno, ar-curcumenol, neofitadieno, etc.

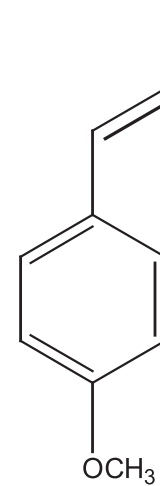
La esencia es un líquido incoloro o pajizo que se solidifica por debajo de los 15°C, siendo soluble en alcohol pero no en agua. El anetol le confiere su aroma característico, aunque el metil-chavicol en menor medida también lo presenta. Las farmacopeas recomiendan un tenor no menor a 80% P/P o no menor al 1,5% P/P.

Cumarinas: escopoletina, umbeliferona, luteolina, umbeliprenina, bergapteno e iso-bergapteno (furanocumarinas).

Flavonoides: quercetina, quercetina-3-glucurónido, apigenina, apigenina-7-glucósido, luteolina, luteolina-7-glucósido, rutina, isoorientina, isovitexina.

Otros: estigmasterol y sus sales (palmitato y estereato), β -amirina, pectina, mucílagos, colina, oxalato de calcio.

Composición nutricional por 100 g de semilla: 337 calorías, agua 9,5 g; hidratos de carbono 50 g; lípidos saturados e insaturados 15,9 g; proteínas 17,6 g; fibra 14,6 g; magnesio 170 mg; calcio 646 mg; fósforo 440 mg; hierro 37 mg; sodio 16 mg; potasio 1441 mg; zinc 5,3 mg; manganeso 2,3 mg; cenizas 6,95 g.



anetol

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento la gran mayoría de estudios realizados con el anís verde se centran en ensayos *in vitro* y en animales, no existiendo estudios clínicos en humanos. Destacan sus propiedades sobre tracto respiratorio, digestivo y antimicrobiano.

Actividad Digestiva y Respiratoria

Las principales acciones farmacológicas del anís verde se centran en el aparato digestivo y respiratorio, a partir de su efecto carminativo y espasmolítico (favorece las secreciones salivales y gástricas) y expectorante (por incremento del transporte mucociliar), respectivamente (Muller Limmroth W. et al., 1980). En ambos casos actuaría el componente mayoritario del aceite esencial: el anetol. Al igual que el fruto del hinojo (*Foeniculum vulgare*) el fruto de anís verde se emplea frecuentemente en pediatría como expectorante y carminativo (Cañigual S. et al., 1998).

En ileón aislado de ratas albinas, las infusiones de anís verde produjeron una actividad contráctil, actuando por un mecanismo de acción colinérgico evaluado tras dosis de atropina. Este estudio de alguna manera se contrapone con la actividad espasmolítica sostenida por varios autores (Agurto E. et al., 2000).

En un reciente estudio efectuado sobre tráquea contraída aislada de cobayo, se pudo determinar el mecanismo de acción dilatadora que los extractos acuoso y etanólico como así también el aceite esencial de *Pimpinella anisum* presentan sobre el músculo liso bronquial. En principio se pudo determinar que el mismo no obedece a un efecto inhibitorio sobre receptores histaminérgicos o estimulante sobre receptores β -adrenérgicos, sino que sería debido a un efecto inhibitorio sobre receptores muscarínicos (Boskabady M. et al., 2001).

Actividad Antimicrobiana - Insecticida

Estudios realizados *in vitro* determinaron que el anetol, el anisaldehído y la miristicina exhiben propiedades insecticidas, antifúngicas y antiparasitarias (Leung A., 1980; Shukla H. et al., 1987; Molina Salvatierra R., 1995; Chang K. & Ahn

Y., 2002). El aceite esencial ha demostrado poseer actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis* (Jansen A. et al., 1986). En tanto el extracto etanólico demostró actividad antiviral frente al *virus de Rinderpest*, aunque resultó inactivo contra el *Vaccinia virus* (Alwan A. et al., 1988). A su vez, el aceite esencial reveló cualidades insecticidas frente a *Aedes aegypti*. Dicha cualidad fue puesta en evidencia a través de la citotoxicidad *in vitro* en el test de Ames contra *Artemia salina*, lo cual indirectamente representa un indicador de actividad insecticida (Figuroa N. et al., 1995).

A su vez, también evidenció propiedades parasiticidas frente a *Pediculus humanus humanus* (un agente de la pediculosis) e inhibitorias frente a fitopatógenos tales como las hormigas *Attagenus piceus*, *Chrysomya macellaria*, *Cochliomyia americana* y *C. hominivorax*; y frente a las moscas *Drosophila melanogaster* y *Musca domestica* (Cáceres A., 1996).

Actividad Hormonal

Respecto a esta actividad los resultados no son aún concluyentes. El *anetol* demostró producir un antagonismo de tipo competitivo con receptores para la dopamina lo cual generaría el efecto galactogogo que se le atribuye. En ese sentido debe recordarse que la dopamina inhibe la secreción de prolactina (Nobrega S. et al., 1983). En Estados Unidos se realizó una experiencia en la cual las vacas perfumadas con aceite de anís verde producían mayor cantidad de leche y eran menos agresivas (Bross B., 1994).

En cuanto a la acción estrogénica, la misma se debería a compuestos polimerizados o dímeros del *anetol* y *anisaldehído* formados por condensación tras la exposición al aire o luz, presentando una estructura afín al estilbeno y al estilbestrol. Sin embargo, varios estudios no han confirmado la presencia de dímeros del *anetol* y del *anisaldehído* en la droga envejecida responsables de dicha actividad (Puleo A., 1980). En tanto, el aceite esencial administrado a ratas por vía subcutánea en dosis de hasta 10 unidades/ml, demostró poseer actividad estrogénica, lo cual podría estar en relación a la presencia de compuestos metil-éster fenólicos (Germosén Robineau L., 1995; Cañigueral S. et al., 1998).

Actividad sobre S.N.C:

El *anetol* presenta una estructura química de tipo catecolamínica, lo cual le confiere efectos de tipo simpaticomiméticos, así como también presenta una estructura similar al compuesto alucinógeno *miristicina* el que, además, está presente en mínimas proporciones en la planta (Puleo A., 1980; Burkhardt G. et al., 1986). El extracto acuoso elaborado con la planta entera ha demostrado disminuir (no prevenir) las lesiones inducidas por inyección intraperitoneal de picrotoxina en ratas. Por su parte, el efecto anticonvulsivante demostrado por extractos de anís verde en ratas es considerado inferior, comparado a agentes sintéticos usuales. En ese sentido, el aceite esencial logra suprimir las convulsiones tónicas inducidas por pentilene-tetrazol o por electroshock máximo (Burkhardt G. et al., 1986; Pourgholami M. et al., 1999). Un informe reciente da cuenta que el aceite esencial de *Pimpinella anisum* reduce la dependencia de ratas a la morfina, lo cual se produce por mecanismos que involucran la vía GABAérgica (Sahraei H. et al., 2002).

Otras

El extracto hidroetanólico del fruto en dosis de 50 mg/k demostró ejercer una actividad hipotensora en perros. De igual modo el extracto acuoso del fruto al 10%, el que además, demostró en ratas ser estimulante del músculo esquelético aislado del recto abdominal y del músculo liso aislado del duodeno (ambas actividades son inhibidas por d-tubo-

curarina y atropina, respectivamente). Por vía intraperitoneal, el extracto acuoso del fruto evidenció actividad analgésica al ser administrado por vía intraperitoneal en ratones en dosis de 150 mg/k (Twaij H. et al., 1987; Germosén Robineau L., 1995). En dosis moderadas el *anetol* administrado a ratas pretratadas con diferentes tóxicos, demostró promover la regeneración hepática (Duke J., 1992). A su vez, el *ácido anísico* demostró en modelos animales propiedades antiinflamatorias a nivel dérmico e inhibitorias de la enzima tirosinasa (Möeller H. & Potokar M., 1990).

Un estudio realizado con extractos de anís, menta, comino, tilo y regaliz demostró (en orden decreciente y debido al contenido en taninos, ácido fítico y ácido ascórbico) una mayor absorción de hierro a nivel intestinal en ratas (El Shobaki F. et al., 1990). Finalmente cabe consignar que las furanocumarinas (en especial el bergapteno) han sido ensayadas junto a la luz ultravioleta en las terapias contra la psoriasis y el vitiligo. Aún no existen resultados definitivos que avalen el virtual beneficio de esta práctica.

FARMACOCINÉTICA

El *anetol* es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal de sujetos sanos y es también eliminado de manera rápida con la orina (54-69%) y el aire expirado (13-17%). Su principal metabolito es el *ácido 4-metoxibipúrico* (56% aproximadamente). Otros metabolitos adicionales son el *ácido 4-metoxibenzoico* (*ácido anísico*) y otros tres aún no identificados. Cambios en las dosis no modifican el patrón de distribución de metabolitos en humanos, contrario a lo que ocurre en ratas y ratones (Sangister S. et al., 1987; Caldwell J. & Sutton J., 1988).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La mayoría relacionados con el componente mayoritario del aceite esencial: el *anetol*, no habiéndose reportado casos de toxicidad por tomas usuales de infusiones. Estudios de toxicidad aguda determinaron que la DL50 para el *anetol* por vía oral en ratas es de 2.090 mg/k. El extracto hidroetanólico del fruto administrado por vía intraperitoneal demostró una DL50 de 750 mg/k y una DL1 equivalente a 500 mg/k (Dhar M. et al., 1968).

La ingesta oral de 1-5 ml de aceite esencial de anís provoca en humanos cuadros de náuseas, vómitos o edema pulmonar (Chandler R. et al., 1984). La administración de *anetol* (0,25%) en la dieta diaria de ratas durante un año no provocó cambios histopatológicos, mientras que cuando la concentración aumentó al 1% durante 15 semanas se han observado sólo lesiones microscópicas en los hepatocitos (Duke J., 1985). Otro estudio similar demostró moderada hepatotoxicidad en ratas alimentadas con dosis diarias de *anetol* (695 mg/k) durante un corto período de tiempo (Burkhardt G. et al., 1986).

Estudios *in vitro* evidenciaron una actividad mutagénica del extracto etanólico del fruto en dosis de 5-20 mg/disco sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 (Shashikanth K. & Hosono A., 1986). La administración de la semilla por vía intragástrica en ratones en dosis de 0,1 g/animal, indujo discretas aberraciones cromosómicas sobre médula ósea y espermatozoides (Balachandran B. et al., 1991). La similitud estructural entre el *anetol* y la *miristicina* (presente en la nuez moscada) hace que altas dosis puedan provocar cuadros de tipo alucinógeno o neurotóxico (confusión mental, somnolencia, llanto continuo en niños), pudiendo llegar en casos extremos a dar parálisis muscular, trastornos respiratorios, acidosis, convulsiones y coma (Okuyama E. et al., 1993).

Productos elaborados con aceite esencial de anís (cremas, pastas dentales) han provocado cuadros de dermatitis de contacto y reacciones de hipersensibilidad debidos a la pre-

sencia de anetol (Duke J., 1992). Incluso el *bergapteno* ha sido reportado como agente carcinógeno potencial (Mitchell J. et al., 1979; Chandler R. et al., 1984; Tisserand R. & Balacs T., 1995). Asimismo la ingesta oral de altas cantidades de licores anisados puede provocar cuadros similares al absintismo (ver monografía de Ajenjo). Recientemente ha sido documentado un caso de paro respiratorio con una bebida sin alcohol saborizada con anís (Jellimann S. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

No emplear formas galénicas para uso tópico en individuos hipersensibles o con historia de alergias cutáneas. Se contra-indica durante el embarazo ya que se ha señalado el efecto uterotónico del aceite esencial en animales (Duke J., 1992). Sin embargo pequeñas dosis durante el estado de gravidez e incluso en la lactancia no serían perjudiciales (Newall C. et al., 1996). En presencia de tumores hormono-dependientes se desaconseja su empleo (aunque algunos autores niegan el efecto estrogénico) y de igual manera en pacientes con tendencia a litiasis (por la presencia de oxalatos de calcio).

ADULTERACIONES

Entre las adulteraciones o confusiones más frecuentes figuran las correspondientes a frutos de cicuta (*Conium maculatum*) y perejil (*Petroselinum crispum*). Por fortuna las adulteraciones con cicuta (presencia del alcaloide tóxico *coniina*) ya casi no existen. Generalmente, muchos lotes de anís en Europa están contaminados en hasta un 1% con frutos de cilantro (Van Ginkel A., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Altas dosis de anís verde pueden interferir con drogas anticoagulantes o con inhibidores de la MAO. Los efectos estrogénicos podrían interferir con hormonoterapia de reemplazo y pastillas anticonceptivas, aunque esto es discutible y sólo sería evidenciable en altas dosis (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

El anís verde se encuentra registrado en las Farmacopeas de Alemania (DAB 10), Argentina (6ª Edic), Australia, Austria (ÖAB 90), Bélgica, Brasil (Fascículo II, año 2001), China, Egipto, España (2a Ed.), Estados Unidos, Europea (3ª), Francia (8ª), Grecia, Holanda (8ª), Hungría, Italia, Reino Unido (1983 - 1988), República Checa, Rumania, Rusia y Suiza (7ª), entre otras (Newall C. et al., 1996). Figura dentro del listado de hierbas permitidas para uso humano por las autoridades de Argentina, Bolivia, Brasil y Colombia (García González M., 2000). En Estados Unidos se encuentra dentro del listado GRAS de hierbas con seguridad comprobada (Mc Caleb R., 1993). La Comisión «E» de Monografías de Alemania autoriza el empleo del fruto de anís verde dentro del listado de hierbas aprobadas para consumo humano, como carminativo y anticatarral en tracto respiratorio (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Los usos populares más recomendados del anís verde son como expectorante (catarros, tos, bronquitis, traqueítis, laringitis), antiespasmódico, carminativo, favorecedor de la absorción del hierro (junto al comino y la menta), sedante (sobretudo en Brasil) y antimicrobiano (en uso tópico hasta el 10% en pie de atleta, candidiasis, escabiosis y pediculosis). En menor medida para promover la lactancia, la menstruación, facilitar el parto, incrementar la libido y atenuar los síntomas del climaterio. En todos los casos se emplea la infusión de los frutos. Una infusión útil como carminativa está basada en el fruto de anís al 25%, fruto de comino 25%, fruto de hinojo 25% y raíz de angélica 25%. Se to-

marán dos cucharadas de café por taza, a razón de 3 tazas diarias. Por su parte, la raíz en decocción es empleada como diurética. Puede emplearse en forma oral (cápsulas de 25-50 mg), inhalaciones (5-15 gotas en medio litro de agua caliente) o tópica (5-10%). En Rep. Dominicana emplean la decocción de la semilla por vía oral para tratar cefaleas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 0,5-2% en base a 2-3 tazas diarias para ingesta oral, gárgaras o duchas vaginales.

Extracto Seco: Relación 5:1, se recomiendan 500-600 mg diarios, repartidos en 3-4 tomas.

Extracto fluido: (1 g = 47 gotas) se administran 5-15 gotas, 2-3 veces al día, después de las comidas.

Aceite esencial: En base a 0,05-0,20 ml, dos o tres veces al día (equivalente a 1-4 gotas por dosis).

Agua Destilada: El agua destilada de anís se dosifica a razón de 15-30 ml diarios repartidos en 2-3 tomas.

Jarabe: 30-60 g diarios (niños) a ser tomados en cucharadas de café.

Supositorios: de 0,1-0,4 g cada uno, para aplicar 2-3 por día.

OTROS USOS

En Farmacia se emplea como corrector organoléptico. El anís verde es muy empleado como aromatizante en licorería y alimentación. Las hojas frescas pueden ser consumidas en ensaladas, en tanto las semillas se suelen mascar para refrescar el aliento o ser empleadas en perfumería en la elaboración de algunas aguas de colonia.

CURIOSIDADES

Los romanos preparaban un pastel conocido como *mustaceum* que se daba como postre digestivo luego de las fiestas. Muchos historiadores coinciden en que este pastel, en donde el anís era uno de sus principales ingredientes, fue el precursor de la costumbre de engalanar las fiestas matrimoniales con la torta de casamiento.

En el *Umdat al-tabib*, un escrito árabe del siglo XI, figura el anís como una especie «torna-maridos», ya que se creía que las mujeres abandonadas por su mal aliento y que masticaban su fruto podían así hacer regresar a sus maridos.

VARIETADES

Pimpinella saxifraga L.: Conocida popularmente como pimpinela blanca, saxifraga menor o burnet menor, esta variedad crece en praderas secas y particularmente pedregales calcáreos de toda Europa, Oriente Medio y Siberia, hasta los 2.500 metros de altura. Posteriormente fue introducida en Nueva Zelanda y Estados Unidos. Los médicos alemanes la emplearon con frecuencia en la Edad Media, apareciendo luego en diversas farmacopeas como la de Augsburgo (1640), Württemberg (1741) y Prusia (1799-1829).

Entre sus componentes figuran un aceite volátil (hasta 0,6%), cumarinas (umbeliferona, bergapteno, pimpinelina e isopimpineline), fenilpropanoides, saponinas, principios amargos, epoxi-isoeugenol y derivados, resinas y ácido tánico (Schultz V. et al., 2001). Entre sus usos populares figuran empleos similares a *P. anisum*: expectorante, galactogoga, diurética, estomáquica, antiséptica y sedante suave. A diferencia del anís verde, esta especie no tiene su característico aroma, siendo el mismo similar al del pepino. El aceite se emplea como saborizante amargo en la elaboración de ciertos licores. Su raíz se encuentra dentro del listado de hierbas positivas para uso humano elaborado por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, siendo indicada en el abordaje de patologías del tracto respiratorio superior. (Blumenthal M., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Agurto E.; Castillo L. y Rodríguez N.: Efecto de *Artemisia vulgaris*, *Pimpinella anisum* y *Foeniculum vulgare* sobre la actividad contráctil del íleon de ratas albinas in vitro. 1º Congreso Internacional Fito 2000. Lima, Perú. 27-30 Setiembre. (2000).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Alwan A. et al.: *Int. J. Crude Drug Res.* 26: 107 (1988).

- Amorin J.: *Guía Taxonómica de Plantas con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre. (1980).

- Balachandran B. et al.: Genotoxic effects of some foods and food components in Swiss mice. *Indian J. Med. Res.* 94 (5): 378-83 (1991).

- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).

- Boskabady M. and Ramazani Assari M.: Relaxant effect of *Pimpinella anisum* on isolated guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s): *J. Ethnopharmacol.* 74 (1): 83-88 (2001).

- Bross B.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).

- Burkhardt G. et al.: Terpene hydrocarbons in *Pimpinella anisum*. *Pharm. Weekbl (Sci)*. 8: 190 (1986).

- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. Guatemala. (1996).

- Caldwell J.; Sutton J.: Influence of dose size on the disposition of trans-methoxy-C14-anethole in human volunteers. *Food Chem. Toxic.* 26: 87-91 (1988).

- Cañigueral S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF S.R.L. España. (1998).

- Chandler R.; Hawkes D.: Anised, a spice, a flavor, a drug. *Cannad. Pharm. J.* 117: 28-29 (1984).

- Chang K. and Ahn Y.: Fumigant activity of (E)-anethole identified in *Illicium verum* fruit against *Blattella germanica*. *Pest. Manag. Sci.* 58 (2): 161-6 (2002).

- Dhar M. et al.: Screening of indian plants for biological activity. Part I. *Indian J. Exp. Biol.* 6: 232-47 (1968).

- Duke J.: *Handbook of phytochemical constituents of Grass herbs and other economic plants*. CRC Press. Boca Raton, Fl. (1992).

- El Shobaki F.; Saleh Z. and Saleh N.: *Z. Ernährungswiss.* 29 (4): 264-69 (1990).

- Figueroa N.; Estévez T. y Giménez A.: *Propiedades antibacterianas, antimicóticas e insecticidas de aceites esenciales de especies vegetales aromáticas nativas*. Univ. Mayor de San Andrés, Bolivia. Informe. (1995).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).

- Germosén Robineau L. (Ed): *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Enda-Caribe. Santo Domingo. (1995).

- Giron L.; Freire V.; Alonzo A. and Cáceres A.: Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 34 (2-3): 173-87 (1991).

- Jakovljevic V.; Raskovic A.; Popovic M. and Sabo J.: The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome p450 in their metabolism. *Eur. J. Drug. Metab Pharmacokinet.* 27 (3): 153-6 (2002).

- Jansen A.; Chin N.; Scheffer J. et al.: Screening for antimicrobial activity of some essential oils by the agar overlay technique. *Pharm. Weekbl. (Sci)*. 8 (6): 289-92 (1986).

- Jellimann S.; Nune S.; Perrin B.; Boussat S.; Weryha G. and Klein M.: Cardiorespiratory arrest after consumption of an alcohol-free anise-flavored. *Presse Med.* 30 (38): 1879-80 (2001).

- Leung A.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. N. Y. Wiley. (1980).

- Mitchell J.; Rook A.: *Botanical dermatology-plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver. (1979).

- Molina Salvatierra R. et al.: *Productos Naturales Vermífugos*. 1er. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. Noviembre. (1995).

- Muller Limmroth W.; Frohlich H.: Effect of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport. *Fortschr. Med.* 98 (3): 95-101 (1980).

- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. U.S.A. May 25. (1993).

- Möeller H. and Potokar M.: *Preparation of alkoxybenzates as inflammation inhibitors for cosmetics and topical drugs*. German Patent DE 3837969 A-1. May 10. (1990).

- Momin R. and Nair M.: Antioxidant, cyclooxygenase and topoisomerase inhibitory compounds from *Apium graveolens* Linn. seeds. *Phytomedicine.* 9 (4): 312-8 (2002).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).

- Nobrega S.; Francenely N.: Aniseed and its galactogenous effect (an experimental study). *Rev. Brasil. Enfer.* 36 (2): 163-77 (1983).

- Okuyama E.; Nakamura T. and Yamasaki M.: *Convulsants from star anise (Illicium verum Hook. F.)*. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*. 41 (9): 1670-1 (1993).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. Micof S. A. (1995).

- Pourgholami M.; Majzoob S.; Javadi M.; Kamalnejad M.; Fanaee G. and Sayyah M.: The fruit essential oil of *Pimpinella anisum* exerts anticonvulsant effects in mice. *J. Ethnopharmacol.* 66 (2): 211-25 (1999).

- Pulco A.: Fennel and anise as estrogenic agents. *J. Ethnopharmacol.* 2: 337-44 (1980).

- Reichling J.; Kemmerer B. and Sauer Gurth H.: Biosynthesis of pseudoisocougenols in tissue cultures of *Pimpinella anisum*. *Pharm. World Sci.* 17 (4): 113-19 (1995).

- Sahraei H.; Ghoshooni H.; Hossein Salimi S.; Mohseni Astani A. and Shafaghi B.; Falahi M. and Kamalnegad M.: The effects of fruit essential oil of the *Pimpinella anisum* on acquisition and expression of morphine induced conditioned place preference in mice. *J. Ethnopharmacol.* 80 (1): 43-7 (2002).

- Sangister S.; Caldwell J.; Schmid R.: The metabolic disposition of methoxy-C14-labelled trans-anethole, estragole and p-propylanisole in human volunteers. *Xenobioticy.* 17: 1223-32 (1987).

- Schultz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer. USA. (2001).

- Shashikanth K. and Hosono A.: *In vitro* mutagenicity of tropical species to streptomycin-dependent strains of *Salmonella typhimurium* TA 98. *Agr. Biol. Chem.* 50 (11): 2947-48 (1986).

- Shukla H.; Tripathi S.: Antifungal substance in the essential oil of anise (*Pimpinella anisum* L.). *Agricol. Biol. Chem.* 51 (7): 1991-3 (1987).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).

- Tisserand R. & Balacs T.: *Essential oil safety*. Edinburgh. Churchill Livingstone. (1995).

- Twajj H. et al.: Analgesic studies on some iraqi medicinal plants. *Int. J. Crude Drug Res.* 25 (1): 39-43 (1987).

- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos*. Edit. Grijalbo S. A. (1994).

APIO



NOMBRE CIENTÍFICO

Apium graveolens L. Se han citado 15 sinonimias.

NOMBRES POPULARES

Español: apio, apio palustre, apio de agua

Portugués: aipo, apio.

Inglés: celery o wild celery

Otros: sedano, apio palustre (Italiano), céleri, ache (Francés), Sellerie, Eppich (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

El apio es una planta comestible bienal perteneciente a la familia de las Apiáceas (Umbelíferas) caracterizada por

presentar una altura que oscila entre 30 y 100 cm, hojas pinnadas, verde-oscuro brillantes, dentadas y opuestas, de unos 10-15 cm de largo y una raíz de aspecto bulboso y carnoso. Las flores, bisexuadas o polígamas, son de color blanco-grisáceas dispuestas en umbela laxa axilar y terminal, haciendo su aparición desde finales del verano hasta principios del invierno. Los frutos son considerados como pequeñas semillas de forma aplastada y curvada, compuestas por dos indehiscencias, con surcos acanalados por los cuales transcurren aceites esenciales que le confieren a la planta su sabor característico ligeramente picante.

HÁBITAT

Su origen corresponde a Europa occidental, en especial la cuenca del Mediterráneo; soliendo crecer en forma silvestre, ya sea sobre terrenos salinos como pantanosos, en todo América, Europa, Asia y África.

HISTORIA

El apio ya era muy bien conocido por los egipcios, griegos y romanos, siendo cultivado especialmente por estos últimos en los jardines cercanos al río Po como planta comestible y medicinal. Asimismo solía ornamentar las ceremonias fúnebres, coronando con sus hojas a los muertos. Con sus hojas solía ceñirse también la frente de los poetas y vencedores en los juegos circenses. El término apio podría derivar de *Po* (en alusión al río ya mencionado) o con mayor seguridad del celta *apon*, que significa agua, al crecer en lugares encharcados o cercanos a cursos fluviales.

Fue citado en «La Odisea» con el nombre de *selimon*, de

donde derivaría el nombre piamontés de *seleri* y el francés de *céleri*. El apelativo científico *graveolens* conferido por Linneo hace referencia al olor fuerte o pesado que desprende su aroma. Su reconocido valor medicinal en la Edad Media hizo famosa la sentencia que decía así: «*El hijo muerto, y el apio zen el huerto?...*». En 1641 fue cultivada en forma oficial en los jardines de París, dando así a la creación de un gran número de variedades. Su acción sedante y analgésica conferida desde tiempos remotos hacía que se empleara en casos de dolores de muelas, envolviendo las hojas en forma de un rollito y colocadas sobre la zona afectada.

PARTE UTILIZADA

La droga del apio está constituida por los frutos (mal llamadas semillas). Popularmente se emplea la planta fresca o seca.

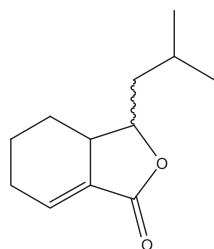
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas y Tallo: Contienen el glucósido apiína (apigenina-7-apiosilglucósido), esencia (0,2%), manitol, inositol, vitamina C, furanocumarinas y heterósidos cumarínicos (apigravina, apiumetina, apimosida, bergapteno, celerina, celereósido, isoimperatorina, isopimpinolina, ostenol, rutaretina, sesilina, umbeliferona (8-HO-5-metoxipsoraleno), apigenina, isoquercetrina, luteolina, glutamina, etc.

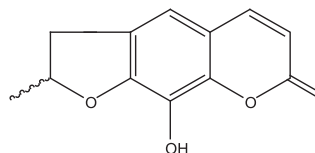
Raíces y Tuberosidades: esencia (1%), manitol (7%), tirosina, asparagina, colina, furanocumarinas y heterósidos cumarínicos.

Frutos o Semillas: Muy ricas en esencia (hasta un 3%) compuesta por d-limoneno (60%), apiol, ácido linoleico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido petroselinico, selineno (sesquiterpeno presente en casi un 10%), sedanolido y sedanenólido (butilftálidos) y derivados del ácido sedanónico (ambos son las lactonas responsables del mal olor). Se ha detectado la presencia de alcaloides (no identificados) en los frutos, cumarinas C-preniladas (ostenol, apigravina, celerina), furanocumarinas libres (apiumetina, rutaretina, nodakenetina, celereína, graveobiósido B, etc).

Composición Alimentaria por 100 g de la hoja y tallos: Calorías 23 (la raíz 46); proteínas 1,1 g; grasas totales 0,2 g; hidratos metabolizables 4,3 g; fibras 2g; agua 92,3 g; colesterol 0g; sodio 96 mg; potasio 291 mg; calcio 50 mg; fósforo 40 mg; magnesio 27 mg; hierro 0,5 mg; provitamina A 23 U.I; vit B1 0,03 mg; B2 0,04 mg; B3 0,3 mg; C 7 mg; E 0,460 mg; K 10 µg; nitratos 223 mg; níquel 5 µg; yodo 3 µg; cinc 310 µg; cobre 20 µg; manganeso 150 µg; cromo 1 µg; selenio 1 µg; ácido oxálico 6,8 mg (Elmadfa I. et al., 1994)



sedanolido



apiumetina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los principales beneficios que brinda el apio se basan en su poder nutritivo, diurético y digestivo. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios farmacológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Diurética

El jugo fresco del apio así como su consumo en ensaladas o pucheros proporciona a nivel renal un efecto diurético

atribuible principalmente al manitol y el potasio (Stahl E., 1973). La actividad diurética constituye uno de los efectos más reconocidos del apio, lo cual ya había sido señalado en la antigüedad por Hipócrates. La administración endovenosa de extractos de apio en conejos y perros produce un efecto hipotensivo a través de dicho efecto diurético. En un ensayo realizado sobre 16 pacientes con hipertensión arterial moderada, los extractos de apio administrados por vía oral lograron reducir la presión en 14 de ellos (Leung A., 1996).

Actividad Digestiva

El jugo fresco del apio así como su consumo en ensaladas o pucheros proporciona a nivel digestivo una comprobada acción colerética. Por su parte, la esencia ha demostrado ejercer efectos digestivos de tipo aperitivo, carminativo y eupéptico, debido a la actividad ejercida por el compuesto terpenico denominado *apiol*, el cual es característico o propio de las Umbelíferas (Arteche García A., 1998). Sus cualidades alcalinizantes lo erigen en un buen alimento para recomendar en casos de gastritis e hiperacidéz.

Por su parte, el extracto metanólico de las semillas de apio ha demostrado en ratas intoxicadas con paracetamol (3 g/k vía oral) efectos hepatoprotectores los cuales fueron testeados a través de parámetros hematológicos tales como bilirrubina, transaminasas, triglicéridos, sorbitol deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y glutamato-deshidrogenasa (Singh A. & Handa S., 1995). Un estudio más reciente ha demostrado que la actividad hepatoprotectora del extracto metanólico de apio sobre ratas intoxicadas con tetracloruro de carbono fue comparable al ejercido por *similarina*. La actividad protectora de otros extractos (eterpetrónico y acetónico) también fue considerada potente (Ahmed S. et al., 2002).

Aspectos Nutricionales

Las hojas contienen provitamina A (trazas), vitaminas C, E y selenio, de comprobados efectos antioxidativos, así como un aceptable contenido en minerales, lo que lo lleva a constituirse en una buena alternativa remineralizante útil en casos de menopausia y osteoporosis. En cambio el tallo es menos rico en esas sustancias, conteniendo principalmente almidón y vitaminas B1 y B2. Del apio se obtienen sales que suelen reemplazar a la sal común de la cocina y que se utilizan para condimentar todo tipo de platos. Se puede prescribir en pacientes con propensión a cálculos renales, debido a su alcalinidad y su bajo aporte proteico (menor al 2%), como así también a pacientes diabéticos (pobre en hidratos de carbono) y obesos (magro contenido calórico y grasoso). Con sólo 20 g de los frutos triturados de apio se cubren la mitad de las necesidades diarias de hierro, calcio y una cuarta parte de las de magnesio (Alonso J., 1998; Ching L. & Mohamed S., 2001)..

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial elaborado a partir de las semillas de apio ha exhibido actividad bacteriostática *in vitro* frente a *Bacillus pumilus*, *B. subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Pseudomonas solanacearum*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*, *S. albus*, *Streptococcus faecalis*, *S. pyogenes* y *Vibrio cholerae*. En cambio, no registró actividad frente a *Escherichia coli*, *Sarcinia lutea* y *Pseudomonas aeruginosa* (Kar A. & Jain S., 1971). A su vez, componentes del aceite esencial de *Apium graveolens* var. *secalinum* evidenciaron actividad cercaricida contra los cinco estadios de *Schistosoma mansoni*, el agente responsable de la esquistosomiasis (Saleh M. et al., 1985).

En recientes trabajos realizados *in vitro* se han identificado tres componentes a partir del extracto hexánico de las semillas del apio identificados como *beta-selineno* (1), *3-n-butyl-dihidroftálido* (2) y *5-allil-metoxifenol* (3) los cuales han de-

mostrado las siguientes propiedades: actividad nematocida (compuesto 2) frente a *Panagrellus redivivus* y *Caenorhabditis elegans*; insecticida (compuestos 1 y 3) con un 100% de eficacia frente a varios estadios larvarios del mosquito *Aedes aegyptii*; y antifúngica (compuesto 2) frente a *Candida albicans* y *Candida krusei* (Momim R. & Nair M., 2001).

Otros

El *apio* tendría efectos emenagogos, expresados a través de una acción doble, ya sea sobre el sistema nervioso autónomo (provocando aumento de la contractilidad de la fibra muscular de vejiga, intestino y útero) como así también sobre el sistema circulatorio, determinando congestión vascular (Leclerc H., 1976). Tanto el *3-n-butil-ftálico* como el *3-n-butil-4,5-dihidroftálico* (*sedanólido*) demostraron en ratas propiedades anticonvulsivantes (algo menores que diazepam) en epilepsia experimental inducida por lactona coriaria (Yang J., 1984). La administración endovenosa de extractos de apio en conejos y perros demostró producir un efecto hipoglucemiante leve a moderado (Duke J., 1985).

En modelos de inflamación experimental realizado sobre ratas bajo los tests de carragenina, ácido acético y plato caliente, los extractos etanólicos de apio han evidenciado actividad antiinflamatoria y anitinoceptiva de manera dosis-dependiente (Lewis D. et al., 1985; Al-Hindawi M. et al., 1989; Atta A. & Alkofahi A., 1998). En un estudio efectuado sobre aorta torácica aislada de ratas, la administración del flavonoide *apigenina* proveniente del apio demostró efectos relajantes al inhibir la contracción producida por calcio, la cual no pudo ser antagonizada por indometacina ni azul de metileno, y aún persistió en presencia de nifedipina sobre endotelio denudado de aorta (Ko F. et al., 1991). En ensayos en ratones los componentes del aceite esencial *sedanólido* y *3-n-butil-ftálico* demostraron incrementar la actividad de la enzima detoxificante glutation-transferasa. Estos compuestos evidenciaron reducir la inducción de tumorigénesis por benzopirenos, en cuyo mecanismo estaría involucrada dicha enzima (Zheng G. et al., 1993).

Ratas a las cuales se les indujo hiperlipidemia tras ser alimentadas durante 8 semanas con una dieta rica en grasas, fueron divididas en dos grupos. A uno de ellos se les administró el extracto acuoso de apio y el otro grupo constituyó el control. Al final del ensayo, únicamente el grupo que recibió apio evidenció un significativo descenso del colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos (Tsi D. et al., 1995). Por último, los compuestos *sedanólido* y *senkyunólido* J aislados de las semillas de apio, en concentraciones de 100-200 µg/ml (respectivamente) demostraron efectos inhibitorios sobre las enzimas topoisomerasa I y II (Momin R. & Nair M., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El apio por lo general es bien tolerado por las personas. El contenido en sodio puede ser perjudicial en casos de pacientes hipertensos, aunque se equilibra en parte la situación por su efecto diurético. Los frutos de apio no deben ser confundidos, en cuanto a efectos adversos se refiere, con las formas comerciales culinarias que proveen únicamente tallos y hojas.

La fracción alcaloidea de los frutos de *Apium graveolens* (al parecer poco tóxica) ha demostrado experimentalmente en animales producir efectos tranquilizantes y depresoras del S.N.C. (Kulshrestha V. et al., 1970). En pruebas de toxicidad aguda por vía oral, se han reportado cifras superiores a 5 g/k para la DL50 en ratas y conejos. El aceite de apio no ha demostrado ser irritante ni fototóxico en piel humana. Los *ftálicos* no han demostrado efectos teratogénicos en animales de laboratorio (Opdyke D., 1974; Yu S., 1985).

En vista de las reacciones alérgicas provocadas en algunas personas por los frutos, se deberán tomar los recaudos correspondientes. Se han documentado también algunas re-

acciones anafilácticas luego de la ingesta oral de tallos de apio, hallándose elevaciones de la IgE en sangre. Como mecanismo desencadenante se postula la presencia de partículas de polen en la planta ingerida (Forsbeck M. & Ros A., 1979). También se han encontrado reacciones de hipersensibilidad cruzadas en personas alérgicas al polen de dandelion, abedul, artemisa y zanahoria (Mitchell J. & Rook A., 1979; Vallier P. et al., 1988).

El manipuleo del apio puede provocar inflamación en las extremidades superiores de las personas que trabajan el vegetal, lo cual se debería a la presencia de furanocumarinas de efectos fotosensibilizantes (Berkley S. et al., 1983; Austad J. & Kavli G., 1983). Las *furanocumarinas* son producidas como fitoalexinas en el apio luego de la infestación del hongo *Sclerotinia sclerotiorum*. Estas furanocumarinas son una mezcla de *psoraleno*, *bergapteno* (*5-metoxipsoraleno*), *xantotoxina* (*8-metoxipsoraleno*) e *isoptimpinellina* (*5,8-dimetoxipsoraleno*) en cantidad de 1,3 ppm o menor. Estas pequeñas concentraciones no hacen de los extractos de apio elementos peligrosos durante la exposición solar (Beier R. et al., 1983). Sin embargo, la aparición de un caso de fototoxicidad severa en un individuo de 65 años consumidor de altas cantidades de apio y expuesto a radiación UV en un solarium reavivó algunas dudas (Ljunggren B., 1992).

A raíz de ello se realizó un ensayo a efectos de medir los niveles de psoralenos plasmáticos en voluntarios sanos que consumieron dosis altas de apio (+500 g/día) durante varios días y expuestos a radiación solar. Dichos niveles fueron indetectables. No obstante, se recomienda cierta prudencia en personas que realicen tratamientos P-UVA (Gral N. et al., 1993).

CONTRAINDICACIONES

Se hace especial hincapié en que algunos componentes del aceite esencial, entre ellos el *apio*, han sido responsabilizados de provocar contracciones uterinas y abortos en animales, por lo que se desaconseja la toma de formas galénicas o comer grandes cantidades de apio durante el embarazo (Farnsworth N., 1975; Duke J., 1985; McGuffin M. et al., 1997). No administrar el fruto de apio en presencia de nefritis (Cañigueral S. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El apio está aprobado como suplemento dietario por la FDA de Estados Unidos (McCaleb R., 1993). Extractos de apio elaborados a partir de la hierba entera, fruto o raíz, no están aprobados por la Comisión «E» de Monografías de Alemania para uso terapéutico humano debido al virtual peligro que representan las furanocumarinas (Blumenthal M. et al., 1998). Las semillas se encuentran aprobadas para uso humano por las autoridades sanitarias de Bolivia, Colombia y Venezuela (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El jugo de apio administrado a ratas previo al suministro de aminopirina y paracetamol, demostró prolongar los efectos analgésicos de dichas drogas (Jakovljevic V. et al., 2002).

USOS ETNOMEDICINALES

El apio ha sido utilizado desde muchísimo tiempo como diurético, antiséptico urinario, aperitivo y antirreumático, ya sea ingiriéndolo crudo o hervido. El jugo fresco de apio fue propiciado por el famoso médico francés Leclerc en el tratamiento de las nefritis crónicas, obteniéndose a partir del tallo y las hojas prensadas. Vale la pena recordar que la droga vegetal (fruto) por su alto contenido en aceite esencial no debe emplearse en nefritis ya que puede agravar el cuadro por su acción irritativa sobre el epitelio.

La raíz del apio forma parte de las llamadas «5 raíces aperitivas» entre las que se incluyen además las de espárrago, hinojo, perejil y rusco, con las cuales se prepara un jarabe que no sólo es empleado como aperitivo o diurético sino también para promover las menstruaciones en las jóvenes. El aceite esencial o la utilización del fruto es reconocido como sedante nervioso.

Con las hojas se preparan cataplasmas para cicatrizar llagas y úlceras. En el noroeste argentino emplean las hojas en infusión contra el dolor de estómago y contra el «empacho» de los niños. Es común entre los campesinos europeos emplear las raíces y hojas contra reumatismos. También como afrodisíaco (algunos consideran que tendría feromonas). En Asia lo emplean además en bronquitis y asma. La decocción de las semillas es utilizada como calmante. En Marruecos la decocción del fruto junto con *Petroselinum sativum* (perejil) se recomienda en casos de cistitis.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 50 g/l de las raíces, hirviendo durante diez minutos y tomando 2-3 tazas diarias.

Infusión: A partir de los frutos (una cucharada de postre por taza).

Tintura: Relación 1:1 en 60% alcohol, a razón de 0,3 a 1,2 ml, 3 veces al día.

Polvo de las semillas: 20-60 g diarios, repartidos en varias tomas.

OTROS USOS

El aceite de apio es empleado como ingrediente saborizante en comidas, bebidas alcohólicas y no alcohólicas. El máximo permitido en USA para el aceite como condimento es de 0,005% (46,6 ppm). En cosmética se permite hasta 0,0003% (3 ppm) y en detergentes (0,4%). (Leung A. & Foster S., 1996).

ESPECIES RELACIONADAS

***Apium australe* Thouars:** Conocido también como apio cimarrón, apio silvestre, ñolquin o merol (mapuche), esta variedad crece en la Cordillera de los Andes, en el territorio que va desde Neuquén hasta Tierra del Fuego, e incluso surge espontánea en Islas Malvinas, Nueva Zelanda y sudeste de Australia. Sus hojas y raíces hervidas o en sopas son comestibles. También se ingieren en estado fresco en ensaladas. Estudios *in vitro* con extractos elaborados a partir de hojas y tallos evidenciaron una interesante actividad antitumoral en cultivos de leucemia linfocítica P-388 (Bittner M. & Silva M., 1995). Las hojas y raíces en forma de infusión o agregadas al mate, son empleadas por la comunidad Mapuche contra resfríos, tos, indigestiones, meteorismo, refrescantes o depurativas. También se las emplea en caso de gota o artritis (Rapport E. et al., 1999).

***Apium sellowianum* Wolff. (*Apium leptophyllum* P.):** Se trata de una planta anual originaria de Sudamérica (Perú, Brasil, Paraguay, Uruguay, noroeste y centro de Argentina) conocida popularmente como apio cimarrón, apio de las piedras, culantrillo, anís de campo, eneldo o apio fino (Aloñoz Paz E. et al., 1992; Marzocca A., 1997). Al igual que *A. graveolens* su aceite esencial contiene *apiol* y otros constituyentes prácticamente en las mismas concentraciones (Silva G. & Bauer L., 1971). El cocimiento de los tallos y hojas tiernos le confieren propiedades diuréticas, antitérmicas, antiálgicas y emenagogas. Por vía externa es empleada en casos de úlceras y llagas en la piel. Los frutos en infusión (1-5%) tendrían acción antifatulenta, antirreumática y para combatir enfermedades de vejiga y riñón; mientras que las semillas, también en infusión, se citan como excitantes, antinauseosas, antifatulentas y contra el hipo. Esta planta resulta tóxica para animales domésticos, provocando diarreas y muerte (Rojas C. & Nicho J., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed B.; Alam T.; Varshney M.; Khan S.: Hepatoprotective activity of two plants belonging to the Apiaceae and the Euphorbiaceae family. *J. Ethnopharmacol.* 79 (3): 313-6 (2002).
- Al-Hindawi M.; Al Deen I.; Nabi M. and Ismail M.: Anti-inflammatory activity of some Iraqi plants using intact rats. *J. Ethnopharmacol.* 26 (2): 163-68 (1989).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires, Argentina. (1998).
- Alonso Paz; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Edit. Fin de Siglo. Facultad de Química. Montevideo, Uruguay. (1992).
- Arteche García A. (Ed) y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. España. 3ª Ed. (1998).
- Atta A. and Alkofahi A.: Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J. Ethnopharmacol.* 60 (2): 117-24 (1998).
- Austad J. and Kavli G.: Phototoxic dermatitis caused by celery infected by *Sclerotinia sclerotiorum*. *Contact Dermatitis.* 9: 448-51 (1983).
- Beier R.; Ivic G.; Oertly E. and Holt D.: HPLC analysis of linear furocoumarins (psoralens) in healthy celery (*Apium graveolens*). *Food Chem. Toxicol.* 21: 163 (1983).
- Berkley S.: Dermatitis in grocery workers associated with high natural concentrations of furanocoumarins in celery. *Annals Internal Medic.* 105: 351-5 (1986).
- Bittner M. y Silva M.: Algunos compuestos con actividad biológica aislados de plantas chilenas. 2º Congreso de Plantas Medicinales. Chile '95. El Canelo de Nos, Chile. (1995).
- Cañigual S.; Vila R. and Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEMF S.R.L. España. (1998).
- Ching L. and Mohamed S.: Alpha-tocopherol content in 62 edible tropical plants. *J. Agric Food Chem.* 49 (6): 3101-5 (2001).
- Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. CRC Press. Boca Raton, Florida. (1985).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. and Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. Oasis S. A. Integral. Barcelona. (1994).
- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Font Quer P.: *Plantas Medicinales: El Dioscórides Renovado*. 7ª Edic. Edit. Labor. (1980).
- Forsbeck M. and Ros A.: Anaphylactoid reaction to celery. *Contact Dermatitis.* 5: 191 (1979).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Goh S.; Chuah C.; Mok and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular Diseases*. Pelanduk Publications. Malaysia. (1995).
- Gral N.; Beani J.; Bonnot D.; Mariotte A.; Raymond J. and Amblard P.: Plasma levels of psoralens after celery ingestion. *Ann. Dermatol. Venerol.* 120 (9): 599-603 (1993).
- Kar A. and Jain S.: Investigations on the antibacterial activity of some Indian indigenous aromatic plants. *Flav. Industry.* March (1971).
- Ko F.; Huang T. and Teng C.: Vasodilatory action mechanisms of apigenin isolated from *Apium graveolens* in rat thoracic aorta. *Biochem. Biophys. Acta.* 115 (1): 69-74 (1991).
- Kulshrestha V.; Singh N.; Saxena R. and Kohli R.: A study of central pharmacological activity of alkaloid fraction of *Apium graveolens* L. *Indian J. Med. Res.* 58 (1): 99-102 (1970).
- Leclerc H.: *Précis de Phytothérapie*. Edit. Masson, Paris. (1976).
- Leung A.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. J. Wiley & Sons. USA (1996).
- Lewis D. et al.: The anti-inflammatory activity of celery *Apium graveolens*. *Int. J. Crude Drug Res.* 23: 27-32 (1985).
- Ljunggren B.: Severe phototoxic burn following celery ingestion. *Arch. Dermatol.* 128 (9): 1277 (1992).
- Martínez N.: *El Apio*. Fitomédica. España. (1996).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales*. Orientación Gráfica Editora. Buenos Aires. (1997).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Mitchell J. and Rook A.: *Botanical dermatology plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver: Greengrass. (1979).
- Momim R. and Nair M.: Mosquitocidal, nematocidal and antifungal compounds from *Apium graveolens* seeds. *J. Agric. Food Chem.* 49 (1): 142-45 (2001).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Opdyke D.: Celery seed oil. *Food Cosmetol. Toxicol.* 12: 849-50 (1974).
- Parkin E.; Goad L. and Rolph C.: Effects of sterol biosynthesis inhibitors on phosphatidylcholine biosynthesis in *Apium graveolens*. *Biochem. Soc. Trans.* 22 (4): 432-S (1994).
- Rapoport E.; Ladio A. y Sanz E.: Plantas nativas comestibles de la Patagonia Andina. Parte 1. Univ. Nacional del Comahue. Argentina. (1999).
- Rojas C. y Nicho J.: Plantas tóxicas para animales de producción en Chancay (Depto. de Lima, Perú). 1º Congreso Internacional Fito 2000. Abstract Pp. 185. 27-30 de setiembre (2000).
- Saleh M.; Zwaving J.; Malingre T. and Bos R.: The essential oil of *Apium graveolens* var. *secalinum* and its cercaricidal activity. *Pharm. Weekbl. Sci.* 7 (6): 277-79 (1985).
- Silva G. and Bauer L.: Contribución al estudio del aceite esencial de *Apium leptophyllum*. *Revista Brasileña de Farmacología.* 52 (1): 15. (1971).
- Singh A. and Handa S.: Hepatoprotective activity of *Apium graveolens* and *Hygrophila auriculata* against paracetamol and thioacetamide intoxication in rats. *J. Ethnopharmacol.* 49 (3): 119-26 (1995).
- Stahl E.: *Drug analysis by chromatography and microscopy*. Annals Arbor. Science. Michigan. (1973).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega. Barcelona. (1981).
- Tsi D.; Das N. and Tan B.: Effects of aqueous celery (*Apium graveolens*) extract on lipid parameters of rats fed a high fat diet. *Planta Med.* 61 (1): 18-21 (1995).
- Uecker S.; Jira T. and Beyrich T.: The production of furanocoumarin in *Apium graveolens* and *Pastinaca sativa* after infection with *Sclerotinia sclerotiorum*. *Pharmazie.* 46 (8): 599-601 (1991).

- Vallier P; Dechamp C; Vial O. and Devillier P: A study of allergens in celery with cross-sensitivity to mugwort and birch pollens. *Clin Allergy*. 18 (5): 491-500 (1988).
- Yang J. and Chen Y. *Yaoxue Tongbao*. 19: 670 (1984).
- Yu S. et al. *Yaoxue Tongbao*. 20: 187 (1985).
- Zheng G.; Kenney P; Zhang J. and Lam L.: Chemoprevention of benzo(a)pyrene-induced forestomach cancer in mice by natural phtalides from celery seed oil. *Nutr. Cancer*. 19 (1): 77-86 (1993).

ARÁNDANO



NOMBRE CIENTÍFICO

Vaccinium myrtillus L.

NOMBRES POPULARES

Español: arándano, mirtilo, mirtilo negro.

Portugués: mirtilo, arando, uva do monte.

Inglés: blueberry, bilberry.

Otros: Heidelbeere, (Alemán), mirtillo nero, baceri (Italia), myrtille (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un subarbusto perteneciente a la familia de las Ericáceas, que mide entre 30 y 60 cm de alto. Presenta hojas alternas, de color verde brillante, de aspecto ovoide y finamente dentadas, que pueden alcanzar los 3 cm de longitud. Las flores son pequeñas, aisladas, de tonalidades que varían entre el verde, azul y el rosa. Nacen de las axilas de las hojas, desde la primavera hasta el final del verano. Los frutos son globosos, de color rojo-purpúreo, midiendo entre 6 y 10 mm.

HÁBITAT

El arándano es originario de Europa y del norte de Asia, existiendo también algunas especies en Norteamérica (USA y Canadá). Crece en suelos ácidos, húmedos, con abundante humus; preferentemente en bosques y turberas hasta los 2.600 metros de alto. En el sur de Argentina se le encuentra escasa y casi silvestre, aunque recién ahora empieza a ser cultivada con fines comerciales. En la localidad de Zárate (Prov. de Buenos Aires) se comenzaron a desarrollar los primeros cultivos de arándanos con semillas provenientes de Oregón (California). También se están realizando cultivos en Chile, Uruguay y Brasil.

PARTE UTILIZADA

Frutos principalmente y hojas en segundo término.

HISTORIA

Las propiedades medicinales del arándano se conocen desde la Edad Media, época en que era denominada como *vaccinia* o *mora agrestis*. La palabra *Vaccinium* fue acuñada probablemente por Virgilio y derivaría de *vaca*, ya que estos animales tienen especial predilección por ellas. En tanto, el término *myrtillus* hace referencia a la forma similar al mirto que presentan sus frutos, los cuales eran muy apreciados desde el punto de vista alimenticio. La denominación inglesa *bilberry* proviene del danés *bolebar* que significa «baya oscura».

Saint Hildegard (1098-1179) recomendaba el empleo de los frutos para promover la menstruación. En el siglo XVI, Lonicerus preconizaba la ingesta de los frutos para expulsar cálculos de la vesícula o de la vejiga, y la toma de la savia de las hojas en el tratamiento del escorbuto. Más tarde Bock preparaba un jarabe a partir de los frutos para combatir la tuberculosis pulmonar. En el siglo XVIII varios herbalistas alemanes como Weinmann, Osiander y Schulz, entre otros, recomendaban preparados en base a los frutos de arándano para el tratamiento de gota, reumatismo y fiebre tifoidea.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Frutos:

Antocianidinas y antocianósidos (0,50%): delfinidina, 3-glucosildelfinidina, cianidina, petunidina, peonidina y malvidina. A este conjunto de antocianidinas o antocianósidos se le conoce con el nombre de mirtilina. No se han observado grandes diferencias en la concentración de estas sustancias, de acuerdo con las distintas especies pertenecientes a diferentes zonas geográficas. El antocianósido más abundante es el 3-glucosildelfinidina, una sal de oxonio que tiene una glucosa unida al OH del carbono 3 del delfinidol. El contenido de antocianidinas aumenta durante el proceso de maduración.

Otros: pectinas, inositol, taninos gálicos (5-15%), ácidos orgánicos (málico, cítrico, quínico), alcaloides indólicos.

Hojas: taninos catéquicos (6-10%), flavonoides (quercetina, catequina, epicatequina), ácidos triterpénicos (ácidos oleanólico y ursólico sobre todo en los tallos), glucósido del ácido gálico (neomirtolina), sales minerales (hierro, manganeso), iridoides, ácidos cinámico, clorogénico y cafeico.

Partes aéreas: alcaloides quinolizidínicos (mirtina e hiper-mirtina).

Tallos: mirtilol (esterol); ácidos esteárico, linoleico, oleico y palmítico; azúcares y ácidos triterpénicos (oleanólico y ursólico).

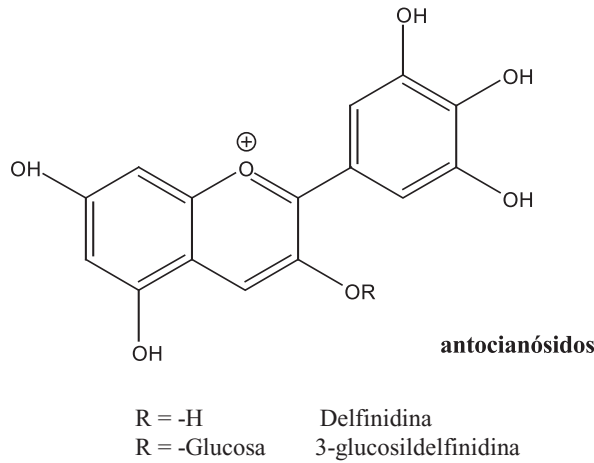
Composición Alimentaria: Cada 100 g contiene: calorías 46; hidratos de carbono 10,8 g; proteínas 0,1 g; grasas 0,7 g; fibra: 4,9 g; sodio 2 mg; calcio 14 mg; hierro 0,5 mg, fósforo 10 mg; potasio 82 mg; vitamina A 40 UI; vitamina B1 0,03 mg; vitamina B2 0,02 mg; Vitamina C 11 mg.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Gran parte de las investigaciones de la Fitomedicina hoy en día están centralizadas en el estudio de las antocianidinas y las agliconas de los diferentes antocianósidos vegetales. El término *cianidina* deriva de *cianos*=azul, lo que explica la existencia de estas sustancias en frutos con esa coloración, las cuales le brindan excelentes propiedades antioxidantes, evidenciables fundamentalmente en mejorías de la microcirculación. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados según la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antioxidante

Extractos conteniendo antocianidinas y sus respectivas agliconas de los frutos del arándano, demostraron poseer actividad antioxidante de acuerdo a diferentes tests realizados *in vitro* como el de la lipoperoxidación inducida por tetracloruro de carbono en microsomas hepáticos de ratas (Salvayre R. et al., 1982), lo cual permitió corroborar las primeras experiencias realizadas en la década del 60' por



R. Alfieri, Terrase J., Tronche P. y otros que le dieron gran impulso al estudio de esta especie vegetal (Morazzoni P. & Bombardelli E., 1996).

Esta actividad antioxidante, superior a la del *Ginkgo biloba* y considerada de igual intensidad que la de *Ribes nigrum*, refuerza el efecto antiinflamatorio y la capacidad antiproteasa (Halliwell B. et al. 1995). El extracto acuoso de *V. myrtillus*, rico en flavonoides y compuesto polifenólicos, ha demostrado ejercer un efecto protector *in vitro* sobre la oxidación del cobre en moléculas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), de manera superior al ácido ascórbico y al hidroxitolueno butilato. Esto resulta interesante a partir del descubrimiento de que la oxidación de lipoproteínas de baja densidad se encuentra involucrada en la génesis de los procesos ateromatosos (Laplaud P. et al., 1997).

Ante la aparición de una noxa, luego de la activación leucocitaria comienza una desgranulación que libera proteasas de los lisosomas, lo cual conlleva a la generación de radicales de oxígeno, los que junto a las proteasas actúan degradando los organismos fagocitados. Sin embargo, ante determinadas circunstancias este equilibrio (entre producción-utilización) puede alterarse, promoviendo que la elastasa destruya las fibras elásticas, y los radicales libres alteren las membranas celulares a través del proceso de peroxidación lipídica. Es aquí donde sustancias tales como flavonoides, compuestos fenólicos o antocianidinas pueden bloquear la propagación de radicales libres, reforzando a la vez la actividad antiproteasa (Ríos Cañavate J., 1995).

Microcirculación Retiniana y Antiagregación Plaquetaria

Se ha constatado a través de diferentes estudios realizados en la década del '60 la utilidad de las *antocianidinas* solas o asociadas a beta-caroteno y vitamina E., en el incremento de la agudeza visual nocturna (Jayle G. et al., 1965; Belleoud L. et al., 1966; Zavarise G., 1968). A partir de estos hallazgos se efectuaron nuevos estudios comprobándose una mejoría de la visión global en casos de miopía y una mayor velocidad de regeneración de rodopsina en la retina, empleando las mismas asociaciones medicamentosas (Virno M. et al., 1986; Gandolfo E., 1990; Contestabile M. et al., 1991).

Modificaciones de la actividad de enzimas involucradas en daños retinianos, como la lactato deshidrogenasa, fueron hallados tras la administración de extractos conteniendo antocianidinas (Cluzel C. et al., 1970). La administración de 480 mg/diarios de estos extractos en pacientes con retinopatía diabética de grado II, logró reducir y hasta hacer desaparecer las hemorragias retinianas observadas por examen de fondo de ojo en el 70% de los casos (Orsucci P. et al., 1983).

Asimismo, en un estudio doble ciego (contra placebo)

sobre 40 pacientes con retinopatía hipertensiva, la administración de *antocianidinas* de un preparado comercial (Myrtocian®) a razón de 320 mg/diarios durante un mes, lograron mejorías sintomáticas en más del 80% de los pacientes que habían recibido el producto activo, lo cual fue verificado a través del examen de fondo de ojo y técnicas angiográficas con fluoresceína (Perossini M. et al., 1987). Otro estudio doble ciego que combinó extractos de mirtilo (720 mg/día) y vitamina E a lo largo de 4 meses, demostró prevenir la progresión o evolución negativa en el 97% sobre 50 pacientes portadores de catarata cortical senil (Bravetti G. et al., 1989).

Entre los mecanismos de acción propuestos, se ha demostrado en retina y coroides bovina la inhibición de la enzima fosfodiesterasa del AMP c' y GMP c', lo cual sumado a la actividad antiagregante plaquetaria demostrada (contra la inducción provocada por ADP, colágeno y araquidonato sódico en plasma de conejos), conforma una excelente alternativa en patologías oftálmicas con compromiso vascular (Ferretti C. et al., 1990). Dicha actividad antiagregante demostró ser de similar intensidad a la producida por dipiridamol (Morazzoni P. & Magistretti M., 1990).

Microcirculación General

Las *antocianidinas* proporcionan una acción vasoprotectora-capilarotropa observable a través de una reducción de la permeabilidad sumado a un aumento de la resistencia capilar y en la microcirculación periférica. El mecanismo de acción parece ser complejo, interviniendo en ello varios factores. En principio se puede inferir que las antocianidinas tienen una marcada afinidad hacia los fosfolípidos de las membranas celulares formando con ellos complejos. Por otra parte, producen un aumento en la síntesis de glucosaminoglicanos de la sustancia fundamental conectiva y especialmente la del ácido hialurónico, el cual interviene en la neofibrilopoyesis y la neoformación y protección capilar (Mian E. et al., 1977; Piovella F. et al., 1981).

También se ha podido observar una reducción en la síntesis de polímeros y glicoproteínas responsables del engrosamiento y microfiltraciones capilares observable en pacientes diabéticos (Boniface R. et al., 1986; Cohen Boulakia F. et al., 2000), como así también un efecto relajante suave observado con el producto Myrtocyan® sobre la musculatura lisa de venas torácicas y arterias coronarias y esplénicas aisladas, sumado a la reducción del efecto constrictor provocado por acetilcolina (Bettini V. et al., 1991). Estos mismos autores dan cuenta que las antocianidinas de *V. myrtillus* incrementan la fuerza contráctil del miocardio a la vez que producen vasodilatación en la musculatura lisa y reducción de la permeabilidad capilar en arterias coronarias aisladas, de manera similar a como lo hacen los bioflavonoides.

Uno de los mecanismos de acción relacionado a los efectos en la microcirculación fue confirmado en estudios sobre arterias aisladas de ratas, demostrándose una estimulación de la prostaciclina PG12 liberada dentro de las paredes de los vasos. Debe recordarse que las prostaciclinas contribuyen a dilatar los vasos sanguíneos y a disminuir la adhesividad plaquetaria de manera comparable al dipiridamol (Morazzoni P. & Magistretti M., 1990). También se sospecha que existiría una activación del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), siendo estos efectos menos marcados cuando se administra previamente indometacina o acetil salicilato de lisina, ambos conocidos inhibidores de la enzima ciclooxigenasa. (Bettini V. et al., 1993).

La administración intraperitoneal del extracto a ratas en dosis de 50 mg/k diarios durante 5 días permite reducir el incremento en la permeabilidad de la barrera hemato-ence-

fálica inducida por proteasas y colagenasas inyectadas en el ventrículo lateral (Robert A. et al., 1977). Por otra parte, los antocianósidos de *V. myrtillus* aplicados en forma intravenosa sobre mejillas de hámsters, provocan un estímulo vasomotor en las arteriolas terminales, con preferencia en las de menor calibre. También pudo observarse un incremento en las redes arteriolas esqueléticas tanto en el calibre como en la vasomoción (Colantuoni A. et al., 1991).

La alimentación de hasta un 14,3% de arándanos en la ración diaria de ratas a lo largo de 6 semanas, demostró proteger del daño isquémico producido por ligadura de la carótida izquierda, observándose un 17% de muerte neuronal frente a un 40% observado en el grupo de ratas no alimentadas con arándanos (Sweeney H. et al., 2002).

Teniendo en cuenta que uno de los factores del proceso inflamatorio está relacionado con el aumento de la permeabilidad capilar, se puede deducir que la función vasoprotectora es, a la vez, una función antiinflamatoria. De ello dan cuenta varias pruebas realizadas contra agentes vasodilatadores e inflamatorios. Otro estudio realizado en hámsters con isquemia inducida por clamping en mejilla durante 30 minutos, seguido de 30 minutos de reperfusión, se pudo constatar que los antocianósidos del arándano reducen el deterioro microvascular preservando las células endoteliales, atenuando la adhesión leucocitaria e incrementando la perfusión capilar (Bertuglia S. et al., 1995).

Entre los ensayos efectuados en humanos se pudo constatar que la administración oral de 160 - 800 mg/diarios de *antocianidinas*, en pacientes con alteraciones de la fragilidad capilar, logran reducir los síntomas asociados a un descenso de la resistencia capilar tales como petequias, hematomas y sangre oculta en materia fecal (Piovella F. et al., 1981). De igual modo, en una prueba doble ciego efectuada sobre 47 pacientes con Sdre. de Raynaud, se pudo constatar que 480 mg/diarios durante un mes logran reducir síntomas subjetivos asociados tales como parestesias, dolor, pesadez, etc (Allegra C. et al., 1982). La administración de 480 mg diarios durante un mes en pacientes con bronquitis crónica y asma bronquial, logran reducir los cambios microcirculatorios producidos por la terapia con cortisona (Carmignani G., 1983).

Insuficiencia Venosa Crónica

Entre 1979 y 1985 se pudieron evaluar 568 pacientes con insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores, en donde se pudo constatar en la gran mayoría una importante reducción en los síntomas asociados al cabo de un mes de tratamiento con 480 mg/diarios de antocianidinas por vía oral (Berta V. & Zucchi C., 1988). Incluso menores dosis (320 mg/diarios) logran reducir significativamente los síntomas correspondientes a flebopatías postgravídicas observadas en 54 pacientes (Grismondi G., 1980).

Area Dermatológica

Las *antocianidinas* juegan un importante papel en los procesos de reparación tisular cuando se administran tópicamente en pieles dañadas. Uno de los mecanismos de acción observados con el extracto acuoso estaría relacionado con una probable estimulación en la síntesis de glicosaminoglicanos en el tejido conectivo (Curri B., 1971). En pacientes afectados de úlceras dérmicas, la administración de 240 mg/diarios de antocianidinas de *V. myrtillus* durante diez días, reduce el contenido de proteínas en el exudado producido por el estasis consecutivo a oclusión venosa sobre el área de alteración de la microcirculación (Mian E. et al., 1977).

Por otra parte la administración de antocianidinas (200-400 mg/k) demostró una efectiva protección contra el incremento de la permeabilidad vascular inducida en conejos por aplicación tópica de cloroformo. Similares resultados

fueron observados en ratas en lesiones capilares inducidas por inyección intradérmica de bradiquinina (Dette J. et al., 1986). Asimismo, la aplicación tópica de antocianidinas en concentraciones entre 0,5 y 2% ha promovido una actividad reparadora cutánea muy significativa sobre lesiones cutáneas de ratas en pruebas control con prednisona (Cristoni A. et al., 1987).

Actividad Metabólica

Respecto al metabolismo de las grasas, la administración intraperitoneal del extracto de antocianidinas a conejos, en dosis de 100 mg/k durante 45 días, reduce la proliferación de depósitos de lípidos y calcio sobre la capa íntima arterial, pero sin modificar los niveles de colesterol plasmáticos (Kadar A. et al., 1979). También se ha constatado que el extracto hidroalcohólico de las hojas de arándano, muestran actividad hipolipemiente por vía oral en ratas con hiperlipidemia familiar (Cignarella A. et al., 1992). Asimismo, la administración de un extracto hidroalcohólico de las hojas a ratas alimentadas con una dieta hipergrasa demostró efectos hipolipemiantes similares al ciprofibrato. La administración del mismo extracto a ratas con diabetes inducida por estreptozotocina demostró a lo largo de 4 días de tratamiento, un descenso en los niveles de glucemia del 26% y un marcado descenso en la tasa de triglicéridos del orden del 39% (Cignarella A. et al., 1996).

Entre los principios activos contenidos en las hojas, la *neomirtilina* ha demostrado poseer efectos hipoglucemiantes *in vitro*. Los porcentajes de esta sustancia son mayores en las hojas marrones o maduras que en las verdes o jóvenes. De ahí que se haya empleado un extracto de *neomirtilina* por vía oral a conejos y ratones alimentados con dieta hiperhidrocarbonada, mostrando una acción hipoglucemiante significativa (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989). Algunos autores consideran valioso el aporte de las sales de cromo (alrededor de 9 ppm) en el efecto hipoglucemiante de las hojas de arándano. En un reciente estudio con un extracto etanólico herbal patentado entre cuyos componentes figuran las hojas de arándano, se pudo demostrar a lo largo de una semana de administración una significativa reducción del nivel de glucemia y de fructosamina en un modelo de ratas alloxanizadas (Petlevski R. et al., 2001).

Otros

La inhibición producida por extractos de *antocianidinas* en la actividad proteolítica de la elastasa (enzima involucrada en la degradación del tejido colágeno junto a otros componentes de la matriz extracelular), resulta sumamente útil en condiciones tales como arteriosclerosis, enfisema pulmonar y artritis reumatoidea (Jonadet M. et al., 1983). La actividad protectora tisular de extractos de arándanos explicaría en parte el efecto gastroprotector y antiulcerogénico demostrado en distintos modelos de úlcera gástrica inducidos por ligadura pilórica, antiinflamatorios no esteroides, ácido acético y reserpina (Cristoni A. & Magistretti M., 1987).

Varios estudios dan cuenta de la utilidad de suministrar *antocianidinas* durante el pre y post-operatorio en cirugías otorrinolaringológicas y nasales, a efectos de evitar hemorragias derivadas del acto quirúrgico que suceden como complicación postoperatoria de los mismos. Las dosis de 320 mg/diarios durante diez días posteriores a la cirugía parecen ser suficientes (Gentile A., 1987; Massenzo D.; 1992). En cuanto al área infectológica, el extracto acuoso del fruto de arándano ha demostrado aumentar el grado de resistencia al virus de la encefalitis en un modelo experimental (Fokina G. et al., 1993).

En otro orden de cosas, el alto contenido en taninos catéquicos de las hojas de *V. myrtillus* le brindan su reco-

nocida acción antidiarreica. Las antocianidinas presentes en los extractos de arándano generan una actividad anti-infecciosa urinaria al impedir la adhesión de *Escherichia coli* sobre las paredes celulares. No obstante esta actividad sería menor a la aportada por el arándano agrio o cranberry *V. macrocarpon* (Ofek I. et al., 1996). Por último, el extracto etanólico del fruto de arándano demostró inhibir *in vitro* el crecimiento de células leucémicas HL60 y células de carcinoma de colon HCT-116. Al respecto, los compuestos *delfinidina* y *malvidina* demostraron inducir fenómenos apoptóticos en las células de leucemia HL60 (Katsube N. et al., 2003).

FARMACOCINÉTICA

Los estudios sobre la farmacocinética de las diferentes *antocianidinas* constituyentes del preparado comercial Myrtocyan® han podido ser evaluados previa identificación por el método cromatográfico HPLC sobre sangre y orina de ratas tratadas oralmente con dosis 400 mg/k. Los estudios respectivos han podido demostrar una alta afinidad de las *antocianidinas* por los tejidos renal y cutáneo. Luego de la administración oral, las mismas son rápidamente absorbidas desde el tracto gastrointestinal alcanzando el pico de concentración plasmática (2,5 µg/ml) a los quince minutos de la toma, decreciendo hasta una virtual desaparición a las dos horas. La eliminación de las *antocianidinas* ocurre principalmente a través de la vía biliar (alrededor del 4% de la dosis administrada) y urinaria después de 24 horas (Morazzoni P. et al., 1991).

Cuando se administran extractos a ratas por vía i.v ó i.p. (en dosis promedio de 25 mg/k), permanecen muy poco tiempo en sangre y pasan rápidamente a los tejidos, eliminándose por orina a las 24 hs. cerca del 30% de la dosis ingerida, y por vía biliar entre el 15-20%. A pesar de la discreta absorción gastrointestinal y de la baja biodisponibilidad (1-2% de la dosis administrada), los niveles pico plasmáticos (2-3 µg/ml) medidos luego de una toma oral se encuentran dentro del rango biológico de actividad reportado para este tipo de sustancias (Morazzoni P. et al., 1991).

En mujeres de 3ª edad a quienes se les suministró 189 g/día de frutos de arándanos (equivalente a 690 mg de antocianidinas) se pudo observar una baja absorción de antocianidinas comparada con la absorción de los flavonoides. Se comprobó además que tanto la *cianidina-3-glucósido* como el *cianidina-3-sambubiosido* son metilados y transformados en *peonidina-3-glucósido*, *peonidina-3-sambubiosido*, *peonidina-monoglucurónido* y *cianidina-3-glucósido-monoglucurónido*, siendo detectables en pequeñas cantidades en orina a las 4 horas. Sobre 26 tipos de *antocianidinas* consumidas, 22 fueron detectadas en orina por HPLC. A las 6 horas el tenor de *antocianidinas* en orina es de 23.2 - 34.1 µg/ml (Wu X. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las *antocianidinas* son muy bien toleradas en líneas generales, no habiéndose reportado efectos adversos o tóxicos durante los ensayos clínicos. Ocasionalmente se observaron trastornos gastrointestinales poco específicos y reacciones cutáneas por uso tópico de acuerdo con un reporte sobre 2.295 pacientes que habían consumido el preparado comercial europeo Myrtocyan®. La orina de los pacientes que consumen el producto puede presentar un color violáceo sin connotación patológica. (Enandi M., 1989). La DL50 para las antocianidinas en ratas fue evaluada en 2000 mg/k. En perros, dosis de 3000 mg/k no indujeron mortalidad ni signos de efectos tóxicos, salvo un ligero oscurecimiento de la eliminación de orina y heces, lo cual habla sobre la absorción del producto. La administración oral a ratas del preparado comercial Myrtocyan® en dosis de

125-500 mg/k durante seis meses no indujeron mortalidad ni efectos tóxicos; lo mismo que la dosis de 80-320 mg/k administrado a perros en igual período.

Dicho producto no ha demostrado poseer efectos teratogénicos ni ha alterado la fertilidad en los animales sometidos a los diferentes tests (Enandi M., 1987). La seguridad del consumo de extractos elaborados con las hojas de arándano no ha sido suficientemente documentada (McGuffin M. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

No se conocen.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El efecto hipoglucemiante de las hojas de arándano puede requerir un ajuste en la dosificación de insulina en pacientes con diabetes tipo I (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

Los frutos de *Vaccinium myrtillus* se encuentran registrados por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (reconocido su extracto como antidiarreico) a la vez que está enlistado en el Codex de Drogas Alemanas y en forma de té en la German Standard Licenses. También está registrado por la Farmacopeas Austríaca, Española (2a. Ed.), Suiza (7ª Ed) e Italiana (9ª Ed). En Suecia está clasificado como materia prima alimentaria y en USA como suplemento dietario (Blumenthal M. et al., 2000).

ADULTERACIONES

Ocasionalmente con los frutos del *arándano del pantano: Vaccinium uliginosum (bog bilberry)*. (Wichtl M., 1996).

USOS CLÍNICOS

La administración de productos basados en antocianidinas, son sugeridos para el tratamiento de trastornos relacionados con alteraciones de la fragilidad capilar y permeabilidad vascular, ya sean primarios o secundarios a hipertensión arterial, diabetes y arteriosclerosis. Sin embargo, las últimas investigaciones ponderan la utilización del producto fundamentalmente en trastornos de la microcirculación de la retina, y retinopatía diabética; como así también en la insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores. No debe descartarse su actividad antioxidante ni antiagregante plaquetaria, capacidad compartida por otras especies como *Ginkgo biloba* y *Allium sativum*. Las dosis diarias de productos estandarizados de arándanos (con un 25% de antocianidinas) ronda los 160-320 mg.

USOS ETNOMEDICINALES

El fruto, reconocido por sus propiedades astringentes, tónicas vasculares y antisépticas por la medicina popular europea, es empleado para el tratamiento de la diarrea, disentería, hemorroides y trastornos gastrointestinales. Por su parte, las hojas en infusión (una cucharada de postre por taza) se emplean como antidiabético y en decocción, aplicadas externamente, como desinflamatorio de ojos, lesiones cutáneas y heridas. El jugo de arándanos es empleado popularmente en infecciones del tracto urinario y en la eliminación de cristales cálcicos por orina.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Con las hojas al 0,5-1% (5-10 g/litro).

Decocción: Al 3-5% (30-50 g/litro). Hervir durante unos 10 minutos.

Extracto fluido: A partir de las hojas o los frutos: 2 g/diarios, repartidos en 40 gotas, tres veces al día.

Extracto seco: En relación 5:1 (donde 1 gramo equivale a 5 g de planta seca), prescribiéndose 1 a 3 g diarios.

Tintura madre: Se prepara en una proporción 1:10, prescribiéndose 40 gotas tres veces al día.

USOS ALIMENTARIOS

Las bayas crecen pequeñas y verdes y con la maduración van adquiriendo su color característico. Se comen frescas o se secan, lo que las transforma en un alimento fácilmente trasportable. Se utilizan también en la preparación de tartas, mermeladas y jarabes (sobretudo en Francia y centro de Europa). El sabor es dulce y a la vez intensamente agrio y muy perfumadas. En Estados Unidos es el principal ingrediente del «blueberry pie», como así también de los muffins, cookies y demás postres. En Argentina se emplearon durante mucho tiempo en la elaboración de mermeladas, aunque recién ahora se popularizó su consumo. En forma destilada, se emplea para aromatizar determinados licores.

CURIOSIDADES

Durante la Segunda Guerra Mundial, se pudo observar que aquellos pilotos de la British Royal Air Force que consumían conservas y mermeladas de arándano, obtenían una mejor visión crepuscular durante sus recorridos aéreos nocturnos. De esta manera se iniciaron los estudios que condujeron al hallazgo de principios activos empleados hoy en oftalmología. Continuando con el tema bélico, muchos soldados durante la guerra civil norteamericana subsistían en parte gracias a una bebida hecha con estas bayas y azúcar.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Vaccinium macrocarpon* L. (*Vaccinium oxycoccos* L.) - (*Oxycoccus quadripetalus* L.):** Conocido popularmente como *arándano agrio* o *cranberry*. Esta última denominación hace referencia a la similitud de los estambres florales con las grullas (en inglés *crane*). Entre sus componentes presenta: *antocianidinas*, *flavonoides*, *catequinas*, *triterpenoides*, *ácido beta-hidroxibutírico*, *ácido cítrico*, *ácido málico*, *ácido glucurónico*, *ácido quínico*, *ácido benzoico*, *ácido elágico*, *ácido hipúrico* y *vit. C*. Además es muy rico en fibras. Los niveles en *ácidos cítrico* y *quínico* del jugo de arándanos agrios es tan alto y ácido como el del jugo de limón puro.

Esta alta acidez promovió su uso popular en las infecciones urinarias desde 1840 a partir de investigaciones realizadas en Alemania. Las mismas hallaron que aquellas personas que ingerían abundante cantidad de arándanos agrios presentaban niveles de ácido hipúrico superiores al resto, estableciendo una relación de acidificación de la orina por esta sustancia.

Con el correr de los años se pudo comprobar que el mecanismo de acción no sería exclusivo del cambio de pH urinario que provoca (ya que el mismo sólo es transitorio), sino que estaría relacionado con una inhibición en la adherencia de determinadas bacterias (por medio de fimbrias) sobre las paredes celulares, tal como ocurre con *E. coli*. En ese sentido, las fimbrias son fibras proteínicas de las bacterias que producen adhesiones sobre receptores de un monosacárido u oligosacárido específico en las células uroepiteliales (Sobota A., 1984; Schmidt & Sobota A., 1988; Zafriri D. et al., 1989; Howell A. et al., 1998; Yarnell E., 2002).

En 1994, investigadores de la Universidad Estatal Weber de Utah encontraron que los arándanos agrios poseen unas sustancias similares a la glicoproteína Tamms-Horsfall. Debe recordarse que esta glicoproteína suele encontrarse normalmente en la orina de algunas personas y que posee una actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*. La sustancia inhibitoria sería un compuesto polimérico de tipo proantocianidínico, al cual se suma la actividad antiadherente sobre *E. coli* de la fructosa de los jugos. La actividad

antiadherencia de extractos con *proantocianidinas* purificadas fue detectable a concentraciones de 10-50 µg/ml. Diferentes pruebas *in vitro* determinaron el efecto protector sobre cultivos celulares de vejiga humana frente a *E. coli* (Ofek I. et al., 1996; Howell A. et al., 1998).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, efectuado sobre 153 pacientes, se constató que el zumo de sus frutos, a razón de 300 ml diarios durante un mes, redujo el número de bacterias en orina de manera significativa, tras el análisis de 818 muestras de orina tomadas a lo largo de la evaluación (Avorn J. et al., 1994). Asimismo, fue ensayado con éxito para prevenir las infecciones urinarias recurrentes en pacientes añosos. A tal fin, los especialistas recomiendan entre 4 y 6 onzas de jugo de arándanos agrios diarios (Gibson J., 1991; Reid G., 2002).

Otros estudios efectuados en humanos voluntarios constataron que el consumo de jugo de arándanos agrios disminuye la recurrencia de formación de cálculos en vías urinarias, por medio de disminución del pH de la orina e incremento en la excreción de cristales de ácido úrico y ácido oxálico (Walsh B., 1992; Kessler T. et al., 2002). La mayoría de los jugos o cócteles contienen entre un 10 a un 20% de cranberry, lo cual puede ser suficiente como preventivo de una infección urinaria. Sin embargo, tienen también un alto contenido en azúcares lo cual puede resultar inconveniente en pacientes diabéticos. Es por ello que en el mercado farmacéutico se expenden cápsulas de arándano agrio a tales fines (Barney P., 1996; Miller J. et al., 2002).

Algunos constituyentes del jugo de arándano agrio (moléculas no proteicas de alto peso molecular), han demostrado un efecto antiplaca sobre bacterias gingivales (*Streptococcus mutans*, *Actinomyces spp.*) en el 58% de los casos evaluados (Weiss E. et al., 1998; Weiss E. et al., 2002). El efecto antiadherente también fue constatado *in vitro* sobre *Helicobacter pylori*, tanto a nivel del mucus como de las células epiteliales gástricas (Burger O. et al., 2002). En oncología experimental, extractos de arándanos agrios demostraron un significativo efecto antiproliferativo en cultivos de hepatomas humanos Hep-G, con una EC50 = 14,5 mg/ml. La capacidad antioxidante de sus compuestos fenólicos (muy superior al de otros frutos) jugaría un papel importante en dicha actividad (Sun J. et al., 2002).

En ese sentido, los flavonol-glucósidos obtenidos del extracto metanólico de los frutos, demostró una capacidad antioxidante superior a la vitamina E (Yan X. et al., 2002). Existen varias evidencias sobre el papel preventivo de estos compuestos en la patogénesis de la arteriosclerosis (Reed J., 2002). Al respecto, el extracto acuoso de la especie emparentada *Vaccinium angustifolium* (*lowbush blueberry*) ha demostrado en dos modelos *in vitro* de isquemia cerebral, efectos protectores, lo cual se debería al contenido en polifenoles del extracto (MacKinnon S. et al., 2002). Vale la pena señalar que en los comercios se expenden botellas con jugos de arándanos agrios con alto contenido en azúcar, lo cual es contraproducente para la salud dentaria. En Estados Unidos el arándano agrio está reconocido como suplemento dietario (McCaleb R. et al., 2000).

***Vaccinium vitis idaea* L.:** Conocido como *arándano rojo* o *arándano europeo*, esta especie del norte de Europa presenta hojas muy ricas en compuestos fenólicos entre los que se destacan las hidroquinonas y sus derivados (4-9%) como ser por ejemplo la *arbutina* (su máxima concentración se encuentra a finales de invierno y principios de primavera). En cambio los frutos carecen de dichas sustancias. Otros componentes son los flavonoides (0,9%) entre los que destacan *avicularina*, *isoquercitrina* e *hiperósido*; también ácidos triterpénicos (*ácidos ursólico* y *oleanólico*), *taninos catéquicos* (3-

8%) y *pirogálicos*; *neomirtulina* (glucósido), *ácidos orgánicos* y *sales minerales* (Alonso J., 1998).

La denominación *vitis idaea* significa «vid del monte Ida» (ubicado en la isla de Creta). En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Upsala, Suecia, se demostró que en presencia de hidroquinonas algunos compuestos que normalmente actúan estimulando la enzima ciclooxigenasa, pueden inhibir la formación de prostaglandinas (Duniec Z. et al., 1983). Los extractos derivados de las hojas de *V. vitis idaea* tendrían una significativa acción antiinflamatoria, corroborado a través de los tests de porcentaje de inhibición de prostaglandinas y PAF exocitosis (Tunón H. et al., 1995). La presencia de *arbutina* (presente por ejemplo en

Arctostaphylos uva ursi) corrobora su empleo popular en infecciones urinarias.

***Vaccinium angustifolium* Ait.:** Conocido en Canadá como *lowbush blueberry*. El extracto acuoso del mismo ha demostrado experimentalmente actividad neuroprotectora, al reducir el daño neuronal inducido quirúrgicamente en cerebelo de ratas neonatas. La fracción polifenólica sería la responsable de dicha actividad, evaluada por medio de la medición enzimática de lactato dehidrogenasa y caspasa-3, ambos indicadores de necrosis por mecanismos de estrés oxidativo (MacKinnon S. et al., 2002).

BIBLIOGRAFÍA

- Allegra C.; Pollari G. and Criscuolo A.: *Effect of Myrtocyan in the treatment of venous stasis. Minerva Angiol.* 7: 39 (1982).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Avorn J.; Monane M.; Gurwitz J.; Glynn R.; Chodnovsky I. and Lipsitz L.: Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *J. American Medical Ass.* 271 (10): 751-4 (1994).
- Barney P.: The cranberry cure. *Herbs for Health.* Pp. 45-47. November/December (1996).
- Belleoud L.; Leluan D. and Boyer Y.: Study on the effects of anthocyanin glucosides on the nocturnal vision of air traffic controllers. *Rev. Méd. Aéronaut. Spatial.* 6: 5 (1967).
- Berta V. and Zucchi C. *Fitoterapia* 59 (S-1): 27 (1988).
- Bertuglia S.; Malandrino S. and Colantuoni A.: Effect of *V. myrtillus* anthocyanosides on ischemia reperfusion injury in hamster cheek pouch microcirculation. *Pharmacol. Res.* 31 (3-4): 183-7 (1995).
- Bettini V.; Aragno R.; Bettini M.; Braggion G.; Calore L.; Concolato M.; Favaro P.; Penada G. and Montin S. *Fitoterapia.* Vol. LXII, N° 1 (1991).
- Bettini V.; Aragno R.; Bettini M.; Braggion G. et al.: Facilitating influence of *V. myrtillus* anthocyanosides on the acetylcholine induced relaxation of isolated coronary arteries: role of the endothelium derived relaxing factor. *Fitoterapia.* 64 (1): 45-51. (1993).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs.* ABC Ed. USA. (2000).
- Boniface R.; Miskulin M.; Robert L. y Robert A.: *Flavonoids and Bioflavonoids, 1985.* Farkas L.; Gabor M.; Kállay F. (Eds), Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York-Tokio. Pp. 293-301 (1986).
- Bravetti G.; Fraboni E.; Maccolini E.: Preventive medical treatment of senile cataract with vitamin E and *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides: clinical evaluation. *Annali di Ottalmologia e Clinica Oculista.* 115: 109-16 (1989).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* 2ª. Ed. Eclectic Medical Publications. Oregon, USA (1998).
- Burger O, Weiss E, Sharon N, Tabak M, Neeman I, Ofek I.: Inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus by a high-molecular-weight constituent of cranberry juice. *Crit Rev Food Sci Nutr* 42 (3 Suppl):279-84 (2002).
- Carmignani G.: Lotta Contro la Tuberculosis e Malattie. *Polm. Soc.* 53: 732 (1983).
- Cignarella A.; Bertozzi D.; Pinna C. and Puglisi L.: Hipolipidemic effects of *V. myrtillus*. *Planta Méd.* 58 (Suppl. 1): A 581 (1992).
- Cignarella A.; Nastasi M.; Cavalli E. and Puglisi L.: Novel lipid-lowering properties of *V. myrtillus* leaves, a traditional antidiabetic treatment, in several models of rat dyslipidemia: a comparison with ciprofibrate. *Thromb. Res.* 84 (5): 311-22 (1996).
- Cluzel C.; Bastide P.; Wegman R. and Tronche P.: Activités phosphoglucomatasique et glucose-6-phosphatasique de la rétine et anthocyanosides extraits de *Vaccinium myrtillus*. *Biochem Pharmacol.* 19: 2295 (1970).
- Cohen Boulakia F.; Valensi P.; Bouahdour H.; Lestrade R.; Dufour Lamar-tinie J.; Hort Legrand C. and Behar A.: In vivo sequential study of skeletal muscle capillary permeability in diabetic rats: effect of anthocyanosides. *Metabolism.* 49 (7): 880-5 (2000).
- Colantuoni A.; Bertuglias S. et al.: Effect of *V. myrtillus* anthocyanosides on arterial vasomotion. *Arzn.Forschung Drug Res.* 41: 905-9. (1991).
- Contestabile M.; Apolloni R.; Supressa F.; D'Alba E. and Pecorelli B.: *Boll. Ocul.* 70: 1157 (1991).
- Cristoni A. and Magistretti M. *Il Farmaco Ed. Pr.* 42: 29. (1987).
- Curri B.; Lietti A. and Bombardelli A.: *Giorn. Min. Derm.* 111: 509. (1976).
- Detre Z.; Jellinek H.; Miskulin M. et Robert M.: Effect of oral Myrtocyan (N.R) on the capillary permeability of rabbit skin induced by cloroform. *Clinical Physiology Biochemistry.* 4: 143 (1986).
- Duniec Z.; Robak J. and Gryglewski R.: Antioxidant properties of some chemicals vs. and their influence on cyclooxygenase and lipoxidase activities. *Biochemical Pharmacol.* 32: 2283-86 (1983).
- Enandri M.: Relazione dell' Esperto sulla Documentazione Farmacologica e Tossicologica Relativa alla Specialità Tegens (N.R.). *Inverni della Beffa S.p.A.* Data on file. (1987).
- Ferretti C.; Blengio M.; Malandrino S. and Pifferi G.: Inhibition of bovine retina cAMP - PDE and c GMP - PDE activity by anthocyanosides from *V. myrtillus* fruits and their aglycons. XIº International Conference of the Groupe Polyphenols, Lisboa, July 13-16, 1992. *Polyphenols Actualities.* 8: 60 (1992).
- Fokina G.; Roikhel V.; Frolova M.; Frolova T. and Pogodina V.: The antiviral action of medicinal plant extracts in experimental tick-borne encephalitis virus. *Vopr. Virusol.* 38 (4): 170-3 (1993).
- Gandolfo E.: *Bolletín Oculare.* 69: 57 (1990).
- Gentile A.: Relazione clinica nell' impiego preventivo a scopo antihemorragico degli antocianidi del mirtillo (Tegens - Inverna della Beffa N.R) in chirurgia otorinolaringoiatrica. Data on file. (1987).
- Gibson J.: Efficacy of *Vaccinium macrocarpon* juice in urinary infections. *J. Natur.Med.* 2 (1): 45-7 (1991).
- Grisondi G.: *Minerva Ginecology.* 32: 1-6 (1980).
- Halliwell B.; Aeschbach R.; Loriger J. and Aruoma O.: The Characterization of Antioxidants. *Food Chemical Toxicology.* 33 (7): 601-617 (1995).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia.* 60 (3): 218 (1989).
- Howell A.; Vorsa N.; Marderosian A. et al.: Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidine extracts from cranberries. *New England J. Med.* 339 (15): 1085-86 (1998).
- Jayle G.; Aubry M.; Gavini H.; Braccini G. and de la Baume C.: The action of anthocyanin glucosides on the scotopic and mesopic vision of the normal subject. *Annals Ocular.* 198: 556 (1965).
- Jonadet M.; Meunier T.; Bastide J. and Bastide P.: *J. Pharmacolog. Belgr.* 38: 41 (1983).
- Kadar A.; Robert L.; Miskulin M.; Tixier J.; Brechemier D. and Robert A.: *Arterial Wall.* 5: 187 (1979).
- Katsube N, Iwashita K, Tshuida T, Yamaki K, Kobori M. Induction of Apoptosis in Cancer Cells by Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) and the Anthocyanins. *J Agric Food Chem* 51(1): 68-75 (2003).
- Kessler T, Jansen B, Hesse A.: Effect of blackcurrant, cranberry and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. *Eur J. Clin Nutr* 56 (10):1020-3 (2002)
- Laplaud P.; Lelubre A. and Chapman M.: Antioxidant action of *V. myrtillus* extract on human low density lipoprotein *in vitro*: initial observations. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 11 (1): 35-40 (1997).
- MacKinnon S.; Clark K.; Gottschall Pass K.; Kalt W. and Sweeney M.: Fractions of lowbush blueberry (*Vaccinium angustifolium*) polyphenols provide protection to cultured neurons against simulated stroke *in vitro*. 50 th. Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-148. Barcelona, España. Sept. 8-12. (2002).
- Massenzo D.; Gentile A. and Mosciaro O.: *Riv. Orl. Aud. Fonoaudiol.* 12: 65 (1992).
- McCaleb R.; Leigh E. and Morien K.: *The Encyclopedia of Popular Herbs.* Prima Health Ed. USA. (2000).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* AHPA. CRC Press. USA. (1997).
- Mian E.; Curri B.; Lietti A. and Bombardelli E. *Minerva Medicine.* 68: 3565. (1977).
- Miller J, Krieger J.: Urinary tract infections cranberry juice, underwear, and probiotics in the 21st century. *Urol Clin North Am* 29 (3):695-9 (2002).
- Morazzoni P. and Magistretti M.J.: *In vitro* effect of Myrtocyan® on human platelet microviscosity after stimulation with sodium arachidonate. *Fitoterapia.* 61: 13 (1990).
- Morazzoni P.; Livio S.; Scilingo A. and Malandrino S.: *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides pharmacokinetics in rats. *Arzneimittelforsch.* 41 (2): 128-31 (1991).
- Morazzoni P. and Bombardelli E.: *Vaccinium myrtillus* L. *Fitoterapia.* 67 (1): 3-29 (1996).
- Offek I.; Goldhar J.; Sharon N.: Anti-*Escherichia coli* adhesion activity of cranberry and blueberry juice. *Advances Experim. Med. Biol.* N° 408 (1996).
- Orsucci P.; Rossi M.; Sabatini G.; Menci S. and Berni M.: *Clin. Oculare.* 4: 377 (1983).
- Peris J.; Stübing G. and Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada.* Colegio de Farmacéuticos de Valencia. (1995).
- Perossini M.; Guidi G.; Chiellini S. and Siravo D.: Diabetic and hypertensive retinopathy therapy with *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides (Tegens®): double blind placebo controlled clinical trial. *Annals Ottal. Clin. Ocul.* 4: 377 (1983).
- Petlevski R.; Hadzija M.; Slijepcevic M. and Juretic D.: Effect of anti-diabetics herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 181-4 (2001).
- Piovella C.; Ricetti M.; Almasio P.; Feoli F.; Pesenti Campagnoni M.; Castagnola C. *Minerva Angiology.* 6: 135 (1981).
- Reed J.: Cranberry flavonoids, atherosclerosis and cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 42 (3 Suppl): 301-16 (2002).
- Reid G.: The role of cranberry and probiotics in intestinal and urogenital tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 42 (3 Suppl):293-300 (2002).
- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación.* Natura Medicatrix. España. 37: 80-84 (1995).
- Robert A.; Godeau G.; Moati F. and Miskulin M. *J. Medic.* 8: 321 (1977).
- Salvayre R.; Braquet P.; Perruchot T. and Douste-Blazy L.: *Flavonoids and Bioflavonoids.* Wagner H. (Eds), Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York. Pp. 437-442 (1982).
- Schmidt D. and Sobota A.: An examination of the antiadherence activity of cranberry juice on urinary and non urinary bacterial isolates. *Microbios* 55: 173 (1988).
- Sobota A.: Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infection. *J. Urology.* 131: 1013 (1984).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria.* Edit. Omega S.A., Barcelona. (1981).
- Sun J, Chu Y, Wu X, Liu R.: Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J Agric Food Chem* 50 (25):7449-54 (2002).
- Sweeney M., Kalt W., MacKinnon S., Ashby J., Gottschall-Pass K.: Feeding rats

diets enriched in lowbush blueberries for six weeks decreases ischemia-induced brain damage. *Nutr Neurosci* 5(6):427-31 (2002).

- Tunón H.; Olavsdotter C. and Bohlin L.: Evaluation of antiinflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF induced exocytosis. *J.Ethnopharmacology*. 48: 61-76 (1995).

- Virno M.; Motolese E.; Garofalo G. and Pecori Giraldi J.: Effect of bilberry anthocyanosides on retinal sensitivity of myopic patients assessed by computeri-

zed perimetry. *Bolletín Oculare*. 65 (7-8): 789-95 (1986).

- Walsh B.: Urostomy and urinary pH. *J.Enterostomal Nursing*. 19: 110 (1992).

- Weiss E.; Lev-Dor R.; Kashm Y. et al.: Inhibiting interspecies coaggregation of plaque bacteria with a cranberry juice constituent. *J. American Dental Assoc.* 129: 1719-23 (1998).

- Weiss E., Lev-Dor R., Sharon N., Ofek I.: Inhibitory effect of a high-molecular-weight constituent of cranberry on adhesion of oral bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr* 42(3 Suppl):285-92 (2002).

- Wichtl M.: *Standardzulassungen für Fertigarzneimittel*. Text and Kommentar. Stuttgart Deutscher Apotheker Verlag. (1996).

- Wu X, Cao G, Prior R.: Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry. *J Nutr* 132 (7):1865-71 (2002).

- Yan X., Murphy B., Hammond G., Vinson J., Neto C.: Antioxidant activities and antitumor screening of extracts from cranberry fruit (*Vaccinium macrocarpon*). *J*

Agric Food Chem 50(21):5844-9 (2002).

- Yarnell E.: Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urol* 20 (5):285-93 (2002).

- Zafriri D. et al.: Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type I and type P fimbriated *E. Coli* to eucaryotic cells. *Antimicrobial Agents Chemistry*. 33: 92 (1989).

- Zavarise G.: The effect of extended treatment with anthocyanosides on light sensitivity. *Annali Oftalmolog. Clin. Oculary*. 94: 209 (1968).

ARGENTINA



NOMBRE CIENTÍFICO

Potentilla anserina L.

NOMBRES POPULARES

Español: argentina, plateada, buen varón, anserina, hierba de la plata, 5 en rama.

Portugués: argentina, potentilla.

Inglés: silverweed, argentine, cinquefoil.

Otros: ansérine, argentine (Francés), Gänsefingerkraut, Silberkraut (Alemán), potentilla (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Rosáceas, caracterizada por presentar una altura cercana a los 40 cm; tallo trepador; rizoma corto y grueso de donde se desprenden unos estolones reptantes de hasta 80 cm de largo; hojas compuestas, pinnadas, de 3-8 cm de longitud, color blanco-plateado, sedosas por el envés; 14-24 folíolos de 1-6 cm de longitud alternando grandes y pequeños, ovalados y profundamente dentados; flores amarillas con 5 pétalos, de hasta 2 cm de diámetro, solitarias, dispuestas en largos pedúnculos que surgen de la roseta basal, y que hacen su aparición desde mediados hasta finales de verano o principios de otoño. El fruto es un aquenio glabro y aovado con surcos en una de sus caras.

HÁBITAT

El género cuenta con más de 300 especies, distribuidas en las zonas templadas septentrionales del planeta. La *Potentilla anserina* es originaria de Europa, habiendo sido introducida en otras regiones como Asia occidental, América del Norte, Nueva Zelanda y Chile. Crece sobre suelos arcillosos, húmedos, ricos en nitrógeno, en terraplenes, bordes de caminos, pastizales, hasta los 1500 metros de altitud. La droga se importa de Polonia y Yugoslavia.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las partes aéreas. Ocasionalmente se emplea el rizoma.

HISTORIA

La denominación *argentina* hace referencia al color plateado de las hojas en el envés (argent = plata); en tanto *Potentilla* deriva del latín *potens*= «potente», debido a una supuesta energética acción medicinal; mientras que *anserina* proviene del latín *anserinus* = «relativo a los gansos», en la creencia que estas aves gustan de alimentarse de sus hojas. Antiguamente Dioscórides le confirió el nombre de *Myriophyllon*, recomendando la cocción de sus hojas en agua y sal para tratar hemorragias. En el siglo XVIII se le atribuyeron propiedades tales como blanqueadoras de la piel, antiinflamatoria ocular y capaz de destruir cálculos renales o vesiculares.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Taninos (2-10%): Compuestos principalmente por elagitaninos.

Flavonoides: quercetina, quercitrina, miricetina.

Otros: colina, histidina, resinas, tormentosido, fitosteroles, ácido 2-pirona-4,6-dicarboxílico, almidón, antocianidinas e hidroxycumarinas (umbeliferona y escopoletina).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A pesar de ser una especie muy empleada en medicina popular europea, hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos con esta planta. Se destacan sus propiedades espasmolíticas y astringentes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

ÁREA DIGESTIVA

Debido a la presencia de taninos, las partes aéreas de la planta se emplean como coadyuvante en el abordaje de diarreas. Se ha señalado actividad espasmolítica en sus partes aéreas lo cual sería útil en casos de cólicos intestinales. No obstante ello, los resultados en animales aún no han dado evidencias concluyentes como droga espasmolítica, desconociéndose además los principios activos responsables (Smetana W. & Fischer, 1963; Harnischfeger G. & Stolze H., 1983). Sin embargo, la Farmacopea Alemana recomienda su uso en cuadros cólicos intestinales, siguiendo las directrices enmarcadas en su uso tradicional (Braun R., 1996).

Otros

El aumento del tono muscular de útero aislado de ratas demostrado por esta especie sería índice de su aplicación en casos de dismenorreas, sumado a un eventual efecto espasmolítico (Schulz V. et al., 2001). La acción astringente de los taninos por vía externa contribuye a la resolución de heridas, inflamaciones orofaríngeas (amigdalitis, laringitis, glositis). Dichos taninos han demostrado *in vitro* efectos antimutagénicos (Schimmer O. et al., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Debido a su riqueza en taninos puede agravar cuadros de gastralgia preexistentes. En útero aislado de animales ex-

tractos de *Potentilla anserina* producen aumento del tono y contracción del músculo uterino (Blumenthal M., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Úlceras gástricas o duodenales, embarazo.

STATUS LEGAL

La Argentina se encuentra dentro de las hierbas aprobadas para uso humano medicinal (hierba entera) por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, siendo recomendada en casos de dismenorreas leves, como coadyuvante de diarreas y en inflamaciones orofaríngeas (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Se emplea popularmente en forma de infusiones o tinturas orales en casos de diarrea, dismenorrea, dispepsia, hemorragias, y por vía externa en hemorroides, anginas, llagas o

úlceras orofaríngeas (gargarismos), leucorrea (duchas vaginales) y heridas (emplastos).

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 30 g/l, infundiendo 10 minutos. Se administran 3 tazas diarias después de las comidas.

Extracto Fluido: Relación 1:1, a razón de 15-30 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, en base a 30-50 gotas, 2-3 veces al día.

Vía externa: Se prepara a partir de la infusión con 50 g/l. Para aplicar como ducha vaginal se prefiere la decocción en base a 60-80 g/l. Se hierve 15 minutos y se deja en reposo otros 15 minutos.

USOS CULINARIOS

Las raíces pueden ser asadas, hervidas o comidas crudas.

BIBLIOGRAFÍA

- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. 3ª Ed. Masson S. A. (1998).
- Blumenthal M. (Ed): The Complete German Commission E Monographs. ABC Edic. USA. (1998).
- Braun R. (Ed): Standardzulassungen. Text und Kommentar. Deutscher Apotheker Verlag y Govi-Verlag. Stuttgart, Frankfurt. (1996).
- Cañigueral S.; Vila R. and Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEMF SRL. España. (1998).
- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C. (Ed): PDR for Herbal Medicines. 1ª Ed. Medical Economics Company. (1998).
- Harnischfeger G. and Stolze H.: Bewährte Pflanzendrogen in Wissenschaft und Medizin. Notamed. Verl., Mellungen (1983).
- Kombal R.; Glasl H.: Flavan-3-ols and flavonoids from *Potentilla anserina*. Planta Med. 61 (5): 484-5 (1995).
- Schimmer O.; Lindembaum M.: Tannins with antimutagenic properties in the herb of *Alchemilla* species and *Potentilla anserina*. Planta Med. 61 (2): 141-5 (1995).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: Rational Phytotherapy. Springer. Germany. (2001).
- Smetana W. and Fischer R.: Pharm. Zentralh. 102: 624 (1963).
- Stuart M.: Enciclopedia de Hierbas y Herboristería. Edit. Omega S. A. España. (1981).
- Swieczewska E. and Chojnacki T.: The occurrence of unique, long-chain polyprenols in the leaves of *Potentilla* species. Acta Bioch. Polon. 36 (2): 143-58 (1989).
- Wilkes S. and Glasl H.: Isolation, characterization and systemic significance of 2-pyrone-4,6-dicarboxylic acid in Rosaceae. Phytochemistry. 58 (3): 441-9 (2001).

ÁRNICA



NOMBRE CIENTÍFICO

Arnica montana L.

NOMBRES POPULARES

Español: árnica, tabaco de montaña, betónica de la montaña.

Portugués: arnica, quina-dos-pobres, tabaco-dos-vosgos, erva-dos-pregadores.

Inglés: arnica, mountain arnica, mountain tobacco, leopard's bone.

Otros: arnique (Francés), arnica (Italiano), Arnika o Wohlverleih (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática perenne, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura entre 20 y 60 cm; tallo erguido, tomen-

toso, con pocas ramas y en cuya base se ubica una roseta de hojas lanceoladas, extendidas sobre el suelo. Las flores son de color amarillo (a veces anaranjadas), liguladas las periféricas y fluoscosas las demás, ubicadas en un capítulo terminal, haciendo su aparición hacia mediados del verano y principios del otoño. El fruto es un aquenio color pardo.

HÁBITAT

El árnica es oriunda de Europa Central y Meridional, Asia Central y América del Norte, encontrándose en zonas soleadas montañosas (Alpes especialmente), praderas y turberas, preferentemente sobre suelos ácidos, arenosos y ricos en humus. Actualmente se encuentra como especie protegida en España, Italia y Suiza. Se recolecta de manera silvestre desde Europa hasta Rusia Meridional. Los principales países productores son: Yugoslavia, España, Italia y Suiza. En la ex-URSS y ex Alemania Oriental se cultiva *Arnica chamissonis*.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por los capítulos florales desecados, enteros o más frecuentemente deshechos. También por flores liguladas y tubulares separadas del involucreo y del receptáculo. Ocasionalmente se emplea el rizoma, pero más que nada por indicación de la medicina popular. La recolección del rizoma no es recomendable ya que facilita la extinción de la especie. La Farmacopea Europea indica que las flores secas de *Arnica montana* deberán contener al menos un 0.7 % de lactonas sesquiterpénicas.

HISTORIA

Debido a que esta especie no tuvo su hábitat en los países Mediterráneos, fue desconocida por los griegos. Las propiedades medicinales de la árnica ya fueron conocidas por las primitivas tribus germánicas, aunque recién en el siglo XII por intermedio de Santa Goettingen fue preconizado su empleo de manera popular. Su nombre proviene de una

palabra griega que significa “estornudar”, quizás debido a su semejanza con la betónica, planta esta muy utilizada popularmente como estornutatoria. Otros consideran que proviene de *arnakis*, “piel de cordero”, a causa de la textura suave de sus hojas. Junto a la caléndula, se empleaba en la elaboración de pomadas para cicatrizar las heridas de los gladiadores en los circos romanos.

La árnica fue descrita inicialmente por Matthioli y fue muy empleada a nivel popular por la medicina alemana del siglo XVI. Nicolás Culpeper en 1653 la recomendaba para tratar todas las heridas de piel. Goethe (1749-1832) tomaba té de árnica para tratar su angina de pecho. En Francia se acostumbraba fumarla en pipas o aspirarla como rapé. En Alemania, su uso para dolencias cardíacas aún sigue siendo extenso, pero en Gran Bretaña y Estados Unidos sólo se autoriza su empleo por vía externa.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,1 - 0,4%): Rico en terpenos, timol, ésteres del timol, florol, pentaino-monoeno, compuestos poliacetilénicos y alcanforados. Abunda en las flores y el rizoma.

Alcoholes terpénicos: helenalina, dihidrohelenalina, chamisonolida y derivados (lactonas sesquiterpénicas), arnidiol, faradiol (triterpenos pentacíclicos). Por lo general, forman parte del aceite esencial. En el caso de *Arnica chamissonis* la proporción de lactonas es algo mayor (0,6-1,7%) contra 0,2-0,8% de *Arnica montana*, hallándose además arnifolina, chamisonólido y sus ésteres.

Ácidos Fenólicos: ácido cafeico, ácido clorogénico y sus ésteres (cinarina).

Carotenoides: α y β -carotenos, zeaxantinas, derivados epóxidos (xantofilepósido), etc.

Flavonoides (0,2-0,6%): heterósidos de la hispidulina, pautetina, kaempferol, quercetina, astragalina, isoquercitrina, quercetol-3-glucogalacturónido, jaseocidina, espinacetina, etc.

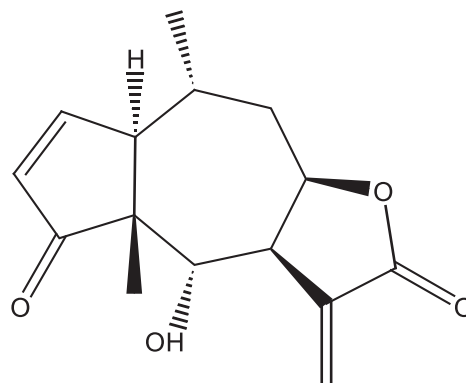
Otros: taninos, arnicina (de estructura compleja, sabor amargo y cristizable), cumarinas (umbeliferona, escopolina), polisacáridos de alto P.M., fitosterina (arnisterina), colina (0,1%), betaína, sales de manganeso, goma (raíz), inulina (raíz), trazas de alcaloides pirrolizidínicos (tusilagina e isotusilagina).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

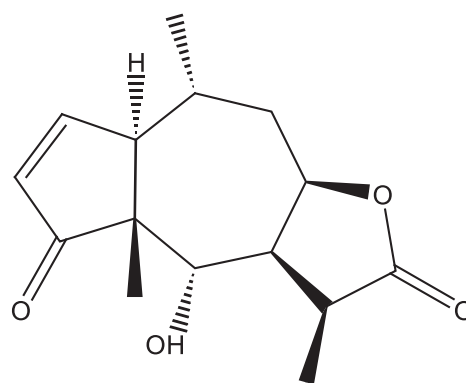
Se han realizado numerosos trabajos con esta especie tanto *in vitro*, en animales y en humanos. De estos últimos existen varios reportes con ensayos de extractos homeopáticos. La actividad terapéutica más aceptada es la antiinflamatoria, aunque últimamente existen indicios de actividad en el área inmunológica. Para una mejor comprensión del tema se han dividido las acciones farmacológicas por actividad reportada.

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

Extractos de árnica son muy empleados localmente como antiinflamatorios, siendo atribuida su actividad farmacológica principalmente al aceite esencial. Al respecto, la *helenalina* y la *dihidrohelenalina* han demostrado en animales de laboratorio, propiedades antiinflamatorias a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por bloqueo de la enzima prostaglandín-sintetasa. Dicha propiedad antiinflamatoria estaría reforzada por la presencia de carotenoides, flavonoides y sales de manganeso. A su vez la lactona sesquiterpénica *helenalina*, demostró inhibir la activación del factor de transcripción FN-kappa-B involucrado en la génesis del proceso inflamatorio (Lyss G. et al., 1997; Klaas C. et al., 2002). Por su parte, los ésteres del ácido cafeico y ácido clorogénico, muy abundantes en la familia Compositae, han demostrado inhibir la vía clásica del complemento (Ríos Cañavate J., 1995).



Helenalina



Dihidrohelenalina

En un ensayo no controlado efectuado sobre 368 pacientes con procesos inflamatorios post-traumáticos, se aplicó extracto de árnica en forma de pomada, a través de frotación local 2-4 veces al día. Del total, el 52% (190 pacientes) manifestaron haber obtenido excelentes resultados; el 41% (150 pacientes) evidenciaron una respuesta buena; 2% regular y el 0,5% efecto nulo (Piñeros Corpas J. et al., 1988). Recientemente se ha podido constatar a través de un estudio doble ciego controlado con placebo que tanto la administración de *Arnica montana* en forma de pomada como así también en tabletas o glóbulos homeopáticos, reduce significativamente el dolor post-quirúrgico de pacientes operados de túnel carpiano tras 2 semanas de tratamiento (Jeffrey S. et al., 2002).

La administración de un preparado homeopático de *Arnica montana* (C30) durante un ensayo doble ciego controlado con placebo sobre 73 pacientes histerectomizadas, no evidenció mejorías estadísticamente significativas para el control del dolor e infecciones (Hart O. et al., 1997). En un estudio doble ciego versus placebo, realizado sobre 519 maratonistas, la administración de glóbulos de un preparado homeopático de *Arnica montana* (30 x) por vía oral no produjo mejorías significativas en la reducción del dolor muscular respecto al placebo (Vickers A. et al., 1998). Un estudio similar realizado durante la Maratón de Oslo (Noruega) también había arrojado resultados negativos (Tveiten D. et al., 1990). De igual modo un estudio efectuado sobre 19 pacientes con telangiectasias faciales post-laser a quienes se les aplicó un gel con árnica durante 2 semanas (Alonso D. et al., 2002).

En cambio un producto homeopático (Traumeel-S ®) compuesto por *Arnica montana* (como hierba principal) y otras plantas y minerales asociados, fue ensayado con éxito en modelos inflamatorios en ratas, comprobándose como mecanismo de acción principal un descenso en los niveles plasmáticos de interleukina-6 (Lussignoli S. et al., 1999). En

un estudio clínico abierto, multicéntrico, la aplicación de un gel de árnica en 79 pacientes con osteoartrosis de rodilla, 2 veces al día durante 3-6 semanas de tratamiento, demostró disminuir significativamente el dolor articular en la gran mayoría de los pacientes tratados, siendo en el 87% de los casos perfectamente tolerado (Knuesel O. et al., 2002).

Un reciente estudio realizado en Israel sobre 15 pacientes con dolores traumáticos atendidos en una sala de emergencias de un centro médico, demostró que la administración de una monodosis de *Arnica montana* 200 CH ingerida a las 24 hs del proceso traumático, generó un 67% de mejorías en el plano del dolor. Estas cifras coinciden bastante con las obtenidas con fármacos sintéticos, de acuerdo a las estadísticas llevadas en dicho centro de emergencias (Oberbaum M. et al., 2003).

Resolución de Hematomas

La reabsorción de restos biológicos post-traumáticos ejercida por preparados homeopáticos de árnica han sido señalados en varios textos de Homeopatía desde su fundador S. Hahnemann, pasando por Kent y otros distinguidos homeópatas. Sin embargo, la realización de estudios en humanos no demostró alteraciones en los test de coagulación durante el período inmediato a su administración (Baillargeon L. et al., 1993; Ernst E. & Pittler M., 1998). Estudios recientes doble ciego versus placebo no han encontrado evidencias de reabsorción de hematomas post-quirúrgicos, como lo demuestra un ensayo efectuado sobre 130 pacientes saftomizadas a las cuales se les suministró glóbulos de *Arnica montana* CH5 sublingual durante 6 días (Ramelet A. et al., 2000). Tampoco se observaron resultados satisfactorios en hematomas producidos luego de aplicaciones de rayos láser (Alonso D. et al., 2002). No obstante la práctica homeopática continúa sosteniendo al árnica como uno de los mejores productos para la resolución de hematomas postraumáticos.

Área Dermatológica

La *arnicina* (mezcla de sustancias esterínicas y triterpénicas) sería responsable del mayor efecto rubefaciente e irritativo de piel cuando se administra localmente y en segunda instancia la *belenalina* y *dihidrobelenina* (San Martín Casamada R., 1968; Kuklinski C., 2000). Las lactonas sesquiterpénicas han evidenciado un buen efecto antieczematoso, al inhibir la fosforilación oxidativa de los polimorfonucleares y su emigración, al tiempo que impiden la ruptura de las membranas lisosomales (Hausen B., 1980). A su vez, tendrían efecto antihistamínico, antibacteriano y antineurálgico. A ello hay que agregar la actividad astringente de los taninos, aumentando la resistencia de las mucosas (Peris J. et al., 1995).

Actividad Inmunológica y Antitumoral

La presencia de polisacáridos heteroglicanos de alto peso molecular (25.000-50.000) conteniendo ácidos urónicos, le confieren a *Arnica montana* propiedades inmunoestimulantes, al promover la actividad fagocitaria testada con animales *in vivo* (Test del Clearance de Carbón) e *in vitro* (Test de Granulocitos). Esta actividad también fue puesta en evidencia cuando fue ensayado un extracto comercial que además de *Arnica montana* contaba con las hierbas *Echinacea angustifolia*, *Eupatorium perfoliatum* y *Baptisia tinctoria* (Wagner H. et al., 1985; Wagner H. & Jurcic K., 1991). Dichos polisacáridos evidenciaron un fuerte efecto anticomplemento y una estimulación macrofágica



para la eliminación del factor de necrosis tumoral alfa (Puhlmann J. et al., 1991).

En modelos experimentales de cáncer de colon y carcinoma de pulmón a pequeñas células, utilizando microcultivos de tetrazolium (MTT), se evaluó la capacidad citotóxica de 21 flavonoides y 5 lactonas sesquiterpénicas de *Arnica montana* (tomando como referencia la droga oncológica cisplatino). Luego de varias incubaciones, la mayor parte de los flavonoides demostraron baja a moderada citotoxicidad, a excepción de la *jaseocidina*. De las lactonas sesquiterpénicas ensayadas, la *belenalina* mostró la mayor citotoxicidad. Esta sustancia, además, ha demostrado propiedades antioxidantes al combatir los radicales sulfhidrido de determinadas enzimas (Woerdenbag H. et al., 1995).

Actividad Cardiovascular

Los flavonoides *astragalósido*, *isoquercitrósido* y *quercetol-3-gluco-galacturónido* han evidenciado, en modelos animales, efectos cardiotónicos. De igual modo la *belenalina* ha demostrado un efecto inotrópico positivo sobre aurícula aislada de cobayo y en el músculo papilar aislado de gato, de manera concentración-dependiente, unida a una acción simpaticomimética indirecta (Takeya K. et al., 1983; Itoigawa M. et al., 1987). A concentraciones elevadas o por uso durante períodos prolongados, se ha observado una disminución del tiempo de contracción y de la velocidad de relajación del músculo cardíaco. Asimismo, la *belenalina* provoca alteraciones en la permeabilidad de las membranas al calcio, a lo cual se deberían en parte sus efectos tóxicos. (Konder A. et al., 1984).

Actividad Antimicrobiana

En los primeros ensayos en animales de laboratorio efectuados con *Arnica montana*, se demostró incrementos de la respuesta inmune frente a *Listeria monocytogenes* y *Salmonella typhimurium* (Buschmann H., 1974). Si bien los ácidos cafeico y clorogénico (componentes de *Arnica montana*) han demostrado en diferentes ensayos acción antibacteriana y antimicótica (reforzada por las lactonas sesquiterpénicas y el pentaino-monoeno), sin embargo cuando se ensaya un extracto alcohólico de *Arnica montana* (comparado con propóleo) la actividad antimicrobiana *in vitro* resulta muy pobre, con sólo un discreto efecto inhibitorio sobre *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sobrinus*, y efectos nulos sobre *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis* y *Prevotella denticola* (Koo H. et al., 2000).

En cambio, la *belenalina* y otras 5 lactonas sesquiterpénicas relacionadas (*mexicanina 1*, *acetato de HO-belenalina*, *chamisonólido*, *ivalina* e *isoalantolactona*) demostraron efectos inhibitorios *in vitro* frente a *Trypanosoma brucei* y *Trypanosoma cruzi*.

De todos los compuestos, la *belenalina* resultó ser la más efectiva, con una IC50 de 0,051 y 0,695 microM, respectivamente (Schmidt T. et al., 2002). De igual modo el extracto metanólico elaborado con las flores de árnica demostró efectos inhibitorios *in vitro* frente a bacterias aeróbicas y anaeróbicas presentes en periodontopatías, con una MIC < ó = 2048 mg/l (Iauk L. et al., 2003).

Otros

A principios del siglo XX el árnica era un remedio muy prescripto por neurólogos en casos de coma apoplético o en casos de parálisis consecutivas a lesiones cerebrales (Arnaud F., 1934). El conjunto de

flavonoides y alcoholes sesquiterpénicos generan un efecto hipotensor inicial (por probable actividad diurética de la *inulina*) para luego transformarse en hipertensor (Stuart M., 1980). Los *ácidos cafeico* y *clorogénico* presentan un efecto colerético reforzado por el aceite esencial y los flavonoides. En cuanto a las lactonas sesquiterpénicas *belenalina* y *dibidrobelenalina*, ambas demostraron *in vitro* inhibir la agregación plaquetaria inducida por colágeno, como así también la formación de tromboxano y la secreción de 5-hidroxi-triptamina de manera dosis dependiente. En el mecanismo de acción estarían involucradas una interacción con grupos sulfhidrilos plaquetarios asociado con una probable reducción de la actividad de la enzima fosfolipasa A2. (Schroder H. et al., 1990).

La tintura de árnica administrada por vía oral durante 14 días consecutivos ha demostrado en ratas bloquear el efecto hidrolítico de enzimas hepáticas activadas tras intoxicación por tetracloruro de carbono. Dicha tintura ha logrado demostrar un efecto protector sobre el sistema glutatión y un efecto antirradicalar sobre la peroxidación lipídica en células hepáticas (Iaremi I. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

A pesar que en muchos comercios se expenden tinturas o infusiones de árnica para ser tomadas por vía oral, debido al alto potencial tóxico de su empleo por vía interna, se desaconseja la toma de este tipo de preparados galénicos. La toxicidad se observa a través de la aparición de náuseas, vómitos, dolores abdominales, vértigo, disminución de la conductividad y de los reflejos espinales e incluso, alucinaciones. La dosis letal para una ingesta de árnica en humanos se ha calculado en alrededor de 60 g. Ante un cuadro de intoxicación por árnica se procederá a provocar el vómito y lavado gástrico (Alonso J., 1998; Anónimo, 2001).

Los estudios de toxicidad aguda en conejos, ratones y ratas por vía interna resultaron negativos. Tampoco produjo irritación ocular, carcinogenicidad o efectos teratogénicos. En cambio resultó mutagenético en el test de Ames (Anónimo, 2001). En uso externo puede resultar vesicante, sobretudo en pieles muy sensibles, donde la *belenina* y sus derivados (presentes también en *Helianthus annuus*) pueden provocar cuadros alérgicos de tipo IV como ser dermatitis por contacto (Machet L. et al., 1993; Spettoli E. et al., 1998; Reider N. et al., 2001; Paulsen E., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No administrar formas orales durante el embarazo (sus lactonas han demostrado en animales efectos uterotónicos) y lactancia (McGuffin M. et al., 1997). En uso tópico no habría contraindicaciones para su empleo durante el embarazo y lactancia. Productos tópicos de árnica no deben aplicarse sobre heridas abiertas ni en focos de dermatitis. No aplicar a personas con hipersensibilidad comprobada a esta especie. La presencia de *alcaloides pirrolizidínicos* (aunque en ínfima cantidad en la droga vegetal) limita su empleo interno en presencia de hepatopatías (Arteche García A. et al., 1998).

STATUS LEGAL

En Estados Unidos *Arnica montana* está autorizada únicamente como agente saborizante en bebidas alcohólicas, siendo considerada droga no segura para uso humano. En Canadá, Reino Unido y México no está aceptada como ingrediente para el consumo humano de productos o suplementos dietarios por vía oral (Michols D., 1995; García González M., 2000). *Arnica montana* figura en las siguientes Farmacopeas: Brasilera (3ª Ed), Británica (BHP 1983), Martindale (30th. Ed.), Austria, España (2a. Ed), Francia, Rumania, Suiza y Alemania (DAB 1996), la cual autoriza el

empleo de *Arnica chamissonis* en lugar de *Arnica montana* al ser especie protegida en Alemania.

La Comisión "E" de Monografías de Alemania recomienda su uso únicamente por vía externa, en casos de hematomas, contusiones, reumatismos, picaduras de insectos, flebitis superficial, etc (Blumenthal M., 1998). El Consejo Europeo enlista a *Arnica montana* en categoría N2, lo cual indica que puede ser incorporada como saborizante alimentario en pequeñas cantidades con limitación de ciertos principios activos en el producto final (Newall C. et al., 1996). En Bolivia figura dentro del listado de recursos naturales aceptados para su empleo en medicina humana (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración de tisanas o tinturas de árnica puede interactuar con drogas digitálicas debido a su efecto inotrópico positivo.

ADULTERANTES

Al ser especie protegida es muy común la adulteración de esta especie. La más frecuente se suele dar con los capítulos florales de *Heterotheca inuloides* (Asterácea) y en menor medida con *Doronicum spp.* y *Calendula officinalis* (Cañigüeral S. et al., 1998). Los extractos de *Arnica montana* suelen ser analizados por comparación con marcadores negativos (en este caso con rutina, una sustancia no constituyente). Así, en caso de detectarse manchas con el mismo Rf y coloración de la rutina en el cromatograma del extracto, indicaría la posible falsificación con flores de *Calendula officinalis* (Sharapin N., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El árnica es empleado popularmente para aliviar contusiones, golpes y hematomas, en forma de pomada. La tintura diluida en cuatro partes de agua constituye asimismo uno de los remedios clásicos para tratar contusiones, moretones, torceduras y lastimaduras (sin herida abierta). La tintura, en una dilución mayor (una cucharadita en un vaso de agua tibia), puede emplearse para realizar buches y gárgaras en caso de amigdalitis, anginas e inflamaciones de la mucosa oral (recordar diluir siempre la tintura debido a su efecto irritante).

También árnica es empleada como abortiva, hipolipemiente, antifúngica, hipertensora y estimulante cardíaca, por vía interna. En este último caso, proporciona un suave efecto sedante y antiespasmódico vascular, sugiriéndose su empleo en coronariopatías, miocardiopatía esclerótica y arteriosclerosis, administrándose en forma de tintura fuertemente diluida (1:10 ó 10 g de raíz y flores en 100 ml de alcohol), a razón de 10-20 gotas, 3 veces al día. Las raíces y hojas son usados popularmente como febrífugo, cicatrizante y antiséptico.

FORMAS GALÉNICAS

Se recuerda que las formas de uso oral no son aconsejadas. (Ver Efectos Adversos y/o Tóxicos).

Infusión: 5 g/l. Se prescriben como máximo 2 tazas al día. La Comisión "E" de Alemania recomienda 2 g de droga por 100 ml de agua.

Extracto Fluido: Relación 1:5, se administran 5-10 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 10-20 gotas, 1-3 veces al día. La misma tintura puede aplicarse en forma de fricciones sobre áreas doloridas.

Homeopatía: En forma homeopática se puede emplear para uso interno sin inconvenientes. Por ejemplo, a una dilución tercera decimal (3D), contiene tan solo 0,001 ml de

tintura por cada ml de solución. En su forma homeopática árnica es empleada no solo para aminorar los efectos agudos de un traumatismo, sino también los tardíos. También en algunas dolencias cardíacas.

Uso Tópico: Puede aplicarse para ello la infusión al 2-4%; la tintura (diluida en 4 partes de agua), el extracto fluido

diluido al 20% o el extracto glicólico (1:5) en forma de cremas o geles. El llamado "oleato de árnica" consiste en un extracto conteniendo 1 parte de droga vegetal con 5 partes de aceite vegetal. Una formulación "casera" muy empleada como linimento antirreumático está constituida por tintura de árnica 25 cc., alcanfor 10 g y alcohol 500 cc.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso D.; Lazarus M. and Baumann L.: Effects of topical arnica gel on post-laser treatment bruises. *Dermatol. Surg.* 28 (8): 686-8 (2002).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Anónimo. Final report on the safety assessment of *Arnica montana* extract and *Arnica montana*. *Int. J. Toxicol.* 20 (Suppl.2): 1-11 (2001).

- Arnaud F.: *Terapéutica Farmacológica y Materia Médica*. Pp. 373. Edit. Savat. España. (1934).

- Arteche García A. (Ed.) et al. *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson Edic. España. (1998).

- Baillargeon L.; Drouin J.; Desjardins L. et al.: Les effets de l' *Arnica montana* sur la coagulation sanguine. *Canad. Fam. Physician.* 39 (2): 362-7. (1993).

- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).

- Buschmann H. *Fortschr. Veterinar-med.* 20: 98 (1974).

- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF. S.R.L. España. (1998).

- Ernst E. and Pittelr M.: Efficacy of homeopathic arnica: a systematic review of placebo-controlled clinical trials. *Arch Surg.* 133 (11): 1187-90 (1998).

- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 8ª Ed. Pp. 828. Edit Labor S. A. (1982).

- Hart O.; Mullee M.; Lewith G. and Miller J.: Double-blind placebo-controlled, randomized clinical trial of homeopathic Arnica C30 for pain and infection after total abdominal hysterectomy. *J.R.Soc. Med.* 90 (2): 73-8 (1997).

- Hausen B.: Arnica allergy. *Hautarzt.* 31 (1): 10-17. (1980).

- Iaremií I.; Meshchyshen I.; Hrihor'ieva N. and Kostiuk L.: Effect of *Arnica montana* tincture on some hydrolytic enzyme activities of rat liver in experimental toxic hepatitis. *W.M.J.* 70 (6): 88-91 (1998).

- Iauk L.; Lo Bue M.; Pilazzo I.; Rapisarda A. and Blandino G.: Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytother. Res.* 17 (6): 599-604 (2003).

- Itogawa M.; Takeya K.; Furukawa H. and Ito K. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 9: 193 (1987).

- Jeffrey S. and Belcher H.: Use of arnica to relieve pain after carpal-tunnel release surgery. *Altern. Ther. Health Med.* 8 (2): 66-8 (2002).

- Klaas C.; Wagner G.; Laufer S.; Sosa S.; Della Loggia R.; Bomme U.; Pahl H. and Merfort I.: Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals prepared from Arnica flowers. *Planta Med.* 68 (5): 385-91 (2002).

- Konder A. et al.: *Farm. Tijdschr. Belg.* 61e: 240 (1984).

- Knuesel O.; Weber M. and Suter A.: *Arnica montana* gel in osteoarthritis of the knee: an open, multicenter clinical trial. *Adv. Ther.* 19 (5): 209-18 (2002).

- Lussignoli S.; Bertani S.; Metelmann H.; Bellavite P. and Conforti A.: Effect of Traumeel-S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement. Ther. Med.* 7 (4): 225-30 (1999).

- Lyss G.; Schmidt T.; Merfort I. and Pahl H.: Helenalin, an anti-inflammatory sesquiterpene lactone from *Arnica montana*, selectively inhibits transcription factor NF-kappaB. *Biol. Chem.* 378 (9): 951-61 (1997).

- Machet L.; Vaillant L.; Callens A. et al.: Allergic contact dermatitis from sunflower (*Helianthus annuus*) with cross-sensitivity to arnica. *Contact Dermatitis.* 28 (3): 184-85. (1993).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botany Safety Handbook*. CRC. Press. USA. (1997).

- Michols D.: Letter to Nonprescription Drugs Manufacturers Association of Canada on letterhead of Health Protection Branch. Health Canada. Sept-ember 22. (1995).

- Oberbaum M.; Schreiber R.; Rosenthal C. and Itzhaki M.: Homeopathic treatment in emergency medicine: a case series. *Homeopathy.* 92 (1): 44-7 (2003).

- Paulsen E.: Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis.* 47 (4): 189-98 (2002).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1ª Edic. Colegio Farmacéuticos Valencia. (1995).

- Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: *Fondo Editorial Universitario*. Escuela Médica J. N. Corpas. Colombia. (1988).

- Puhlmann J.; Zenk M. and Wagner H.: Immunologically active polysaccharides of *Arnica montana* cell cultures. *Phytochemistry.* 30 (4): 1141-45 (1991).

- Ramelet A.; Bucheim G.; Lorenz P. and Imfeld M.: Homeopathic Arnica in postoperative haematomas: a double-blind study. *Dermatology.* 201 (4): 347-8 (2000).

- Reider N.; Komericki P.; Hausen B.; Fritsch P. and Aberer W.: The seamy side of natural medicines: contact sensitization to *Arnica montana* L. and *Calendula officinalis* L. *Contact Dermatitis.* 45 (5): 269-72 (2001).

- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación. Natura Medicatrix.* 37: 80-85 (1995).

- Rossetti V.; Lombard A.; Sancin P. and Buffa M.: Characterization of *Arnica montana* L. flowers. *Boll. Chim. Farm.* 126 (11): 458-61 (1987).

- San Martín Casamada R.: *Farmacognosia y Farmacodinamia*. Edit. Científico-Médica. Pp. 582 (1968).

- Schmidt T.; Brun R.; Willuhn G. and Khalid S.: Anti-trypanosomal activity of helenalin and some structurally related sesquiterpene lactones. *Planta Med.* 68 (8): 750-1 (2002).

- Schroder H.; Losche W.; Strobach H.; Leven W.; Willuhn G.; Till U. and Schror K.: Helenalin and 11-alpha,13-dihydrohelenalin, two constituents from *Arnica montana* L. inhibit human platelet function via thiol-dependent pathways. *Thromb. Res.* 57 (6): 839-45 (1990).

- Sharapin N.: *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos*. CYTED. Pinzón R. (Ed.). Convenio A. Bello. (2000).

- Spetoli E.; Silvani S.; Lucente P.; Guerra L. and Vicenzi C.: Contact dermatitis caused by sesquiterpene lactones. *Am. J. Contact Dermat.* 9 (1): 49-50 (1998).

- Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Takeya K.; Itoigawa M. and Furukawa H. *Chem. Pharm. Bull.* 31: 1719 (1983).

- Tveiten D.; Bruseth S.; Borchgrevink C. and Lohne K.: Effect of Arnica D30 during hard physical exertion. A double-blind randomized trial during the oslo Marathon 1990. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 111 (30): 3630-31 (1991).

- Vickers A.; Fisher P.; Smith C.; Willie S. and Rees R.: Homeopathic Arnica 30x is ineffective for muscle soreness after long-distance running: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain.* 14 (3): 227-31 (1998).

- Wagner H.; Proksch A.; Riess Maurer I. et al.: Immunstimulierend wirkende polysaccharide (heteroglykane) aus höheren Pflanzen. *Arzneimittelforsch.* 35 (7): 1069-75. (1985).

- Wagner H. and Jurcic K.: Immunologic studies of plant combination preparations. In-vitro and in-vivo studies on the stimulation of phagocytosis. *Arzneimittelforschung.* 41 (10): 1072-76 (1991).

- Woerdenbag H.; Merfort I.; Passreiter C.; Schmidt T.; Willuhn G.; Van Huden W.; Pras N.; Kampinga H. and Konings A.: Cytotoxicity of flavonoids and sesquiterpene lactones from Arnica species against the GLC4 and the COLO 320 cell lines. *Planta Med.* 60 (5): 434-37 (1994).

ASCLEPIAS



NOMBRE CIENTÍFICO

Asclepias curassavica L. Sinonimia: *A. bicolor* Moench.

NOMBRES POPULARES

Español: asclepias, bandera española, mercurio, cancerillo, oficial de sala, paina, pucasisa, benzenyuco, mal casada, algodón de mariposas, flor de muerto, flor de la calentura (Cuba), yuquillo (Paraguay), cantil, cochinita, viborana (Guatemala), revientamuelas y veintiunilla (México).

Portugués: oficial-da-sala, erva-de-pana.

Inglés: tropical milkweed, blood flower, cotton bush.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne perteneciente a la familia de las Asclepiadáceas, caracterizada por presentar una altura entre 50-90 cm; hojas alargadas, opuestas, acuminadas y lanceoladas; flores dispuestas en cimas umbeloides con corola pentámera rojo-anaranjada; fruto

folicular glabro y dehiscente, pluriseminado, conteniendo semillas planas amarronadas, con pelos sedosos de unos 6 mm. de largo. La floración ocurre en verano. Al trozar la planta o cortar un apéndice, desprende una savia o látex lechoso.

HÁBITAT

La familia Asclepiádaceas cuenta con más de 1.800 especies de las regiones tropicales y subtropicales del continente americano. Alrededor de 30 especies habitan la región biogeográfica pampeana, comprendiendo el este de Argentina, Uruguay y mitad austral de Rio Grande do Sul (Brasil). *Asclepias curassavica* es una planta originaria de la América cálida, desde México hasta Argentina. Suele ser cultivada en jardines y acequias. Puede encontrarse en matorrales, márgenes de ríos, campos o terrenos yermos de poca o mediana elevación. En Europa y Asia fue introducida como ornamental. En Brasil es común como maleza de pasturas.

PARTE UTILIZADA

Raíz.

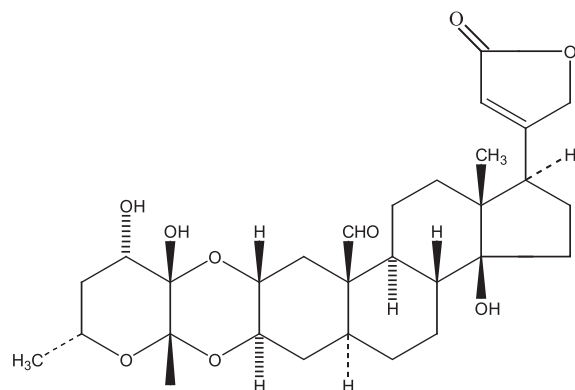
HISTORIA

La denominación genérica *Asclepias* se debe al dios griego de la medicina. El nombre de "veintiuñilla" (una de las denominaciones populares con la que se le conoce en México) deriva de la creencia en que la bebida preparada con esta planta por los hechiceros, produce sus efectos a los 21 días. Las propiedades eméticas de esta raíz hicieron que durante algún tiempo reemplazara a la raíz de ipecacuana.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos Cardiotónicos (de tipo cardenólido): asclepiadina (vincetoxina), asclepina, calotropina, curassavina (presentes en hojas, raíz y látex).

Otros: alcaloides (hojas, flores y tallos), saponinas, cumarina, proteasas (látex), flavonoides (quercetina, kaempferol), este-



calotropina

roles (beta-sitosterol), taninos, galitoxina (resinoide), ácido cafeico, triterpenos, uscharina, uscharidina, vornscharina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se trata de una planta tóxica para el hombre debido a la presencia de glucósidos cardiotónicos de tipo cardenólido. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

El extracto etanólico de la planta entera ha resultado activo *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*; pero inactivo frente a *Entamoeba histolytica* (Heinrich M. et al., 1992). En tanto el

extracto etanólico del fruto lo es frente a *Staphylococcus aureus* (House P. et al., 1995). Los ensayos de actividad antiginorrea *in vitro* a partir de extractos de las hojas resultaron negativos (Cáceres A. et al., 1995). Frente a *Microsporium canis* la decocción de la hoja ha demostrado una moderada actividad inhibitoria (Cáceres A. et al., 1991). El látex de esta planta ha demostrado actividad antimicótica frente a *Candida albicans* (Giordani R., 1991; House P. et al., 1995). Dicha actividad estaría determinada por la acción conjunta entre cardenólidos, terpenos y glucanasas (Moulin Traffort J. et al., 1990).

Otros

Estudios *in vitro* e *in vivo* (conejos, perros y gatos) demostraron las propiedades estrogénicas y úteroestimulantes de la raíz de *Asclepias tuberosa*, variedad muy emparentada con *A. curassavica* (Costello C. & Buttler C., 1950; Farnswood N. et al., 1975). Extractos de la raíz presentan actividad emetizante en humanos (Brinker F., 1998). El cardenólido *calotropina* presente en extractos de esta planta, demostró poseer citotoxicidad frente a cultivos de células carcinomatosas KB (Bérdy J. et al., 1982). La *vincetoxina* presenta un perfil farmacológico similar a la *emetina* de la ipecacuana; en tanto los glucósidos cardenólidos presentan un efecto inotrópico positivo de tipo digital (Patnaik G. & Kohler E., 1978; Radford D. et al., 1986). El extracto etanólico de esta planta demostró en perros incrementar la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Cáceres A., 1995). Estudios *in vitro* demostraron actividad proteolítica del látex de *A. curassavica* frente a la caseína en un rango de pH entre 7,5-8,5 (Liggieri C. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Planta tóxica para el hombre y animales, en especial ganado, aves y equinos (Gallo G., 1979; Alfonso H. et al., 2000). El ganado caprino y ovino (los más afectados) suelen comer de esta planta únicamente cuando el forraje es muy escaso debido a sobrepastoreo. La intoxicación (mayor en plantas frescas que en secas) se alcanza con el consumo de cantidades superiores al 1-2% del peso corporal. Los primeros síntomas de intoxicación con plantas de este género son: espasmos musculares, chasqueo de dientes, salivación excesiva, hipertermia (hasta 42°C) taquipneas y taquicardia. En plantas del género *Asclepias* caracterizadas por presentar hojas anchas, predominan la debilidad general, diarrea, depresión, quejidos e hipotermia. La muerte sobreviene por parálisis del centro respiratorio (González Stuart A., 1989).

Los glucósidos de la planta interactúan con receptores Na⁺ K⁺ ATPasa-dependientes del músculo cardíaco, inhibiendo sus sistemas enzimáticos (Patnaik G., 1978). Como antidotos se emplean sedantes, laxantes y fluidos intravenosos. El consumo por vía interna de extractos de la raíz en humanos puede generar irritación mucosa y emesis. La aplicación del látex en el ojo puede generar edema corneal (Chakraborty S., 1995). La planta fresca puede producir dermatitis de contacto (Brinker F., 1998). La DL50 de la *asclepiadina* y *vincetoxina* por vía oral en ratas fue calculada en 120 mg/k (Alfonso H. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, niños (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios en ranas demostraron una potencial sinergia de actividad entre los cardenólidos de la raíz de este género y los digitales (Hassan W. & Reed H., 1952; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

Es una especie que no se encuentra actualmente en Farmacopeas. En Argentina no está autorizado su registro como suplemento dietario (ANMAT, 2001).

ADULTERANTES

En Argentina puede haber confusiones con otras *Asclepias*, por ejemplo *Asclepias mellodora* St. Hil. o *Asclepias campestris* D. La hoja de *A. curassavica* presenta estructura dorsiventral (similar a *A. campestris*) pero con índices estomático-adaxiales diferentes (McCargo J. et al., 1999).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea la raíz como emética, purgante, cardiotónica, diaforética, abortiva y parasiticida; en tanto las partes aéreas se recomiendan como anticonceptivas. La decocción de raíz y tallo tienen indicación de uso popular como antielmíntico. El látex se emplea como antielmíntico (diluido), antimalárico y expectorante. Algunas comunidades de Centroamérica lo emplean contra el "mal de ojo". En la región amazónica emplean las flores para detener sangrados o frenar diarreas. En algunas partes de México absorben por la nariz el cocimiento suave de la raíz, o el jugo diluido en agua, en casos de constipación. También emplean el jugo de la raíz embebiendo algodones que

se colocan sobre la nariz, como estornutatorios. El cocimiento de las hojas se aplica para limpiar heridas y llagas. El látex es cáustico, de ahí su utilidad como antiverrucoso y callicida. También existen referencias de empleo del mismo como insecticida. En Aldama (México) colocan una gota del jugo lechoso en 500 cc de agua, ingiriendo su contenido a lo largo del día para tratar parásitos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 1-3 g de la raíz, 2-3 veces al día.

OTROS USOS

Los tallos secos generan una fibra que, luego de un tratamiento químico, se emplea como hilo para tejer. Las fibras del fruto asemejan al algodón, por lo que se emplean como material de relleno (Cáceres A., 1995).

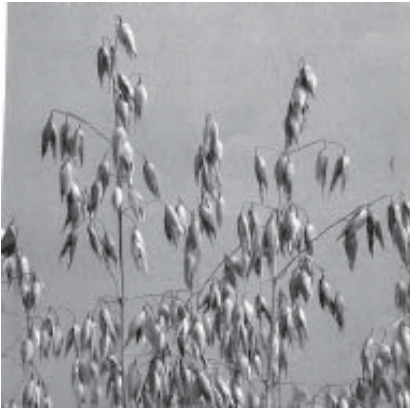
CURIOSIDADES

En Cuba suelen decir que esta planta "O cura, o mata, o vuelve loco al paciente". A la mariposa Monarca, esta planta no le es tóxica. Por el contrario, sus larvas se alimentan de las hojas, y al llegar a la etapa de crisálidas y adueltas, la incorporación de los heterósidos cardiotónicos le permiten defenderse de aves predatoras, las cuales si intentan comerla, inmediatamente la escupen (Vickery M., 1991).

BIBLIOGRAFÍA

- Alfonso H.; Tablada Pérez R.; Quesada Pastor N.; Carballo Velázquez N.; Acosta Pedroso B. y Sánchez L.: *Plantas Tóxicas*. Edit. Capitán San Luis. La Habana, Cuba (2000).
- ANMAT. Disposición n° 1637 sobre Suplementos Dietarios. Boletín Oficial n° 29.621. Rep. Argentina (2001).
- Bayón N. y Aranbarri A.: Anatomía y etnobotánica de las especies medicinales de la provincia pampeana: Asclepiadaceae. *Acta Farm. Bonaerense*. 18 (1): 23-31 (1999).
- Benson J. and Seiber N.: Studies on the toxic principle of *Asclepias eriocarpa* and *Asclepias bahriformis*. In: *Effects of Poisonous Plants on Livestock* (proceedings of a Joint United States-Australian Symposium on Poisonous plants at Utah State University. Logan, Utah. June 19-24 (1977).
- Bérdy J.; Aszalo A.; Bostian M.; McNitt K.: *CRC Handbook of Antibiotic Compounds*. Boca Raton CRC Press. Part 1, pp. 240; Part 2, pp. 429 (1982).
- Brandão M.: Plantas daninhas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais. *Ciência das Plantas Daninhas*. 1(2): 3-10. Londrina, Brasil (1993).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª. Ed. Eclectic Medical Publications. Oregon, USA (1998).
- Cáceres A.; López B.; Girón M.; Logemann H.: Actividad antimicótica de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de dermatofitosis. *Rev. Mex. Micol.* 7: 21-38 (1991).
- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. San Carlos, Guatemala (1995).
- Cáceres A.; Menéndez H.; Méndez E.; Cohobón E.; Samayoa B.; Jáuregui E.; Peralta E. and Carrillo G.: Antigonorrhoal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. *J. Ethnopharmacol.* 48: 85-88 (1995).
- Castner J.; Timme S. and Duke J.: Medicinal and useful plants of the upper Amazon. Feline Press. Gainesville, Florida. (1998).
- Chakraborty S.; Siegenthaler J. and Buchi E.: Corneal edema due to *Asclepias curassavica*. *Arch. Ophthalmol.* 113 (8): 974-5 (1995).
- Conway G.: Plants used as abortifacients and emmenagogues by Spanish New Mexicans. *J. Ethnopharmacol.* 1 (3): 241-61 (1979).
- Costello C. and Buttler C.: The estrogenic and uterine-stimulating activity of *Asclepias tuberosa*. A preliminary investigation. *J. Am. Pharm. Assoc.* 39: 233-7 (1950).
- Farnsworth N.; Bingel A.; Cordell G.; Crane F.; Fong H.: Potential value of plant as sources of new antifertility agents. *I. J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Gallo G.: *Plantas tóxicas para el ganado en el cono sur de América*. Edit. Eudeba. Buenos Aires. Pp. 255 (1979).
- Giordani R.: Glycosidic activities of *Candida albicans* after action of vegetable latex saps (natural antifungals) and isconazole (synthetic antifungal). *Mycoes.* 34 (1-2): 67-73 (1991).
- González Stuart A.: Plantas tóxicas para el ganado. Limusa Noriega Edit. México. (1989).
- Hassan W. and Reed H.: Studies on species of *Asclepias*. VI. Toxicology, pathology and Pharmacology. *J. Am. Pharm. Assoc.* 41: 298-300 (1952).
- Heinrich M.; Kuhat M.; Wright C.; Rimpler H. et al.: Parasitological and microbiological evaluation of mixed Indian medicinal plants (Mexico). *J. Ethnopharmacol.* 36: 81-85 (1992).
- House P.; Lagos Witte S.; Ochoa L.; Torres C.; Mejía T. y Rivas M.: *Plantas medicinales comunes de Honduras*. Pp. 555. Tegucigalpa, UNAH/CIMN, Honduras (1995).
- Liggieri C.; Arribére M.; Cortadi A.; Gattuso M. and Priolo N.: Fitoproteasas del látex de *Asclepias curassavica* L. (Asclepiadaceae). Abstract P-11. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-9-10 de mayo (2002).
- Lynn K.: Multiple forms of the asclepains. Cystenyl proteases from milkweed. *Biochim. Biophys. Acta.* 612 (1): 119-125 (1980).
- Martínez M.: *Las plantas medicinales de México*. Ediciones Botas, México. 7ª. Reimpresión (1997).
- Marzocca A.: *Vademécum de Malezas Medicinales de la Argentina. Indígenas y Exóticas*. Orientación Gráfica Edit. Buenos Aires (1997).
- McCargo J.; Gattuso S. and Gattuso M.: Estudio de caracteres anatómicos para el reconocimiento de tres especies de *Asclepias* (Asclepiadaceae). 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Abstract P-67. Chile 99º. 23-26 de octubre. El Canelo de Nos, Chile (1999).
- Moulin Traffort J.; giordani R. and Regli P.: Antifungal action of latex saps from *Lactuca sativa* L. and *Asclepias curassavica* L. *Mycoes.* 33 (7-8): 383-92 (1990).
- Patnaik G. and Kohler E.: Pharmacological investigation on asclepin, a new cardenolide from *Asclepias curassavica*. Part. II. Comparative studies on the inotropic and toxic effects of asclepin, g-strophanthin, digoxin and digitoxin. *Arzneimittelforschung*, 28 (8): 1368-72 (1978).
- Radford D.; Gillies A.; Hinds J. and Duffy P.: Naturally occurring cardiac glycosides. *Med. J. Aust.* 144 (10): 540-4 (1986).
- Toursarkissian M.: *Plantas Medicinales de la Argentina*. Pp. 11-12. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina (1980).
- Vickery M.: *Ecología de plantas tropicales*. Edit. Noriega Limusa. México. (1991).

AVENA



NOMBRE CIENTÍFICO

Avena sativa L. Se citan 68 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: avena.

Portugués: aveia.

Inglés: oat, oat straw.

Otros: Haferstroh, Grüner Hafer (Alemán), avoine (Francés), avena (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, perteneciente a la familia de las Poáceas (Gramíneas), caracterizada por presentar una altura entre 0,70-1,25 metros. Las hojas son alternas, linear-lanceoladas y planas, ásperas al tacto y miden entre 4 mm-1 cm de ancho por 15-30 cm de largo. Lígulas cortas con inflorescencia en forma de panícula terminal de 15-25 cm de largo, con espiguillas de 2 cm de longitud, abiertas, con dos flores cada una. Mientras el trigo, la cebada y el centeno presentan espículas sentadas agrupadas en espigas, en la avena las espículas son largamente pedunculadas, formando inflorescencias ramificadas frecuentemente inclinadas. El fruto es un cariósipide marrón.

HÁBITAT

Planta originaria de Europa meridional y Asia oriental, aunque para algunos sería presuntamente nativa de Sicilia. Probablemente deriva de la avena silvestre *Avena fatua* o de híbridos de esta última con *Avena sterilis*. La avena hoy en día se cultiva en casi todas las zonas templadas del mundo, en especial en latitudes septentrionales (lat. 45-65), aunque muchas veces aparece silvestre escapada de los cultivos. Surge espontánea en Chile y Argentina. Es apta para regiones montañosas, pudiéndose cultivar hasta los 1.800 metros como sucede en los Alpes. Se conocen alrededor de 25 variedades diferentes de avena cultivada.

HISTORIA

Según investigaciones arqueológicas, algunos granos de avena fueron encontrados en construcciones lacustres de la Edad de Bronce. Las semillas de la *Avena fatua* (de donde procedería la *Avena sativa*) se recolectaban en el Neolítico. Fue introducida en Europa por los pueblos germanos, ya que ni los romanos ni los egipcios ni los griegos la conocían. En China no se cultivó hasta antes del año 1000 a.C. En el Formulario Magistral de Dujardin-Beaumez de 1899 se recomendaban las semillas mondadas o decortezadas como excelente alimento para el crecimiento sano y vital de los niños. Durante mucho tiempo se consideró a la avena como invasora o huésped no deseado de otros cultivos de cereales.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las partes aéreas verdes de la planta, recolectadas poco antes de la floración y desecadas rápidamente (aunque también se aceptan frescas). Comúnmente se conoce como «paja de avena». El cariósipide marrón (fruto) es muy valorado por la industria alimenticia.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Ácido Silícico: Entre 55-70 % en las cenizas. En las hojas verdes desecadas y también en la paja se presenta en un porcentaje netamente inferior (2%) en forma soluble, como éster del ácido salicílico con polifenoles o también con mono y oligosacáridos.

Alcaloides: gramina (endosperma de la semilla) y trigonelina (corteza de la semilla).

Saponinas Esteroidales: Ubicadas en las hojas, son de tipo furostánico (avenacósidos A y B) y se encuentran en una proporción de 1-3 mg/g de peso fresco.

Otros: flavonas (especialmente en las inflorescencias), carotenoides, fitoesteroles (endosperma), derivados de la clorofila, almidón, lípidos, proteínas, sales minerales, celulosa, venantramidas A-K (semillas)

Aporte Nutricional cada 100 g de peso seco (copos instantáneos): calorías (292), proteínas (11-13 g), lípidos totales (7,7 g), hidratos de carbono metabolizables (65 g como almidón), hidratos no metabolizables o fibra (6,7 g), hierro (4 mg), sodio (5 mg), potasio (400 mg), calcio (70 mg), fósforo (430 mg), magnesio (140 mg), manganeso (8,5 mg), zinc (19,2 mg), tocoferol (1,1 mg), vitamina B1 o tiamina (0,56 mg), vitamina B2 o riboflavina (0,15 mg), vitamina B3 o niacina (1 mg), vitamina B6 o piridoxina (0,16 mg) y agua (13,4 g). La harina de avena contiene ácido fólico (21 µg); la avena descascarillada contiene vitamina K (50 µg), la avena en grano contiene níquel (210 µg), yodo (6 µg), zinc (4500 µg), cobre (470 µg), manganeso (3700 µg), cromo (13 µg) y selenio (hasta 5 µg) (Elmadfa I. et al., 1994).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas dependen de la parte vegetal a emplear. Los frutos de la avena generan un excelente aporte nutricional, en especial por sus propiedades remineralizantes y vitamínicas. Incluyendo al endosperma, presenta actividad diurética y ligeramente laxante. Su fracción coloidal es demulcente. Las sumidades son también diuréticas y caracterizan por presentar una actividad sedante adicional. Para una mejor comprensión se dividirán las acciones farmacológicas según la actividad biológica demostrada.

Aspectos Nutricionales

La avena representa a uno de los 12 miembros de la familia de las Gramíneas, constituyendo un importante elemento alimentario para la población mundial. Los granos una vez decortezados y triturados (dados como copos o sémola) revisiten capital importancia en condiciones de alto requerimiento nutricional, como ser durante convalecencia de enfermedades, en la niñez, ancianidad, lactancia y embarazo, debido a su rico aporte en fibras, vitaminas, minerales, glúcidos, grasas insaturadas y proteínas (Elsner R. et al., 1998)..

Si bien el contenido lipídico de la semilla es alto (es el cereal con mayor tenor graso), su constitución de ácidos grasos polinsaturados (70%) a predominio del ácido linoleico (40%), no genera aumento de peso ni de la colesterolemia. El aporte de 100 g de copos de avena cubren un 33% de las necesidades diarias de ácidos grasos esenciales (Fox B. & Cameron A., 1992).

En cuanto a su composición proteínica, la avena contiene un 75% de los aminoácidos esenciales. En ese sentido la combinación de avena, leche y soja cubrirían las necesida-

des totales de los mismos. La constitución de sus hidratos de carbono (de absorción lenta) proporcionan un aporte de energía gradual pero continuo, siendo útil en personas con hipoglucemia, astenia y fatiga. Dentro de los hidratos no metabolizables, la fibra de la avena contiene betaglucanos que tienen la particularidad de fijarse sobre determinados compuestos reabsorbibles que pueden resultar perjudiciales para el organismo. La pectina contenida en la cáscara del grano y en la paja contribuye al buen funcionamiento intestinal. A su vez, el salvado de avena contiene fitatos, lo cual en altas dosis puede interferir o disminuir la absorción de micronutrientes. Sin embargo cuando se adiciona una baja cantidad de fibra dietaria ha demostrado no alterar, por ejemplo, la absorción del zinc (Sandstrom B. et al., 2000).

Actividad Dermatológica

La fracción lipídica le confiere propiedades emolientes, útiles en casos de dermatitis, seborrea, urticaria y eczemas. El ácido silícico contribuye a la arquitectura y resistencia del tejido conectivo. Los tocoferoles del endosperma le brindan una actividad antioxidante útil en casos de pieles envejecidas o con tendencia a la formación de arrugas. (Emmonds C. et al., 1999; Handelman G. et al., 1999). En un estudio efectuado en 22 pacientes con dermatitis herpetiforme en remisión, alimentados con una dieta sin gluten, se les suministró a 11 de ellos un régimen de 50 g/día de avena (como cereal o en forma de pan casero).

Al finalizar el ensayo, 8 pacientes que habían consumido avena permanecieron asintomáticos, dos desarrollaron una erupción transitoria y uno tuvo una erupción más persistente. En el grupo de pacientes control (a los que no se les suministró avena) 3 de ellos tuvieron también erupciones o dermatitis. El dosaje de IgA fue negativo en todos los casos tratados con avena, en tanto el estudio sobre la vellosidad intestinal no demostró cambios histológicos (Reunala T. et al., 1998). Respecto a tratamientos para detener la caída de cabello, los champús de avena han demostrado ejercer un efecto de refortalecimiento capilar (Poggi P., 2000).

Actividad Hipolipemiente

La actividad hipolipemiente de la avena fue demostrada a través de varios estudios clínicos controlados. En un grupo de personas jóvenes sometidas a una dieta de 100 g de copos de avena diarios a lo largo de 3 semanas, se pudo determinar al finalizar el estudio, un 13% de descenso promedio en la tasa de colesterol en sangre (Gold K. & Davidson D., 1988). Otro estudio similar empleando la misma dosis pero a lo largo de 14 semanas demostró un 16% de reducción de la colesterolemia, sumado a un 21% de reducción de la fracción LDL-colesterol. En todos los casos, esta reducción del colesterol se basa en el contenido en fibra de la avena, especialmente por la actividad de los beta-glucanos (Fischer S. et al., 1991; Bell S. et al., 1999; Hermansen K. et al., 2003).

La adición de copos de avena en el desayuno de humanos normales y con hipercolesterolemia evidenció disminuir la colesterolemia en sangre en ambos grupos, con descensos de LDL-colesterol y de triglicéridos al cabo de 8 semanas de tratamiento. Los niveles de HDL-colesterol en cambio no sufrieron modificaciones (Romero A. et al., 1998). La leche de avena también evidenció disminuir hipercolesterolemias moderadas en 66 hombres a lo largo de 5 semanas de administración. Los parámetros hematológicos demostraron una reducción también de la fracción LDL-colesterol pero sin modificaciones sustanciales en la tasa de HDL-colesterol y triglicéridos (Onning G. et al., 1999).

Resultados similares pudieron constatarse también en animales de laboratorio. En ese sentido, un estudio efectua-

do en 60 ratas alimentadas con una dieta rica en avena a lo largo de 28 días, demostró al final del ensayo un descenso del colesterol total en sangre del 20% y en hígado del 22-27%. Los depósitos hepáticos de triglicéridos disminuyeron en promedio un 15%, en tanto la tasa de HDL-colesterol no sufrió modificaciones. El agregado de extractos de girasol (*Helianthus annuus*) demostró sinergizar estos resultados (Grajeta H., 1999).

En cuanto al efecto hipocolesterolemiante del salvado de avena, se pudo constatar a través de un estudio clínico en voluntarios sanos, que el mismo está relacionado con la presencia de β -glucanos en la fibra soluble del grano, los cuales producen un incremento en la excreción de ácidos biliares, medible por la presencia del metabolito 7- α -HO-4-colestenona (Andersson M. et al., 2002). Otro estudio clínico efectuado sobre 36 voluntarios de entre 50-75 años demostró que el consumo de cereal de avena (14 g de fibra diaria) a lo largo de 12 semanas, reduce (en comparación a un grupo alimentado con cereal de trigo) la concentración y el tamaño de las partículas de LDL-colesterol, sin alterar los niveles plasmáticos de HDL-colesterol y triglicéridos (Davy B. et al., 2002).

Enfermedad Celíaca - Colitis Ulcerosa

Diferentes ensayos clínicos han evidenciado la seguridad y atoxicidad de la avena en pacientes con enfermedad celíaca, tanto en adultos (Hallert C. et al., 1999; Dor R. & Shanahan D., 2002; Storsrud S. et al., 2003) como en niños (Hoffenberg E. et al., 2000). Al respecto se ha ideado un nuevo método de detección del Anticuerpo IgA-antigliadina mediante el método de Elisa empleando como antígeno un péptido obtenido de la avena, conocido como *gamma-3-avenina* (Ribes Konincks C. et al., 2000). A su vez, el suministro de avena (60 g/día) a 22 pacientes con colitis ulcerosa demostró efectos benéficos, observado a través de una mayor eliminación fecal de *butirato* y ácidos grasos de cadena corta, como producto de la fermentación colónica de la fibra aportada por la avena (Hallert C. et al., 2003).

Actividad en Diabetes

Su contenido en hidratos de carbono con estructura química similar a la fructosa permite su administración a diabéticos ya que no requiere de insulina para su metabolización. Por otra parte, la *trigonelina* ha evidenciado a través de varios ensayos, actividad hipoglucemiante (Clifford I. & Caroline D., 1989; Madar Z. & Arad J., 1989). Esta sustancia se encuentra en buena cantidad en la semilla del fenogreco o alholva (*Trigonella foenum-graecum*) aunque su concentración en la avena no parece ser muy importante. En cuanto al contenido en β -glucanos de la fibra de avena (presentes comercialmente en panes enriquecidos con fibra o también en barras de cereal), se pudo constatar en un estudio abierto, randomizado, con seis pacientes diabéticos (tipo-2) que su consumo reduce el índice glucémico de manera significativa. Por cada 50 g de carbohidratos, 1 g de β -glucano reduce en 4 unidades el índice glucémico (Jenkins A. et al., 2002).

Actividad Antioxidante

Los compuestos fenólicos y el tocoferol presentes en *Avena sativa* evidenciaron actividad antioxidante *in vitro* (Emmonds C. et al., 1999; Handelman G. et al., 1999). De igual modo el extracto metanólico de la avena al 80% demostró capacidad antioxidante *in vitro*, con una potencia superior a la cebada (*Hordeum vulgare*) pero menor al trigo sarraceno (*Fagopyrum sculentum*). (Zielinski H. & Koszłowska H., 2000).

Otras

Los niños que acostumbran a comer copos de avena con leche o yogurt, presentan un índice menor de aparición de caries. En

ese sentido, los *filinatos* presentes en la capa periférica del grano de avena, han demostrado ejercer un efecto protector sobre el esmalte dental. Los *avenaósidos* (saponinas esteroideas de tipo furostánico) han demostrado una potente actividad fungicida *in vitro* (Wolters B., 1966). La *gramina* (presente también en el centeno) es un alcaloide indólico ubicado en la semilla decortificada que presenta efectos sedativos leves de potencia similar a la pasiflora. En base a estos efectos sedativos y al uso popular para curas de tabaco, se realizaron estudios clínicos controlados en fumadores de tabaco, los cuales arrojaron resultados negativos (Anand C., 1971; Smidt K. & Geckeler N., 1976).

En cuanto a la composición de sales minerales de la avena, resultan útiles en el abordaje y/o prevención de procesos osteoporóticos (Barney P., 1998). Algunos estudios efectuados en ratas indican que la paja de avena estimula la síntesis de hormona luteinizante en la adenohipófisis (Fukushima M. et al., 1976). La *trigonelina* tendría un efecto neuroestimulante sobre la masa muscular. Estudios tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado que el β -glucano de la fibra de avena ejerce efectos inmunoestimulantes inespecíficos (Estrada A. et al., 1997).

Por su parte el consumo de avena por ratas demostró contener compuestos que frenan la actividad promotora oncogénica de diversas sustancias tóxicas (Li L. et al., 1999). A nivel inflamatorio los extractos acuosos elaborados a partir de paja de avena demostraron, aún en bajas concentraciones, inhibir el edema y eritema inducidos por carragenina, prostaglandinas inflamatorias y aceite de croton en ratones. De igual modo el extracto acuoso del fruto de avena demostró efectos antiinflamatorios en el modelo de carragenina (Hiemann A. et al., 2002).

Por último, a través de un estudio clínico randomizado, controlado con placebo, sobre 88 pacientes hipertensos (media = 160/100 mmHg), efectuado a lo largo de 12 semanas de tratamiento, se pudo constatar que el consumo de cereales de grano entero con avena reduce las necesidades de toma de medicamentos antihipertensivos de manera significativa. El 73% de los pacientes del grupo avena redujo casi a la mitad las dosis de fármacos antihipertensivos respecto al grupo control. El descenso en los parámetros sanguíneos de colesterol y glucosa jugaría un papel importante en el mecanismo de acción (Pins J. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis usuales no se han notificado. Dosis excesivas pueden generar cefaleas transitorias. La *avenina* no ha demostrado efectos secundarios en pacientes con dermatitis herpetiforme (Hardman C. et al., 1999). En casos esporádicos ha aparecido hipersensibilidad al gluten de la avena.

CONTRAINDICACIONES

En forma de alimento no han sido documentadas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El consumo de salvado de avena en la dieta diaria puede reducir las necesidades de fármacos antihipertensivos (Pins J. et al., 2002).

STATUS LEGAL

La avena figura en los Códigos Alimentarios de todos los países. Se encuentra dentro del listado de hierbas aprobadas para uso humano (como decocción o aditivo para baños) por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (Blumenthal M., 1998). La avena figura en la Farmacopea Nacional Argentina (2a Ed). Está reconocido el empleo medicinal de las sumidades floridas, hojas y semillas por los Ministerios de Sanidad de Colombia y Bolivia (García González M., 2000). Aceptada en la formulación de productos cosméticos (OTC) en USA (FDA, 2003).

USOS ETNOMEDICINALES

En aplicación externa presenta un efecto emoliente, útil en casos de irritación dérmica, seborrea y cuadros pruriginosos de diversa índole. En Inglaterra se elaboran cremas con el mucílago de avena para tratar eritemas solares. Los baños con paja de avena se indican en casos de reumatismos, parálisis muscular, nerviosismo, afecciones cutáneas, hepatopatías y gota. En uso interno la semilla decortificada y la tintura se emplean en trastornos del sueño. En cambio, la semilla sin decortificar se emplea como tónico-energizante, en depresiones ligeras y en curas de desintoxicación por opiodes y tabaco. También presenta un ligero efecto diurético (uricosúrico) y laxante. La paja de avena seca se emplea como infusión para tratar catarros, tos y fiebre. Algunos la recomiendan en casos de esclerosis múltiple.

USOS ALIMENTARIOS

La harina de avena no resulta adecuada para elaborar pan debido a que las proteínas que contiene no forman un complejo elástico como el gluten del trigo cuando se mezcla con agua. Para el consumo humano se prepara limpiándola, secándola y almacenándola durante un tiempo, antes de proceder a eliminar la cáscara estrechamente adherida. El producto conocido como *sémola* o *avena mondada* se muele para producir harina de avena, o en cambio se presiona con un rodillo para formar hojuelas y así cocerse parcialmente con vapor (Fox B. & Cameron J., 1992).

OTROS USOS

Los granos de avena sirven también como forraje para caballos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 3 g en 750 cc de agua hirviente. Dejar reposar, filtrar, tomar 1 taza 2-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10. Se prepara a partir de la avena fresca en flor. Se administran 40 gotas 3 veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1, empleando alcohol de 25°. Se administran 3-5 ml, 3 veces al día.

Uso externo: A través de baños hechos con la paja de la avena (hasta 100 g por baño. o 500 g en forma de harina de avena). También la decocción de los frutos (20 g/l). En este caso se hierve media hora y se aplica como cataplasma. El extracto coloidal (10%) se usa como emoliente en forma de cremas, jabones, champús o baños coloidales.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: La avena: propiedades medicinales. *Fitociencia*. 3 (2): 27 (1999).
- Anand C.: Effect of *Avena sativa* on cigarette smoking. *Nature*. 233 (5320): 496 (1971).
- Andersson M.; Ellegard L. and Andersson H.: Oat bran stimulates bile acid synthesis within 8 h as measured by 7-alpha-HO-4-cholesten-3-one. *Am. J. Clin. Nutr.* 76 (5): 1111-6 (2002).
- Artech García A. (Ed): *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. España. (1998).
- Barney P.: *Doctor's Guide to Natural Medicine*. Woodland Publishing, Utah. USA. (1998).
- Bell S, Goldman V, Bistran B, Arnold A., Ostroff G, Forse R.: Effect of beta-glucan from oats and yeast on serum lipids. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 39(2):189-202 (1999).
- Berdonces i Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Blumenthal M (Ed): *The Complete German Commission "E" Monographs*. American Botanical Council. USA. (1998).
- Burrell G.: *Gran Enciclopedia de la Botánica*. Edit. Plaza y Janés. (1990).
- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF. España. (1998).
- Clifford I. and Caroline D.: Traditional plants medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*. 12 (8): 553-64 (1989).
- Connor J.; Connor T.; Marshall P.; Reid A. and Turnbull M.: The pharmacology of *Avena sativa*. *J. Pharm. Pharmacol.* 27 (2): 92-98 (1975).
- Davy B.; Davy K.; Ho R.; Beske S.; Davrath L. and Melby C.: High-fiber oat cereal compared with wheat cereal consumption favorably alters LDL-cholesterol subclass and particle numbers in middle-aged and older men. *Am. J. Clin. Nutr.* 76 (2): 351-8 (2002).
- Dor R. and Shanahan D.: Oats and celiac disease. *Gut*. 51 (5): 757-8 (2002).

- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. y Diedrich Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. Edit. Integral. 3ª Ed. (1994).

- Elsner R., Chang H., Carpenter J.: Determination of acceptability of flavoured oat bran frankfurters by older adults. *Int J Food Sci Nutr.* 49 (3):219-23 (1998)

- Emmons C., Peterson D., Paul G.: Antioxidant capacity of oat (*Avena sativa* L.) extracts. 2. In vitro antioxidant activity and contents of phenolic and tocopherol antioxidants. *J Agric Food Chem*;47 (12):4894-8 (1999).

- Estrada A. et al.: Immunomodulatory activities of oat beta-glucan *in vitro* and *in vivo*. *Microbiol. Immunol.* 41 (12): 991-98 (1997).

- FDA: Skin protectant drug products for OTC human use. *Fed Regist.* 68 (114): 35290-3 (2003).

- Fischer S.; Berg A.; Keul J. and Leitzmann C.: Einflub einer ballaststoffangereicherten Kost auf die Ernährungsgewohnheiten und die Blutfettwerte bei Hypercholesterinämikern. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 16: 303-08 (1991).

- Fox B. and Cameron A.: *Ciencia de los alimentos*. Limusa Noriega Ed. (1992).

- Fukushima M.; Watanabe S.; Kushima K.: Extraction and purification of a substance with luteinizing hormone releasing activity from the leaves of *Avena sativa*. *Toboku J. Exp. Med.* 119 (2): 115-122 (1976).

- García González M.: *Legislaación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).

- Gold K. and Davidson D.: Oat bran as a cholesterol-reducing dietary adjunct in a young, healthy population. *West J. Med.* 148: 299-302 (1988).

- Grajeta H.: Effect of amaranth and oat bran on blood serum and liver lipids in rats depending on the kind of dietary fats. *Nahrung.* 43 (2):114-7 (1999).

- Hallert C., Kilander A., Storsrud S., Blomqvist L., Sjöstrom H., Stenhammar L., Olsson; M., Sjöberg K., Strom M., Valdimarsson T.: Expert statement about oat in the treatment of celiac disease in Sweden. *Lakartidningen* 96 (50):5606 (1999-a).

- Hallert C., Olsson M., Storsrud S., Lenner R., Kilander A., Stenhammar L.: Oats can be included in gluten-free diet. *Lakartidningen.* 96 (30-31):3339-40 (1999-b).

- Handelman G., Cao G., Walter M., Nigthingale Z., Paul G., Prior R., Blumberg J.: Antioxidant capacity of oat (*Avena sativa* L.) extracts. 1. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation and oxygen radical absorbance capacity. *J Agric Food Chem.* 47 (12):4888-93 (1999).

- Hardman C., Fry L., Tatham A., Thomas H.: Absence of toxicity of avenin in patients with dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med.* 340 (4):321 (1999).

- Hellert C.; Bjorck I.; Nyman M.; Pousette A.; Granno C. and Svensson R.: Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 9 (2): 116-21 (2003).

- Hermansen K.; Dinesen B.; Hoie L.; Morgenstern E. and Gruenwald J.: Effects of soy and other natural products on LDL:HDL ratio and other lipid parameters: a literature review. *Adv. Ther.* 20 (1): 50-78 (2003).

- Hiermann A.; Wenzig E. and Heller W.: Investigations on the antiinflammatory activity of *Avena sativa*. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant

Research. Posters A-042. Sept. 8-12. Barcelona, España (2002).

- Hoffenberg E.; Hass J.; Drescher A.; Barnhurst R. et al.: A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J. Pediatr.* 137 (3): 361-66 (2000).

- Jenkins A.; Jenkins D.; Zdravkovic U.; Wursch P. and Vuksan V.: Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional food tested in type 2 diabetes. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56 (7): 622-8 (2002).

- Li D., Wang M., Paul G., Pitot H., Dragan Y.: Dietary oat lipids-induced novel DNA modifications and suppression of altered hepatic foci formation. *Nutr Cancer.* 33 (1): 40-5 (1999).

- Madar Z. and Arad J.: Effect of extract-wed fenugreek on post-prandial glucose levels in human diabetic subjects. *Nutr. Res.* 9 (6): 691-2 (1989).

- OMS: *Conocimientos actuales sobre nutrición*. Edic. OPS/OMS. USA. (1991).

- Onning G.; Wallmarck A.; Persson M.; Akesson B.; Elinstahl S. and Oste R.: Consumption of oat milk for 5 weeks lower serum cholesterol and LDL cholesterol in free-living men with moderate hypercholesterolemia. *Ann. Nutr. Metabol.* 43 (5): 301-09 (1999).

- Pazzaglia M.; Jorizzo M.; Parente G.; Tosti A.: Allergic contact dermatitis due to avena extract. *Contact Dermatitis.* 42 (6): 364 (2000).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. España. (1996).

- Pins J.; Geleva D.; Keenan J.; Frazel C.; O'Connor P. and Cherney L.: Do whole-grain oat cereals reduce the need for antihypertensive medications and improve blood pressure control?. *J. Farm. Pract.* 51 (4): 353-9 (2002).

- Poggi P.: La ricerca del principio antiossidante. *Erboristeria Domani.* 238: 58-62 (2000).

- Reunala T. et al.: Tolerance to oats in dermatitis herpetiformis. *Gut.* 43: 490-93 (1998).

- Ribes Koninkx C.; Alfonso P.; Ortogosa L.; Escobar H.; Suárez L.; Arranz E. and Méndez E.: A beta turn rich oats peptide as an antigen in a ELISA method for the screening of coeliac disease in a paediatric population. *Eur. J. Clin. Invest.* 30 (8): 702-08 (2000).

- Romero A., Romero J., Galaviz S., Fernández M.: Cookies enriched with psyllium or oat bran lower plasma LDL cholesterol in normal and hypercholesterolemic men from Northern Mexico. *J Am Coll Nutr.* 17 (6): 601-8 (1998).

- Sandstrom B.; Bugel S.; McGaw B.; Price J. and Reid M.: A high oat bran intake does not impair zinc absorption in human when added to a low fiber diet. *J. Nutr.* 130 (3): 594-99 (2000).

- Schmidt K. and Geckeler K.: Pharmacotherapy with *Avena sativa*, a double blind study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 14 (3): 214-16 (1994).

- Storsrud S.; Hulthen L. and Lenner R.: Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. *Br. J. Nutr.* 90 (1): 101-7 (2003).

- Trojanowska M.; Osbourn A.; Daniels M. and Thoellfall D.: Biosynthesis of avenacins and phytoosterols in roots of *Avena sativa*. *Phytochemistry.* 54 (2): 153-64 (2000).

- Wolters B.: *Deutsch. Apoth. Ztg.* 106: 1729 (1966).

AYAHUASCA



NOMBRE CIENTÍFICO

Banisteriopsis caapi (Spruce ex Griseb.) C.V. Morton.
Se reconocen 13 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: ayahuasca, yagé, bejuco de oro, punga-huasca, capi, natema.

Portugués: caapi

Inglés: soul vine.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una liana o bejuco trepador, perteneciente a la familia de las Malpighiáceas, caracterizado por presentar tallos largos, sarmentosos, de unos 3 cm de diámetro, de coloración gris o pardo brillante, con entrenudos bien separados;

hojas opuestas, enteras, pecioladas, ovado-lanceoladas, limbo desigual en la base, glabras en el haz y ligeramente pilosas en el envés, de 8-18 cm de largo y 4-8 cm de ancho; inflorescencias terminales y axilares, cimoso-paniculadas, flores pequeñas de aproximadamente 14 mm, corola amarillo-rosácea, dispuesta en pequeñas umbelas. El fruto es una sámara provista de semillas con alas coriáceas y sinuosas, fácilmente dispersables por el viento.

HÁBITAT

La ayahuasca se distribuye en bosques primarios pertenecientes a climas tropicales y subtropicales de la región amazónica de Colombia, Ecuador, Perú y Brasil. Crece cercana a los cursos de agua, entre los 1.000 - 1500 metros s.n.m. Actualmente existen cultivos de esta liana.

PARTE UTILIZADA

La madera del tallo. En menor medida la corteza del tronco y las semillas.

HISTORIA

Planta utilizada desde antiguo por los chamanes indígenas del Amazonas principalmente en los ceremoniales de curación o adivinación. De ahí que sea considerada como una de las principales «plantas de los dioses» o «plantas maestras». La palabra *ayahuasca* deriva del quechua *ayac* = muerto y *huasca* = sogá, en alusión al poder alucinógeno de la liana. La denominación inglesa *soul vine* significa «vino del alma». Los reportes jesuíticos de 1737 fueron los primeros en mencionar la actividad de esta especie de la siguiente manera: «...se trata de una poción tóxica que se ingiere para la adivinación y otros propósitos, que le roba a uno los sentidos y, en ocasiones, hasta la vida...».

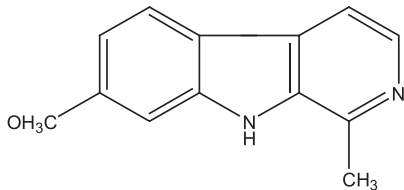
El primer botánico que la estudió fue Spruce, quien en 1851 recogió muestras entre los Tukanos de Colombia y

del noroeste del Amazonas, las cuales fueron enviadas a Inglaterra para su posterior estudio. En 1927 E. Perrot y R. Hamet aislan el primer alcaloide al cual designan *telepatina*. En 1928 E. Lewin aisla la *banisterina* y Elger y Wolfe la *harmina*. Este último alcaloide ya había sido aislado casi un siglo antes de las semillas de *Peganum harmala*. En 1939 Chen aisla la *harmina* no sólo del tallo, sino también en hojas y raíz. Huchstein y Paradies en 1957 aislan el resto de alcaloides principales: *harmalina* y *tetrahidroharmina* a partir de los extractos acuosos del tallo.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides β -carbolínicos: harmina ó banisterina (1-2%), tetrahidroharmina, harmalina, harmalol, vasicina.

Otros: saponinas (0,66%).



harmina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La ayahuasca no es una especie considerada medicinal en el estricto sentido de la palabra, resultando muy tóxica si no existe un control médico paralelo a su ingesta. Quizás uno de los potenciales usos médicos esté referido al abordaje de ciertos cuadros psiquiátricos o de drogadependencia, por medio de los estados alterados de conciencia que proporcionan sus alcaloides. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad en S.N.C.

La ayahuasca es una especie enteógena que produce un potente efecto narcótico y estupefaciente, produciendo vértigo, alteraciones auditivas y visuales (se perciben por ejemplo animales de grandes dimensiones y alteraciones cromáticas que inician por el color blanco, seguido de un azul difuso que de a poco aumenta de intensidad). Los animales que con mayor frecuencia aparecen en las alteraciones visuales son serpientes y jaguares, los cuales gozan del respeto y temor de los indígenas, llegando los chamanes inclusive a imitar los sonidos de este felino en los momentos de trance. Entre las modificaciones emocionales observadas destacan cuadros de euforia y agresividad (Schultes R. & Hofmann A., 1993).

Los alcaloides derivados de la β -carbolina presentan una estructura y efectos aproximados al producido por el neurotransmisor serotonina en S.N.C. De acuerdo al testimonio de personas sanas que experimentaron este brebaje, refieren que se trataría de un estado de «narcosis agradable». La *harmina* (antiguamente conocida como *telepatina*, debido a la creencia que podía otorgar poderes telepáticos) en forma aislada se comporta como inhibidor reversible de la enzima monoaminoxidasa (MAO), permitiendo una mayor acumulación del neurotransmisor noradrenalina (Reynolds J., 1984; Schultes R. & Hofmann A., 1993; Riba J. et al., 2003). Se especula que los estados alterados de conciencia que produce la combinación de estos alcaloides, podría resultar útil en el abordaje de pacientes droga-dependientes (Zavala López J., 1995).

La administración intraperitoneal e intravenosa de diversos alcaloides derivados de la β -carbolina en ratas demostró producir diferentes efectos de acuerdo a la estructura

química de cada uno de ellos. Por ejemplo, tras la administración intraperitoneal de aquellos derivados con grupos alquil-alifáticos se pudo observar la inducción de temblores y convulsiones en los animales, lo cual no ocurrió con los alcaloides que contenían grupos carbonilo sustituyendo el carbono 1 del anillo C. Por otra parte, los efectos convulsivos fueron potenciados en presencia de grupos *metoxi* en el carbono 7 del anillo A. La duración de los efectos se prolongó en presencia de 3,4-dihidroderivados. El bajo valor de ED50 de β -carbolinas capaz de causar temblores y convulsiones se ha correlacionado con bajos niveles de β -carbolinas en tejido cerebral (Kawanishi K. et al., 1994).

La adición de hojas de *Psychotria viridis* o *Diplopterys cabrerana* a los preparados de ayahuasca se hace con fines de incorporar alcaloides triptamínicos (N,N-dimetiltriptamina) que potencien los efectos alucinatorios (Carod Artal F., 2003). Estudios en ratones demostraron que la incorporación de *dimetiltriptamina* al extracto acuoso de ayahuasca aumenta los movimientos tónico-clónicos. A su vez, tanto la *harmina* sola como el extracto de ayahuasca demostraron disminuir la amplitud de la reacción de espanto o sobresalto por trauma acústico (Freedland C. et al., 1999).

Los alcaloides triptamínicos actúan únicamente cuando se incorporan por inhalación o de manera fumatoria, resultando inactivos por vía oral debido a inhibición por las monoamino-oxidasas gástricas (Ott J., 2001). Sin embargo, la ayahuasca logra inactivar, por medio de los alcaloides *harmina* y *harmalina*, las enzimas involucradas en dicho proceso, de manera tal que los mencionados alcaloides al no ser deaminados, permanezcan nuevamente activos por vía oral (McKenna D. et al., 1984; Elisabetsky E., 1987; Castner J. et al., 1998).

Un estudio clínico simple no controlado, que contempló 30 voluntarios (la mitad con antecedentes de alcoholismo, depresión y ansiedad), demostró que la ingesta de ayahuasca produjo en este último grupo una mejor reinserción en la sociedad y tendencia significativa a dejar sus conductas adictivas (Grob M., 1998). La administración de un té en base a *Banisteriopsis caapi* y *Psychotria viridis* en 18 voluntarios (con antecedentes en consumo de drogas psicodélicas) evidenció un incremento significativo de la presión arterial distólica (9 mmHg a los 75 minutos de la toma), acompañado de pocas o nulas variantes en la presión sistólica y frecuencia cardíaca (Riba J. et al., 2003).

Otros

Las β -carbolinas demostraron poseer actividad antiprotozoaria *in vitro*, produciendo efectos inhibitorios frente a epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*. En ese sentido, la *harmalina* aislada por primera vez del arbusto enano *Peganum harmala* ya era conocido por sus propiedades antihelmínticas (Rivas P. et al., 1995).

FARMACOCINETICA

La administración a 22 sujetos de una dosis simple oral de cápsulas de ayahuasca (0,6 y 0,85 mg/kg de *dimetiltriptamina*) produjo efectos modificadores de la conciencia a los 1,5 y 2 horas de su suministro. La concentración máxima (Cmax) alcanzada en sangre para ambas dosis fue de 12,14 ng/ml y 17,44 ng/ml, respectivamente. La Tmx para ambas dosis fue lograda a las 1,5 horas del suministro, coincidiendo con los efectos a nivel psíquico. En orina fue observado un incremento en la eliminación de *normetanefrina*. Monoaminas deaminadas en orina (como metabolitos) no se observaron disminuidas. Ello sumado a los bajísimos niveles de *harmina* plasmáticos sugieren un sitio de acción predominantemente periférico de la *harmina*, a nivel gastrointestinal y hepático (Riba J. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS y/o TÓXICOS

Generalmente la toma de brebajes de ayahuasca generan en primer término sensaciones de náuseas (que varían desde débiles a muy fuertes), a las cuales siguen alteraciones visuales (cromáticas y deformaciones) y letargo, sin pérdida de la conciencia total aunque con breves períodos de sueño donde las pesadillas son moneda corriente. Los síntomas de intoxicación consisten en la aparición de náuseas profundas, sudoración y salivación profusas, nerviosismo, palidez y mi-driasis. Al día siguiente es común la aparición de una intensa diarrea. El agregado de compuestos triptamínicos conlleva a la intensificación de los síntomas precedentes más la aparición, en algunos casos, de taquicardia, convulsiones y temor extremo (Schultes R. & Hofmann A., 1993).

CONTRAINDICACIONES

No administrar durante el embarazo, lactancia, niños o ancianos. Planta restringida únicamente a casos puntuales psiquiátricos bajo estricta observación médica.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La mezcla de alcaloides derivados de la beta-carbolina (*Banisteriopsis caapi*) más la adición de alcaloides triptamínicos (*Psychotria viridis*) en los preparados de ayahuasca interacciona lógicamente con todo tipo de drogas psicotrópicas, ya sean ansiolíticos, antidepresivos e incluso anticonvulsivantes.

STATUS LEGAL

La planta no figura en ninguna farmacopea, aunque se hace mención del alcaloide *harmina* a partir de la 28th edición de Martindale (Reynolds J., 1982). En 1986 hubo un intento de patentamiento por parte de una pequeña compañía californiana. Amparados en una ley norteamericana que posibilita patentar especies o variedades desconocidas hasta la fecha, el laboratorio intentó registrar una variedad ecuatoriana que, aparentemente, contenía flores de tamaño y coloración diferentes a las que mostraba un ejemplar del jardín botánico de Hawaii.

No obstante la falta de certeza, el laboratorio logró que se le otorgase el número de patente US 5571. Sin embargo, el experto botánico William R. Anderson, director del Herbarium de la Universidad de Michigan, constató que la planta de referencia no constituía ninguna variedad. A ello se le suman irregularidades constatadas dentro del trámite de registro llevado a cabo, todo lo cual derivó en la cancelación y revocación de la patente el 30 de marzo de 1999 (Knight D., 1999; Brockett C., 1999).

USOS ETNOMEDICINALES

Planta utilizada en celebraciones o rituales indígenas de iniciación a la adolescencia (yurupari), revelación, curación o adivinación, en la idea de contactarse con espíritus sanadores o protectores, a través de la alteración de los estados de conciencia que produce su ingesta. Las sesiones pueden llegar a durar hasta siete horas. Los efectos de la bebida varían según el método de preparación, cantidad ingerida, mezcla de plantas introducidas y propósito de su ingesta.

Algunas etnias (en especial los Guahibos del alto Orinoco) mastican los tallos en vez de beberlos. También se emplea como afrodisíaco, emético o laxante. En forma de apóstico dérmico, se emplean los preparados de ayahuasca para tratar leishmaniasis. Para las etnias del Amazonas colombiano, la ayahuasca representa una suerte de regreso a los orígenes, como ser por ejemplo, volver al vientre materno o al inicio de la creación del universo. Bajo sus efectos los chamanes tendrían el «don de la clarividencia», discernir entre el bien y el mal, y ver objetos o personas a la distancia.

El recolector de la liana (generalmente el mismo chamán) debe hacer abstinencia sexual durante la semana previa a la ceremonia ritual. Los indígenas Piaroa del sur de Venezuela inhalan un preparado conocido como *yopo* en base a semillas del árbol *Anadenanthera peregrina* y corteza de ayahuasca. La etnia Ese'ja del Perú reconoce que la bebida es efectiva únicamente si el terreno donde crece la liana es respetado y si la bebida se prepara con once fragmentos obtenidos de la parte más alta de la liana. En el Amazonas brasileño se conoce a la bebida con el nombre de *cipó*, siendo muy popular su consumo en el sudoeste de la región.

FORMAS GALÉNICAS

No existen formas galénicas para uso oficial. El chamán prepara con la ayahuasca una bebida narcótica denominada yagé, la cual se prepara cortando aproximadamente 1 kg de este bejuco en trozos de 25 cm de largo. Luego de triturarlos, los deja en maceración acuosa (empleando 3-5 litros) durante un par de horas, y a continuación vuelca su contenido en una olla de barro con agua a temperatura de ebullición. Finalmente agregan al preparado algunas de las siguientes hierbas: *Psychotria viridis*, *Diplopterys cabrerana*, *Abuta grandifolia*, *Brugmansia suaveolens*, *Brunfelsia chiricaspí*, *Mansoa alliacea*, *Petiveria alliacea*, *Piper spp.*, *Cephaelis ipecacuanba*, *Banisteriopsis inebrians*, *Banisteriopsis quitensis*, *Mascagnia glandulifera*, *Tetrapteris methystica*, *Tetrapteris mucronata*, etc. Asimismo, pueden incorporar otras bebidas tales como la *chicha*. Se han contabilizado cerca de 21 hierbas que ofician como aditivos de la ayahuasca.

CURIOSIDADES

Al igual que ha sucedido con el peyote, han comenzado a florecer en Sudamérica iglesias neocristianas que utilizan a la ayahuasca como sacramento. Dichos cultos religiosos parecen haber comenzado a principios de siglo, siendo el más popular el conocido con el nombre de Santo Doime, el cual tiene sedes en Norteamérica y Europa. Sus acólitos en general no provienen de sociedades identificadas con el uso tradicional de esta liana (Rudgley R., 1999).

ESPECIES RELACIONADAS

***Banisteriopsis metallicolor* (Juss.) O'Don. et Lourt. var. *subrotunda*:** Especie sudamericana que crece en Perú, noroeste de Argentina y presuntamente en Bolivia. Úsase popularmente como psicotrópico aunque no han sido señalados estudios fitoquímicos ni farmacológicos hasta la fecha (Toursarkissian M., 1980).

BIBLIOGRAFÍA

- Berdoncés I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Bongiorno de Pflirter G. y Mandrine E.: Principios activos naturales con acción alucinógena. V. *Harmina* y *harmalina*. Su presencia en especies del género *Banisteriopsis* (Malpighiaceae). *Acta Pharm. Bonaer.* 3: 161-8 (1984).
- Brockett C.: Challenge filed to US patent on Ayahuasca plant. Biodiversity Action Network. April 3 (1999).
- Butler A.: Ayahuasca y San Pedro. Estados alterados de conciencia y teoría de sistemas. Una aproximación a su estudio. *Natura Medicatrix*. 52: 12-17 (1999).
- Carod Artal F.: Neurological syndrome associated with the ingestion of plants and fungi with a toxic component (II). Hallucinogenic fungi and plants, mycotoxins and medicinal herbs. *Rev. Neurol.* 36 (10): 951-60 (2003).
- Castner J.; Timme S. and Duke J.: A Field Guide to Medicinal and Useful Plants of the Upper Amazon. Feline Press. Gainesville, Florida, USA. (1998).
- Desmarchelier C, Gurni A, Ciccia G, Giulietti A.: Ritual and medicinal plants of the Ese'jas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Peru). *J Ethnopharmacol* 52(1):45-51 (1996).
- Desmarchelier C. and Witting Schaus F.: Sesenta Plantas Medicinales de la Amazonia Peruana. Ecología, Etnomedicina y Bioactividad. Perú (2000).
- Elisabetsky E.: *Etnofarmacología de algunas tribus brasileiras*. Suma Etnológica-Etnobiología. Vozes/Finpe. Petrópolis (1987).
- Freedland C. and Mansbach R.: Behavioral profile of constituents in ayahuasca, an Amazonian psychoactive plant mixture. *Drug Alcohol Depend* 54 (3):183-94 (1999).
- Grob M.: *Plant entheogens as medicine*. Harbor-UCLA Medical Center. Torrance, California. USA (1998).
- Kawanishi K, Eguchi N, Hayashi T,

Hashimoto Y. Relationship between occurrence of tremor/convulsion and level of beta-carbolines in the brain after administration of beta-carbolines into mice. *Pharmacol Biochem Behav* 47 (3):689-99 (1994).

- Knight D.: Forest Networking a project of Ecological Enterprise. Forest Conservation Archives. March 31 (1999).

- Lemos de Arruda Camargo M.: Plantas rituais de religiões de influência africana no Brasil e sua ação farmacológica. *Domínguezia*. 15 (1): 21-6 (1999).

- McKenna D.: Psychedelic healing: a proposal for a multidisciplinary biomedical investigation of the role of ayahuasca in mestizo folk medicine. Department of Botany. Univ. of British Columbia. Vancouver, B.C. (1984).

- McKenna D, Towers G, and Abbott F.: Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of

ayahuasca. *J Ethnopharmacol* 10(2):195-223 (1984).

- Ott J.: Pharmepena-Psychonautics: Human intranasal, sublingual and oral pharmacology of 5-methoxy-N,N-dimethyl-tryptamine. *J Psychoactive Drugs* 33 (4):403-7 (2001).

- Pages Larraya F.: Los significados del uso de la ayahuasca entre los aborígenes Chama (Ese'cja) del oriente de Bolivia: una investigación transcultural. *Acta Psig. Psicológ. Am. Lat.* 25: 253-68 (1979).

- Palacios Vaccaro J.: *Plantas Medicinales Nativas del Perú*. Concytec, Perú. (1997).

- Prance G.: Notes on the use of plant hallucinogens in Amazonian Brazil. *Economic Botany*. 24: 62-8 (1970).

- Reynolds J.: Harmine. In *Martindale's: The Extra Pharmacopeia*. 28th Pp. 925. Ed. Pharmaceutical Press. London (1982).

- Riba J.; Valle M.; Urbano G.; Yritia M.; Morte A. and Barbanoj M.: Human pharmacology of ayahuasca: subjective

and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306 (1): 73-83 (2003).

- Rivas P.; Faini F.; Cassels B.; Morello A. and Repetto Y.: Estudio de beta-carbolinas como posibles antichagásicos. 2º Congreso de Plantas Medicinales. Abstract P-252. El Canelo de Nos. Chile. (1995).

- Rivier L. and Lindgren E.: Ayahuasca, the south american hallucinogenic drink. An ethnobotanical and chemical investigation. *Economic Botany*. 26: 101-29 (1972).

- Rodd R.: Snuff synergy: preparation, use and pharmacology of yopo and *Banisteriopsis caapi* among the Piaroa of southern Venezuela. *J. Psychoactive Drugs*. 34 (3): 273-9 (2002).

- Rudgeley R.: *Enciclopedia de las sustancias psicoactivas*. Pp. 47-52. Ed. Paidós Divulgación. (1999).

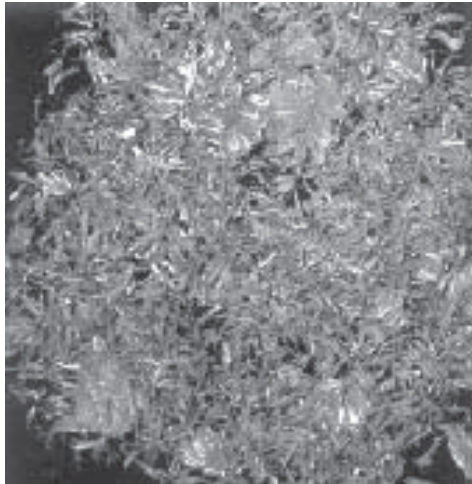
- Schultes R. and Hofmann A.: *Plantas de los Dioses. Orígenes de los Alucinógenos*. Fondo de Cultura de México. 1ª Reimpresión. México (1993).

- Torres Romero J.: El Concepto de Planta Maestra. Centro de Rehabilitación de Toxicómanos y de Investigación de Medicina Tradicional. Tarapoto-Perú. 1º Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. Abstract P-47. 20-26 de noviembre (1995).

- Toursarkissian M.: *Plantas Medicinales de la Argentina*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires (1980).

- Zavala López J.: La dieta iniciática como experiencia personal. Centro de Rehabilitación de Toxicómanos y de Investigación de Medicinas Tradicionales. Tarapoto, Perú. 1º Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. Abstract P-43 20-26 de noviembre (1995).

AZAFRÁN



NOMBRE CIENTIFICO

Crocus sativus L.

NOMBRES POPULARES:

Español: azafrán, croco del azafrán

Portugués: açafraão.

Inglés: saffron.

Otros: safran (Francés), safran (Alemán), zafferano o croco (Italiano).

DESCRIPCION BOTANICA

Se trata de una planta vivaz y bulbosa, perteneciente a la familia de las Iridáceas, caracterizada por presentar numerosas hojas verde-grisáceas (denominadas popularmente «espartillos»), estrechas, lineares, de unos 45 cm de largo, que nacen después de florecer la planta. Las flores son particularmente bellas, con tonalidades que varían entre el lila, el azul y el púrpura. Estas flores (denominadas «rosas de azafrán») se abren ampliamente en forma de estrella, permaneciendo así durante toda la noche. Presentan por lo general seis pétalos de color morado, que rodean en su interior a las partes masculinas y femeninas de la flor. Las mismas salen desde los bulbos subterráneos, que por lo general son sólidos y del tamaño de una nuez. En el centro de la flor se pueden divisar muy bien los estambres con las anteras de color anaranjado. la floración ocurre a fines del verano e inicios de otoño.

HÁBITAT

Se trata de un cultivo muy termolábil ya que sufre demasi-

ado los períodos de sequía como las heladas. El azafrán es oriundo del sudeste de Europa y Asia menor, pero ampliamente cultivado en zonas templadas de todo el mundo. Casi no existe en estado silvestre.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por los estigmas y una pequeña parte del estilo de las flores. El azafrán suele recolectarse en otoño, al amanecer, para luego proceder al desbrizne de la flor, lo cual se conoce popularmente como «monda de la rosa». A continuación se realiza el secado. La droga vegetal es untuosa al tacto, elástica y flexible. Posee aroma fuerte, agradable y un específico sabor acre, aromático y un poco picante, coloreando la saliva de color amarillo-dorado. En las muestras que aparecen en el comercio se observan que están constituidas por unos filamentos amarillos (estigmas) y otros blanquecinos correspondientes a los estambres. Actualmente se cultiva principalmente en España (región de Aragón y Castilla-La Mancha) y en menor escala en ciertas regiones de Italia, Grecia, India, Irán, Turquía y norte de África.

HISTORIA

El cultivo de esta especie data de muchísimos años (se menciona en antiguos escritos egipcios, en el Cantar de los Cantares, 4,13-14 y en los Salmos de Salomón) siendo empleada como colorante, perfume, condimento o medicinal. La palabra *azafrán* proviene del árabe *za-farán* (femenino de *asfar*, que significa «amarillo») y de su denominación china *sa-fa-lang*. En tanto en Grecia era denominado *crocos*, que significa «hilo de tejido» en alusión a la forma que adquieren sus estambres, de donde derivó su posterior nombre científico *Crocus*, siendo empleado en teatros y baños para aromatizar los ambientes. Los poderes curativos que le atribuían a esta especie hizo que en Grecia se la conociera también con la denominación de «sangre de Hércules». La esencia obtenida de sus flores estaba asociada a las hetairas, cortesanas de alto nivel cultural. Narra la historia que las calles de Roma se cubrieron de pétalos de azafrán cuando Nerón hizo su entrada triunfal en la ciudad. Inicialmente los países que mayor cantidad de cultivos tenían eran la India y Persia, de donde se comercializaba hacia China, durante la dinastía Yuen (entre 1280 y 1368). Hacia el siglo IX fue cultivado en España durante la ocupación de los moros, debido a la gran influencia que ejercían las órdenes religiosas-militares en la zona de Consuegra. Tres siglos después aparece en Francia, Alemania e Italia. En el siglo XIV llega a Inglaterra.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Glucósidos: Los estigmas de la flor presentan tras el desecado un glucósido amargo conocido como picrocrocina (4%), protocrocinas y safranal (se forma durante el secado a partir de la aglicona de la picrocrocina y que constituye el principal componente del aceite esencial).

Pigmentos: licopeno, zeaxantina, α , β , γ -carotenos y los carotenoides crocina (crocetina-digenciobiósil éster), crocetina y derivados.

Otros: aceite esencial (safranal y trazas de cineol), gomas (4%), aceite fijo (hasta el 10%), derivados del ácido oleánico, flavonoides (trazas derivadas del quercetol y del isoramnetol en el polen), crocusatinas F-G-H-I (aisladas en los extractos acuosos de los estigmas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El azafrán careció siempre de interés farmacológico, salvo algunos trabajos aislados que indicaban un prometedor efecto hipolipemiante. Sin embargo, en esta última década se han sucedido una serie de ensayos farmacológicos en el área oncológica experimental que auguran una pronta puesta en marcha de ensayos clínicos controlados.

Actividad Hipolipemiante

La *crocina* (también presente en los frutos de *Gardenia jasminoides*) y la *crocetina* han demostrado experimentalmente actividad hipolipemiante, inhibiendo en conejos la inducción artificial de hipercolesterolemia, con aumento notable (hasta del 80%) en la difusión del oxígeno en plasma lo que provoca una disminución (de un 30%) en los niveles séricos del colesterol (Gainer J. & Jones J., 1978; Olin B., 1993; Pham T. et al., 2000).

Actividad Antitumoral

Existen varias evidencias que los compuestos carotenoides poseen propiedades anticarcinogénicas, antimutagénicas e inmunomoduladoras (Abdullaev F., 2002). Los primeros estudios *in vitro* realizados con extractos de azafrán demostraron que puede retrasar el crecimiento de cultivos de linfoma ascítico de Dalton, carcinoma ascítico de Ehrlich, sarcoma-180 transplantado, carcinomas de células escamosas, carcinoma epitelial de cuello uterino, leucemia promielocítica (HL-60), adenocarcinoma de pulmón A549 y papilomas en ratas, bloqueando la síntesis de ácidos nucleicos pero no la síntesis proteica, a excepción de la *crocetina* que demostró actuar en los dos sentidos (Nair S. et al., 1991; Abdullaev F., 1994; Tarantilis P. et al., 1994; Nair S. et al., 1995).

En combinación con selenita, también evidenció *in vitro* una reducción de la síntesis de ácidos nucleicos en cultivos de células tumorales de colon, en forma más marcada que administrando ambos compuestos por separado (Abdullaev F. & González de Mejía E., 1995). El carotenoide *crocina* proveniente de los estigmas del azafrán, administrado a ratas en forma subcutánea en una dosis de 400 mg/k, ha demostrado prolongar el promedio de vida de manera significativa en animales con adenocarcinoma de colon, evidenciándose en estudios *in vitro* un importante efecto citotóxico el cual también fue evidenciado previamente por los compuestos *picrocrocina* y *safranal*, pero no por *crocetina* (Escribano J. et al., 1996; García Olmo D., 1999).

No obstante, un nuevo estudio *in vitro* efectuado sobre rhabdomiosarcomas humanos y células de riñón de mono normales, tomando como parámetro al cisplatino, determinó un efecto citotóxico selectivo de la *crocetina* únicamente sobre las células malignas, respetando aquellas células correspondientes a tejidos normales (Jagadeeswaran R. et al., 2000).

Los bulbos del azafrán contienen un compuesto glucocjugado (proteoglicano compuesto por ácido aspártico/asparagina, alanina, ácido glutámico/glutamina, glicina y serina) que ha demostrado citotoxicidad en cultivos de células tumorales humanas tales como fibrosarcoma, carcinoma epitelial de cuello uterino y carcinoma mamario, con una IC50 valorada en 7, 9 y 22 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. En el mecanismo de acción se observó una importante activación macrofágica detectada por la liberación de óxido nítrico, a través de una rápida activación de la enzima protein-kinasa-C y el FN Kappa-B (Escribano J. et al., 2000).

Recientes estudios *in vitro* confirmaron el efecto inhibitorio de la *crocina* sobre la apoptosis inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y por daunorrubicina en cultivos de células neuronales PC-12 (Soeda S. et al., 2001). Por su parte, la administración en ratas a lo largo de cinco días de un extracto acuoso de estigmas de azafrán en dosis diarias de 20-80 mg/k, demostró prevenir la actividad genotóxica de fármacos antitumorales administrados *a posteriori* como mitomicina C, ciclofosfamida o cisplatino. Al respecto, el extracto demostró bloquear la actividad inhibitoria de dichas genotoxinas sobre la enzima detoxificante glutatión-S-transferasa (Premkumar K. et al., 2001).

Otros

La sal sódica de *crocetina* presenta actividad inhibitoria frente a *Mycobacterium butyricum*, germen este capaz de inducir artritis en ratas (Giaccio M., 1990). A nivel digestivo el principio amargo *picrocrocina*, ejerce un efecto aperitivo y eupéptico, en tanto el aceite esencial demostró poseer cualidades antiflatulentas. Pequeñas dosis de azafrán estimulan la secreción de los jugos gástricos (Gruenwald J. et al., 1998). La administración conjunta a ratas del aminoácido *cisteína* (20 mg/k), vitamina E (2 mg/animal), un extracto elaborado con los estigmas de azafrán (50 mg/k) y semillas de *Nigella sativa* (50 mg/k) en forma intraperitoneal durante 5 días alternos demostró reducir significativamente la toxicidad renal inducida por 20 mg/k de cisplatino (El Daly E., 1998).

Sustancias disacáridas análogas a la *crocina*, tales como la *crocina-3* y *crocina-4*, demostraron en animales incrementar significativamente el flujo sanguíneo en arteria retiniana a través de un efecto vasodilatador con una mayor oxigenación y llegada de micronutrientes a los tejidos. Este ensayo abre las puertas para la puesta en práctica de la eventual incorporación de la *crocina* en casos de retinopatía isquémica y/o degeneración macular senil. (Xuan B. et al., 1999). El flavonoide *kaempferol* aislado de los pétalos frescos de las flores de azafrán ha evidenciado actividad antioxidante *in vitro*, al inhibir en hongos la oxidación de L-Dopa catalizada por tirosinasa con una ID50 de 67 $\mu\text{g/ml}$ (Kubo I., 1999). La *crocina* a su vez, ha demostrado en ratas mejorar el descenso en la capacidad de aprendizaje y memorización inducidos por altas dosis de etanol (Zhang Y. et al., 1994; Abe K. & Saito H., 2000).

Por su parte, las *crocinas* 3 y 4, junto a las *crocusatinas* presentes en el extracto acuoso de estigmas de azafrán, demostraron poseer una acción inhibitoria sobre la actividad enzimática de la tirosinasa (Li C. & Wu T., 2002).

Finalmente, los extractos acuoso y etanólico de estigmas de azafrán administrados por vía intraperitoneal a ratas no demostraron actividad antinociceptiva en el test del plato caliente, aunque sí en el test de contorsiones inducidas por ácido acético. La administración de naloxona bloquea solo parcialmente la actividad del extracto acuoso y no ejerce actividad sobre el extracto etanólico. En el test de inflamación aguda (edema auricular inducido por xileno) ambos extractos produjeron una moderada actividad inhibitoria. En el test de inflamación crónica (edema en pata inducido por formalina)

ambos extractos, al igual que el extracto etanólico de los pétalos de azafrán, demostraron actividad antiinflamatoria (Hosseinzadeh H. & Younesi H., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis elevadas puede ser abortivo así como producir hemorragias intensas. No existen riesgos con el consumo habitual como saborizante o condimento de comidas, así como tampoco con dosis terapéuticas de preparados por debajo de 1,5 g diarios. La dosis letal (DL) en cobayos ha sido calculada en 10-12 g y la de humanos en 20 g diarios. Generalmente la muerte puede sobrevenir cuando se emplean dosis reiteradas mayores a 10 g para provocar el aborto. En dosis cercanas a los 5 g en humanos se han observado vómitos, hemorragia uterina, diarrea sanguinolenta, hematuria, hemorragias cutáneas en nariz, labios y párpados, trombocitopenia de 24.000 plaquetas, hipotrombinemia del 41%, uremia, vértigo, coloración amarilla en piel y mucosas (McGuffin M. et al., 1997; Cañigueral S. et al., 1998).

En casos de intoxicación grave con azafrán se procederá a vaciamiento gástrico e intestinal y posterior administración de carbón activado. Las convulsiones se tratarán con diazepam; los cólicos con atropina y una eventual acidosis con infusiones de bicarbonato de sodio. Intubación y asistencia con oxígeno pueden llegar a ser necesarios (Gruenwald J., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Los estigmas del azafrán pueden provocar efectos úteroestimulantes, por lo que no se recomienda su empleo medicinal durante el embarazo (McGuffin M. et al., 1997).

STATUS LEGAL

El azafrán se encuentra incorporado a la Farmacopea Nacional Argentina en su 6ª Edición (Amorin J., 1980). Se ha patentado en Australia un producto elaborado con el extracto acuoso de azafrán (combinado con otros ingredientes) para el tratamiento de la calvicie (Leung A. & Foster S., 1996). En USA se encuentra en el listado GRAS como aditivo alimentario. Forma parte del listado de drogas no aprobadas por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, por falta de información que certifique la eficacia de sus usos propuestos (Blumenthal M., 1998).

ADULTERANTES

La venta del azafrán molido o pulverizado muestra mayor frecuencia de falsificaciones o adulteraciones, no así el azafrán en rama. En Europa se ha observado adulteraciones con plantas con flores amarillas (*Calendula officinalis*, *Carthamus tinctorius*) y en menor medida con especies de *Tagetes spp.* (azafrán americano), *Crocus vernus* (azafrán silvestre), estilos solamente de *Crocus sativus*, etc (Cañigueral S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Los estigmas secos han sido usados popularmente como estomáquicos, antiespasmódicos, diaforéticos (sudoríficos), emenagogos y sedantes. Antiguamente tenían reputación de afrodisíacos. En China son utilizados como circulatorios, aceleradores de la aparición de erupciones sarampiñosas en niños, reguladores menstruales, antiasmáticos, antitusivos y anticonvulsivantes. En Marruecos emplean los estigmas (en forma de sopas) como tónico nervioso y laxante. Sin embargo, en la actualidad es muy escaso su empleo con fines medicinales, al menos en occidente. Por vía externa el azafrán suele formar parte en la composición de numerosas fórmulas de enjuagues bucales para tratar llagas, odontalgias y encías dolorosas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Las infusiones se preparan a razón de 2-4 g/l.

Polvo: Se prescribe entre 200 y 300 mg/día, en casos de meteorismo o dispepsia. Hasta 1 g como emenagogo.

Tintura: Se prepara con una concentración de 1:10 prescribiéndose entre 2-10 g por toma (máximo 20 g). Puede ser aplicada friccionando suavemente sobre encías dolorosas.

USOS ALIMENTARIOS - OTROS

El azafrán se utiliza extensamente como condimento culinario para saborizar y colorear alimentos y licores alcohólicos (bitters, vermouths). El nivel máximo permitido en alimentos es de 0.1% (969 ppm). (Leung A. & Foster S., 1996). El azafrán también suele emplearse para darle color a los medicamentos o para ser utilizado como tinte en microscopía. Por caso le ha brindado el color y aroma al láudano de Sydenham. Al ser soluble en agua no puede emplearse en la industria textil, no obstante los antiguos sacerdotes budistas lograban colorear con él sus túnicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdullaev F.: Inhibitory effect of crocetin on intracellular nucleic acid and protein synthesis in malignant cells. *Toxicol. Lett.* 70 (2): 243-51 (1994).
- Abdullaev F. and González de Mejía E.: Inhibition of colony formation of HeLa cells by naturally occurring and synthetic agents. *Biofactors.* 5 (3): 133-8 (1995).
- Abdullaev F.: Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (*Crocus sativus* L.). *Exp Biol Med (Maywood)* 227(1):20-5 (2002).
- Abe K. and Saito H.: Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytother. Res.* 14 (3): 149-52 (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorin J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico.* Rev. INFYB. (1980).
- Artech García A. (Ed.) et al.: *Fito-terapia: Vademecum de Prescripción.* Masson S. A. 3ª Edic. Barcelona. (1998).
- Ávila J.: La Rosa del Azafrán. *Fito-médica.* 4: 56-61. España. (1996).
- Bauzá M.; Lúquez C.; Arévalo L. y Pizzi D.: *Determinación de la genuinidad y calidad del azafrán que se comercializa en Argentina.* WOC-MAP IIº. Mendoza, Argentina. Abstract P-469. Noviembre. (1997).
- Cañigueral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales utilizadas para Infusión y Tisana.* OEMF S.R.L. España. (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs.* Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- El Daly E.: Protective effect of cysteine and vitamine E, *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *J. Pharm. Belg.* 53 (2): 87-93 (1998).
- Escribano J.; Alonso G.; Coca Prados M and Fernández J.: Crocin, safranin and picrocrocin from saffron (*Crocus sativus*) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. *Cancer Lett.* 100 (1-2): 23-30 (1996).
- Escribano J.; Diaz Guerra M.; Riese H.; Álvarez A.; Proenza R. and Fernández J.: The cytotoxic effect of a glycoconjugate extracted from corms of saffron plant (*Crocus sativus*) on human cell lines in culture. *Planta Med.* 66 (2): 157-62 (2000).
- Fernández Aceytuno M.: Mondar la Rosa. *Rev. Natural.* (Cambio 16). España. (1995).
- García Olmo D.; Riese H.; Escribano J.; Ontanon J.; Fernández A.; Atienzar M. and García Olmo D.: Effects of long-term treatment of colon adenocarcinoma with crocin, a carotenoid from *Crocus sativus*: an experimental study in the rat. *Nutr. Cancer.* 35 (2): 120-26 (1999).
- Giaccio M.: Components and features of saffron. Lo Zafferano. Proceedings of the International Conference on Saffron. Pp. 135. L'Aquila. (1990).
- Gruenwald J. (Ed), et al.: *PDR for Herbal Medicines.* Medical Economics Company. USA. (1998).
- Hosseinzadeh H, Younesi H.: Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacol* 2(1):7 (2002).
- Jagadeeswaran R.; Thirunavukkarsu C.; Gunasekaran P.; Ramamurthy N. and Sakthisekaran D.: In vitro studies on the selective cytotoxic effect of crocetin and quercetin. *Fitoterapia.* 71: 395-99 (2000).
- Kubo I. and Kinoshita H.: Flavonols from saffron flower: tyrosinase inhibitory activity and inhibition mechanism. *J. Agric. Food Chem.* 47 (10): 4121-25 (1999).
- Li C., Wu T.: Constituents of the stigmas of *Crocus sativus* and their tyrosinase inhibitory activity. *J Nat Prod* 65 (10): 1452-6 (2002).
- Marinus de Waal: *Hierbas Medicinales en la Biblia.* Edit. Tikal. Girona, España. (1997).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. USA. (1997).
- Nair S.; Pannikar B. and Pannikar K.: Antitumour activity of saffron (*Crocus sativus*). *Cancer Lett.* 57 (2): 109-14 (1991).
- Nair S.; Kurumboor S. and Hase-

- gawa J.: Saffron chemoprevention in biology and medicine: a review. *Cancer Biother.* 10 (4): 257-64 (1995).
- Olin B. (Ed): *Crocus sativus*. Lawrence Rev. Nat. Prod. April. (1993).
- Pham T.; Cormier F.; Farnsworth E.; Tong V. and Van Clasteren M.: Antioxidant properties of crocin from *Gardenia jasminoides* E. and study of the reactions of crocin with linoleic acid and crocin with oxygen. *J. Agricol. Food Chem.* 48 (5): 1455-61 (2000).
- Premkumar K, Abraham S., Santhiya S., Gopinath P., Ramesh A.: Inhibition of genotoxicity by saffron (*Crocus sativus* L.) in mice. *Drug Chem Toxicol* 24(4):421-8 (2001).
- Salomi M.; Nair S. and Panikkar K.: Inhibitory effects of *Nigella sativa* and *Crocus sativus* on chemical carcinogenesis in mice. *Nutr. Cancer.* 16 (1): 67-72 (1991).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4ª Edic. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).
- Soeda S, Ochiai T, Paopong L, Tanaka H, Shoyama Y, Shimeno H.: Crocin suppresses tumor necrosis factor-alpha-induced cell death of neuronally differentiated PC-12 cells. *Life Sci* 69 (24):2887-98 (2001).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Tarantilis P.; Morjani H.; Polissiou M. and Manfait M.: Inhibition of growth and induction of differentiation of promyelocytic leukemia (HL-60) by carotenoids from *Crocus sativus*. *Anticancer Res.* 14 (5 A): 1913-18 (1994).
- Tarantilis P.; Tsoupras G. and Polissiou M.: Determination of *Crocus sativus* components in crude plant extract using HPLC-UV visible photodiodes-array detection-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 699 (1-2): 107-18 (1995).
- Xuan B.; Zhou Y.; Li N.; Min Z.; Chiou G.: Effects of crocin analogs on ocular blood flow and retinal function. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 15 (2): 143-52 (1999).
- Zhang Y.; Shoyama Y.; Sugiura M. and Saito H.: Effects of *Crocus sativus* on the ethanol-induced impairment of passive avoidance performances in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 17 (2): 217-21 (1994).

B

BÁLSAMO DE PERÚ



NOMBRE CIENTÍFICO

Myroxylon balsamum (L.) Harms.

Se citan 24 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: bálsamo de Perú, quina-quina, estoraque, chirraca, cedro chino.

Portugués: bálsamo do Peru.

Inglés: balsam of Peru, Peru balsam.

Otros: baumier du Pérou (Francés), Perubalsambaum (Alemán), balsamo de Perú (Italiano)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perenne, perteneciente a la familia de las Fabáceas (Legumonosas), caracterizado por presentar una altura cercana a los 15-20 metros (algo más pequeño que el árbol del Bálsamo de Tolú); corteza grisácea de donde se obtiene una oleorresina medicinal; hojas compuestas, pecioladas y marcadamente pinnadas, de 7-11 foliolos opuestos en pares, de 5-6 cm de largo. En medio

del tejido de la hoja se transparentan los pequeños receptáculos o glándulas que contienen el bálsamo. Las flores son pequeñas y numerosas, blanquecinas, muy aromáticas y hermafroditas, dispuestas en forma de ramilletes y vainas amarillas. Fruto capsular oblongo-lanceolado con una o dos semillas en su interior.

HÁBITAT

El bálsamo de Perú es originario de América Central (costa pacífica de Guatemala, El Salvador, Honduras, Panamá y sur de México), creciendo silvestre en los bosques tropicales. Se cultiva y se planta como rompevientos o para dar sombra, estando naturalizado en algunos países de América del Sur (Perú, norte de Brasil), Sri Lanka, India y Florida (USA). Está ampliamente distribuido en el Amazonas peruano, por debajo de los 850 metros s.n.m., conformando bosques primarios.

PARTE UTILIZADA

Oleorresina. La misma se obtiene por contusión, incisión o quemadura superficial de la corteza de un árbol de más de cinco años y se origina como respuesta a la agresión sufrida por el propio árbol. Es por ello que previamente se chamusca el tronco por los cuatro lados y posteriormente se chamusca con fuego para un mejor desprendimiento de la corteza. Deben dejarse al menos cuatro tiras intermedias de corteza sin quitar para evitar la muerte del árbol.

Son árboles longevos, que pueden alcanzar los cien años de edad. Los meses de sequía son preferidos para la obtención de la oleorresina. El exudado no es inmediato, pudiendo tardar una semana en aparecer. Para ello las áreas son cubiertas por unos trapos que se colocan en el lugar de incisión para absorber el bálsamo. Luego se lo hierva con agua y al enfriarse el bálsamo decantado en la parte inferior, se separa, se filtra y envasa.

HISTORIA

Los incas extraían el bálsamo a partir de la corteza de este árbol para tratar estados febriles y trastornos respiratorios,

mucho tiempo antes de la conquista. En 1565 Nicholas Monardes fue el primer europeo que registró sus usos medicinales. Luego de la conquista española el bálsamo fue exportado a Europa para la elaboración de productos medicinales (en especial aceite para ungir) y perfumería. Constituyó una especie de gran valor comercial, al punto que llegó a valer el equivalente de su peso en oro.

Las Bulas papales de 1562 y 1571 declararon como delito la destrucción de estos árboles, siendo su aceite consagrado en algunos rituales de la Iglesia Católica. En el siglo XVII fue por primera vez incorporado a la farmacopea alemana, siendo a partir de entonces registrado por la mayoría de las farmacopeas. Su nombre popular deriva del lugar donde se embarcaba para ser llevado a otras latitudes: el puerto del Callao, Perú. En cambio, su nombre científico proviene del griego *myron* = mirra y *xylon* = madera (madera con olor a mirra).

COMPOSICIÓN QUÍMICA

De la oleoresina :

Aceite volátil (60-65%): Compuesto principalmente por benzoato de bencilo y cinamato de bencilo (cinameína) en una proporción del 55-60% y en menores cantidades por ácidos benzoico y cinámico (6-8%), nerolidol (4%), vainillina (0,2%), cumarina, farnesol y estireno. La Real Farmacopea Española exige para el bálsamo oficial entre 45-70% de ésteres, principalmente benzoato de bencilo y cinamato de bencilo.

Fración resinosa (20-38%): Compuesta por ésteres resínicos entre los que destacan el cinamato, benzoato de perurresinotanol y peruvicol.

Otros: trazas de alcaloides, cabreuina (derivado isoflavónico), saponinas y triterpenos en las hojas y en la raíz.

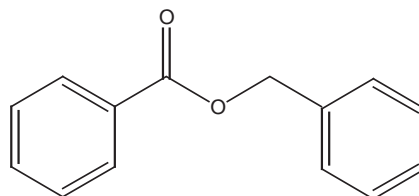
La oleoresina es un líquido viscoso, de color pardo oscuro y trasparente, con sabor amargo y olor a vainillina. Es insoluble en agua, fácilmente soluble en alcohol y cloroformo, y menos soluble en éter y aceite, con la salvedad del éter etílico y el aceite de ricino. Para su empleo medicinal como escabicida debe tener no menos de 55 % de cinameína.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

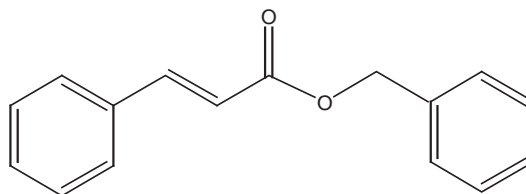
Si bien el bálsamo de Perú contiene una composición química similar en su oleoresina a la del bálsamo de Tolú (*Myroxylon toluiiferum*), se diferencia de éste en que su indicación más importante es a nivel dermatológico y en segunda instancia a nivel respiratorio.

La oleoresina de *M. balsamum* ha demostrado poseer actividad cicatrizante, expectorante y bactericida. A nivel de las células epiteliales promueve su crecimiento, lo cual fue observado en úlceras experimentales en ratas (Bernal H. & Correa J., 1992; Leung A. & Foster S., 1996). A nivel infectológico, los extractos etanólicos de las hojas y raíces, así como los extractos acuosos y etanólicos de la corteza han demostrado actividad inhibitoria frente a *Staphylococcus aureus* (Bernal H. & Correa J., 1992).

A nivel dérmico se comporta como rubefaciente, dermoprotector, antiséptico, escabicida (por la presencia de *benzoato de bencilo* especialmente) y vulnerable, siendo aplicado en forma de soluciones alcohólicas. El bálsamo de Perú es un antiséptico de reconocida eficacia sobre *Sarcopites scabiei*, pudiéndose emplear en pequeñas concentraciones, contando con la ventaja de su empleo sencillo, sabor agradable y de no exigir jabonado antes de su aplicación, ya que por su naturaleza el bálsamo reblandece muy bien la epidermis impregnando los surcos (Bruneton J., 1991). También se preparan supositorios para ser aplicados en casos de hemorroides (Peris J. et al., 1995; Orellana de Nieto



benzoato de bencilo



cinamato de bencilo

L., 1996). Del extracto metanólico de *M. balsamum* se ha aislado un derivado isoflavónico conocido como *cabreuina* el cual ha demostrado en ensayos *in vitro* una potente actividad inhibitoria frente al *Helicobacter pylori* (Ohsaki A. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La oleoresina es irritante de las mucosas cuando se administra por vía oral, prefiriéndose en todo caso el empleo tópico. En altas dosis por vía oral también puede provocar náuseas, cefaleas, decaimiento y cuadros depresivos. Asimismo el empleo tópico puede despertar algunas reacciones alérgicas focalizadas, en especial cuando deben tratarse grandes extensiones de piel (McGuffin M. et al., 1997; Grünwald J. et al., 1998; Le Coz C., 2001). En estos casos se ha observado desde simples trastornos urticarianos hasta edema de Quincke, púrpuras y lesiones ulceroso-afectoides en mucosa bucal (Katsarou A. et al., 1999; Bjarnason B. et al., 2000; Scalf L. & Fowler J., 2000)

Incluso puede provocar irritación en parénquima renal luego de ser utilizado por largos períodos de tiempo debido a su absorción por piel. En estos casos se ha observado albuminuria, pielitis y necrosis de canalículos epiteliales. El componente tóxico mayoritario es el *ácido benzoico*.

CONTRAINDICACIONES

No emplear en niños menores de dos años. No se recomienda exponerse al sol durante períodos prolongados por peligro de fotodermatosis (Grünwald J. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El bálsamo de Perú se encuentra registrado en la mayoría de las farmacopeas del mundo. Está contemplado en la Farmacopea Nacional Argentina (6ª Edición) y catalogado por la FDA norteamericana como suplemento dietario en listado GRAS (Mc Caleb R., 1993). La Comisión "E" de Monografías de Alemania aprueba al bálsamo de Perú para uso externo únicamente, en casos de infecciones, heridas, úlceras, hemorroides, sarna y por no más de una semana de tratamiento (Blumenthal M. et al., 1998).

USOS MEDICINALES

Hoy en día se emplea poco el bálsamo de Perú. Aún sigue siendo útil en casos de escabiosis, úlceras de piel y secundariamente como expectorante y béquico.

USOS ETNOMEDICINALES

La oleorresina es empleada por vía oral como antiséptico en infecciones de vías respiratorias, anginas, diarreas y afecciones de piel (uso tópico). En El Salvador es frecuentemente empleado para calmar la tos rebelde y tópicamente para tratar micosis. En el primer caso, preparan una decocción de cáscaras en dos tazas de agua, se agrega azúcar y se toma varias veces al día. En el caso de las micosis, se aplica directamente la resina sobre el área afectada. En Guatemala lo emplean, además, como febrífugo.

En el caso de la sarna (*Sarcoptes scabiei*) Sabouraud ha preconizado desde hace muchos años una fórmula en la que combina el azufre precipitado (20 g) con el bálsamo de Perú (10 g) en un excipiente de grasa benzoica (120 g).

FORMAS GALÉNICAS

Oleorresina: La dosis oral es de 0,2 a 1 g, 2-4 veces al día, tratando de no superar los 4 g diarios.

Pomada: Es famosa la pomada de bálsamo de Perú la cual se prepara en base a 15 g de la oleorresina, 10 g de aceite de ricino y vaselina filante c.s.p. 100 g. Se aplica 1-3 veces al día, durante cuatro días consecutivos, frotando la pomada por el cuerpo durante unos cinco minutos con toalla o franela. La pomada es muy utilizada como escabicida y en apósitos sobre úlceras tórpidas. En niños

puede prescribirse en base a 10 g de bálsamo de Perú y 90 g de vaselina. En estos casos puede adicionarse *alfanaftol* al 1-2 %.

Aceite antiparasitario: Es especial para tratar piojos y sarna. Se prepara en base a 300 cc de bálsamo de Perú, 100 cc de aceite de ricino, 100 cc. de aceite de almendras dulces y 100 cc. de aceite de caléndula. Se aplica 3 veces por día durante 2-3 días.

OTROS USOS

El bálsamo de Perú se emplea como ingrediente en refrescos, postres, helados, gelatinas, en una concentración máxima permitida de 15.33 ppm. También como fijador de perfumes, jabones y cremas para manos en una concentración máxima del 0,8%. En América Central se usa como incienso.

CURIOSIDADES

Si bien el empleo medicinal del bálsamo de Perú ha perdido importancia en las últimas décadas, su precio en el comercio internacional se vio notablemente incrementado en estos últimos años debido a que la firma Kodak está utilizando un componente de la oleorresina muy útil como emulsionante en las películas.

BIBLIOGRAFÍA

- Akisue G.: *Secretion of M. peruvianum* L. Physical and chemical characterization of essential oil from balsam and qualitative analysis of various components. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*. 10 (2): 151-65 (1972).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. S. A. (1998).
- Bernal H. and Correa J.: *Myroxylon balsamum*. Especies vegetales promisorias de los países del convenio Andrés Bello. Guadalupe Ltda. (Ed). Santa Fe de Bogotá, Colombia. (1992).
- Bjarnason B.; Flossadottir E. and Fischer T.: *Assesment of balsam of Peru patch tests*. *Contact Dermatitis*. 42 (6): 326-9 (2000).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Bruneton J.: *Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia*. Ed. Acribia S. A. (1991).
- Chevallier A.: *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. A Dorling Kindesley. London. (1996).
- Grünwald J.; Brendler T. and Jaenicke C. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. (1998).
- Katsarou A.; Armenaka M.; Ale I.; Koufou V. and Kalogeromitros D.: *Frequency of immediate reactions to the European standard series*. *Contact Dermatitis*. 41 (5): 276-9 (1999).
- Le Coz C.: *Hypersensitivity to balsam of Peru (Myroxylon pereirae)*. *Ann. Dermatol. Venerol*. 128 (1): 71-2 (2001).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients*. 2ª Ed. J. Wiley & Sons, Inc. (1996).
- Martínez M.: *Contribuciones Ibero-americanas al Mundo*. Ed. Anaya. S. A. (1988).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Ohsaki A.; Takashima J.; Chiba N. and Kawamura M.: *Microanalysis of a selective potent anti-Helicobacter pylori compound in a Brazilian medicinal plant Myroxylon peruvianum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 9 (8): 1109-12 (1999).
- Orellana de Nieto L.: *Bálsamo de Perú*. En: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Gupta M. (Ed). CYTED, Colombia. (1996).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOF S. A. Col. Farmac. Valencia. (1996).
- Saravia A.: *Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala*. 1er. Congreso Intern. Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).
- Scalf L. and Fowler J.(jr): *Peristomal allergic contact dermatitis due to Gantrex in stomabesive paste*. *J. Am. Acad. Dermatol*. 42 (2): 355-6 (2000).
- Sievers A. and Higbee E.: *Plantas Medicinales de Regiones Tropicales y Subtropicales*. Publicación Agrícola n° 154-8. Unión Panamericana, Washington DC (1948).
- Wagner H.; Proksch A.; Vollmar A.; Krenzke B. and Bauer J.: *In vitro phagocytosis stimulation by me of isolated plant compounds measured in the phagocytosis chemoluminescence model*. *Planta Medica*. (1985).

BÁLSAMO DE TOLÚ



NOMBRE CIENTÍFICO

Myroxylon toluiferum A. Rich.

NOMBRES POPULARES

Español: bálsamo de Tolú.

Portugués: balsamo do Tolu.

Inglés: balsam of Tolu, Tolubalsam

Otros: Baume de Tolu (Francés), Tolubalsam (Alemán), bálsamo de Tolú (Italiano)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Fabáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 20 metros; hojas compuestas con folíolos ovalados a redondeados; flores pequeñas blancas dispuestas en racimos terminales o axilares densos. Fruto en legumbre con una semilla en su interior, con aspecto laminar.

HÁBITAT

Este árbol es originario de Sudamérica (Venezuela, Colombia y Perú). Actualmente se cultiva también en el Caribe (Antillas) y en menor escala en Venezuela. En Colombia crece silvestre en bosques de los valles de los ríos Magdalena y Cauca, donde la precipitación pluvial alcanza los 200 centímetros al año.

PARTE UTILIZADA

La oleorresina, la cual se extrae practicando varias incisiones en forma de «V» sobre la corteza (hasta 20 en distintos niveles), sin necesidad de sacudir el tronco, debajo de las cuales se colocan unos recipientes hechos con calabazas. La época de recolección comienza en Julio y continúa por más de 8 meses, hasta marzo o abril del año siguiente.

HISTORIA

Es conocido popularmente como bálsamo de tolú, debido a que era explotado principalmente en la región de Santiago de Tolú, una localidad muy cercana a Cartagena de Indias (Colombia), a lo largo del curso inferior del río Magdalena. Para los indígenas de Centroamérica era una verdadera panacea, siendo recomendado como anticatarral, antirreumático, en golpes, llagas y heridas (preparaban el aceite de bálsamo y lo colocaban en forma de compresas). En 1820 se incorpora en la Farmacopea de Estados Unidos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La composición de su oleorresina es ligeramente diferente a

la del bálsamo del Perú (ver *Myroxylon balsamum* var. *pereirae*), existiendo diferencias más que nada de tipo cuantitativas.

Aceite esencial: (15-20%) Contiene una mezcla de ácidos libres: ácido benzoico (6-8%), ácido cinámico (10-15%) y benzoato de bencilo (ligeramente volátil).

Otros: La fracción resinosa (75-80%) contiene ácido oleonólico, ácido sumarrésinólico, eugenol, cinamato, vainillina, benzoato de tolurresinotanol, etc. También se ha detectado la presencia de alcaloides (trazas) en hojas, corteza y raíz; y taninos (por lo general mezclados con la resina formando el tanol).

El bálsamo de Tolú es insoluble en agua pero soluble en alcohol de 90° y éter. Es una masa espesa, semitransparente, de color opaco agrisado a amarillo rojizo, que solidifica al aire y se reblandece mediante el calor. Su sabor es dulce, ligeramente ácido y débilmente aromático. Su olor es suave y balsámico, similar al benjuí o a la canela-vainilla, de ahí su empleo como aromatizante en la industria alimenticia. Para su comercialización se envasa en estado semisólido en bidones. Contiene aproximadamente 7-8% de *cinnameína*, conformada básicamente por *cinnamato de bencilo* y *benzoato de bencilo* (este último en menores proporciones).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A diferencia del bálsamo de Perú, la oleorresina se emplea en mayor medida en afecciones del árbol respiratorio más que en procesos dermatológicos. En las primeras décadas del siglo veinte fue empleado en casos de tuberculosis pulmonar, en una conocida formulación (píldoras balsámicas de Morton) que contenía bálsamo de Tolú, goma amoniaco, benjuí y azufre anisado (Arnaud F, 1934). En la actualidad sigue siendo muy empleado como expectorante, béquico y en menor medida como antiséptico urinario, cicatrizante de piel y antisarnoso (Bruneton J., 1991; Gruenwald J. et al., 1998; Kurlinski C., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El empleo oral y tópico puede causar irritación en mucosas (Bjarnason B. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

No se han descrito.

STATUS LEGAL

El bálsamo de Tolú se halla incorporado en gran número de farmacopeas. Se encuentra registrado en la Farmacopea Nacional Argentina (6ª Edición) y desde 1820 en la Farmacopea de Estados Unidos. A su vez, se encuentra registrado como recurso natural aceptado para uso medicinal por las autoridades sanitarias de Bolivia (González García M., 2000). Según la Real Farmacopea Española, la droga desecada debe contener entre 25-50% de ácidos libres o combinados, valorados como *ácido cinámico*.

USOS MEDICINALES

Se recomienda la oleorresina en afecciones respiratorias: tos irritativa, laringitis, traqueítis, bronquitis y como coadyuvante en asma bronquial.

USOS ETNOMEDICINALES

En El Salvador, Colombia y resto de Centroamérica se emplea en uso interno para tratar casos de tos rebelde y bronquitis, y en uso externo para tratar micosis. En Sudamérica lo recomiendan en casos de cistitis, uretritis, úlceras de piel y sarna.

FORMAS GALÉNICAS

Extracto Fluido: 1-2 g/día, repartido en 2-3 tomas, donde

cada gramo es equivalente a 30 gotas.

Jarabe: El famoso jarabe de bálsamo de Tolú se prepara en base a 12 g de extracto fluido de bálsamo y jarabe simple (F. Esp. IX) c.s.p. 100 g. Se dosifica a razón de 30-65 g diarios, repartidos en 3-4 tomas.

Tintura: Relación 1:5, se administran 15-30 gotas, 3 veces al día.

Uso Tópico: En cuanto a la aplicación tópica del bálsamo de Tolú, la misma puede ser hecha en base a fricciones con la tintura o la propia oleoresina que es bastante bien tolerada, existiendo muy raras excepciones por aparición de problemas alérgicos.

OTROS USOS

La industria farmacéutica lo emplea como corrector orgánoleptico en la elaboración de tintura de benjuí y jarabes para la tos. También sirve de base para la fabricación de pastillas, y en cosmetología y perfumería se emplea como ingrediente fijador de fragancias. Los jabones pueden contener como máximo un 0,1%, mientras que los detergentes, lociones y perfumes hasta 0,2%. Los extractos de este bálsamo son empleados como aromatizantes de alimentos, helados, chicles, refrescos y productos de panadería.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).
- Arnaud F.: *Terapéutica Farmacológica y Materia Médica*. Salvat Ed., España (1934).
- Bjarnason B.; Flosadottir E. and Fischer T.: *Contact Dermatitis*. 42 (6): 318-25 (2000).
- Bruneton J.: *Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia*. Edit. Acribia S. A. (1991).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. CYTED, Colombia. Cáceres A. (Ed.). (2000).
- Grünwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. (1998).
- Karlinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. (2000).
- Morton J.: *Atlas of Medicinal Plants of Middle America*. Pp. 1420. C. Tomas Public. USA. (1981).
- Orellana de Nieto L.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Gupta M. (Ed). Colombia. (1995).
- Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. (1995).
- Ricker M. and Daly D.: *Botánica Económica en Bosques Tropicales*. Edit. Diana. México. (1998).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia E Biotecnología*. Ed. Premier S. A. S. Paulo, Brasil. (1997).
- Sievers A. and Higbee E.: *Plantas Medicinales de Regiones Tropicales y Subtropicales*. Publicación Agrícola nº 154-8. Unión Panamericana, Washington DC (1948).

BARBATIMÃO



NOMBRE CIENTÍFICO

Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville.
Se citan 7 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Barbatimão, uabatimó, abaramotemo, barba-de-timam, ibatimó, casca-de-virgindade (Brasil).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Fabáceas (Leguminosas) que caracteriza por presentar una gran variabilidad de tamaños, entre 0,5 y 35 metros de altura. De ramas cortas, gruesas y escaso follaje, las hojas son alternas y bipinadas de 30 cm de longitud. Posee una corteza con grietas transversales, color pardo-amarillento en la superficie interna y pardo-verdosa en la superficie externa debido a la presencia de líquenes. Las flores son blanquecinas, pequeñas, de unos 7 cm, dispuestas en espigas densas. El fruto es una legumbre (en vaina) de 10 cm de largo, con semillas oblongadas, ligeramente aplanadas.

HÁBITAT

El género *Stryphnodendron* es prácticamente exclusivo de Suda-

mérica, existiendo 26 especies de las cuales 25 pertenecen al Brasil. Probablemente el centro de distribución de este género sea la región Amazónica, concentrándose en los cerrados de los estados de San Pablo, Minas Gerais, Goiás y Mato Grosso. Hay que tener en cuenta que en Brasil se conocen con el nombre de barbatimão, además de *Stryphnodendron adstringens*, a otras dos especies: *Stryphnodendron polyphyllum* y *Dimorphandra mollis*.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza. Es inodora y de sabor astringente. Estudios de control de calidad de la droga vegetal demostraron que el tenor de taninos obtenido a través de espectrofotometría con el empleo de polvo de piel como agente adsorbente, es superior en las estaciones de otoño y verano para la corteza, mientras que el invierno lo es para las hojas (Toledo C. et al., 1997).

HISTORIA

El nombre de *Stryphnodendron* proviene del griego *stryphnos* = «duro» y *dendron* = «madera», en tanto la denominación popular *barbatimão* deriva de la lengua indígena y significa «astringente» (al igual que el nombre de especie *adstringens*). Según Hoehne, esta planta fue por primera vez descrita en en siglo XVI por Gabriel Soares de Souza, ampliándose los detalles de la misma por Guilherme Piso en el siglo XVII. Sin embargo, las virtudes medicinales de esta especie recién fueron descritas en el siglo XIX por Bernardino Antonio Gomes. Existen referencias de su venta en las boticas de los jesuitas durante el período colonial del Brasil.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Taninos (20-30%): Se han aislado e identificado 22 compuestos a partir de una fracción de un extracto bruto de corteza de barbatimão, habiendo sido todos clasificados como taninos condensados. Una parte de estos se han identificado como proro-binetinidinas.

Otros: flavan-3-ol, prodelphinidinas, galactomananos (semillas), resina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Del barbatimão destacan sus cualidades astringentes y an-

tiinflamatorias. Hasta el momento únicamente se han realizado estudios de laboratorio con animales. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria – Antiedematosa

Ensayos con extractos brutos semipurificados de corteza de barbatimão administrados por vía oral en ratas, demostraron poseer actividad antiedematosa y antiinflamatoria del 25% en cuanto a reducción del edema de pata inducido por carragenina. Cuando fue evaluada una subfracción, la reducción alcanzó el 51% (Bersani Amado C. et al., 1997; Lima J. et al., 1998).

Actividad Antiulcerogénica

En estudios realizados en ratas en modelos de inducción ulcerosa por estrés agudo, indometacina y etanol, la administración de extractos totales y de fracciones de corteza de barbatimão arrojaron una actividad antiulcerogénica significativa en dosis de 100 mg/k, con una reducción de la úlcera del 41% en los modelos de úlceras por estrés agudo y por etanol. (Audi E. et al., 1999).

Otros

En ensayos para evaluación de actividad antimicrobiana, el extracto bruto obtenido por turbulización seguido de liofilización, presentó halos de inhibición significativos del orden de 18 mm para *Staphylococcus aureus* y de 13 mm para *Pseudomonas aeruginosa* en una concentración de 1,562 mg (Bersani Amado C. et al., 1996). Por su parte, extractos alcohólicos de esta especie demostraron actividad moluscicida frente a *Biomphalaria glabrata*, en concentración de 50-100 ppm, lo cual lo hace potencialmente útil en casos de esquistosomiasis (Bezerra J. et al., 2002).

Otro estudio realizado en la Universidad Estatal de Maringá (Brasil) demostró que pomadas de tipo óleo en agua (base de Beeler) adicionadas con extractos brutos liofilizados de la corteza de barbatimão recolectada en verano, poseen actividad cicatrizante similar al producto sintético Nebacetin® (Vieira F. et al., 1998). El alto tenor en taninos le brinda a esta especie propiedades astringentes útiles en la cicatrización de heridas. No obstante, se deberá considerar que existe una gran diferencia entre los taninos de *S. adstringens* y otros barbatimões, como ser el caso de *S. polyphyllum* (Santos S. et al., 2002).

Extractos de esta especie demostraron *in vitro* una actividad inhibitoria de la enzima *tirosinasa* del orden del 90%, muy similar al demostrado por el control positivo con la especie *Morus alba* (Baurin N. et al., 2002). A nivel de metabolismo energético hepático, estudios efectuados en mitocondrias aisladas de ratas demostraron que los extractos de barbatimão inhiben el ciclo respiratorio en presencia de ADP y succinato, lo cual genera una merma en la producción de ATP. Asimismo, la actividad enzimática de la succinato-oxidasa, NADH-oxidasa y la oxidación del ascorbato fue inhibida. En hígado perfundido demostró provocar estímulo en el consumo de oxígeno, inhibición de la gluconeogénesis y estimulación de la glicólisis (Rebecca M. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Un estudio realizado con las semillas de una variedad emparentada (*Stryphnodendron polliphyllum*) demostró poseer un

efecto embriotóxico en ratas preñadas (Guerra M. et al., 1979). Los frutos de barbatimão administrados en una proporción de 5-10 g/k diarios en la alimentación de becerros, han provocado la muerte de los animales (Pereira C. et al., 1989). Estudios de genotoxicidad realizados con extractos de corteza de barbatimão resultaron negativos en el test de *Drosophila melanogaster* (De Sousa N. et al., 2003).

La DL50 del extracto acuoso de barbatimão administrado a ratas por vía oral fue calculado en 2.699 mg/k. La administración diaria a ratas de 800-1600 mg/k a lo largo de un mes de tratamiento, produjo disminución de peso, hiperglucemia, involución en el desarrollo del timo e incremento de transaminasas hepáticas. En ese sentido, los extractos de barbatimão demostraron alterar el metabolismo energético de hígado de ratas. De acuerdo con estas experiencias animales se deduce que el producto sería bastante seguro en el corto plazo, pero de seguridad dudosa en el largo plazo (Rebecca M. et al., 2002; Rebecca M. et al., 2003). Pacientes con trastornos tiroideos deberán consultar al especialista antes de comenzar algún tratamiento con esta especie (Baurin N. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

En vista de la falta de ensayos en condiciones de embarazo y lactancia con la corteza de esta especie, no se recomienda su empleo bajo estas circunstancias.

STATUS LEGAL

El barbatimão ha sido contemplado en la Farmacopea del Brasil en el año 1959, exigiendo un tenor mínimo en taninos del 20%. Actualmente reviste en el fascículo 3° de la Farmacopea Brasileira (Henriques A., 2001).

ADULTERANTES

En ocasiones, la corteza es reemplazada o sustituida por *Stryphnodendron polyphyllum* M. y *Dimorphandra mollis* Bth., las cuales como ya fuera dicho, son también son conocidas en Brasil con el nombre popular de barbatimão (Santos S. et al., 2002).

USOS ETNOMEDICINALES

Los extractos elaborados con la corteza de barbatimão son empleados en forma de cocimiento o polvo triturado como antiinflamatorio, cicatrizante, regenerador tisular, antibacteriano, antidiarreico y en casos de leucorrea. Debido a la acción astringente de los taninos sobre las mucosas, provocando retracción del tejido, se recomienda su empleo local en casos de hemorragias vaginales. Asimismo se emplea en el post-parto como baño de asiento para simular la virginidad, de ahí la denominación popular brasileira de casca-da-vidigindade.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: A partir de la corteza. Se introducen 2 cucharas por taza. Se agrega agua caliente. Reapsar 10 minutos. Tomar 2-3 tazas al día.

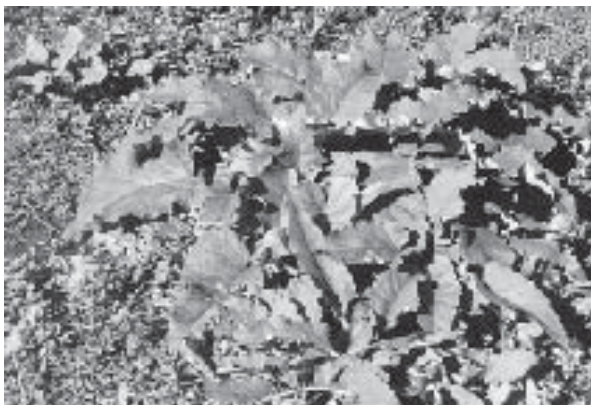
OTROS USOS

En fitocosmética el barbatimão se emplea como coadyuvante de tratamientos de acné y manchas de la piel (Revilla J., 2002).

BIBLIOGRAFÍA

- Arruda Camargo de, M.: *Plantas medicinais e de rituais afrobrasileiros II: Estudo etnofarmacobotânico*. Icone Ed. (1998).
- Audi E.; Toledo D.; Peres P.; Kimura E.; Pereira W.; de Mello J.; Nakamura C.; Alves do Prado W.; Cuman R. and Bersani Amado C.: Gastric antiulcerogenic effects of *Stryphnodendron adstringens* in rats. *Phytother. Res.* 13 (3): 264-6 (1999).
- Baurin N.; Arnoult E.; Scior T.; Do Q. and Bernard P.: Preliminary screening of some tropical plants for anti-tyrosinase activity. *J. Ethnopharmacol.* 82 (2-3): 155-8 (2002).
- Bersani Amado C.; Nakamura C.; Nakamura T.; Martínez M.; Mello J.: Avaliação das atividades antiinflamatória e antibacteriana do extrato bruto do *S. adstringens* (barbatimão). XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Florianópolis. (1996).
- Bersani Amado C.; Pereira W.; Kimura E.; Cuman R.; Audi E.; Alves do Prado W.; Nakamura C. and Mello J.: Atividade antiedematogênica das frações obtidas do extrato total do *S. adstringens* (barbatimão). Resumos do XII° FeSBE. Caxambu, Brasil (1997).
- Bezerra J.; Silva I.; Ferreira H.; Ferri P. and Santos S.: Molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata* of Brazilian Cerrado medicinal plants. *Fitoterapia.* 73 (5): 428-30 (2002).
- De Oliveira F.; Akisue G. y Kubota Akisue M.: *Farmacognosia*. Edit. Atheneu. Brasil. (1998).
- De Sousa N.; de Carvalho S.; Spano M. and Graf U.: Absence of genotoxicity of a phytotherapeutic extract from *Stryphnodendron adstringens* in somatic and germ cells of *Drosophila melanogaster*. *Environ. Mol. Mutagen.* 41 (4): 293-9 (2003).
- De Toledo C.; dos Santos F.; de Mello J.: Standardization of barks and leaves of *S. adstringens* (Martius) Coville, Mimosaceae vegetable raw material. II° Wocmap II. Mendoza, Argentina. Abstract P-465 (1997).
- Ganter J.; Heyraud A.; Petkowicz C.; Rinaudo M. and Reicher F.: Galactomannans from Brazilian seeds: characterization of the oligosaccharides produced by mild acid hydrolysis. *Int. J. Biol. Macromol.* 17 (1): 13-19 (1995).
- Guerra M.; Araujo F.; Peters V. And Andrade A.: Embryo lethality of *Stryphnodendron polliphyllum* in rats. *Contraception.* 20 (4): 353-7 (1979).
- Henriques A.: Plantas Medicinais e a Farmacopéia Brasileira. X° Simposio Latinoamericano de Farmacobotânica. Abstract P-16. Comodoro Rivadavia, Chubut (Argentina). 8-11 de abril (2001).
- Lima J.; Martins D.; de Souza Jr. P.: Experimental evaluation of stem bark of *S. adstringens* Coville for antiinflammatory activity. *Phytother. Res.* 12: 218-220 (1998).
- Mello J.; Peteret F.; Nahrstedt A.: Falvan-3-ols and prodelphinidins from *S. adstringens*. *Phytochemistry.* 41 (3): 807-13 (1996).
- Mello J.: Plantas em destaque: barbatimão (cortex barbatimão). *Rev. Racine.* 45: 42-3 (1998).
- Pereira C.; Pessoa J.; dos Santos H.: Intoxicação experimental de bovinos pela fava do barbatimão (*S. barbatimão*). *Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.* 41(5): 389-432 (1989).
- Rebecca M.; Ishii Iwamoto E.; Grespan R.; Cuman R.; Caparroz Assef S.; Mello J.; Bersani Amado C.: Toxicological studies on *Stryphnodendron adstringens*. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 101-4 (2002).
- Rebecca M.; Ishii Iwamoto E.; Kelmer Bracht A.; Caparroz Assef S.; Cuman R. et al.: Effect of *Stryphnodendron adstringens* on energy metabolism in the rat liver. *Toxicol. Lett.* 143 (1): 55-63 (2003).
- Revilla J.: *Apontamentos para a cosmética amazônica*. Co-Edição SEBRA, Brasil (2002).
- Santos S.; Costa W.; Ribeiro J.; Guimarães D.; Ferri P.; Ferreira H. and Seraphin J.: Tannin composition of barbatimão species. *Fitoterapia.* 73 (4): 292-9 (2002).
- Vieira F.; Leite Mello E.; Mello J.: Cicatrização cutânea após aplicação tópica de Nebacetin® e barbatimão em feridas de ratos. VII° Encontro Anual de Iniciação Científica. Maringá. Pp. 207. (1998).

BARDANA



NOMBRE CIENTÍFICO

Arctium lappa L.

Se citan 6 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: bardana, lampazo, lampazo mayor, ruibarbo de los gitanos, ruibarbo de caracol, gran bardana

Portugués: bardana, bardana maior, pega-massa.

Inglés: burdock, great burdock.

Otros: grosse klette (Alemania), bardane (Francia), bardana taliano), gobo (China, Japón).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta bienal o perenne perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteráceas) que puede alcanzar hasta los dos metros de altura. Los tallos son pilosos de aproximadamente 5 cm. de diámetro y hojas grandes, pecioladas, redondo-ovoidales y bordes ondulados que pueden medir hasta 50 cm de largo y que ocasionalmente se encuentran dentadas.

La raíz es carnosa, de 25-75 cm de longitud y color marrón. Las flores son pequeñas, color rojizo o púrpura, conformando capítulos esféricos de 3-5 cm. de diámetro. El fruto es un aquenio pequeño, de color marrón oscuro, que presenta una serie de garfios espinosos conocidos vulgarmente como «cardenchas» que suelen adherirse al pelaje de los animales o a la ropa. Las flores hacen su aparición desde finales del verano hasta mediados del otoño.

HÁBITAT

La bardana es originaria de Europa, norte de Asia y Norteamérica. Crece a la vera de los caminos, orillas de ríos, muros, taludes, terraplenes, sobre suelos arcillosos ricos en nitrógeno.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la raíz. Ocasionalmente se emplean también los frutos y las hojas. La raíz debe recogerse en el otoño del primer año o en la primavera del segundo, debiéndose cavar hasta los 80 cm de profundidad para su obtención. Suele admitirse también la raíz de *Arctium minus* Bernh o *bardana menor* y la de *A. tomentosum* Mill. o *bardana tomentosa*.

HISTORIA

Esta planta parecida al ruibarbo (de ahí que se la conoce como «ruibarbo de los gitanos» ó «ruibarbo de caracol») ya era muy apreciada desde la Edad Media, siendo utilizada como depurador sanguíneo. Su nombre procede del griego *arktos*= «velludo» y *lappa* = «agarrar» (en alusión a las adherencias que presentan sus frutos). En los siglos XVIII, XIX y comienzos del XX se utilizó para tratar las manifestaciones secundarias y terciarias de la sífilis.

La escuela ecléctica fundada por el doctor Wooster Beech en 1830 preconizaba el uso de las semillas de bardana como diurético y contra las enfermedades de la piel. El empleo de la raíz se encuentra en el Códex de Brasil desde el año 1929, en el Códex español desde 1930 y en el Códex francés a partir de 1949. En la actualidad la bardana forma parte de la mayoría de las fórmulas antipsoriásicas empleadas a nivel popular.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

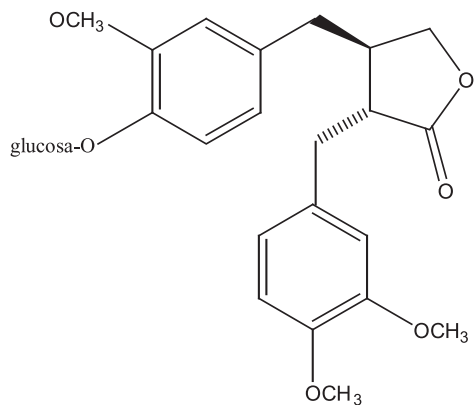
Raíz: inulina (polisacárido presente en una proporción del 30-50%), compuestos insaturados (polienos y políinos), compuestos poliactilénicos (tridecadien-tetraíno y otros), compuestos acetilénicos azufrados (ácido arético, arctinona, arctinol, arctinal, etc), fitohemaglutinina, sales potásicas, taninos, trazas de aceite esencial (fenilacetaldehído, benzaldehído, 2-alquil-metoxipiracinas, metilpiracinas), ácidos fenólicos (ácidos cafeico, clorogénico, isoclorogénico y arctiina, un derivado del ácido cafeico).

También se ha detectado la presencia de ácidos volátiles (áci-

do acético, propiónico, butírico, isovalérico, 3-hexanoico, 3-octanoico, cóstico), ácidos no hidroxilados (ácidos láurico, mirístico, esteárico, palmítico, etc), mucílago, flavonoides, fitoesteroles, principios amargos de tipo guayanólidos (dehidro-costuslactona y dihidrodehidrocostuslactona).

(8- α -HO-eudesmol), β -eudesmol, fukinona, δ -fukinona, fukinanólido, petasitolona, eremofileno, taraxasterol, etc.

Semillas: Contienen entre un 15-30% de aceite fijo de color amarillo compuesto por ácido linoleico (58,5%) y ácido oleico (19,1%), ácido clorogénico, lapaoles A y B (lignanos), arctiína, germacranólido, etc.



arctiína

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado en su gran mayoría estudios *in vitro* y en animales, siendo casi nula la realización de ensayos en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

La raíz de bardana probó ser muy eficaz en casos de forunculosis múltiples según los trabajos de V. Leconte en 1914 y posteriormente confirmados por M. Burnier en 1918. También se obtuvieron muy buenos resultados en casos de úlceras varicosas infectadas, adenitis, blefaritis, otitis, etc. Según los investigadores Bonnet, Cavalliro, Vincent y Segonzac, el espectro antibacteriano de la bardana se correspondió en efectividad con el de la penicilina de acuerdo con las primeras experiencias realizadas entre las décadas del '40 y '50.

Los compuestos insaturados y la *arctiopicrina* presentaron actividad antibacteriana *in vitro* contra gérmenes Gram (+), Gram (-) y hongos oportunistas (Nickell L., 1959). En efecto, los compuestos insaturados poliénicos, de los cuales ya han sido aislados catorce, bajo la acción de los rayos ultravioleta se transforman en sustancias fuertemente antibacterianas y antifúngicas (Schülte K. et al. 1967).

La actividad antimicrobiana de la bardana ha sido atribuida a los constituyentes poliactilénicos, aunque estas sustancias se encuentran en muy pequeña cantidad en los productos comerciales de venta al público (Wagner H. et al., 1983). Mientras que extractos de la raíz de bardana han evidenciado actividad frente a gérmenes Gram negativos (*Escherichia coli*, *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei*), sus flores y hojas han sido reportadas como efectivas frente a gérmenes Gram negativos y Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium smegmatis*). En este último caso se ha señalado a la *arctiopicrina* como el compuesto más activo (Moskalenko S., 1986). Estas evidencias han hecho que se preconice la prescripción de tintura de bardana en

el tratamiento de las infecciones bucofaríngeas con flora patógena mixta, bloqueando así el traspaso hacia niveles inferiores (tractos respiratorio y digestivo).

Existen informes en donde se señala que los compuestos poliactilénicos de la bardana tendrían efectos inhibitorios *in vitro* frente al virus HIV (WHO Report, 1989). En ese sentido, sobre un total de 27 hierbas estudiadas en esta patología, la bardana alcanzó el tercer lugar en cuanto a efectividad terapéutica inhibitoria (detrás de *Lithospermum erythrorrhizum* y *Andrographis paniculata*) y el primer lugar en lo concerniente a seguridad y atoxicidad (Ito M. et al., 1987; Chang R. et al., 1988). A nivel micótico, diferentes extractos de la raíz de bardana demostraron su efectividad inhibitoria *in vitro* frente a *Candida albicans* (Holetz F. et al., 2003).

Actividad Hepatovesicular

La acción estimulante de la bardana sobre las funciones hepato-vesiculares ya había sido comprobada en 1916 cuando E. Savini observó que tras la administración de seis cucharaditas de extracto fluido de bardana en pacientes ictericos, se incrementaba el apetito, se reducía la hepatomegalia y se disminuía la ictericia. Posteriores investigaciones determinaron que los ácidos fenólicos de la raíz presentan actividad colerética (Delaveu P., 1987). En tanto las lactonas le brindan un efecto aperitivo y digestivo (Arteche García A. et al., 1998). Un reciente trabajo demostró que extractos elaborados con la raíz de *Arctium lappa* ejercen un efecto hepatoprotector en ratas cuando es administrado previamente al ingreso de tóxicos como el tetracloruro de carbono, etanol y acetaminofen. Al parecer, el mecanismo de acción estaría determinado por la actividad antioxidante del extracto sobre los hepatocitos (Lin S. et al., 2000; Lin S. et al., 2002).

Actividad Hipoglucemiante

Algunos estudios preliminares en animales normo e hiperglucémicos le han conferido propiedades hipoglucemiantes a la bardana sin que se supiera cual era el componente responsable de tal efecto y su mecanismo de acción (Silver A. et al., 1934; Lampinina L. & Sisoeva T., 1964; Bever B. & Zahnd G., 1979). En efecto, la introducción de bardana en la alimentación de ratas blancas provoca un aumento en las reservas de glucógeno hepático, gracias a la absorción y utilización de la levulosa, proveniente de la hidrólisis de la inulina (hidrato de carbono perteneciente al grupo de los levalosanos, derivado de la fructosa).

Al parecer, la *arctigenina* presente en el fruto demostró tener efecto hipoglucemiante según algunas pruebas realizadas en cobayos. También se postula la presencia de compuestos de tipo guanidínicos de la raíz con actividad hipoglucemiante (Benski D. & Gamble J., 1986). No obstante, un estudio posterior determinó la falta de actividad de la raíz de bardana cuando le fue administrada en la dieta diaria a ratas normales o con diabetes inducida por estreptozotocina (Swanston Flatt S. et al., 1989).

Actividad Dermatológica

El empleo de la pulpa fresca de la raíz de bardana o su decocción concentrada, ha demostrado ser útil en el tratamiento de la seborrea facial, impétigo y acné, todas estas patologías presuntamente vinculadas con un mal funcionamiento hepático (Leclerc H. 1944). Se ha visto particularmente útil en casos de eczema descamante, donde existiría un compromiso inmunológico e inflamatorio y en la cual la *inulina* jugaría un papel importante. El hecho de inhibir al *Staphylococcus aureus* facilita el control sobre este tipo de infección tan común en pacientes eczematosos (Murray M. & Pizzorno J., 1997).

Oncología Experimental

Ensayos experimentales de actividad antitumoral realizados en la década del 60' ya habían evidenciado el efecto inhibitorio de la raíz de *Arctium lappa* sobre cultivos de alguna líneas celulares tumorales (Foldeak S. et al., 1964). Se ha podido aislar del jugo de raíz de bardana un principio activo de alto peso molecular >300.000 (posiblemente un lignano) que reduce la mutagenicidad inducida experimentalmente en modelos oncológicos (Morita K. et al., 1984). Estudios *in vivo* realizados con el jugo extraído de esta planta han demostrado una reducción en las aberraciones cromosómicas inducidas por 7,12-dimetil-benzantraceno (Ito Y. et al., 1986). Por su parte, la *arctiina* demostró ejercer en ratas un efecto quimio-preventivo sobre sustancias inductoras de cáncer mamario, de colon, hígado y páncreas (Hirose M. et al., 2000).

La raíz de bardana forma parte de una fórmula mixta herbal (Flor-Essence®) compuesta por las raíces de *Rheum palmatum* y *Rumex acetosella*, más la corteza de *Ulmus rubra*. Esta fórmula está siendo ensayada clínicamente por el Instituto Nacional de la Salud de USA, como complemento terapéutico (reforzador inmunológico) en pacientes oncológicos (Richardson M. et al., 2000). La *arctiina* obtenida de las semillas de bardana a través de su metabolización por la flora intestinal, demostró producir seis metabolitos (benzil-butiro lactonas), algunos de los cuales demostraron actividad estrogénica y antiestrogénica, ya que por un lado generan efectos proliferativos en cultivos humanos de cáncer de mama (MCF-7) y por otro inhiben la proliferación celular mediada por estradiol en el mismo cultivo (Xie L. et al., 2003).

Otros

Los ácidos fenólicos ubicados en la raíz presentan acción diurética, al igual que las sales potásicas y la *inulina* (Delaveu P., 1987). Respecto a la *arctiina*, se pudo observar que al llegar al tracto intestinal se convierte rápidamente (por acción de la flora bacteriana) en *antigenina*, la que posteriormente se vuelve a transformar en *dimetoxibencil-butiro lactona* (Nose M. et al., 1992). Esta sustancia y los compuestos sesquiterpénicos presentes en los extractos acuosos de bardana, serían responsables del efecto antiagregante plaquetario (inhibición del PAF = Factor de Agregación Plaquetario) observado en pruebas *in vitro* (Iwakami S. et al., 1992). La administración de un 10% de fibra dietaria insoluble en agua proveniente de *Arctium lappa* incorporada a una dieta libre de grasas en ratas, demostró bloquear el efecto de retardo madurativo y de crecimiento provocado por la inclusión de un 8% de aceite mineral en la dieta de los animales. La actividad se desarrolla a través de una inhibición en la absorción del aceite mineral en tracto intestinal (Morita T. et al., 1993).

En otro orden de cosas, cinco derivados del ácido *cafeoilquinico* aislados de la raíz demostraron poseer propiedades antioxidantes, según investigadores de la Universidad Hokkaido de Japón (Maruta Y. et al., 1995). En ese sentido, la actividad detoxificante hepática observada en ratas frente al tóxico tetracloruro de carbono parece deberse a este mecanismo. Asimismo, extractos de la raíz demostraron ejercer un efecto antiinflamatorio en edema plantar de ratas bajo inducción con carragenina (Lin C. et al., 1996).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La bardana es una especie vegetal considerada muy segura para el empleo humano, habiéndose reportado un solo caso de toxicidad con el empleo de un preparado comercial en forma de té, el cual en realidad contenía cantidades importantes de alcaloides correspondientes a la familia Solanáceas tales como la atropina (Bryson P. et al., 1978).

Estudios de carcinogenicidad fueron realizados sobre doce

ratas a las cuales se les alimentó con raíces frescas de bardana (33% de la dieta) durante cuatro meses, para luego continuar con una dieta normal hasta llegar a los 480 días. Finalizado ese lapso, 10 ratas no evidenciaron señales oncológicas, mientras que las dos restantes presentaron un oligodendroglioma y un papiloma benigno de vejiga, considerados espontáneos o sin correspondencia con la prueba realizada (Hirono I. et al., 1977). Ha detenerse en cuenta que un estudio preliminar realizado en la década del '60 demostró efectos antitumorales *in vitro* de la raíz de bardana (Dombradi C., 1966).

No obstante, se ha aislado un componente que se ha comportado como tóxico en ensayos *in vitro* y que se corresponde con una lactona sesquiterpénica denominada *onopordopicrina* (Souza Brito A. et al. 1995). Por otra parte, investigadores del Hospital General de Burgos (España) reportaron tres casos de dermatitis de contacto ocasionadas por emplastos hechos con raíz de bardana (Rodríguez P. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

En pruebas *in vivo* sobre animales, se ha evidenciado una actividad útero-estimulante que contraindicaría su uso durante el embarazo (Farnsworth N., 1975). Tampoco se recomienda el empleo de bardana en productos infantiles.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *bardana* puede interferir con la absorción de hierro. La actividad hipo-glucemiante observada experimentalmente puede requerir del ajuste en las dosis de *insulina* en pacientes diabéticos (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La raíz de bardana no se encuentra incorporada a ninguna farmacopea por el momento. La Comisión «E» de Monografías de Alemania no recomienda su empleo interno, hasta tanto se pueda comprobar fehacientemente su eficacia terapéutica.

USOS ETNOMEDICINALES

En Brasil se cita el uso de infusiones o decocciones de la raíz de bardana para combatir cálculos renales, en tanto se recomienda el empleo de las hojas en casos de erupciones y dermatitis en piel, tanto interna como externamente. El aceite de raíz de bardana tiene muy buena reputación contra la caspa y la caída del cabello, debido a un posible efecto sobre los mecanismos que producen seborrea. Sin embargo no hay estudios que certifiquen esto, por lo que algunos autores atribuyen sus propiedades capilares a la teoría de las sifonaduras, en la cual la fuerza que le impele a la planta su densa tomentosidad debería ejercer el mismo efecto en el cuero cabelludo del hombre.

En China, las semillas de bardana se emplean para combatir el resfrío, la irritación de garganta y la tos seca mientras que los frutos son utilizados en los casos de afecciones cutáneas: eritema, rashes, escarlatina, forúnculos, etc. También en China se utiliza la infusión de la raíz para el tratamiento de afecciones reumáticas, gota, anorexia, problemas bronquiales y dérmicos. A pesar de estos usos de la raíz, las farmacopeas orientales sólo contabilizan las propiedades provenientes de los frutos (*niu bang zi*).

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 4%, e hirviendo durante 10 minutos. Se prescribe a razón de 3 a 4 tazas diarias.

Infusión: 4-6 g de las semillas.

Tintura: Relación 1:10 en alcohol de 45%. Se administran 8-12 ml, 3 veces al día.

Extracto fluido: En relación 1:1 se prepara en alcohol al

25% en base a 2-8 ml diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Polvo: El polvo de la raíz permite preparar cápsulas de 500 mg por unidad, prescribiéndose entre 4 y 6 cápsulas diarias.

Uso externo: La misma decocción puede aplicarse en forma de colutorio, compresas o emplastos.

Fitocosmético: Se preparan champúes, tónicos capilares, cremas y lociones para pieles oleosas en base al extracto glicólico al 1-3%.

USOS ALIMENTICIOS

El contenido en fibra dietética que presenta la raíz hace que sea muy apreciada en Japón como verdura alimenticia, siendo por ello muy cultivada en ese país. Las raíces se comen fritas, ralladas o hervidas. Previo al momento de la floración, los tallos pueden hervirse y ser de esta manera también consumidos. De igual modo la raíz, luego de ser picada y hervida. La misma suele tostarse para reemplazar al café en algunas regiones.

CURIOSIDADES

A mediados del siglo XVIII, el naturalista John Hill preconizó el uso de la raíz de bardana en el tratamiento de la gota. Para ello escribió un libro donde hacía mención a la forma de preparar la infusión. Fue tan

popular y tan exitoso el tratamiento que en el año 1758 debieron reeditar 6 veces el libro. Finalmente John Hill murió a los 67 años... tras un acceso de gota.

En la antigüedad, los jóvenes campesinos europeos enamorados tenían por costumbre arrancar las cabezuelas florales de la bardana y arrojarlas sobre los cabellos de sus enamoradas.

ESPECIES EMPARENTADAS

Arctium minus (Hill.) Bernh.: También conocida como *bardana* o *lampazo*, se trata de una especie originaria de Europa y Asia, siendo adventicia en América. De porte algo menor que la anterior, su raíz es recomendada popularmente como diurética, laxante, febrífuga, antigotosa y antiécematosa. En Asia le reconocen propiedades antiásmáticas, emenagogas y béquicas (Marzocca A., 1997; Roig F., 2001).



BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A. (Ed) et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3a. Edición. (1998).
- Benski D.; Ganble A.: *Chinese Herbal Medicine*. Materia Médica. Eastland Press, Seattle. (1986).
- Bever B. and Zahnd G.: *Plants with oral hypoglycaemic action*. *Quart. J. Crude Drugs Res.* 17: 139-196 (1979).
- Brandao M.: *Plantas Daninhas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais*. *Ciência das Plantas Daninhas*. 1 (2): 3-10. Londrina, Brasil. (1993).
- Brinker F.: *Herb contraindications and drug interactions*. 2nd Ed. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Bryson P. et al.: *Burdock root tea poisoning. Case report involving a commercial preparation*. *JAMA*. 239: 2157-8 (1978).
- Chang R. and Yeung H.: *Inhibition of growth of human immunodeficiency virus in vitro by crude extracts of Chinese medicinal herbs*. *Antivir. Res.* 9: 163-176 (1988).
- Decaux F.: *La bardana en el tratamiento de la gota*. *Natura Medicatrix*. 8: 23-25. (1985).
- Delaveu P.: *Les Plantes Médicinales. Vol. 1. Les Actualités Pharmaceutiques*. Ed. Paris. (1987).
- Dombradi C. and Foldeak S.: *Antitumor activity of Arctium lappa extract*. *Tumori*. 52: 173-5 (1966).
- Duke J. and Duke P.: *The Handbook of Edible Weeds*. CRC Press, Inc. (1992).
- Farnsworth N.: *Potential value of plants as sources of new antifertility agents*. *J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Foldeak S. et al.: *Tumor growth inhibiting substances of plant origin: Isolation of active principle in Arctium lappa*. *Acta Physiologica. Chem.* 10: 91-99 (1964).
- Hirono I. et al.: *Safety examination of some edible plants. Part. II*. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1: 72-74 (1977).
- Hirose M.; Yamaguchi T.; Lin C.; Kimoto N.; Futakuchi M.; Kono T.; Nishibe S. and Shirai T.: *Effects of arctiin on PhIP-induced mammary, colon and pancreatic carcinogenesis in female rats and MeIQx-induced hepatocarcinogenesis in male rats*. *Cancer Letters*. 155 (1): 79-88 (2000).
- Holetz F.; Pessini G.; Sanches N.; Cortez D.; Nakamura C. and Filho B.: *Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 97 (7): 1027-31 (2002).
- Ito M.; Nakashima H.; Baba M.; Panwels R.; De Clerq E.; Shigetani S. and Yamamoto N.: *Inhibitory effect of gycirrhizine on the in vitro infectivity and cytopathic activity of human immunodeficiency virus (HIV)*. *Antivir. Res.* 7: 127-137. (1987).
- Ito Y. et al.: *Suppression of 7, 12-dimethylbenzo-*a*-anthracene induced chromosome aberrations in rat bone marrow cells by vegetable juices*. *Mutation Res.* 172: 55-60 (1986).
- Iwakami S.; Wu J.; Ebizuka Y. et al.: *Platelet activating factor (PAF) antagonists contained in medicinal plants lignans and sesquiterpenes*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 40 (5): 196. (1992).
- Lapinina L. and Sisoeva T.: *Investigation of some plants to determine their sugar lowering action*. *Farmatsevt* 19: 52-58 (1964).
- Leclerc H.: *La Bardane*. *Revue de Phytobère-pie*. N° 33. Juin France. (1942).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in Food, Drugs and Cosmetics*. 2ª Ed. J. Wiley & Sons. (1996).
- Lin C.; Lu J.; Yang J.; Chuang S. and Ujite T.: *Anti-inflammatory and radical scavenging effects of Arctium lappa*. *Am. J. Chin. Med.* 24 (2): 127-37 (1996).
- Lin S.; Chung T.; Lin C.; Ueng T.; Lin Y.; Lin SY and Wang L.: *Hepatoprotective effects of Arctium lappa on carbon tetrachloride and acetaminophen-induced liver damage*. *Am. J. Chin. Med.* 28 (2): 163-73 (2000).
- Lin S.; Lin Ch.; Lin C.; Lin Y.; Chen C.; Chen I and Wang L.: *Hepatoprotective effects of Arctium lappa on liver injuries induced by chronic ethanol consumption and potentiated by carbon tetrachloride*. *J. Biomed. Sci.* 9 (5): 401-9 (2002).
- Maruta Y.; Kawabata J. and Niki R.: *Antioxidative caffeoylquinic acid derivatives in the roots of burdock (A. lappa)*. *J. Agricult. Food Chem.* 43 (10): 2592-5. (1995).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina*. Edit. Orientación Gráfica. Argentina. (1997).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Morita K.; Kada T. and Namiki M.: *A desmutagenic factor isolated from burdock (Arctium lappa Linne)*. *Mutation Res.* 129 (1): 25-31. (1984).
- Morita T.; Ebihara K. and Kiriyama S.: *Dietary fiber and fat-derivatives prevent mineral oil toxicity in rats by the same mechanism*. *J. Nutr.* 123 (9): 1575-85 (1993).
- Moskalenko S.: *Preliminary screening of far-eastern ethnomedicinal plants for antibacterial activity*. *J. Ethnopharmacol.* 15: 231-59 (1986).
- Murray M. and Pizzorno J.: *Enciclopedia de Medicina Natural*. Ed. Tutor S. A. 2ª Ed. (1997).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. London. The Pharmaceutical Press. (1996).
- Nickell L.: *Antimicrobial activity of vascular plants*. *Economic Botany*. 13 (4): 281-318 (1959).
- Nose M.; Fujimoto T.; Takeda T. et al.: *Structural transformation of lignan compounds in rat gastrointestinal tract*. *Planta Med* 58 (6): 520-523. (1992).
- Peris J.; Stübing G. and Vanacocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOE. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- Richardson M.; Sanders T.; Tamayo C.; Pérez C. and Palmer J.: *Flor-Essence® herbal tonic use in North America: A profile of general consumers and cancer prevention*. *HerbalGram* 50: 40-5 (2000).
- Rodríguez P.; Blanco J.; Juste S.; Garcías M.; Pérez R.; Alonso L. and Marcos M.: *Allergic contact dermatitis due to burdock (Arctium lappa)*. *Contact Dermatitis*. 33 (2): 134-5 (1995).
- Roig F.: *Flora Medicinal Mendocina*. Univ. Nacional de Cuyo. EDIUNC. Argentina. (2001).
- Schulte K. et al.: *Arzneimittel Forschung*. 17: 829 (1967).
- Silver A. et al.: *The effect of the ingestion of burdock root on normal and diabetic individuals. A preliminary report*. *Ann. Internal Med.* 5: 274-84 (1931).
- Souza Brito Alba and S. Brito Antonio: *Medicinal Plant Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings*. *Medicinal Resources of the Tropical Forest*. U.S.A. (1995).
- Sun W.; Sha Z. and Gao H.: *Determination of arctiin and arctigenin in Fructus Arctii by reverse-phase HPLC*. *Yao Hsueh Hsueh Pao*. 27 (7): 549-51 (1992).
- Swanston Flatt S.; Day C.; Flatt P.; Gould B. and Bailey C.: *Glycaemic effects of traditional European plant treatment for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice*. *Diabetes Res.* 10 (2): 69-73 (1989).
- Wagner H. et al.: *Plant drug analysis*. Berlin: Springer-Verlag (1983).
- Wang H.; Yang J.: *Studies on the chemical constituents of Arctium lappa L.* *Yao Hsueh Hsueh Pao*. 28 (12): 911-7 (1993).
- WHO Report: *In vitro screening of traditional medicines for anti-HIV activity: Memorandum from a WHO meeting*. *Bull. World Health Organ.* 67 (6): 613-8 (1989).
- Xie L.; Abn E.; Akao T.; Abdel Hafez A.; Nakamura N. and Hattori M.: *Transformation of arctiin to estrogenic and antiestrogenic substances by human intestinal bacteria*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 51 (4): 378-84 (2003).

BELEÑO



NOMBRE CIENTÍFICO

Hyoscyamus niger L.

NOMBRES POPULARES

Español: beleño, beleño negro, hierba loca.

Portugués: meimendro negro, cardo velinho, erva dos arengos.

Inglés: black henbane, hog's bean, henbane

Otros: giusquiamo nero (Italiano), jusquiame noire (Francés), Bilsenkraut (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual o bienal, perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizada por presentar una altura entre 30 y 150 cm (la anual tiende a ser más baja). Los tallos son pilosos; las hojas son de color verde apagado, ovado-oblongas, presentan márgenes dentados y pequeñas pilosidades levemente espinosas, alcanzando a medir entre 5 y 30 cm de largo. Las flores, tubulosas, se ubican en las axilas de las hojas o, a veces, sésiles en forma de panículas terminales, con una coloración amarillenta o cremosa, presentando en la base de los pétalos varias nervaduras color púrpura. La floración ocurre desde fines del verano a inicios del otoño (anual) o durante el verano (bienal).

HÁBITAT

El beleño negro es oriundo de Europa pero actualmente presenta una distribución amplia, aunque limitada, en el norte de África, Asia, Australia, Norteamérica y Brasil. Existen unas quince especies de *Hyoscyamus* de las cuales la más importante es *H. niger*. Crece en terrenos baldíos, a la vera de los caminos, terraplenes, taludes, sobre suelos arenoso-calcareos bien drenados. Se lo cultiva en pequeña escala en algunos países.

PARTE UTILIZADA

Hojas desecadas con o sin las sumidades floridas. Las farmacopeas en general recomiendan las hojas del segundo año por tener mejor calidad de principios activos. Industrialmente, la hiosciamina se obtiene de especies africanas, tales como *Hyoscyamus muticus* (beleño de Egipto) e *Hyoscyamus falezlez* (beleño del Sahara).

HISTORIA

Planta utilizada desde tiempos remotos, figurando ya en el antiquísimo Papiro de Ebers como remedio para el dolor

de muelas. Se han encontrado restos en hallazgos arqueológicos al este de Escocia que datan de los años 2.800-2300 a.C. También fue apreciado por los griegos, figurando descrito en el libro IV, capítulo 70, de la obra de Dioscórides, siendo empleado especialmente como anestésico. El nombre científico proviene del griego: *Hyoskyamos*, cuyo significado es "haba de cerdo", en alusión a la apetencia de estos animales por sus frutos. En cambio la denominación popular *beleño* parece derivar del dios galo *Belennus*, al cual se consagraba esta planta. Otros consideran que proviene de la palabra *veleño*, una deformación de veneno, en alusión a sus efectos tóxicos.

Las semillas de sus frutos fueron muy empleados en la Edad Media en rituales mágicos y filtros para el amor, ya que se trata de una planta con fuerte aroma. Existe la creencia firme que los sacerdotes del Oráculo de Delfos realizaron sus declaraciones proféticas influenciados por el consumo de las semillas de beleño. En la Edad Media, el beleño era conocido por su denominación latina, *bilisa*. Si bien su empleo había caído en desuso luego de la Edad Media, en el siglo XIV comenzó a utilizarse medicinalmente como anestésico y reintroducido en la medicina europea gracias a la labor de Störck hacia 1760. En el siglo XIX ya figuraba en varias Farmacopeas.

Debido a los efectos narcóticos y de adormecimiento que provocaba, se acuñó la palabra "embeleñar" al acto de atontar o alucinar a otro. Por extensión, la Real Academia Española la incorporó como sinónimo de embelesar, es decir, cautivar o subyugar a un tercero. Tampoco el beleño pudo escapar de la fantasía de grandes escritores de la literatura mundial. En ese sentido Shakespeare dispuso a través de su pluma que el padre de Hamlet muriera al recibir zumo de beleño en su oreja.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas y semillas: alcaloides tropanicos (0,05 - 0,10%) tales como (-)-escopolamina ó (-) hioscina (más del 50 %), (-)-hiosciamina, apoatropina, escopina, escopolina, tropina, cuscohigrina, hiosciamida, cuatro lignanámidos (derivados de la tiramina) y tres witanólidos aislados de la semilla (daturalactona-4, hiosciamilactol y 16- α -acetoxi-hiosciamilactol). Entre los compuestos no alcaloideos descubiertos recientemente figuran: cannabisininas D y G, grosamina, ácido vanílico, daucosterol y β -sitosterol.

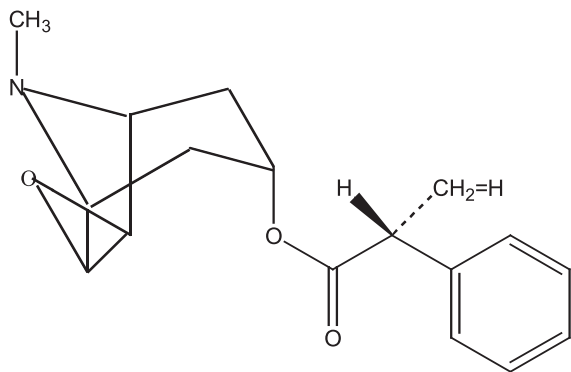
ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La mayoría de sus acciones se centran en S.N.C. debido a la presencia de alcaloides. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad sobre S.N.C.

Los alcaloides componentes de las hojas del beleño, al igual que los de la belladona, presentan acción anticolinérgica (parasimpaticolítica), por inhibición competitiva con la acetilcolina, actuando como espasmolítico, midriático, antisecretor y broncodilatador leve. También como coadyuvante en epilepsia, temblores seniles,

Enfermedad de Parkinson (debido a su efecto sedante sobre S.N.C.) y analgésico local. La actividad dominante corresponde a su componente mayoritario, la *escopolamina*, cuya acción parasimpaticomimética resulta menos marcada que la de la *atropina* o la *hiosciamina*. La inhibición sobre la acetilcolina afecta su acción muscarínica pero no los efectos simil nicotínicos sobre ganglios. A nivel central provoca sedación o depresión, amnesia, trastornos motores, potenciando la acción de los hipnóticos y neurolépticos (Goodman & Gilman, 1987).



(-)-escopolamina ó (-)-hioscina

La posibilidad de dar amnesia por parte de la *escopolamina* se refleja tanto a nivel del almacenamiento como del de la recuperación de la información, siendo por ello empleada como modelo experimental de amnesia en la investigación de fármacos cerebroactivos. La *escopolamina* es empleada también como medicación sedativa pre-anestésica en conjunto con analgésicos y también para calmar estados de delirio. Se administra por vía subcutánea o intramuscular en una única dosis. La acción de cada uno de sus alcaloides se encuentra detallada con mayor amplitud en la monografía de Belladona (ver luego).

Otros

Los preparados con beleño ejercen una acción periférica sobre el sistema nervioso autónomo y sobre el músculo liso. Su propiedad parasimpaticolítica provoca relajación de órganos que contengan músculo liso, particularmente en el tracto gastrointestinal. La *escopolamina* es eficaz para prevenir las náuseas o vómitos asociados a cinetosis o movimientos bruscos. Esta actividad se ha relacionado tanto con una interferencia con receptores colinérgicos muscarínicos en el área postrema o en el núcleo asociado del complejo vagal dorsal, como también con mecanismos antihistaminérgicos (Page C. et al., 1998; Villar del Fresno A., 1999). En estos casos se aplica en sistemas de aplicación transdérmicos detrás de la oreja, por lo menos cuatro horas antes de que el efecto antiemético sea necesario. De esta manera la droga es liberada gradualmente de la matriz adhesiva del aceite mineral y poliisobutileno, asegurando un flujo continuo que debe atravesar una membrana o filtro a fin de asegurar un nivel plasmático constante durante por lo menos tres días (Robbers J. et al., 1997).

Extractos de beleño demostraron *in vitro*, actividad antibacteriana, antimicótica y antiamebiana frente a *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* y *Entamoeba histolytica* (Dafni A. & Yaniv Z., 1994). Los compuestos no alcaloides de la semilla *grosamida* y *cannabisinas D* y *G* exhibieron una leve actividad citotóxica en cultivos de células humanas LNCaP de próstata (Ma C. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Algunos casos de intoxicación con beleño se han debido al consumo accidental de hojas, las que a la sombra pueden confundirse con las del diente de león (*Taraxacum officinalis*). Casos excepcionales se han dado por el consumo humano de animales herbívoros o por la ingesta de leche, ya que ellos no son sensibles a los alcaloides de esta planta. Suele generar un desagradable sabor a la leche de las vacas, aunque estos animales son reacios a comer esta planta debido al aroma nauseabundo que desprende la planta. En aquellos casos de consumo accidental o sobredosis se suelen observar cuatro síntomas iniciales: enrojecimiento de

la piel, sequedad bucal, taquicardia y midriasis, para luego continuar con: confusión mental, desórdenes de la acomodación ocular, jaqueca, alucinaciones, delirio, sudoración, retención urinaria, disminución de la salivación, miosis y, en casos más graves, estados convulsivos y muerte. Este tipo de síntomas fue dado en llamar *síndrome anticolinérgico* (Spoerke D. et al., 1987; Jaspersen Schib R. et al., 1996; Manríquez O. et al., 2002).

Las alucinaciones pueden ser táctiles, visuales, auditivas, gustativas y olfativas. Ocurren tanto con el sujeto despierto o dormido. Existe la sensación de que el cuerpo se va desintegrando, con presión muy fuerte en la cabeza, macroscopía (ve los objetos de mayor tamaño que el real), deseo constante de movimiento y sensación de vuelo o caminar entre nubes (Rudgley R., 1999).

Hay que tener en cuenta que los alcaloides de esta especie no se inactivan durante el proceso de desecado, almacenamiento o ebullición. Ante la aparición de signos de toxicidad se procede a realizar lavajes gástricos con solución de *ácido tánico* al 4% o producir la emesis. Como antidotos: cafeína, sales de fisostigmina o morfina con mucha precaución. En casos de existir hipertermia nunca prescribir antipiréticos (sólo paños húmedos). En casos de mucha excitación se administrará clorpromazina y si existen espasmos se administrará diazepam (Haas L., 1995; Gruenwald J. et al., 1998). En Europa Central suele ser frecuente la consulta por midriasis no reactivas causadas por contacto con beleño, simulando desórdenes neurooftalmológicos graves (Wilhelm H. et al., 1991).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en casos de hipertensión arterial, adenoma de próstata, glaucoma de ángulo cerrado, edema pulmonar agudo, estenosis mecánica en tracto gastrointestinal y megacolon. (Gruenwald J. et al., 1998). Su prescripción durante el embarazo, lactancia y niñez debe realizarse bajo control exclusivo médico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El beleño puede potenciar la acción de hipnóticos y neurolepticos, drogas anticolinérgicas, antidepresivos tricíclicos, amantadina, antihistamínicos, fenotiazina, procainamida y quinidina (Gruenwald J. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El beleño se encuentra registrado, entre otras, por las Farmacopeas de Brasil (2ª Ed) y Argentina (6ª Ed.), indicándose el extracto pilular y el extracto seco con una concentración de alcaloides totales entre 0,27 y 0,33%. Por su parte, la tintura debe alcanzar entre 0,035 y 0,045% de alcaloides totales calculados como *biosciamina*. La hoja está aprobada por la Comisión "E" de Monografías de Alemania como antiespasmódico gastrointestinal. Para ello recomienda el empleo de preparados estandarizados (Blumenthal J. et al., 1998). La FDA norteamericana la considera hierba no segura para consumo humano debido a su tenor en alcaloides.

USOS MEDICINALES

El beleño en forma de tintura o extracto se recomienda como antiespasmódico, antiasmático, analgésico de acción local y como coadyuvante de casos de náuseas, irritación nerviosa, epilepsia, enfermedad de Parkinson y temblores. A nivel urinario se ha empleado el beleño para combatir espasmos vesicales presentes en cuadros de incontinencia urinaria. Es una droga de uso exclusivamente facultativo.

USOS ETNOMEDICINALES

Al igual que la belladona, se ha empleado popularmente la

infusión de las hojas o las tinturas del beleño como antiespasmódicas, narcóticas, sedantes, antiasmáticas (como cigarrillos) y alucinógenas. Los herbalistas europeos emplean la infusión de las hojas en vino para tratar heridas o llagas en escroto y mamas. También suelen empapar las hojas en vinagre y aplicarlas en la cabeza en casos de cefaleas. En Marruecos utilizan las hojas para tratar el dolor de muelas (gargarismos) y fabrican óvulos con las hojas trituradas para producir el aborto.

Las mujeres estériles de Marruecos emplean la raíz hervida por vía interna al considerar al beleño como una de las doce raíces que dan fertilidad. En uso externo es muy conocido el aceite de beleño compuesto o bálsamo tranquilo, el cual se prepara con hojas secas de beleño, belladona, estramonio y adormidera, en una proporción de 50 g para cada una.

Una vez trituradas las hojas y reducidas a polvo, le son agregadas 200 cc de alcohol, para luego taparlas y dejarlas en reposo un día. A continuación se agregan 5 kg de aceite de adormidera, y se procede a calentar todo el contenido durante seis horas a baño maría, evitando no sobrepasar los 70° C, revolviendo la mezcla cada tanto. Finalmente se cuela con un lienzo y se exprime el residuo. El líquido resultante se deja reposar y se le añade 1 g por cada una de las

siguientes esencias: lavanda, romero, tomillo y menta. Por último se vuelve a filtrar y se aplica en casos de neuralgia, ciática, dolor de oídos, reumatismo, úlceras varicosas, hemorroides y cicatrización de heridas y llagas.

FORMAS GALÉNICAS

Tintura: Es muy utilizado para aliviar los dolores cólicos debidos al excesivo uso de laxantes. Se prepara en una proporción 1:10, administrándose a razón de 0,30 a 0,50 g/día. La Farmacopea Francesa (10ª Ed.) indica una titulación entre 0,009-0,011% de alcaloides totales.

Extracto fluido: 0,2 - 0,3 g por dosis.

Extracto estandarizado: La dosis promedio es de 0,5 de extracto en polvo, correspondiéndole 0,25-0,35 mg de alcaloides totales calculados como hiosciamina. La dosis máxima es de 3 g (1.5-2,1 mg de alcaloides totales).

Polvo: Se recomienda no sobrepasar los 0,60 g diarios. La Farmacopea Europea (3a. Ed) indica una titulación entre 0,05-0,07% de alcaloides totales.

Linimento: Se prepara en base a 50 cc de extracto de beleño negro y 400 cc de linaza. Se aplica en forma de fricciones, 2-3 veces al día.

Otros: En forma homeopática se prescribe para tratar accesos de tos, dermatitis y trastornos de tipo paranoide.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).
- Arteche García A. (Ed) et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. España. (1998).
- Blumenthal J. et al.: *The Complete German Commission E Monographs*. ABC. Edic. USA (1998).
- Cabezon Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí*. Ed. Noesis. España. (1997).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Dafni A. and Yaniv Z.: *Solanaceae as medicinal plants in Israel*. *J. Ethnopharmacol.* 44 (1):11-8. (1994).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edic. Labor. 7ª Edición. España. (1980).
- Forsyth A.: *Iniciación a la toxicología vegetal*. Edit. Acribia S. A. (1968).
- Goodman A. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Edit. Panamericana. 8ª Ed. (1986).
- Gruenwald J. et al. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. (1998).
- Haas L.: *Hyoscyamus niger* (Henbane). *J. Neurosurg. Psychiatry.* 59 (2): 114 (1995).
- Jaspersen Schib R.; Theus L.; Guirguis Oeschger M.; Gossweiler B. and Meier Abt P.: *Serious plant poisonings in Switzerland 1966-1994. Case analysis from the Swiss Toxicology Information Center*. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 126 (25): 1085-98 (1996).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega. S. A. España (2000).
- Ma C.; Williams I and Che C.: *Withanolides from Hyoscyamus niger seeds*. *J. Nat. Prod.* 62 (10): 1445-7 (1999).
- Ma C.; Liu W. and Che C.: *Lignanamide and nonalkaloidal components of Hyoscyamus niger seeds*. *J. Nat. Prod.* 65 (2): 206-9 (2002).
- Manriquez O.; Varas J.; Ríos J.; Concha F. and Paris E.: *Analysis of 156 cases of plant intoxication received in the Toxicologic Information Center at Catholic University of Chile*. *Vet. Hum. Toxicol.* 44 (1): 31-2 (2002).
- Moreau F.: *Alcaloides y plantas alcaloideas*. Edit. Oikos-Tau S. A. Barcelona. (1973).
- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Harcourt Ed. (1998).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. M.I.C.O.F. Valencia. (1995).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocología*. Ed. Premier S. A. (1997).
- Rudgley R.: *Enciclopedia de las Sustancias Psicoactivas*. Ed. Paidós. (1999).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).
- Spoerke D.; Hall A.; Dodson C.; Sternitz F.; Swanson C. and Rummack B.: *Mystery root ingestion*. *J. Emerg. Med.* 5 (5): 385-8 (1987).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Villar del Fresno M.: *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España (1999).
- Wilhelm H.; Wilhelm B. and Schiefer U.: *Mydriasis caused by plant contact*. *Fortschr. Ophthalmol.* 88 (5): 588-91 (1991).

BELLADONA



NOMBRE CIENTÍFICO

Atropa belladonna L.

NOMBRES POPULARES

Español: belladona.

Portugués: beladona, cereja do inferno..

Inglés: deadly nightshade, belladonna, devil's cherries.

Otros: belladonna (Italiano), belladone (Francés), tollkirsche, schönfrau o wolfskirsche (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizada por presentar un tallo oscilante entre medio y 2 metros de alto apoyado sobre un rizoma reptante grueso. Las hojas, anchas, ovales y dispuestas de a pares, son de color verde pálido, pudiendo medir hasta 20 cm de largo; las flores, solitarias, tienen forma campanular, color púrpura-pardo, haciendo su aparición en invierno (también pueden hacerlo en otoño). Las flores posteriormente dan lugar a unas bayas, del tamaño de una cereza y de color negro brillantes.

HÁBITAT

La belladona es oriunda del centro y sur de Europa, Asia menor y norte de África, estando naturalizada en otros continentes, encontrándose silvestre en bosques, calveros y terrenos baldíos. Prefiere los suelos calcáreos. Actualmente la principal fuente de abastecimiento comercial proviene de la región de los Balcanes.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas, sumidades floridas y la raíz, lo cual puede variar según la farmacopea de cada país. Por ejemplo Alemania considera como droga las hojas y la raíz, en tanto Brasil toma en consideración las hojas y sumidades floridas. Las hojas presentan sabor amargo, y olor desagradable, asemejando al humo de un cigarrillo. Según la Farmacopea Brasileira la droga debe contener como mínimo 0,30% de alcaloides totales calculados como hiosciamina. Para la Farmacopea Alemana el contenido en alcaloides totales (valorados como *hiosciamina*) en las hojas debe contener un mínimo del 0,30% y 0,50% en la raíz.

La recolección conviene hacerla a fines del verano ya que es la época en que mayoritariamente se concentran sus principios activos. Se elegirán preferentemente ejemplares entre dos y cinco años de vida, atento que a medida que la planta envejece va perdiendo gran parte de sus alcaloides. Los tallos verdes de la planta del primer año son má ricos en alcaloides que las hojas. En el curso del segundo año de vegetación, los tallos se lignifican y su tenor de alcaloides disminuye, para aumentar el de las hojas. El tenor en alcaloides de las sumidades es máximo en el momento de la floración y disminuye hacia la maduración de los frutos.

HISTORIA

Al igual que otras Solanáceas, la belladona gozó de reputación como planta mágica en distintos ceremoniales del medioevo. Con ella, entre otras sustancias, se hacía la llamada «pomada de bruja» con la cual se lograba insensibilizar el dolor de una zona lesionada. En tiempos del Imperio Romano e incluso durante la Edad Media, esta planta (conocida antiguamente como «la sombra nocturna mortal») era utilizada frecuentemente para producir envenenamientos solapados, sobretodo en las esferas del poder. La denominación *atropa* hace referencia a la analogía entre la toxicidad de esta planta y una de las parcas griegas, de las cuales pendía como un hilo el destino de las vidas. Por su parte *belladonna*, se relaciona con las virtudes embellecedoras de un agua destilada con los frutos de esta planta, que aplicaban sobre sus ojos las mujeres venecianas, realizándolos por el efecto midriático de los alcaloides.

El primer informe definido sobre la belladona se encuentra en el Grand Herbar, publicado en París en 1504, en donde Flückiger cita esta planta con el nombre de *Solanum furiale*. En 1542 fue denominada *Solanum somniferum* por el botánico alemán Leonard Fuchs y más tarde (en 1548) *Solanum majus* por Mattioli. Fue incorporada por primera vez a una farmacopea en Wurtemberg, Alemania, en 1741. En 1831, Mein logra aislar la *atropina* en su forma pura. En 1860 se le reconocen propiedades analgésicas, mientras que en 1867, Bezold y Bloebaum pudieron demostrar que la *atropina* bloquea los efectos cardíacos de la estimulación vagal. En 1872 Heidenhain comprueba que dicha sustancia puede inhibir la secreción salival por estimulación de la cuerda del tímpano.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: Su proporción es variable, dependiendo de la edad de la planta, época de recolección y parte utilizada. En las hojas su concentración oscila entre 0,14 y 1,32%; mientras que en las raíces es algo más bajo: 0,25 a 0,69%.

En los frutos secos alcanzan entre 0,48 y 0,88%.

Los más importantes son la atropina (si bien está en ínfimas cantidades, durante la extracción se produce a partir de un proceso de racemización de la l-hiosciamina) y escopolamina (hioscina) la cual se encuentra acompañada por su

isómero racémico atroscina. Se encuentran en la raíz, hojas y en menor medida en los tallos, frutos y semillas, conformando el 95% de los alcaloides totales. Son ésteres orgánicos formados por la combinación de un ácido aromático, el ácido trópico, y bases orgánicas complejas, el tropanol (tropina) y la escopina. Cabe señalar que durante el proceso de secado, la escopolamina es parcialmente transformada en atropina por acción de la enzima racemasa.

Otros alcaloides aislados son la apoatropina (atropamina) que es un anhídrido de la atropina, y su estereoisómero: belladonina; todos los cuales son ésteres del tropanol. Por otra parte, se han desarrollado derivados semisintéticos a partir de los alcaloides tropánicos, que tienen la ventaja de mantener sus propiedades terapéuticas, pero sin incidir sobre el S.N.C. Por ejemplo la butilescopolamina, muy usada como antiespasmódico; el metilbromuro de homatropina, el cual resulta de la combinación de la base tropina con el ácido mandélico; y el bromuro de ipratropio, empleado como broncodilatador.

La atropina se encuentra también en otras Solanáceas tales como *Datura stramonium* (estramonio), *Hyoscyamus muticus* y *Duboisia leichardtii*. Se forma en la raíz y luego se desplaza hacia las partes aéreas. Por su parte la escopolamina se encuentra presente en el arbusto *Hyoscyamus niger* (beleño negro) como así también en *Scopolia carniolica*, *Datura sanguinea*, *Datura metel* y *Duboisia myoporoides*, representando en la belladona sólo el 5% de los alcaloides totales.

Alcaloides Totales en Solanáceas Oficiales (Villar del Fresno A., 1999).

Otros: hidroxicumarinas (escopoletol, umbiliferona, cucohigrina, bellaradina) ubicadas preferentemente en la raíz y rizoma. También bases volátiles (piridina, N-metil-pirrolina, N-metil-pirrolidina), enzimas, flavonoides (hojas), sales minerales, etc. La presencia del escopoletol sirve para diferenciar la hoja de belladona de otras Solanáceas midriáticas que no la contienen.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los alcaloides de la belladona presentan una actividad inhibitoria de la acetilcolina, actuando sobre los efectores autónomos inervados por nervios colinérgicos postganglionares, y sobre los músculos lisos sin inervación colinérgica. Por lo tanto se puede inferir que dichos alcaloides cumplen una acción parasimpaticolítica, es decir, antimuscarínica o bloqueadora colinérgica muscarínica, la cual se lleva a cabo mediante una acción antagonista competitiva de las acciones de la acetilcolina y otros agonistas muscarínicos. Los extractos totales de belladona muestran una actividad anticolinérgica muy superior a la *atropina*, lo que implicaría una actividad sinérgica entre los principios activos (Mazzanti G. et al., 1988).

La *escopolamina* presenta una acción más potente sobre el iris, el cuerpo ciliar y algunas glándulas secretorias (salivales, bronquiales y sudoríparas), en cambio, la *atropina* es más

Especie	Alcaloides Totales	Hiosciamina/ Atropina	Escopolamina
<i>Atropa belladonna</i>	0,3-0,6%	90-95%	5-10%
<i>Datura stramonium</i>	0,2-0,5%	60%	30%
<i>Hyoscyamus niger</i>	0,05-0,15%	----	25-50%

potente en corazón, intestino y músculo bronquial, presentando una actividad más prolongada que la primera. A continuación se resumen las acciones farmacológicas más importantes por aparatos

Actividad sobre S.N.C:

La *atropina* estimula el bulbo y los centros respiratorios superiores, aumentando el ritmo y la profundidad del acto respiratorio. La *escopolamina* en dosis terapéuticas puede provocar somnolencia, amnesia, fatiga y sueño. Suele ser más sedante que la *atropina*. El efecto antimuscarínico central (por bloqueo de la transmisión colinérgica) hace que estos alcaloides se comporten como agentes beneficiosos en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (en especial la *escopolamina*), junto a la administración de L-Dopa, reduciendo la manifestación de temblor tan común en estos casos (Goodman & Gilman A., 1986; Villar del Fresno A., 1999).

Por su parte, la *escopolamina* se ha observado efectiva en el tratamiento de mareos por movimiento (cinetosis) debido probablemente a una acción sobre el aparato vestibular. Por sus efectos antisecretorios y por prevenir la aparición de reflejos vagales, los alcaloides de la belladona se utilizan en la medicación preanestésica o para aumentar la potencia de la morfina. Incluso se han reportado trabajos en donde se emplea para combatir adicciones alcohólicas y morfínicas (Salvia de Villota M., 1992; Neal J., 1996).

Como es sabido la actividad colinérgica está asociada con los procesos de memoria. Por ejemplo la *escopolamina* deteriora los procesos de memoria a nivel de almacenamiento y de recuperación, siendo por ello empleada como modelo experimental de amnesia y deterioro cognitivo para la investigación de fármacos cerebroactivos. En ese sentido, estudios morfológicos y neuroquímicos sobre la enfermedad de Alzheimer han revelado una marcada disminución de la innervación colinérgica del córtex e hipocampo, de ahí que drogas que involucren una estimulación colinérgica producen una mejoría de las funciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer (Blumenthal M. et al., 1998). Bajo esta perspectiva, un reciente informe da cuenta que la *l-biosciamina* podría modular las funciones cognitivas en casos de déficit, ejerciendo un efecto antiamnésico.

En ensayos en ratas la administración de 10-100 µg/kg vía i.p. previno la amnesia inducida por tratamientos con agentes antimuscarínicos como el benzhexol o el AF-64A a través de un incremento en la liberación de acetilcolina en corteza cerebral (Ghelardini C. et al., 2000).

Area Oftalmológica

Tanto *atropina* como *escopolamina* bloquean las respuestas del músculo esfínter del iris y el músculo ciliar del cristalino a la estimulación colinérgica, provocando midriasis y paralización de la acomodación (ciclopejía). El reflejo fotomotor y la convergencia quedan abolidos. Las dosis locales provocan estos cambios no así las sistémicas (por ejemplo, dosis usuales de 0,6 mg de *atropina* provocan muy pocos cambios).(Goodman L. & Gilman A., 1986; Neal J., 1996). El efecto suele ser muy duradero y se diferencian de los midriáticos simpaticomiméticos en que estos últimos no provocan pérdida de la acomodación. En pacientes con glaucoma de ángulo abierto pueden utilizarse estos alcaloides ya que no provocan cambios significativos en la presión (Wilhelm H. et al., 1991).

Sistema Cardiovascular

La *atropina* en dosis usuales de 0,4 - 0,6 mg disminuye la frecuencia cardíaca transitoriamente (4 - 8 latidos por minuto menos), debido probablemente a estimulación vagal central antes de la aparición del bloqueo colinérgico muscarínico periférico. El gasto cardíaco y la presión arterial no se alteran. En cambio, dosis mayores pueden provocar arritmias y taquicardia, la cual puede incrementarse por bloqueo de los efectos vagales sobre el marcapaso del nódulo sinoauricular. Dosis bajas de *escopolamina* (0,1 - 0,2 mg) disminuyen la

frecuencia cardíaca en grado mayor al logrado con *atropina*. La *atropina* se emplea en casos de bloqueo auriculoventricular de bradicardias de origen vagal (Goodman L. & Gilman A., 1986; Neal J., 1996).

Circulación Periférica

La *atropina* en dosis clínicas contrarresta completamente la vasodilatación periférica, como así también la caída abrupta de la presión arterial causada por ésteres de colina. Contrariamente las dosis terapéuticas pueden dilatar los vasos sanguíneos cutáneos (especialmente los de la cara), lo cual se observa también con cantidades altas de *atropina* (rubor de atropina).(Goodman L. & Gilman A., 1986; Villar del Fresno, 1999).

Aparato Digestivo

Las drogas antimuscarínicas producen un efecto antiespasmódico en estómago e intestino, lo cual es aprovechado en casos de cólicos y úlceras pépticas. La secreción gástrica no suele alterarse con dosis convencionales. Las dosis máximas terapéuticas de *atropina* producen efectos inhibitorios sobre la actividad motora de estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, provocando una disminución y frecuencia de las contracciones peristálticas. Sobre la secreción salival, las drogas antimuscarínicas ejercen un efecto inhibitorio, dando sequedad bucal marcada (Goodman L. & Gilman A., 1986; Neal J., 1996).

En tanto la *escopolamina* se emplea en la profilaxis de náuseas y vómitos asociados a cinetosis, a través de un mecanismo doble: por interferencia con el sistema colinérgico y con el histaminérgico. En úlceras experimentales por estrés en ratas, se pudo constatar que bajas dosis de extractos de belladona producen un efecto protector gástrico (Bousta D. et al., 2001).

Aparato Respiratorio

Los alcaloides de la belladona inhiben las secreciones nasales, orofaríngeas y bronquiales, observándose una sequedad de las membranas mucosas del aparato respiratorio. Por ello, actualmente la *atropina* es empleada en forma de aerosol para reducir la hipersecreción nasal y bronquial. Además, la *atropina* provoca estimulación respiratoria y broncodilatación en forma más marcada que la *escopolamina*, pero de menor envergadura que isoprotenerol y epinefrina. Antiguamente se preparaban cigarrillos con algunas especies de Solanáceas para el tratamiento del asma bronquial (Goodman L. & Gilman A., 1986; Neal J., 1996).

Otros

Sobre tracto biliar la *atropina* ejerce un efecto antiespasmódico leve. Sobre las vías urinarias, en dosis intravenosa de 1,2 mg, provoca dilatación de la pelvis, cálices, uréteres y vejiga, siendo útil en casos de retención urinaria de acuerdo con pruebas hechas en animales (Tita B. et al., 1988). Sobre útero ha demostrado una actividad insignificante. Pequeñas dosis de *atropina* y *escopolamina* inhiben la actividad de las glándulas sudoríparas, asociándose a la salvia para el tratamiento tópico de la hiperhidrosis. A nivel externo presentan un efecto analgésico local. Los alcaloides totales junto con barbitúricos y alcaloides del *cornezuelo de centeno* se emplean para el tratamiento de migrañas. En tanto la *atropina* ha sido empleada como antídoto en casos de intoxicaciones por insecticidas organofosforados e inhibidores de la colinesterasa (Goodman L. & Gilman A., 1986; Villar del Fresno A., 1999).

FARMACOCINÉTICA

En tracto gastrointestinal humano los alcaloides de la be-

lladona son absorbidos rápidamente. La absorción total de los mismos después de una dosis oral puede alcanzar entre un 10 y un 25%. La vida media de la *atropina*

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El envenenamiento con alcaloides de la belladona suele ser un hecho accidental, o en ocasiones, provocado. En primera instancia ante un posible hecho sospechoso de intoxicación deberán descartarse otros tipos de agentes que pueden ejercer actividad muscarínica (antidepresivos tricíclicos, bloqueadores histaminérgicos H1) los cuales pueden provocar rasgos similares a los de intoxicación atropínica. Entre los jóvenes e incluso algunos adultos, la intoxicación suele sobrevenir por ingesta de las bayas de la planta, las cuales poseen un sabor dulce engañoso. La ingesta de 10 a 15 bayas en un adulto representa la dosis mortal. Los primeros síntomas de intoxicación aparecen a los 15 o 30 minutos de la ingesta, por medio de sequedad orofaríngea acompañada de intensa sed (Goodman L. & Gilman A.). Se conocen envenenamientos colectivos con esta planta, como el ocurrido en 1793 con un grupo de 14 niños de un orfanato de París, que estaban empleados en pequeños trabajos en el Jardín Botánico de la capital francesa, y que por desconocimiento comieron bayas de belladona. Otro resonante caso ocurrió en 1813 cuando 150 soldados franceses murieron tras ingerir estas bayas en plantas que estaban a la vera del camino.

En los niños suele ser común la intoxicación debido a la instilación en la conjuntiva de drogas atropínicas, las cuales tienen absorción sistémica por la mucosa nasal cuando las gotas transcurren por el conducto nasolagrimal, o por tracto gastrointestinal si son tragadas. En adultos, se ha observado ocasionalmente luego de instalarse gotas oculares, el llamado delirio o psicosis atropínica, de breve duración. Dosis cercanas a los 10 mg en niños pueden ser mortales. En casos de envenamiento deberán emplearse parasimpaticomiméticos o anticolinesterásicos. De elección resulta la fisostigmina en inyección lenta (1-4 mg ó 0,5 mg en niños) la cual elimina rápidamente el cuadro de delirio y coma causados con altas dosis de estos alcaloides. Debido a la rápida metabolización de la fisostigmina, puede volverse a requerir durante el tratamiento antitóxico (Goodman L. & Gilman A., 1986; Neal J., 1996).

Los síntomas por intoxicación con alcaloides de la belladona se manifiestan en forma dosis-dependiente. Por ejemplo, con 0,5 mg ocurre disminución de la frecuencia cardíaca, sequedad bucal y disminución leve de la sudoración. Con 1 mg: sed, sequedad bucal mayor, taquicardia (a veces precedida de bradicardia) y discreta midriasis. Con 2 mg: taquicardia, palpitaciones, sequedad bucal intensa, midriasis, visión cercana algo borrosa. A partir de los 5 mg: exacerbación de lo visto con 2 mg, más disartria, disfagia, inquietud, fatiga, cefalea, piel seca y caliente, disuria y peristaltismo intestinal disminuido. Finalmente con 10 mg o más se observa exacerbación de lo acontecido en la dosis de 5 mg, más pulso rápido y débil, iris casi obliterado, visión muy borrosa, rubor facial, piel caliente, reseca y casi escarlata, ataxia, excitación e inquietud, alucinaciones, delirio y coma.

En lo referente al empleo durante el embarazo, no se ha encontrado una asociación entre la ingesta de *atropina*, *homatropina* o *escopolamina* y malformaciones congénitas, durante el primer trimestre de embarazo. El empleo preparto de *atropina* y *escopolamina*, especialmente en dosis altas por vía parenteral, se ha asociado a una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el feto. Se han encontrado pequeñas cantidades de *atropina* en leche materna por lo que se deberán tomar recaudos durante la lactancia. La incorporación de bromuros en los alcaloides descriptos

puede provocar en los neonatos la aparición de erupciones acneiformes, hipotonía, letargo, irritabilidad, llanto estridente y trastornos nutricionales (Berkowitz R. et al., 1985).

CONTRAINDICACIONES

No administrar extractos de esta especie en casos de hipertensión arterial, adenoma de próstata con formación de orina residual, edema agudo de pulmón, estenosis del tracto gastrointestinal, megacolon y glaucoma de ángulo estrecho (Blumenthal M., 1998). Asimismo no se recomiendan productos o extractos en base a belladona en niños menores de seis años o personas muy ancianas (McGuffin M. et al., 1997). Su prescripción en el embarazo y lactancia queda bajo la órbita médica en caso de ser necesario.

STATUS LEGAL

La belladona se encuentra incorporada, entre otras, a la Farmacopeas de USA (en forma de sulfato de atropina), Alemania, Argentina (6ª Ed), Brasilera. Generalmente se encuentra registrada como extracto pilular y extracto seco o pulverizado (0,95-1,05% de alcaloides totales) y como tintura (0,027 - 0,033%). La Comisión «E» de Monografías de Alemania la cataloga dentro de las hierbas aprobadas para uso medicinal (Blumenthal M., 1998). De igual modo acontece en Bolivia con las hojas, flores y frutos (García González M., 2000).

En Argentina también figura dentro del listado de drogas vegetales que deben excluirse como constituyentes de medicamentos fitoterápicos (Boletín Oficial, 2000). En USA los productos que contienen atropina están obligados a llevar rótulo indicativo de actividad y contraindicaciones, no estando aprobados como suplemento dietario (McCaleb R., 1993). Las autoridades de Canadá y México tampoco permiten la incorporación de la belladona como alimento o suplemento dietario (Blackburn J., 1993; ANIPRON, 2001).

Generalmente las hierbas que contienen *atropina* como la belladona no se venden en los comercios. Únicamente productos estandarizados en base a algunos de los alcaloides. En Argentina las formulaciones homeopáticas de belladona en diluciones decimales o centesimales (glóbulos, gotas, papeles), deben ser vendidas exclusivamente en farmacias contra entrega de receta médica.

ADULTERACIONES

Se han observado adulteraciones con *Phytolacca americana* o *Scopolia carniolica*. A veces se han confundido las hojas con *Ailanthus altissimus* y *Atropa acuminata* (Gruenwald J., 1998). Ocasionalmente se han encontrado extractos de belladona adicionados con alcaloides secundarios provenientes de especies del género *Duboisia*.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tanto los antidepresivos tricíclicos como la amantadina y la quinidina pueden incrementar el efecto anticolinérgico de la belladona. IOS extractos de belladona pueden interferir con la absorción de sulfato ferroso (Brinker F., 1998).

USOS MEDICINALES

Los alcaloides de la belladona se prescriben en casos de cólicos digestivos y hepáticos, espasmos bronquiales, arritmias cardíacas, excesos secretorios (en glándulas sudoríparas, nasales, salivares), hiperclorhidria, coadyuvante en Enfermedad de Parkinson y para provocar midriasis en exploración oftalmológica.

La *atropina* se prepara en forma de sal soluble (*sulfato de atropina*) para ser aplicada en forma de tabletas, inyectable, solución para nebulizar y solución oftálmica. La dosis adulta media, oral o parenteral, es de 0,5 mg. La *escopolamina*

también se prepara en forma de sal (*bromhidrato de escopolamina*) siendo la dosis adulta oral o parenteral de 0,6 mg. Se expende además en solución oftálmica y transdérmica. Cuando se emplean extractos totales la dosis máxima es de 0,20 g (equivalencia a 0,60 mg de alcaloides totales calculados como *biosciamina*).

USOS ETNOMEDICINALES

El rizoma y las hojas secas (no más de 0,05 g/día) se emplean como antiespasmódicas, sedantes, en arritmias cardíacas y para reducir las secreciones de las glándulas salivales y sudoríparas. Externamente como linimento en afecciones reumáticas. Antiguamente se empleaba en casos de enuresis y diarrea. En Marruecos emplean la decocción del fruto como estimulante y afrodisíaco. Las hojas de belladona, beleño y estramonio se empleaban en fumigaciones.

FORMAS GALÉNICAS

Tintura: Es un extracto hidroalcohólico que suele prepararse a partir de las hojas de esta planta. La dosis para adultos es entre 0,6 y 1 ml (conteniendo entre 0,2 y 0,3 mg de los alcaloides de la hoja, principalmente de *atropina*).

Extracto: Dosis usual 0,01 g. Dosis única máxima 0,05

g (equivalente a 0,73 mg de alcaloides totales expresados como *biosciamina*). Dosis diaria máxima: 0,15 g (equivalente a 2,2 mg totales de alcaloides expresados como *biosciamina*). Se suele administrar en tabletas o comprimidos.

Polvo (hojas): 0,05-0,1 g de hojas. Dosis única máxima: 0,2 g (equivalente a 0,6 mg de alcaloides totales valorados como *biosciamina*). Dosis diaria máxima 0,6 g (equivalente a 1,8 mg de alcaloides totales valorados como *biosciamina*).

Polvo (raíz): La dosis usual es de 0,05 g. Dosis única máxima es de 0,1 g (equivalente a 1,5 mg de alcaloides totales valorados como *biosciamina*). Máxima dosis diaria: 0,3 g (equivalente a 1,5 mg de alcaloides totales valorados como *biosciamina*).

CURIOSIDADES

En el libro «La Historia de Escocia» de Buchanan, se explica que el fracaso de la invasión danesa de Sweno (Escocia) se debió a que la mayoría de sus soldados quedaron dormidos e intoxicados en una noche de festejo cuando algunos escoceses mezclaron en la cerveza y el vino varias bayas de belladona. Así eliminados la mayoría de los soldados, el resto tuvo que huir dejando sin efecto el plan de invasión.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
 - ANIPRON: *Asociación Nacional de la Industria de Productos Naturales*. Boletín Informativo nº 3. México. Agosto (2001).
 - Arcebe García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Edic. España. (1998).
 - Berkowitz R.; Lousan D. and Mochizuki T.: *Manual de farmacología en el embarazo*. Sahat Edit. S. A. (1985).
 - Blackburn J.: *Second report of the expert advisory committee on herbs and botanical preparations to the health protection branch*. Ministry of Health Canada. (1993).
 - Blumenthal M. (Ed) et al.: *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (1998).
 - Boletín Oficial de la rep. Argentina. N° 29.369. Disposición 1788. 30 de marzo. (2000).
 - Bousta D.; Soulimani R.; Jarmoui I.; Belon P.; Falla J.; Froment N. and Younos C.: *Neurotropic, immunological and gastric effects of low doses of Atropa belladonna L., Gelsemium sempervirens L. and Poumon histamine L. in stressed mice*. J. Ethnopharmacol. 74 (3): 205-15 (2001).
 - Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. (1998).
 - Farnsworth N.: *Inocuidad relativa de los remedios a base de plantas*. Natura Medicatrix 37: 30-6. (1995).
 - Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª Edición. Edit. Labor S. A. (1980).
 - García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
 - Gbelardini C.; Galeotti N. and Bartolini A.: *Pro-cognitive activity induced in the rat by low doses of R-(+)-hyoscyamine*. Fitoterapia. 71 (S): 124-130 (2000).
 - Goodman A. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. 7ª Edic. (1986).
 - Griemwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. New Jersey, USA. (1998).
 - Jonkman J.; Van Bork L.; Wjjsbeek J.; De Zeeuw R. and Orié N.: *Variations in the bioavailability of thiazinanium methylsulfate*. Clin. Pharmacol. Ther. 21: 457-463 (1977).
 - McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. USA. (1993).
 - McGuffin M.; Hobs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
 - Merzouki A.; Ed-Derfonji F. and Molero Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia*. 71: 278-307 (2000).
 - Moreau F.: *Alcaloides y Plantas Alcaloides*. Edit. Oikos-Tau S. A. Barcelona. (1973).
 - Neal M.: *Farmacología Médica en Esquemas*. CTM. Servicios Bibliográficos S. A. (1996).
 - Pérez A.: *La Belladona*. Fitomédica. 6: 59. (1997).
 - *Salvia de Villota M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales*. Belladona. Farmacia Profesional. Pp. 21-22. Mayo (1992).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
 - Tita B.; Bolle P.; Martinoli L. et al.: *A comparative study of Atropa belladonna and atropine on an animal model of urinary retention*. Pharmacol. Res. Commun. Pp. 55-8. December. (1988).
 - Villar del Fresno A (Ed): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).
 - Wilhelm H.; Wilhelm B. and Schieffer U.: *Mydriasis durch Pflanzenkontakt*. Fortschr. Ophthalmol. 88 (5): 588-91. (1991).

BENJUI



NOMBRE CIENTÍFICO

Styrax benzoin Dryander.

NOMBRES POPULARES

Español: benjui

Portugués: benjoim.

Inglés: benzoin

Otros: belzuino (Italiano), benjoin (Francés), xi xiang (China), benzocharz (Alemán), El Gaûi (Árabe).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Estiracáceas, caracterizado por presentar una altura de 7- 8 metros; corteza gris resinosa; hojas simples de hasta 14 cm de largo, vellosas en el envés, de forma oval o elíptica y ligeramente dentadas; flores blancas, que aparecen en primavera y verano, conformando ramilletes numerosos de aroma fragante. El fruto es una drupa ovoidal. Tanto *Styrax benzoin* como *Styrax paralleloneurus* son conocidos como *benjui de Sumatra*. En cambio *Styrax tonkinensis* es conocido como *benjui de Siam*, a pesar que la denominación tonkinensis proviene de Tonquim, una región de Vietnam. Se lo denominó de Siam (actual Tailandia) debido a que inicialmente era expostado desde el puerto de Bangkok.

HÁBITAT

El benjui es originario de los bosques tropicales del sudeste

asiático, en especial de Sumatra e Indonesia, creciendo silvestre a menudo aledaño a los ríos, sobre suelos húmedos, soportando temperaturas mínimas de 15-18°. Cultivado en Asia y naturalizado en otros continentes.

PARTE UTILIZADA

Bálsamo o resina obtenido por incisión en forma de «V» (cuidando que estas no circunden todo el tronco) de las ramas pertenecientes a árboles jóvenes, de entre 7-10 años, pudiendo así ser explotados continuamente durante unos 20 años, etapa en que comienza el árbol a morir. La resina endurecida se almacena en pequeños trozos (lágrimas) para ser convertida en una masa sólida o líquida (tinturas). Las temporadas de calor son las más aptas para recolectar la resina.

HISTORIA

El benjuí fue descubierto por un explorador árabe llamado Ibn Batuta quien recorrió la isla de Sumatra entre los años 1325 y 1349 designándole el nombre de *luban javi*, que significa «incienso de Java», y a partir del mismo por sucesivas transformaciones (*banjaví*, *benjamin*, *benzui*) derivó finalmente en su actual denominación, benjuí. El término *ben* significa «fragrante» y *zoi* = «zumo», «jugo». La denominación científica *Styrax* proviene del griego y significa resina con aroma a vainilla (estoraque). El verdadero estoraque se obtiene de una especie euroasiática emparentada: *Styrax officinalis*, muy empleada en medicina, perfumería (incienso) y cosmética.

Existen referencias del empleo de benjuí por parte de los egipcios quienes lo utilizaban entre los ingredientes para embalsamar a los difuntos. Fue muy popular en Europa en el siglo XVI, gracias a la valiosa descripción que hiciera García de Orta en 1563, siendo posteriormente gravado en la ciudad de Worms en 1582 con un impuesto conocido como «asa dulcis», nombre con el que se conoció esta especie hasta el año 1850. En el siglo XIX comenzó a ser incorporado en varias farmacopeas debido a las propiedades antisépticas de su resina, formando parte de numerosas preparaciones medicinales y cosméticas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

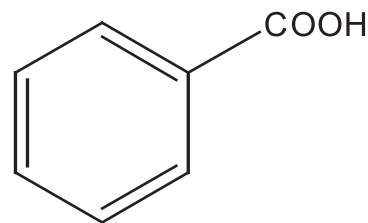
Cabe consignar que existen algunas diferencias fitoquímicas entre el benjuí de Sumatra (*Styrax benzoin*; *S. paralleloneurus*) y el benjuí de Siam (*Styrax tonkinensis*).

Benjuí de Sumatra: Transcurre en forma de bloques o masas irregulares compuestas de lágrimas de diferentes tamaños incrustadas en una matriz traslúcida u opaca. Es de consistencia quebradiza e internamente su color es blanco-lechoso. Contiene un 90% de materia resinosa compuesta principalmente por ácido sumaresinólico y cinamato de coniferilo; un 10-20% de ácido benzoico y 10-30% de ácido cinámico; fenilpropil-cinamato (2-3%), vainillina (1%) y trazas de cinamil-cinamato, estireno y benzaldehído.

Benjuí de Siam: Trascurre en forma de lágrimas cóncavo-convexas separadas y quebradizas, con coloración rojiza o amarillada por fuera y blanco-lechosa en la superficie recién cortada. Contiene un 70-80% de materia resinosa compuesta principalmente por ácido siaresinólico y benzoato de coniferilo; un 11.7% de ácido benzoico; 2.3% de benzoato de cinamilo y 0.3% de vainillina. No se ha reportado ácido cinámico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

En uso interno el bálsamo de benjuí presenta propiedades antisépticas y expectorantes, sobretudo en los aparatos pulmonar y genitourinario, y ligeramente diuréticas (Arteche García A., 1998). Las vaporizaciones con corteza de benjuí han demostrado propiedades expectorantes en humanos,



ácido benzoico

especialmente debido a la actividad del ácido benzoico (Leung A. & Tyler V., 1996). Algunos ensayos *in vitro* con el bálsamo de benjuí determinaron un aumento en la fagocitosis celular (Duke J., 1991).

En uso externo es astringente, cicatrizante, despigmentante y antiséptico (Stuart M., 1981, Peris J. et al., 1995; Robbers J. et al., 1998). La tintura es un muy buen conservante por lo cual es utilizado en diversas preparaciones cosméticas y farmacéuticas. En ese sentido el ácido benzoico en concentración de 0,1% impide el crecimiento bacteriano y fúngico en medio ligeramente ácido (Goodman L. & Gilman A., 1986).

Durante algún tiempo se empleó el ácido hipúrico (metabolito urinario) como acidificante y antiséptico de la orina. El ácido benzoico combinado con ácido salicílico y ocasionalmente yodo constituye la base de las fórmulas preconizadas por Whitfield para dermatomycosis superficiales. El ácido benzoico actualmente es un producto sintético, pero tiempo atrás se obtenía por sublimación del benjuí de Sumatra (Robbers J. et al., 1998). Finalmente, el aceite esencial de *Styrax tonkinensis* demostró *in vitro* efectos antimicóticos frente a *Aspergillus niger* y en menor medida frente a *Aspergillus flavus* (Shin S., 2003).

FARMACOCINÉTICA

El ácido benzoico es fácilmente absorbido y se elimina, en parte sin transformar, por las vías respiratorias, la saliva y el sudor. En cambio, la mayor eliminación (75%) ocurre a nivel urinario en forma de ácido hipúrico. Este último se forma en los riñones por la combinación del ácido benzoico y glicocola (procedente de la desasimilación de los albuminoides).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis adecuadas no se han reportado efectos adversos o tóxicos (McGuffin M. et al., 1997). Componentes de la tintura de benjuí (en muchos casos con agregados de aloe, bálsamo de Tolú y estoraque) pueden originar dermatitis de contacto en personas sensibles cuando es aplicado tópicamente (James W. et al., 1984). El ácido benzoico es relativamente no tóxico. Dosis de 6 g pueden originar irritación gástrica en el hombre (Goodman L. & Gilman A., 1986). Los vapores desprendidos por el benjuí pueden originar accesos de tos (Arteche García A. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No se han documentado.

STATUS LEGAL

Tanto el benjuí de Sumatra como el benjuí de Siam se encuentran incorporados en numerosas farmacopeas, entre ellas la de USA (USP) y la Argentina en su 6ª edición. La resina de benjuí se encuentra en el listado de hierbas aprobadas por la FDA norteamericana en carácter de suplemento dietario (McCaleb R., 1993). Por lo general el benjuí de Sumatra es mayormente utilizado en preparados farmacéuticos, en tanto el benjuí de Siam se emplea como

saborizante y aromatizante. En Bolivia *Styrax parallelo-nensis* se encuentra dentro del listado de recursos medicinales de origen natural aprobados por el Ministerio de Sanidad (García Gonzáles M., 2000).

USOS MEDICINALES

Según diferentes farmacopeas, el principal uso del benjuí es como antiséptico y desinfectante de heridas y úlceras en aplicaciones tópicas, así como en tiña de cuero cabelludo. Por vía interna o en vaporizaciones se recomienda como expectorante (Reynolds J., 1989). No obstante, en la actualidad el benjuí se emplea fundamentalmente en la industria cosmética.

USOS ETNOMEDICINALES

El uso interno del balmamo de benjuí es empleado popularmente en casos de infecciones urinarias, bronquitis, enfisema, bronquiectasia y meteorismo. La dosis es de 500 mg, 2-3 veces al día. En forma diluida se suele emplear como enjuague bucal. En uso externo se aplica en forma de cataplasma, crema o tintura en casos de vitiligo (para aprovechar su poder despigmentante), acné, psoriasis, pitiriasis, úlceras tróficas, sabañones, herpes bucal y quemaduras por congelamiento.

En China se emplea para tratar dolores de tórax y abdomen. En Marruecos es muy empleado como perfume o

incienso, e incluso hacen fumigaciones para aprovechar sus propiedades antisépticas. Reducido a polvo lo esparcen sobre quemaduras y heridas. En algunas regiones de Turquía emplean las hojas frescas trituradas para ser aplicadas sobre picaduras de serpientes y venenos de escorpiones.

FORMAS GALÉNICAS

Resina: 250-500 mg/dosis, 2-3 veces al día como expectorante y antiséptico pulmonar.

Extracto fluido: Relación 1:1 Se administra 10-30 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5, en 71-75% de etanol, con un contenido en ácidos totales expresados como ácido benzoico, superior al 5%. La dosis es de 3-10 g/día dividida en varias tomas. La propia tintura se emplea en uso externo.

Acetolado de benjuí: Se prepara al 4%.

OTROS USOS

Debido a las propiedades antioxidantes y preservantes del benjuí de Siam, en especial el ácido benzoico y sus sales, se lo emplea en la elaboración de productos de cosmética. También como incienso, fijador en perfumería y como producto aromático en bebidas y alimentación. En la categoría alimenticia el nivel máximo permitido es del 0.014% para bombones, confituras y galletas (Leung A. & Foster S., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
 - Amorin J.: *Guía taxonómica de plantas medicinales con interés farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre. (1980).
 - Artech García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Edic. Masson S. A. (1994).
 - Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
 - Cabezón Martín C.: *Diccionario de plantas medicinales según la medicina tradicional marroquí*. Ed. Noesis. (1997).
 - Duke J.: *Handbook of Northeastern Indian Medicinal Plants*. Quaterman Publ. Inc. Lincoln, Mass. (1986).
 - García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
 - Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 7ª. Ed. Edit. Panamericana. (1986).
 - James W.; White S. and Yanklowitz B.: *Allergic contact dermatitis to compound tincture of benzoin*. J. American Acad. Dermatol. 11 (5 pt 1): 847-50 (1984).
 - Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Ed. Wiley J. & Sons (Edit). (1996).
 - Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
 - Pellecuer J.: *Arboles y Medicamentos*. Natura Medicatrix. 30: 20-22 (1992).
 - Peris J.; Stübing G y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1ª Edic. Edit. MICOF S. A. (1995).
 - Reynolds J. (Ed): *Benzoic Acid*. In: Martindal. *The Extra Pharmacopeia*. 29th. Ed. (1989).
 - Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Biotecnología*. Edit. Premier S. A. Brasil. (1998).
 - Shin S.: *Anti-Aspergillus activities of plant essential oils and their combination effects with ketoconazole or amphotericin B*. Arch. Pharm. Res. 26 (5): 389-93 (2003).
 - Simonetti G.: *Guide to Herbs and Spices*. Simon & Schuster Inc. Publish. (1990).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Hwerboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
 - Tuzlaci E. and Erol M.: *Turkish folk medicinal plants*. Part II. Egridir (Isparta). *Fitoterapia*. 70: 593-610 (1999).
 - Ulubelen A. and Goren N.: *Preliminary investigations on the herba of Styrax officinalis*. *Planta Med*. 24 (3): 290-3 (1973).
 - Yayla Y.; Alankus Caliskan O.; Anil H.; Bates R.; Stessman C. and Kane V.: *Saponins from Styrax officinalis*. *Fitoterapia*. 73 (4): 320-6 (2002).

BERENJENA



NOMBRE CIENTÍFICO

Solanum melongena L. Sinonimia: *S. esculentum* Dunal.

NOMBRES POPULARES

Español: berenjena

Portugués: berinjala

Inglés: egg-plant

Otros: aubergine (Francés), melanzana, petociano, pomo d'amore (Italiano), Eierfrucht (Alemán), danyel (Árabe), nasu (Japonés), vangi (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta leguminosa anual, perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizada por presentar una altura de 50-80 cm; tallo erecto bien desarrollado; hojas ovales o elípticas de color verde-purpúreas, con bordes lisos y ligeramente vellosas, en ocasiones con espinas en las enervaduras; flores solitarias o en ramilletes de apares, color blanquecinas o violáceas; fruto piriforme (conocido como berenjena) de color violáceo, púrpura, violáceo con rayas horizontales blancas, blanquecino o rosado (dependiendo de las subespecies).

HÁBITAT

Esta especie originaria de la India y Birmania crece en climas tropicales y subtropicales, haciéndolo de manera silvestre en China. Hoy se cultiva en prácticamente todas las latitudes cálidas y templadas del planeta, siendo Turquía el mayor productor mundial con aproximadamente 750.000 toneladas al año. En América, el Estado de San Pablo (Brasil) es el mayor productor.

PARTE UTILIZADA

Frutos y ocasionalmente las hojas.

HISTORIA

La palabra *Solanum* deriva del latín *solacium*, que significa *consuelo*, *alivio*, haciendo alusión al efecto sedante que se le atribuyen a algunas especies de este género. En tanto *melongena* se refiere al aspecto parecido a la manzana de su fruto. Existen algunos escritos en sánscrito anteriores a nuestra era que ya hacían referencia a su uso comestible. En la antigüedad se le atribuía una cierta toxicidad a sus frutos verdes, aunque en mayor parte era por su relación familiar con otras Solanáceas tóxicas, llegando a denominársele *ma-la insana* (manzana insana). Avicena, por ejemplo, decía que la ingesta de berenjenas podía traer lujuria.

Desconocida por los griegos y romanos, la berenjena fue introducida en Europa en la Edad Media por los árabes a través de Turquía y España. Existen documentos fechados en el año 1658 referido al cultivo de berenjena en Brasil. En el sur de Francia su cultivo fue recién introducido hacia mediados del siglo XVIII. La creencia que su ingesta podía ser tóxica duró hasta el año 1753 en donde el botánico sueco Carl von Linneo la enlistó dentro de los frutos comestibles. En la década del '40, el Dr. Riolfo de Argentina descubrió las propiedades hipocolesterolemiantes de esta especie que dieron inicio a interesantes estudios posteriores al respecto.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides glicósidos (0,25%): solasonina, solasodina (aglicona de la solasonina).

Glicósidos Antociánicos: Responsables de la pigmentación de la piel o pericarpio: nasunina, delfinidina y violanina (glucósido derivado de la delfinidina).

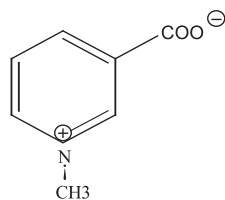
Otros: saponinas, ácidos orgánicos, ácidos cafeico y clorogénico, colina, colinesterasa, cianidina, trigonelina, antocianósidos.

Composición Alimentaria (cada 100 g de alimento ingerido): Las cifras que se dan a continuación corresponden a alimento crudo y hervido respectivamente (Elmadfa I. et al, 1994; Asaolu M. & Asaolu S., 2002):

Kcal (21-19); agua (92,6 - 90 g), proteínas (1,2 - 1 g), lípidos (0,2 - 0,2 g), carbohidratos metabolizables (3,5 - 3,2 g), fibra (1,4 g - sin datos), sodio (4 - 6 mg), potasio (240 - 150 mg), calcio (12 - 12 mg), fósforo (20- 21 mg), magnesio (10 mg - s/d), hierro (0,4 - 0,3 mg), retinol (5 - 5 mg), vitamina E (trazas- s/d), tiamina (0,04 - 0,03 mg), riboflavina (0,05 - 0,03 mg), niacina (0,6 - 0,4 mg), piridoxina (0,09 mg - s/d), vitamina C (5 mg - s/d), ácido fólico (13 mg - s/d), ácido oxálico (9,5 mg - s/d), nitratos (20 mg - s/d), níquel (11 mg - s/d), yodo (1 mg - s/d), zinc (280 mg - s/d), cobre (90 mg - s/d), manganeso (190 mg - s/d).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De la totalidad de los estudios realizados con esta especie sobresalen su actividad hipocolesterolemiantes y antiateromatosa. A ello debe agregarse su demostrado efecto antioxidante, que le adiciona un elemento protector importante sobre el deterioro producido en los vasos en casos de aterosclerosis. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

**trigonellina****Actividad hipocolesterolemiantes - antiateromatosa**

La misma fue descubierta en la década del '40 a través de estudios realizados en animales por el Dr. Riolfo de Argentina quien observó descensos de hasta el 50% en las tasas plasmáticas de animales alimentados con pulpa o mesocarpo de berenjena. A partir de allí se iniciaron nuevas investigaciones para confirmar ese resultado preliminar. En ese sentido, un estudio efectuado en ratas sometidas a una dieta conteniendo 1 % de extracto en polvo de hojas o frutos de berenjena, pudo constatar una reducción en la absorción de 4-14-colesterol de la dieta, siendo aún mayor la reducción observada en un lote de conejos. El estudio concluyó en ese momento que el efecto reductor en la absorción de colesterol se debería a una unión del extracto de berenjena con sales biliares, impidiendo así la acción absorbente de éstas (Kritchevsky D. et al., 1975).

Por otra parte, en estudios sobre inducción de aterosclerosis experimental en conejos a mediano y largo plazo (2-4 semanas y 8-12 semanas, respectivamente), se pudo observar en los animales alimentados con berenjena una menor tasa de depósito ateromatosa en cayado aórtico y aorta torácica con infiltrados edematosos parciales, respecto al grupo control. La actividad antiateromatosa, según los autores, podría ser atribuida a la presencia de ciertos compuestos enzimáticos del tipo hidrolasas (Aubock L. & Mitschek G., 1974; Mitschek G., 1975). Cabe señalar también el efecto hipolipemiantes proporcionado por la fibra dietaria, la cual se encuentra en abundante cantidad en la berenjena. Es de tener en cuenta que el consumo de fibras solubles (50 g/día) y totales (20 g/día) producen descensos estadísticamente significativos en las tasas de colesterol total (Anderson J. & Gustafson N., 1988).

Un estudio realizado en ratas pudo demostrar que la fracción flavonóidea de extractos del fruto de *Solanum melongena* administrados en dosis de 1 mg/100 g de peso corporal diarios, evidenciaban una reducción de los niveles lipídicos tanto en animales alimentados con dieta normal como en aquellos con dieta rica en colesterol. Asimismo, un estudio efectuado en Brasil concluyó que conejos hipercolesterolemiantes alimentados a lo largo de 4 semanas con jugo de berenjena, presentaban descenso de peso acompañado de un 30% de descenso en los niveles hemáticos de colesterol LDL, un 19% en los niveles de colesterol total y reducción de la peroxidación lipídica en las paredes arteriales con efecto relajante en las mismas (Ribeiro J. et al., 1998).

Los estudios demostraron un aumento en la actividad de la HMG-CoA reductasa, lipoproteín-lipasa y L-CAT plasmática, en contraste con un descenso de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Por otra parte, un significativo incremento en la concentración hepática y fecal de ácidos biliares, junto a un aumento de esteroides neutros también en materia fecal (observados en distintos estudios), resultan indicativos de un alto grado de degradación del colesterol (Sudheesh S. et al., 1997). Un estudio muy similar efectuado en cobayos demostró que los extractos acuosos de berenjena (infusión de 700 g de cáscara, pulpa y semillas en 1.400 ml de agua, infundiéndose durante 10 minutos) reducen los niveles lipídicos y disminuye el peso de los animales. Estos descensos son más notorios en los animales sometidos a dieta normal que aquellos que siguieron con una dieta hipergreasa (Nóbrega Novais H. et al., 2002).

Un estudio clínico efectuado en Brasil sobre 38 pacientes hipercolesterolemiantes, determinó que el suministro de una infusión de berenjena durante 5 semanas continuas a 19 de ellos (los otros 19 correspondieron al grupo placebo) produce un descenso en las cifras plasmáticas de colesterol total, LDL-colesterol y apolipoproteína B de manera leve y transitoria, alcanzando un descenso similar a los pacientes que recibieron placebo, gimnasia y dieta hipogreasa (Guimaraes P.

et al., 2000). No obstante, quienes cuestionan este resultado aducen que fue empleada berenjena deshidratada y hacen hincapié en la baja dosis suministrada a los pacientes, de tan sólo una infusión diaria (Nóbrega Novais H. et al., 2002).

Actividad Antioxidante

En un estudio en ratas se constató actividad antioxidante significativa de la fracción flavonoide de extractos de berenjena administrados por vía oral, verificándose una concentración alta de glutatión (debido probablemente a una acción estimulante de la enzima catalasa) acompañado de un descenso significativo en los niveles de malonilaldehído, hidroperóxidos y dienos conjugados. En la fracción flavonoide antioxidante, el compuesto antocianico *nasumina* ubicado en el pericarpio, fue el que demostró la mayor potencia antioxidante (Noda Y. et al., 1998; Sudheesh S. et al., 1999). Dicha actividad sería similar a la demostrada por la enzima superóxido-dismutasa = S.O.D. (Kaneyuki T. et al., 1999).

Actividad Hipoglucemiante

La *trigonelina*, presente también en especies antidiabéticas reconocidas como *pezuña de vaca* (*Bauhinia candicans*) y *fenegreco* (*Trigonella foenum-graecum*), ha demostrado poseer tanto en animales normoglucémicos como en aquellos con diabetes experimental bajo inducción con alloxano, propiedades hipoglucemiantes (Ajabnoor M. et al., 1988; Madar Z. & Arad J., 1989). A ello debe sumársele el efecto hipoglucemiante de las fibras, las cuales como ya ha sido señalado, se encuentran en buena cantidad en esta especie (Ejoh A. et al., 1996).

Aspectos Nutricionales

Tomando en cuenta los patrones de la FAO, se puede inferir que la berenjena provee un buen aporte de fibra útil en casos de constipación; valores significativos de potasio, hierro y zinc; moderado aporte de calcio, fósforo y magnesio y finalmente pobre aporte de aminoácidos, manganeso y cobre (Ejoh A. et al., 1996). Un estudio realizado en el Instituto de Nutrición de Hyderabad (India) pudo demostrar que extractos del fruto de berenjena poseen actividad de tipo vitamínico D en animales (Krishnaswamy K., 1998).

Otros

Algunos compuestos de tipo enzimático presentes en extractos de berenjena inhiben la actividad anticolinesterasa de neostigmina y fisostigmina, lo cual condujo a que dichos compuestos fueran identificados precisamente como colinesterasas (Fluck R. & Jaffe M., 1975). Asimismo se evidenció actividad inhibitoria de la lipooxigenasa en las variedades de berenjena violácea o púrpura, siendo poco significativa en las variedades blancas. El compuesto responsable de dicha actividad es la *cianidina* (Flick G. et al., 1975).

La fracción alcaloidea cruda aislada de las hojas de berenjena demostró en ratas una actividad analgésica significativa (no narcótica) y actividad depresora central aunque sin efecto anticonvulsivante (Vohora S. et al., 1984). En otro orden de cosas, tanto los extractos acuosos, etanólicos y totales de berenjena no demostraron poseer actividad antibacteriana (Gram positivos y negativos), antimicótica ni antihelmíntica (Naqvi S. et al., 1991). Los frutos contienen compuestos derivados del ácido cafeico (en una concentración del 0,0023%) ejerciendo una actividad colagoga similar a la *cinarina* de la especie *Cynara scolymus*. El pigmento *delfinidina* demostró en

un ensayo *in vitro* actividad inhibitoria en cultivos de fibrosarcoma humano HT-1080 (Nagase H. et al., 1998).

El extracto acuoso del fruto de berenjena ha demostrado un significativo efecto inhibitorio sobre la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) a partir de células mastoideas de peritoneo de ratas (Lee Y. et al., 2001). Administrado por vía oral a ratas, el extracto acuoso del fruto de berenjena (10 mg/k) ha demostrado efectos antiinflamatorios en edema de pata de rata por inducción de inyecciones de tripsina (Han S. et al., 2003). Un estudio reciente en humanos determinó los beneficios del consumo de berenjena como terapia alimenticia coadyuvante en casos de glaucoma y trastornos de convergencia ocular (Igwe S. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Si bien se ha constatado la presencia de glucoalcaloides de tipo esteroideal, los mismos no presentan las características toxicológicas de la *solanina* presente en otras Solanáceas tales como la patata (partes verdes), hierba mora (*Solanum nigrum*) o dulcamara (*Solanum dulcamara*). (Lindner E., 1995). La DL50 de la fracción alcaloidea cruda extraída de las hojas de berenjena fue estimada en más de 1 g/k intraperitoneal en ratas (Vohora S. et al., 1984). En ensayos de inducción de malformaciones craneofaciales congénitas en cobayos con varias Solanáceas, los índices más bajos fueron evidenciados con extractos totales de alcaloides de *Solanum melongena* (Keeler R. et al., 1990).

CONTRAINDICACIONES

No se ha verificado hasta el momento ningún tipo de problema relacionado con alimentación o toma de extractos de berenjena en mujeres embarazadas o en lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han documentado. No obstante, la toma de extractos de berenjena simultáneamente con tratamientos en base a drogas simpaticolíticas, fisostigmina o neostigmina deberán ser consultados con un facultativo.

USOS ETNOMEDICINALES

En medicina popular se emplea el fruto para favorecer la diuresis, coleresis, catarsis, reducción de colesterol y en disquinesias biliares. Las hojas en infusión también se emplean como hipocolesterolemiantes e hipoglucemiantes. El fruto fresco puede aplicarse en forma de cataplasma o ungüento en casos de hemorroides. Popularmente emplean la maceración del fruto cortado en agua (durante toda una noche) y se bebe el líquido resultante en ayunas, en forma de novenas. Las variedades blancas se recomiendan en la India para las personas diabéticas. En Guinea emplean las raíces para combatir dolores dentarios. En el sur de Nigeria se consideran un símbolo de fertilidad, encontrando gran aceptación entre las mujeres estériles.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: De los frutos al 2%. Se prescribe en base a 1 taza diaria en ayunas.

Extracto Seco: Se dosifica a razón de 0,1 a 1 g por dosis, dependiendo los casos.

Polvo: Para encapsular: 250 mg, tres veces al día.

Tintura: 15 gotas diluidas en media copa de agua, 3 veces al día

BIBLIOGRAFÍA

- Ajabnoor M.; Tilmisany A.: Effect of *Trigonella foenum-graecum* on blood glucose levels in normal and alloxan-diabetic mice. *J.Ethnopharmacol.* 22 (1): 45-9 (1988).

- Anderson J. and Gustafson N.: Hypocholesterolemic effects of oat and bean products. *Am. J. Clin. Nutr.* 48: 749-53 (1988).

- Artech García A.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.* Masson S. A. 3ª. Edición. (1998).

- Asaolu M. and Asaolu S.: Proximate and mineral compositions of cooked and uncooked *Solanum melongena*. *Int. J. Food*

Sci. Nutr. 53 (2): 103-7 (2002).

- Aubock L. and Mitschek G.: Effect of *Solanum melongena* on experimental atherosclerosis V. Electron microscopic observations on cholesterol-induced

atheromatosis in rabbits in mean and long term tests. *Exp. Pathol.* (Jena). 9 (5-6): 323-35 (1974).

- Berdonces I Serra J: *Gran enciclopedia de las plantas medicinales*. Ed. Tikal. España (1998).

- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales según la Tradición Marroquí*. Edit. Noesis. (1997).

- Ejoh A.; Mbiapo F. and Fokou E.: Nutrient composition of the leaves and flowers of *Colocasia esculenta* and the fruits of *Solanum melongena*. *Plant Foods Hum Nutr.* 49 (2): 107-12 (1996).

- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. and Diedrich Cremer H.: *Die grosse GU Nährwert Tabelle*. Gräfe und Unzer GmbH. 3ª. Ed. Munich (1994).

- Flick G. Jr.; St. Angelo A. and Ory R.: KCN inhibition of lipoxygenase in purple, green and white eggplants. *Lipids*. 10 (9): 564-6 (1975).

- Flick G.; Burnette F.; Aung L.; Ory R. and Saint Angelo A.: Chemical composition and biochemical properties of miralons (*Sechium edule*) and purple, green and white eggplants (*Solanum melongena*). *J. Agricul. Food Chem.* 26 (5): 1000-5 (1978).

- Fluck R. and Jaffe M.: Cholinesterases from plant tissues. VI. Preliminary characterization of enzymes from *Solanum melongena* L. and *Zea mays* L. *Biochem. Bio-*

phys. Acta. 410 (1): 130-4 (1975).

- Guimarães P.; Galvao A.; Batista C.; Azevedo G.; Oliveira R.; Lamounier R.; Freire N.; Barros A.; Sakurai E.; Oliveira J.; Vieira E. and Alvarez Leite J.: Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 33 (9): 1027-36 (2000).

- Han S.; Tac J.; Kim J.; Kim D.; Seo G. et al.: The aqueous extract of *Solanum melongena* inhibits PAR2 agonist-induced inflammation. *Clin. Chim. Acta.* 328 (1-2): 39-44 (2003).

- Igwe S.; Akunyili D. and Ogbogu C.: Effects of *Solanum melongena* on some visual functions of visually active Igbos of Nigeria. *J. Ethnopharmacol.* 86 (2-3): 135-8 (2003).

- Kaneyuki T.; Noda Y.; Traber M.; Mori A. and Packer L.: Superoxide anion and hydroxyl radical scavenging activities of vegetable extracts measured using electron spin resonance. *Bioch. Mol. Biol. Intern.* 47 (6): 979-89 (1999).

- Keeler R.; Baker D. and Gaffield W.: Spirosolane-containing *Solanum* species and inductions of congenital craniofacial malformations. *Toxicol.* 28 (8): 873-84 (1990).

- Krishnaswamy K. and Raghuramulu N.: *Indian J. Med Res.* 108: 167-81 (1998).

- Kritchevsky D.; Tepper S. and Story J.:

Influence of an eggplant (*Solanum melongena*) preparation on cholesterol metabolism in rats. *Exp. Pathol.* 10 (3-4): 180-3 (1975).

- Lee Y.; Jeong H.; Na H.; Ku J.; Kim D.; Moon G.; Chae H.; Kim H.R. and Kim H.M.: Inhibition of immunologic and nonimmunologic stimulation-mediated anaphylactic reactions by water extract of white eggplant. *Pharmacol. Res.* 43 (4): 405-9 (2001).

- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos*. 2ª. Ed. Edit. Acirbia S. A. (1995).

- Madar Z.; Arad J.: Effect of extracted fenugreek on post-prandial glucose levels in human diabetic subjects. *Nutr. Research.* 9 (6): 691-2 (1989).

- Mitschek G.: Effect of *Solanum melongena* on experimental atherosclerosis. IV. Histological studies on cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits in mean and long-term tests. *Exp. Pathol.* 10 (3-4): 156-66 (1975).

- Nagase H.; Sasaki K.; Kito H.; Haga A. and Sato T.: Inhibitory effect of delphinidin from *Solanum melongena* on human fibrosarcoma HT-1080 invasiveness in vitro. *Planta Med.* 64 (3): 216-9 (1998).

- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: Antibacterial, antifungal and antihelminthic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia.* 57 (3): 221-8 (1991).

- Nóbrega Novais H.; Cunha Silveira R.;

Soares Ribeiro F.; Carvalho Oliveira L. et al.: O efeito da berinjela sobre a concentração de lípidos plasmáticos. *Artigos - Clínica: Cardiologia.* www.medstudents.htm Fevereiro 14 (2002).

- Noda Y.; Kaneyuki T.; Igarashi K.; Mori A. and Packer L.: Antioxidant activity of nasunin, an anthocyanin in eggplant. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 102 (2): 175-87 (1998).

- Peterson C.: *Voluptuous egg-plants love sunbathing weather*. New York Times. June 9 (1996).

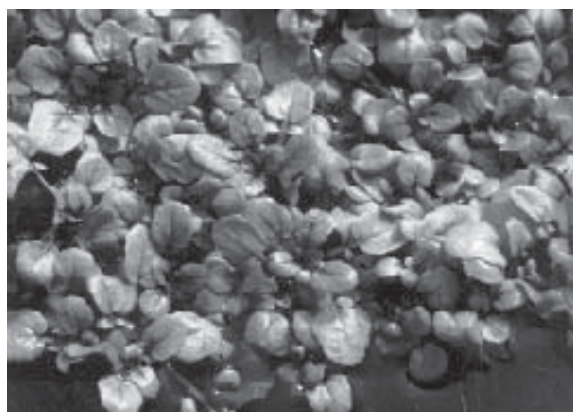
- Ribeiro Jorge P.; Neyra L.; Osaki R.; de Almeida E. y Braganolo N.: Efeito da Berinjela sobre os Lípidos Plasmáticos, a Proxidação Lipídica e a Reversão da Disfunção Endotelial na Hipercolesterolemia Experimental. *Arq. Bras. Cardiol.* 70 (2): 87-91 (1998).

- Sudheesh S.; Sandhya C.; Sarah Koshy A. and Vijayalakshmi N.: Antioxidant activity of flavonoids from *Solanum melongena*. *Phytother Res.* 13 (5): 393-6 (1999).

- Sudheesh S.; Presannakumar G.; Vijayakumar S. and Vijayalakshmi N.: Hypolipidemic effect of flavonoids from *Solanum melongena*. *Plant Foods Hum. Nutr.* 51 (4): 321-30 (1997).

- Vohora S.; Kumar I. and Khan M.: Effect of alkaloids of *Solanum melongena* on the central nervous system. *J. Ethnopharmacol.* 11 (3): 331-6 (1984).

BERRO



NOMBRE CIENTÍFICO

Nasturtium officinale R. Br.

Se citan 13 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: berro, mastuerzo de agua.

Portugués: agrião, agrião-do-rio, rabaça-dos-rios, mastruco.

Inglés: watercress.

Otros: cresson d'eau, cresson de fontaine, herbe aux chantes (francés), Brunnenkresse, Wasserkresse (alemán), nasturzio, crescione, sisimbrio aquatico (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia de las Brassicáceas (Crucíferas), caracterizada por tener una altura cercana a los 30-80 cm. Crece en hábitats acuáticos o semiacuáticos, de manera flotante o reptante; tallos huecos suculentos, libremente radicantes, con nudos que en contacto con la tierra enraizan; hojas verde-oscuras divididas, imparipinnadas, con 3-9 segmentos obtusos, ovales a aovados, el terminal casi orbicular; flores blancas de 4-5 mm de diámetro; el fruto aparece en silicua lineal, ligeramente encorvado hacia la zona superior, de 1,2-3,5 cm de largo, con pedúnculos alargados y semillas dispuestas en

dos hileras en cada celda del folículo. La floración ocurre desde principios de verano hasta mediados de otoño.

HÁBITAT

El género comprende más de 50 especies distribuidas en todo el mundo. El berro es oriundo de Europa y Asia, teniendo en la actualidad una distribución cosmopolita. Crece en arroyos, ríos, bordes de canales, zanjas o charcos, hasta los 2.500 metros de altitud.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la sumidad florida. Presenta olor característico ligeramente especiado, tornándose más intenso con la trituration del material vegetal. El sabor es picante y algo amargo. Se importa principalmente del este y sudeste europeo.

HISTORIA

La denominación genérica deriva del latín *nasi* = «nariz» y *tortium* = «distorsión», «torcimiento», en alusión al movimiento nasal en presencia de sustancias con sabor picante. Para los romanos, el berro era uno de los remedios útiles de la «caja de Pandora» que los dioses regalaron a Epimeteo. Solía ser consumido por los soldados antes de las batallas o marchas militares. En la antigüedad, el berro fue especie medicinal considerada oficial en varios países. Hipócrates lo recomendaba como expectorante. Dioscórides menciona propiedades parasiticidas, emenagogas y antineuríticas (por vía externa) en casos de cialgia. Culpeper recomendaba hacer una loción con el jugo de las hojas machacadas para limpiar la cara de manchas. Lemos (1878) describió cualidades antihemoptoicas (tuberculosis), Hyeronimus (1882) destacó sus propiedades antiescorbúticas y Leclerc (1930) propiedades expectorantes.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Partes aéreas: provitamina A, vitaminas B2, B6, C y D, nicotinamida, manganeso, hierro, fósforo, yodo, calcio, L-fenilalanina (como parte del proceso fisiológico del vegetal, la mayor parte se transforma en ácido benzoico), rutina (72

mg/100 g), glucósidos ticiánicos (gluconasturcina), nitritos (3-fenilpropionitrilo, 8-metilooctanon-nitrilo, etc), flavonoles (3-O-soforósidos de ramnetina, ramnazina), megastigmano (glucósido).

Aceite esencial (0,066%): Presenta varios glucósidos ticiánicos como el isotiocianato de feniletilo (producto de la degradación del heterósido sulfurado feniletilsenevol), y el isosulfocianato de feniletilo (deriva de la gluconasturcina).

Análisis proximal por 100 g de alimento ingerido (berro silvestre): Kcalorías (21), proteínas (1,6 g), grasas totales (0,3 g), hidratos de carbono (2,9 g), fibra (1 g), agua (93,5 g), sodio (12 mg), potasio (276 mg), calcio (180 mg), fósforo (64 mg), magnesio (34 mg), hierro (3,1 mg), provitamina A (450 µg), vitamina B1 o tiamina (0,09 mg), B2 o riboflavina (0,20 mg), B3 o niacina (0,7 mg), B6 o pridoxina (0,30 mg-berro de jardín), vitamina C (51-60 mg), yodo (0,048 mg en planta seca). (Elmadfa I., 1994).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

No muy empleada en la actualidad, el berro igualmente posee cualidades nutritivas y medicinales muy interesantes, lo cual lo cataloga como un producto nutracéutico. En Europa existen varios fitofármacos colagogos que emplean como uno de sus ingredientes a extractos de berro. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Nutrición

El berro se erige en un importante vegetal para consumo humano ya que la ingesta de 100 g proporciona casi la dosis diaria requerida (adultos) de vitamina C y buena parte de las necesidades diarias de las vitaminas A, B1, B2 y B6, y de los minerales calcio y hierro. Para consumirlo y aprovechar al máximo su potencial nutritivo, se requiere eliminar la parte dura del tallo y evitar las hojas deterioradas. Su escaso contenido hidrocabonado hace del berro un alimento apropiado para la dieta del diabético. Asimismo, es ideal para las llamadas «curas de primavera» muy preconizadas en Europa para iniciar una depuración orgánica, lo cual se lleva a cabo consumiendo ensaladas crudas compuestas de 4-5 vegetales de eminente acción diurética y/o laxante (diente de león, ortiga, apio, etc), donde el berro suele ser uno de los principales ingredientes.

Aparato Respiratorio - Oncología Experimental

Los compuestos sulfurados del berro le brindan propiedades expectorantes y antisépticas sobre el árbol respiratorio (Blumenthal M., 1998). El extracto acuoso de las partes aéreas demostró poseer propiedades antimutagénicas *in vitro* contra la mutagénesis experimental inducida por TRP-P2 sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 (Natake M. et al., 1989). Algunos estudios clínicos reportan los beneficios de los *tiocianatos* en la evolución maligna de carcinógenos generadores de cáncer de pulmón en fumadores. En ese sentido una dieta rica en berros demostró una fuerte inhibición en la formación de NNK (metilnitrosamino-3-piridil-butanona). Este carcinógeno también está relacionado en la etiopatogenia del cáncer de boca. El compuesto involucrado en este proceso inhibitorio aún no fue determinado, pero se especula que sea el *isotiocianato de feniletilo*, el cual es liberado por ejemplo durante el masticado de la hoja. Este glucosinolato demostró inhibir la tumorigénesis experimental por nitrosaminas obtenidas del tabaco (Hecht S. et al., 1995; Hecht S., 1996).

Otros

Los *glucotiocianatos* normalmente estimulan las secreciones gástricas y biliares, en especial luego de masticar las hojas. En aplicación externa, el *feniletilsenevol* se emplea en forma de

loción capilar para detener la caída del cabello. Al respecto, en Alemania ya existe un producto comercial denominado Celerit® (Cañigüeral S. et al., 1998). Derivados del *isotiocianato* demostraron presentar actividad antimicrobiana de amplio espectro *in vitro*. Por su parte, el zumo de la hoja demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis*, en concentraciones mínimas de 1:20 microlitros (Fitzpatrick F., 1954). En centros comunitarios de salud en la India preconizan el empleo del polvo de la hoja triturada para combatir el parásito hepático humano *Clonorchis sinensis* (Karnick C., 1994). En pediatría alemana se preconiza el empleo de jugos o infusiones de berro como antiséptico en infecciones del tracto urinario inferior (Schilcher H., 1997).

El extracto hidroetanólico (1:1) de las partes aéreas administrado en dosis de 40 ml/k mediante intubación gástrica a ratas concientes, no demostró provocar actividad antihipertensiva, aunque produjo un efecto inotrope negativo y diurético estadísticamente significativo (Ribeiro R. et al., 1986; Ribeiro R. et al., 1988). Por su parte la *gluconasturtina* demostró poseer propiedades insecticidas (Berdonces J., 1998). El *ácido benzoico* en forma aislada evidenció propiedades antisépticas, expectorantes, analgésicas, antifebriles y antiinflamatorias, en este último caso con una potencia inferior a los salicilatos (Goodman L. & Gilman A., 1991; Duke J., 1992). Al respecto, el extracto metanólico de la hoja demostró propiedades antiinflamatorias *in vivo* al ser aplicado en piel de conejos con inflamación experimental por acetato de 13-tetradecanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1993).

Estudios *in vitro* demostraron que alrededor de 15 compuestos obtenidos del berro, entre ellos flavonoles y megastigmanos (glucósidos), inhiben la síntesis de histamina (Goda Y. et al., 1999). Un reciente estudio estadístico realizado en Nueva Zelanda determinó que la población maorí, a pesar de consumir una dieta con elevados factores de riesgo para la salud (alcohol, grasas, carnes rojas), presenta menor incidencia de cáncer colorrectal respecto a la población blanca. Se considera que el consumo de *cerraja* (*Sonchus oleraceus*) y berro en su dieta diaria (no incluida en la dieta de la población blanca) jugarían un importante papel protector (Thomson B. & Shaw I., 2002).

EFECTOS ADVERSOS

Las partes aéreas durante el período de floración contienen una alta concentración de *glucosinolatos*, lo cual las torna peligrosas para el consumo humano durante ese período (Carballo A., 1994). Al respecto, la *gluconasturtina* inhibe irreversiblemente la peroxidasa tiroidea, impidiendo la oxidación de yoduros a yodo, así como la producción de tiroxina al interferir con el sistema de transporte de yodo a las células tiroideas (Trease G. et al., 1991). El contenido de nitratos en los vegetales suele ser peligroso cuando sobrepasa los 100 mg/100 g. En ese sentido el berro que se cultiva con fines comerciales suele tener entre 63 y 243 mg de nitratos (Elmadfa I. et al., 1994).

Por otra parte, deben limpiarse muy bien las hojas ya que puede provenir de aguas contaminadas con larvas de parásitos (especialmente con *Fasciola hepatica*) e incluso con el virus de la hepatitis A. En ese sentido se recomienda el consumo de especies cultivadas. Por ejemplo, se han denunciado especies contaminadas con enteroparásitos y nematodos en Brasil, en las ciudades de Niterói, Río de Janeiro y San Pablo (De Oliveira C. & Germano P., 1992; Mesquita V. et al., 1999).

Por vía interna puede producir irritación de las mucosas gástrica o urinaria, lo cual se observa casi únicamente cuando se procede a consumos muy prolongados o dosis elevadas. La aplicación por vía externa de la planta entera en estado fresco puede provocar dermatitis de contacto en individuos

sensibles, debido a la presencia de *isotiocianato de feniletilo* (Diamond S. et al., 1990). La DL50 del extracto hidroetanólico (1:1) de las partes aéreas administrado por vía intraperitoneal en ratones ha sido calculado en 1 g/k (Bhakuni D. et al., 1971). Por su parte, el extracto etanólico (95%) de la semilla de berro no demostró mutagenicidad en dosis de 10 mg/disco sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-102 (Mahmoud I. et al., 1992).

CONTRAINDICACIONES

El empleo de extractos de berro por vía oral no ha sido testeado en ocasión de embarazo y lactancia, por lo que se recomienda evitar su ingesta en dichas circunstancias. Asimismo, no se recomienda el ingerir altas cantidades de berro en ensaladas durante el embarazo. No administrar por vía interna extractos de berro en casos de úlceras gástricas o duodenales, irritaciones de la mucosa de vías urinarias, ni en niños menores de 4 años (McGuffin M. et al., 1997; Blumenthal M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios farmacocinéticos sobre voluntarios sanos determinó que la administración de homogenados de berro (50 g) disminuyen los niveles de metabolitos oxidativos del acetaminofen (1 g) administrado 10 horas posteriores al suministro de berro (Chen L. et al., 1996). El berro, por medio de su interacción con el sistema citocromal CYP2E1 demostró inhibir el metabolismo de la droga clorzoxazona e interferir levemente con el metabolismo del etanol (Desager J. et al., 2002).

STATUS LEGAL

Las hojas y el jugo de la planta han sido aprobados por el Ministerio de Salud de Bulgaria como suplemento dietario. Asimismo, tiene reconocimiento para uso humano medicinal por los Ministerios de Sanidad de Cuba y España (González García M., 2000). El berro figura en la Farmacopea Alemana (6ª. Ed). La Comisión «E» de Monografías de Alemania lo ha catalogado (hierba entera) entre las especies aprobadas para consumo humano, como antitusivo y expectorante (Blumenthal M., 1998). Las partes aéreas frescas recolectadas durante el período de floración son reconocidas como oficiales por la Farmacopea Homeopática de Alemania. También figura en la Farmacopea de Estados Unidos, estando registrada la tintura (45% v/v de alcohol) como producto OTC, clase D.

ADULTERANTES

Son muy escasas las adulteraciones con esta especie. Ocasionalmente aparecen partidas con *Cardamine amara* L. o especies del género *Berula spp.* (Cañigüeral S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

En líneas generales se emplea popularmente la planta como tónico-estimulante, antiasmático, antiescorbútico, laxante, contraceptivo, afrodisíaco y antitusivo. Por vía externa como cicatrizante, descongestivo (acné y eczemas), en gingivitis y anticaspa. En fricciones externas sobre el cuero cabelludo, para detener la caída de pelo. La mezcla de 60 g de jugo de berro y 30 g de miel, colados a través de un lienzo, se recomienda para borrar las manchas y pecas del cutis. Los bayetes haitianos en República Dominicana y Cuba emplean la infusión de las hojas por vía oral para tratar tuberculosis, decaimiento, hepatopatías y neumonía. En casos de piorrea alveolar se recomienda masticar las hojas todo el tiempo que sea posible.

En Costa Rica, Guatemala, México y Panamá utilizan la planta entera en casos de anemia, dermatitis y tuberculosis. En El Salvador indican la infusión de las flores como depurativo y antiescorbútico. En Perú emplean la infusión de las hogas para problemas hepáticos. En Turquía emplean las partes aéreas frescas en forma de ingesta oral durante 1 mes para combatir la esterilidad. En Marruecos emplean principalmente los pequeños frutos rojizos para el abordaje de tuberculosis, sífilis, afecciones respiratorias, esterilidad, etc. Durante la lactancia las mujeres los consumen abundantemente por considerarlos galactógenos y tónicos. Los emplean por vía oral ingeridos íntegros o triturados, solos, mezclados con miel o leche caliente. Por vía externa, se trituran y hacen una cataplasma para tratar panadizos, forúnculos y demás granos infectados.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 3-5 g/taza de hojas frescas. Hervir 3 minutos. Tomar 2 tazas diarias.

Infusión: 2 g/dosis (con la planta seca). En caso de emplear planta fresca la dosis se incrementa a 10 g.

Macerado: 80 g/litro. Dejar 24 horas. Filtrar. Beber 3-4 tazas diarias.

Jugo: A partir de las hojas o tallos (60-150 g). Dosis: 3-4 cucharadas soperas diarias o 30 - 60 cc. por dosis.

Fitocosmética: El extracto glicólico (1:5) se aplica puro o en forma de geles o cremas. Las lociones de berro se preparan a partir de 50 g de jugo con 10 g de esencia de almendras amargas. Como crema o loción desinfectante (acné y cutis graso) al 2-3%. Como loción tónica al 2-5%.

USOS ALIMENTARIOS

Debido a su característico sabor picante, el berro suele ser ingrediente de ensaladas para consumir en forma cruda. Debe estar correctamente lavado.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Proporcionese Salud. Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico-Técnica de La Habana, Cuba (1993).
- Arteché García A., Vanaolocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª. Edición. España. (1998).
- Berdonces J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Bhakuni D.; Dhar M.; Dhar ME. et al.: Screening of indian plants for biological activity. Part III. *Indian J. Exp. Biol.* 9:91 (1971).
- Blumenthal M.(Ed.): Expanded Commission "E" Monographs. American Botanical Council. USA. (2000).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. Madrid (1997).
- Cañigüeral S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Carballo A.: *Plantas Medicinales del Escambray cubano*. Apuntes científicos. TRAMIL VII. San Andrés, Colombia. Enda-Caribe. Antioquia. (1994).
- Chen L.; Mohr S. and Yang C.: Decrease of plasma and urinary oxidative metabolites of acetaminophen after consumption of watercress by human volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 60 (6): 651-60 (1996).
- De Oliveira C. and Germano P.: Presence of intestinal parasites in vegetables sold in the metropolitan area of São Paulo, Brazil. II. Research on intestinal protozoans. *Rev. Saude Publica.* 26 (5): 332-5 (1992).
- Desager J.; Golnez J.; De Buck C. and Horsmans Y.: Watercress has no importance for the elimination of ethanol by CYP2E1 inhibition. *Pharmacol. Toxicol.* 91 (3): 103-5 (2002).
- Diamond S.; Wiener S. and Marks J.: Allergic contact dermatitis to Nasturtium. *Dermatol. Clin.* 8 (1): 77-80 (1990).
- Duke J.: *Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plant*. CRC Press, Boca Raton. USA. (1992).
- Elmadfa JL; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. and Diedrich Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. Edit. Integral. España. (1994).
- Fitzpatrick F.: Plant substances active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiot. Chemother.* 4: 528 (1954).
- Goda Y.; Hoshino K.; Akiyama H.; Abe Y.; Nakamura T.; Otsuka H. et al.: Constituents in watercress: inhibitors of histamine release from RBL-2H3 cells induced by antigen stimulation. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (12): 1319-26 (1999).
- González García M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. CYTED, Colombia. (2000).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 8ª Ed. Edit. Panamericana. Buenos Aires. (1991).
- Hecht S.; Chung F.; Richie P. (Jr). et al.: Effects of watercress consumption on metabolism of a tobacco-specific lung carcinogen in smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 4 (8): 877-84 (1995).
- Hecht S.: Chemoprevention of lung cancer by isothiocyanates. *Adv. Exp. Med. Biol.* (1996).
- Karnick C.: *Pharmacopeial Standards of Herbal Plants*. Delhi: Sri Satguru Publica-

tions. Vol. 2: 139 (1994).

- Mahmoud I.; Alkofani A.; Abdelaziz A.: Mutagenic and toxic activities of several spices and some jordanian medicinal plants. *Int. J. Pharmacogn.* 30 (2): 81-85 (1992).

- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina*. Orientación Gráfica Editora. Argentina (1997).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. Boca Raton. (1997).

- Mesquita V.; Serra C.; Bastos O. and Uchoa C.: The enteroparasitic contamination of commercial vegetables in

the cities of Niteroi and Rio de Janeiro, Brazil. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 32 (4): 363-6 (1999).

- Nataka M. et al.: Herb water-extracts markedly suppress the mutagenicity of TRP-P2. *Agr. Biol. Chem.* 53 (5): 1423-5 (1989).

- Ribeiro R.: Acute antihypertensive effect in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo. *J. Ethnopharmacol.* 15 (3): 261-9 (1986).

- Ribeiro R.; Barros F.; Margarida M. et al.: Acute diuretic effects in conscious

rats produced by some medicinal plants used in the State of São Paulo, Brasil. *J. Ethnopharmacol.* 24 (1): 19-29 (1988).

- Schilcher S.: *Phytotherapy in Paediatrics. Handbook for Physicians and Pharmacists*. Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers. Pp. 55-56 (1997).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. España. (1981).

- Teske M. and Trentini A.: *Compêndio de Fitoterapia*. Fund. Herbarium 3ª. Ed. Revisada. Brasil. (1995).

- Thomson B. and Shaw I.: A comparison of risk and protective factors for

colorectal cancer in the diet of New Zealand Maori and no Maori. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 3 (4): 319-24 (2002).

- Trease G. and Evans W.: *Farmacognosia*. Pp. 585. Edit. Interamericana-McGraw-Hill. México (1991).

- Tuzlaci E. and Erol M.: Turkish folk medicinal plants. Part II: Egirdir (Isparta). *Fitoterapia*. 70 (6): 593-610 (1999).

- Yasukawa K. et al.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced ear oedema in mice. *Phytother. Res.* 7(2): 185-9 (1993).

BISTORTA



NOMBRE CIENTÍFICO

Polygonum bistorta L. (Polygonaceae). Sinonimia: *Bistorta major* Gray.

NOMBRE POPULAR

Español: bistorta

Portugués: bistorta

Inglés: bistort, adderwort, easter ladges, snakeweed.

Otros: bistorte (Francés), Natterwurz, Schlangenwurz (Alemán), bistorta (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Polygonáceas, caracterizada por presentar una altura entre 25-100 cm; rizoma grueso, semiaplanado y retorcido (en forma de «S»); hojas anchamente ovadas o lanceoladas, pilosas y más claras por el envés, acompañadas de hojas caulinares pequeñas y escasas, triangular-acuminadas; flores pequeñas (4 mm de diámetro) y numerosas, color rosa tenue u ocasionalmente blancas, agrupadas en espigas terminales densas, solitarias, de 10-15 mm de diámetro, que hacen su aparición desde mediados de verano hasta principios de otoño. Fruto trigonal con tres semillas en su interior, de color marrón brillante.

HÁBITAT

La bistorta es originaria de las regiones templadas de Europa, Asia y Norteamérica. Crece en zonas húmedas aledañas a cursos de agua, generalmente coincidente con bosques mixtos o matorrales alpinos, sobre suelos ricos en sílice y nutrientes.

PARTE UTILIZADA

Rizoma seco.

HISTORIA

La bistorta pertenece a un género de plantas caracterizado

por la presencia de tallos nudosos, de ahí que se le asignen con el nombre de *Polygonum* = «muchas rodillas». En tanto *bistorta* deriva de una palabra griega que significa «dos veces torcido» en alusión a su rizoma en forma de letra S. Antiguamente se la conocía como *Serpentaria rubra* por el color rojizo del interior del rizoma. Sus aplicaciones medicinales fueron recién conocidas en la época del Renacimiento. En el norte de Europa tuvo importancia como aliemento, llegando a cultivarse como hierba de jardín. Durante algún tiempo tuvo predicamento como remedio para la tuberculosis.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Taninos (15-20%): Principalmente taninos condensados ácidos elálgico, y en menor medida taninos pirogálgicos.

Otros: almidón (30%), albúmina (10%), ácido oxálgico, ácido ascórbico, friedenalol, 5-glutinen-3-ona, mucílagos, vestigios de emodina (antraquinona), sales de hierro.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Su alto contenido en taninos le proporciona una actividad astringente muy útil en casos de diarreas (por vía interna) y en estomatitis, gingivitis, heridas de piel y hemorroides (cicatrizante, antiséptico y hemostático por vía externa). Las sales de hierro la hacen apropiada como coadyuvante en procesos anémicos (Gruenwald J., 1998). Se ha descubierto en el rizoma y frutos de bistorta (al igual que en *Polygonum amphibium*) una sustancia que ha demostrado una actividad similar al interferón en modelos *in vitro* de infección viral (Smolarz H. & Skwarek T., 1999). Por otra parte, los compuestos del rizoma 5-glutinen-3-ona y friedenalol serían responsables de la actividad antiinflamatoria observada por el extracto hidroetanólico de bistorta en modelos de edema plantar en ratas inducido por carragenina (Duwiejua M. et al., 1994; Duwiejua M. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El alto contenido en taninos contraindica su empleo en casos de gastritis y úlceras gastroduodenales. Sin embargo, a diferencia de otras especies con taninos, su importante tenor en almidón y en menor medida de mucílagos, hacen muy poco evidente el efecto adverso sobre la mucosa gástrica. Se recomienda no tomar esta planta por más de 3-4 semanas de tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

Dada la falta de estudios que evidencien la inocuidad de esta hierba durante el embarazo y lactancia, se recomienda no consumir extractos de bistorta por vía oral durante estas circunstancias.

STATUS LEGAL

Las hojas están reconocidas por la Farmacopea Suiza, en tanto el rizoma fue incorporado en las Farmacopeas de Francia y Rusia (Stuart M., 1981).

ADULTERANTES

Por lo general no es adulterada con otras especies. Por el contrario, la bistorta suele ser adulterante de *Potentilla erecta*, otra especie rizomatosa muy rica en taninos.

USOS ETNOMEDICINALES

El rizoma seco es empleado como astringente en casos de diarrea, como antiinflamatorio y vulnerario. En forma de gárgaras en presencia de aftas bucales, estomatitis y gingivitis. Aplicada en forma externa se recomienda en casos de hemorroides y heridas. Con menor frecuencia se recomienda la maceración del rizoma contra la disentería y leucorreas.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 30-40 g/l. Hervir 10 minutos. Administrar 3-4 tazas al día.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Tomar 30-50 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, se administran 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Polvo: 1-4 g diarios.

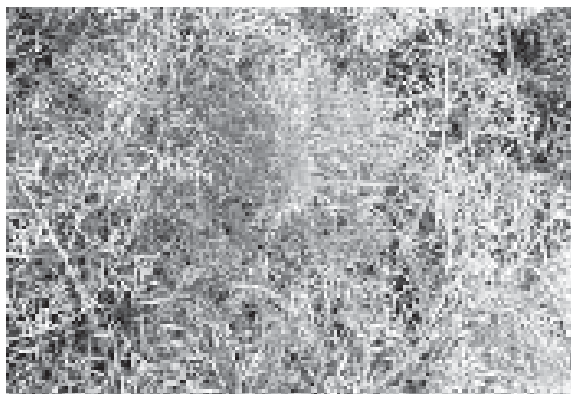
Uso Externo: Para la elaboración de pomadas o geles se emplea el extracto glicólico (1:5). Para aplicación de compresas, emplastos, lociones, gargarismos o colutorios se emplea la decocción (60-80 g/l), haciendo hervir unos 15 minutos.

USOS CULINARIOS

La raíz, luego de haber estado en remojo y tostada, puede ser consumida. Los brotes y hojas tiernos se pueden hervir y consumirse como verdura.

BIBLIOGRAFÍA

- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Edic. España. 3ª Ed. (1998).
- Brinker F.: *Herbs Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Duwiejua M.; Zeitlin I.; Gray A. and Waterman P.: The anti-inflammatory compounds of *Polygonum bistorta*: isolation and characterization. *Planta Med.* 65 (4): 371-4 (1999).
- Duwiejua M.; Zeitlin I.; Waterman P. and Gray A.: Anti-inflammatory activity of *Polygonum bistorta*, *Gnaiacum officinale* and *Hamamelis virginiana* in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 46 (4): 286-90 (1994).
- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. USA. (1998).
- Gstirner F. and Korf G.: On the substances in the rhizome of *Polygonum bistorta* L. *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* 229 (7): 640-46 (1966).
- Schauenberg P. and Paris F.: Guía de las Plantas Medicinales. Edit. Omega S.A. España. (1980).
- Smolarz H. and Skwarek T.: The investigations into the interferon-like activity of *Polygonum* L. genus. *Acta Pol. Pharm.* 56 (6): 459-62 (1999).
- Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herboristería*. Omega S. A. España. (1981).

BIZNAGA**NOMBRE CIENTÍFICO**

Ammi visnaga (L.) Lam. Se citan 9 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: biznaga, viznaga.

Portugués: bisnaga, visnaga, bisnaga das searas, paliteira.

Inglés: pick tooth, toothpick.

Otros: herbe aux cure dents, khella (Francés), bisnaga, erba cura denti (Italiano), bischofskraut (Alemán), jel-la (Árabe).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual, perteneciente a la familia de las Apiáceas (Umbelíferas), de aproximadamente 1 metro de altura; hojas inferiores y superiores bi o tripinnatisectas, con segmentos angostos lineares de 1 mm de anchura y sabor aromático; flores blancas, pediceladas, dispuestas en umbelas de hasta 20 cm de diámetro que hacen su aparición en verano. Frutos pequeños, ovoidales, en diesquizocarpio con mericarpos ovoides.

HÁBITAT

La biznaga es originaria de la zona del Mediterráneo (prin-

cipalmente en el norte de África), creciendo silvestre en campos incultos, en barbechos y rastrojos, formando parte de comunidades ruderal-arvenses y cultivada en Egipto, Argelia, Marruecos, Túnez, Rusia y Norteamérica. Adventicia en América, se encuentra naturalizada en Argentina (provincias de Buenos Aires, Entre Ríos y Santa Fé), Chile, México y zona oriental de la India. La belleza de sus flores hace que sean comercializadas como ornamentales.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los frutos, ocasionalmente confundidos como semillas. Según la Farmacopea Alemana (1996) la droga debe contener un mínimo de 1% de furanocromonas. Si bien la mayor riqueza de estas sustancias ocurre cuando el fruto está verde, se recomienda la recolección cuando el fruto está maduro ya que así puede soportar mejor los procesos degradativos durante el desecado y almacenamiento.

HISTORIA

La biznaga que conocemos en la actualidad fue mencionada en la obra de Dioscórides como *Daucus silvestre* (por su similitud con la zanahoria = *Daucus carota*) y ya figuraba en el papiro de Ebers hacia el año 1550 a.C. En Egipto la llamaban *khella* y fue empleada para la eliminación de cálculos urinarios debido a sus propiedades dilatadoras del uréter. Los tallos secos se emplearon durante muchos años en Europa como escarbadiantes, de ahí la denominación francesa «hierba que cura dientes». En España fue muy valorada, al punto que un viejo adagio decía textualmente: «... Oro, plata, biznaga... o nada». Su denominación científica proviene del griego *Ammos* = «arena», y hace referencia al tipo de suelo que la planta requiere habitualmente para su crecimiento.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Furanocromonas (2-4 %): kelinina o visammina (0,3-1,2 %) y derivados como la visnagina (0,05-0,3%), kelol (0,3-1%) con su glucósido kelinina, kelinol, amniol, visamniol, kelinona, sesilina, pimolina, albósido y visnaginona. Los frutos inmaduros son los que concentran la mayor cantidad de

kelina y visnagina.

Furanocumarinas (trazas): amnidina, xantotoxina.

Piranocumarinas (0,2-0,5%): Derivadas de la sesilina: samidina, dihidrosamidina y visnadina.

Aceite esencial (0,02-0,03%): acetato de bornilo, alcanfor, carvona, isovalerato de bencilo, linalol, óxidos de linalol *cis* y *trans*, borneol, α -terpineol, terpinen-4-ol, etc.

Otros: Flavonoides derivados del quercetol, kaempferol y miricetina, taninos, proteínas (12-14%), fitosteroles.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

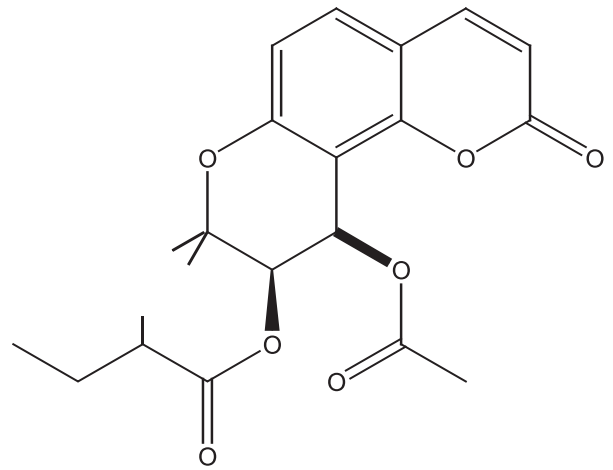
La mayor parte de las actividades farmacológicas atribuidas a la biznaga se deben a su propiedad antiespasmódica en los diferentes aparatos. En ese sentido tanto la *kelina* como la *visnagina* y *visnadina* han exhibido propiedades espasmolíticas, en especial sobre la musculatura lisa, provocando una potente acción vasodilatadora coronaria, broncodilatación y actividad espasmolítica en vías urinarias. Para una mejor comprensión, los ensayos biológicos realizados se dividirán de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

ACTIVIDAD CARDIOVASCULAR

La actividad sobre arterias coronarias del extracto lipofílico de biznaga ha exhibido, *in vitro*, una acción inhibitoria de la contracción arterial inducida por noradrenalina. En ese sentido, la *visnagina* demostró la mayor actividad, en especial sobre espasmos inducidos por iones potasio, lo cual sugiere que actuaría por bloqueo de los canales de calcio e inhibición de la cAMP fosfodiesterasa. El extracto total en su máxima concentración (316 $\mu\text{g}/\text{ml}$) provoca un 46.3% de reducción de los espasmos producidos por iones K^+ y un 64.9% de reducción en los espasmos inducidos por noradrenalina (Thastrup O. et al., 1984).

Los derivados cumarínicos (*visnadina*, *samidina*) también contribuyen a la acción espasmolítica y vasodilatadora coronaria (Rauwald H. et al., 1994). La *visnadina* sola demostró inhibir la respuesta contráctil inducida por noradrenalina, forbol y por despolarización con 80 mM de cloruro de potasio, en arteria aorta y vena porta aisladas de ratas. Dicha actividad se evidenció también a través de un efecto inhibitorio sobre la entrada de calcio en los canales tipo L y probablemente a través de otros mecanismos que aún restan dilucidar. Dicha actividad espasmolítica resultó más potente que la ejercida por *kelina* y tres veces superior a la papaverina (Durate J. et al., 1997).

El efecto vasodilatador es breve, ocurriendo generalmente en los primeros 10 minutos de la administración. En ratas se pudo observar un incremento del volumen minuto tras la administración de una infusión basada en 1 mg/k por minuto, perdurando luego de una hora de manera discontinua. En tanto los latidos de los animales se incrementaron significativamente luego de 30 minutos de administrada la



Visnadina

infusión (Thastrup O. et al., 1984). La presión arterial no se ha visto modificada tras el uso de extractos de biznaga en humanos (Ruíz de Solá F., 1989).

ACTIVIDAD RESPIRATORIA

En la década del '50 muchos fármacos que contenían *kelina* fueron patentados para el tratamiento del asma, sirviendo de modelo o precursor para la elaboración del *cromoglicato de sodio* que en la actualidad se sigue empleando, en especial como preventivo de crisis asmáticas. Mientras la *kelina* demostró ejercer un efecto relajante sobre músculo liso bronquial en cobayos, el *cromoglicato de sodio* a su vez protegió a los animales del efecto broncoconstrictor de sustancias como la histamina o acetilcolina. Si bien el mecanismo de acción aún no está totalmente dilucidado, se ha comprobado una reducción del flujo de calcio y de la liberación de histamina con una estabilización de los mastocitos (Williamson E. et al., 1996).

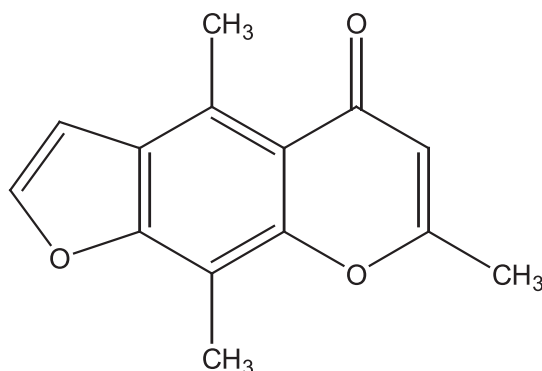
Actividad Urinaria

Los flavonoides ejercen una actividad diurética de tipo oxalúrica útil en casos de edemas u oliguria. Las furocromonas de la biznaga han exhibido propiedades dilatadoras del músculo liso ureteral (por los mismos mecanismos descritos en los ítems anteriores), facilitando de esta manera la eliminación de pequeños cálculos urinarios (Murray M. & Pizzorno J., 1998). En un ensayo en ratas con nefrolitiasis experimental provocada por el suministro en la dieta diaria de ácido glicólico (5%) durante 4 semanas, se pudo demostrar que la administración oral de 500 mg/k de extracto de semillas de biznaga reduce el depósito de oxalato de calcio en riñones (Khan Z. et al., 2001).

Otras

La *kelina* administrada a sujetos normolipidémicos en dosis de 50 mg diarios durante cuatro semanas (continuando con placebo dos semanas más) demostró ejercer un aumento significativo de la fracción HDL-colesterol a partir de la primera semana y hasta una semana post-medicación, sin alterar las cifras totales de colesterol y triglicéridos (Harvengt C. & Desager J., 1983).

La *visnagina* ha sido empleada en tratamientos para la calvicie en forma de loción, tratando de aprovechar el efecto vasodilatador sobre la microcirculación local, debiéndose tomar los recaudos necesarios a efectos de evitar fenómenos de fotosensibilidad (Curri S. & Bombardelli E., 1991). Por su parte las furanocumarinas causantes de algunas de las reacciones fotosensibilizantes, pueden ser aprovechadas



Kelina

en casos de trastornos depigmentantes de la piel como ser el vitiligo aunque en ese sentido es más extensamente utilizada *Ammi majus*. Finalmente el extracto acuoso de *Ammi visnaga* demostró inhibir el crecimiento micelial y la formación de aflatoxina por parte de *Aspergillus flavus* (Mahmoud A., 1999).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una administración oral a humanos voluntarios de un extracto total de 140 mg de biznaga, se pudo detectar en seis de ellos *kelina* y *visnadina* en plasma, pero no *visnagina*. La máxima concentración de *kelina* ocurrió entre los 20 y 60 minutos de la administración oral (29,4 y 276,5 ng/ml respectivamente). La eliminación es rápida y pasadas las 10 horas ya no se detectan restos de *kelina* en el organismo (Goodman L & Gilman A., 1986).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En casos de sobredosificación con biznaga en humanos se han observado síntomas tales como insomnio, prurito, cefalea, náuseas, anorexia, sudoración, constipación, somnolencia y vértigos. El uso externo puede ocasionar dermatitis de contacto y fotosensibilización por acción de las *furanocumarinas*. Esto mismo puede ocurrir a través del uso oral y largas exposiciones al sol (Schimmer O. et al., 1980). En estudios multicéntricos se ha observado que en promedio, 1 de cada 5 pacientes no tolera bien esta planta debido a la aparición de efectos secundarios. Ocasionalmente se ha observado ictericia colostática reversible. Dosis altas de *kelina* administradas oralmente durante varias días pueden incrementar la actividad de transaminasas hepáticas y de la gamma-glutamyltransferasa.

La DL50 del extracto administrado por vía oral a ratas y ratones demostró ser mayor a 2000 mg/k. Luego de dosis sucesivas de 10, 150 y 6000 mg/k de extracto durante cuatro semanas, un nivel tóxico mínimo fue alcanzado ya en las dosis de 10 a 150 mg/k. Después de los 600 mg/k se pudo observar hipertrofia centrolobulillar del parénquima hepático con inicio de degeneración hepatocelular. En un estudio sobre toxicidad crónica con cada uno de los componentes de la biznaga en dosis 10 veces superiores a las terapéuticas, se pudieron observar efectos tóxicos en especial para la *samidina* (Kandil A. & Galal E., 1975).

Un estudio de fotosensibilidad realizado en animales de granja expuestos a luz solar luego de una alimentación rica en frutos de *Ammi visnaga* durante 14 días demostró provocar diferentes grados de fotosensibilidad de manera dosis-dependiente únicamente en gallinas, no así en pavos y patos (Egyed M. et al., 1975). En estudios de mutagenicidad la *kelina* demostró inhibir sustancias promutágenas como benzopireno, 2-aminofluoreno y 2-aminoantraceno en cultivos de *Salmonella typhimurium* TA-98. Respecto al compuesto *kelol* y sus glucósidos, no evidenciaron actividad antimutagénica. Sin embargo, el extracto total de biznaga demostró mayor poder inhibitorio que la *kelina* sola (Schimmer O. & Rauch P., 1998). No se disponen aún de estudios sobre carcinogenicidad y teratogenicidad.

CONTRAINDICACIONES

La *kelina* ha demostrado *in vitro* y en animales propiedades estimulantes en músculo uterino, por lo que no se recomienda su prescripción durante el embarazo (Farnsworth N. et al., 1975; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El compuesto soluble en etanol *visnadina* administrado por vía oral en ratas demostró disminuir la toxicidad del glucósido cardiotónico digitoxina (Varonos D et al., 1962).

Por ello no debe administrarse junto a cardiotónicos ni a laxantes antraquinónicos (en este último caso debido a la similitud estructural).

STATUS LEGAL

La Comisión «E» de Monografías de Alemania ha clasificado a la biznaga dentro del grupo de hierbas no aprobadas para uso humano en su revisión de 1994, ya que en la primera edición de 1986 figuraba como hierba aprobada. El dictamen se basa en que no existe suficiente documentación que avale los beneficios sin que los mismos estén exentos de riesgos para el paciente. En algunos países la biznaga se encuentra sujeta a algunas restricciones legales (Blumenthal M., 1998).

USOS MÉDICOS

Los extractos presentes en el mercado farmacéutico elaborados en base a *kelina* son indicados para tratar coronariopatías, asma bronquial, bronquitis espasmódica, angor pectoris, cólicos renales, biliares e intestinales, siendo su prescripción de incumbencia exclusiva del médico. Sólo en Alemania existen alrededor de 20 productos en base a extractos estandarizados con *visnadina*, *kelina* y derivados. Se administran a razón de 50-300 mg por dosis, 2-3 veces al día.

USOS ETNOMEDICINALES

La biznaga es muy empleada popularmente como planta diurética y facilitadora de la expulsión de pequeños cálculos en las vías urinarias. Actualmente también se la emplea como antiasmática y en casos de angina de pecho. En todos los casos se emplea la infusión de los frutos en base a tres tazas al día. En Marruecos emplean también las inflorescencias para inhalar en casos de asma. En Argentina la infusión de los frutos tendría propiedades emenagogas, diuréticas, antihemorrágicas y antifatulentas. Algunas droguerías y farmacias elaboran inyecciones para aplicación intramuscular o comprimidos de *kelina*, sustancia que dio origen al *cromoglicato de sodio* en los tratamientos para el asma.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 0,5 g/taza. Infundir durante 10-15 minutos. Tomar 2-3 tazas al día.

Extracto fluido: (1:1), administrándose 15-30 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: (1:5), administrándose 25-50 gotas, 2-4 veces al día.

Polvo encapsulado: 1-1,5 g diarios, en cápsulas o comprimidos de 200 mg.

ESPECIES RELACIONADAS

***Ammi majus* L.:** Conocida popularmente como *falsa biznaga*, *ammí* o *bishop's weed* (Inglés), esta especie oriunda de Asia y sur de Europa tiene en la actualidad una distribución muy amplia. En Argentina se encuentra naturalizada especialmente en las provincias de Buenos Aires, Santa Fé, Córdoba y Entre Ríos. Se trata de una hierba anual de follaje glauco muy dividido, con umbelas de 9-40 ramilletes de flores blancas, seguidas por frutos (semillas) pequeños crestados y de color marrón claro.

En la India está extensamente cultivada con fines medicinales, en especial para el tratamiento del vitiligo. En muchos países de Asia se la emplea como anticonceptiva, tomando las mujeres una decocción con las semillas inmediatamente después del coito. En Marruecos se la conoce como *cure dents du prophète* y se la emplea en forma de gárgaras contra el dolor de muelas (Bown D., 1996). Popularmente para obtener un rápido bronceado de la piel emplean 2 tazas diarias de una infusión preparada con 80 g de semillas en

un litro de agua hirviendo (Rauter A., 1996).

De la *falsa biznaga* se ha aislado una furanocumarina (psoraleno): *8-metoxipsoralen* (*metoxsalen* u *8-MOP*) la cual forma parte de algunos preparados comerciales para el tratamiento de la psoriasis y el vitiligo, en éste último caso debido a su poder fotosensibilizante que estimula la melanogénesis. Estos tratamientos son denominados PUVA (P = psoralen, UVA = rayos ultravioleta A) y pueden aplicarse tópicamente para luego (a las 2 horas) exponerse a dicha radiación, siendo útiles además en casos de micosis fungoide, eczema atópico y liquen plano. Actualmente también se emplean rayos UVB de banda estrecha y láseres de cloruro de xenón (Duke J., 1991; Roelandts R., 2003).

Otros psoralenos aislados son: *bergapteno*, *isopimpinellina*, *imperatorina*, *ammirina*, *marmesina* y *majurina*. También se ha aislado *visnagina* (piranocumarina), la cual es obtenida bajo extracción hipercrítica con CO₂ (Curri S. & Bombardelli E., 1991). Entre los flavonoides aislados de los frutos secos de *Ammi majus* figuran: *quervetina*, *isoquervetina*, *kampferol 7-O-glucósido*, *marmesinina* y *quervetina-7-O-glucósido* (Mishaal A. et al., 1981).

El mecanismo íntimo de fotosensibilización está determinado por una reacción con el ADN de las células a través de la luz ultravioleta, formándose ligaciones covalentes con las bases de pirimidinas. Una exposición UVA de 320-400 nm (la más eficiente para activar el 8-MOP) alcanza también para dañar las células y dar fototoxicidad. La reparación enzimática de este entrelazamiento improductivo conduce a la formación de bases no adecuadas que pueden ser el origen de mutaciones genéticas y/o carcinogénesis (Honigsmann H. et al., 1987).

Los tratamientos PUVA muy prolongados pueden generar carcinoma de piel, cataratas e inmunodepresión. Se recomienda no realizarlos en pacientes embarazadas, tuberculosis o quienes estén tomando antibióticos del tipo de la tetraciclina o sulfamidas. La ingestión oral de psoralenos en humanos fue calculada en 0,6 mg/k. (Teuscher E., 1990; Bethea D. et al., 1999). También se han reportado casos

de fototoxicidad en animales (Witzel D. et al., 1978) y en pacientes con vitiligo (Kavli G. & Volden G., 1984; Ossenkoppele P. et al., 1991). Clínicamente en estos casos se observa eritema, ampollas en piel a las 24-72 hs posteriores e hiperpigmentación. Se ha comunicado el caso de una rinitis alérgica con urticaria en piel, en una florista que vendía entre otras plantas, *Ammi majus* (Kiistala R. et al., 1999).

La *falsa biznaga* ha demostrado, *in vitro* y en ratas, efectividad en cierto tipo de linfomas como ser el caso del linfoma cutáneo de células T o síndrome de Sezary (Edelson R., 1988). Asimismo, los compuestos fotoactivos están siendo estudiados por su potencial antiviral, tal como ocurre con la *hipericina* del hipérico (Alonso J., 1997). En el caso del *psoralen* actuaría inhibiendo los ácidos nucleicos necesarios para la replicación viral. En cultivos *in vitro*, la administración de *psoralen* ha demostrado inhibir la replicación del HIV sin dañar las células T (Duke J., 1991).

En otro tipo de ensayos, el extracto acuoso de *Ammi majus* ha demostrado una débil actividad inhibitoria sobre *Piedraia hortae*, *Microsporium canis* y *Trichophyton mentagrophytes*, todos agentes productores de micosis. En cambio demostró ser inactiva frente a *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Phialophora jeanselmei* y *Microsporium gypseum*. Tampoco produjo resultados satisfactorios frente a diversos agentes bacterianos Gram positivos y negativos (Naqvi S. et al., 1991). En cambio el extracto etanólico ha demostrado ser efectivo en modelos animales (ratones) frente a *Schistosoma mansoni*, en dosis de 20 mg/k (Abdulla W. et al., 1977). Asimismo, extractos crudos de *Ammi majus* evidenciaron una actividad molluscicida frente a *Biomphalaria alexandrina* y *Bulinus truncatus* (Rawi S. et al., 1996).

La administración continua durante tres meses a ratones de dosis de 100 mg/k produjo cuadros anémicos (Shah A. et al., 1989). La seguridad de productos que contengan *psoralenos* no ha sido aún establecida en los casos de embarazo, lactancia y niños menores a 12 años, debiéndose prescindir de su recomendación hasta tanto se obtengan datos de inocuidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdulla W.; Kadry H.; Mahran S.; El Raziky E. and El Nakib S.: Preliminary studies on the antischistosomal effect of *Ammi majus*. *Egypt. J. Bilharziasis*. 4 (1): 19-26 (1977).
- Ahsan S.; Tariq M.; Ageel A. et al.: Effect of *Trigonella foenum-graecum* and *Ammi majus* on calcium oxalate urolithiasis in rats. *J. Eithnopharmacol*. 26 (3): 249-54 (1989).
- Alonso J.: Hipérico: Monografía. *Rev. Fitociencia*. N° 1. (1997).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. *Isis Ed. Bs. Aires*. (1998).
- Bethea D.; Fullmer B.; Syed S.; Seltzer G.; Tiano J.; Risco C. et al.: Psoralen photobiology and photochemotherapy: 50 years of science and medicine. *J. Dermatol*. 19 (2): 78-88 (1999).
- Blumenthal M. (Ed) et al.: *The Complete German Commission E Monographs. The American Botanical Council*. (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2° Ed. *Electic Medical Publications*. (1998).
- Cañigueral S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OMF International S.R.L. (1998).
- Curri S. and Bombardelli E.: *Visnagine rich Ammi visnaga and A. majus extracts for the use topical microcirculation improvement*. *European Pathol. Appl. EP* 418.806. 27 Mar. (1991).
- Ekiert H.; Gomolka E.: *Coumarin compounds in Ammi majus L. callus cultures*. *Pharmazie*. 55 (9): 684-7 (2000).
- El Domiaty M.: *Improved high-performance liquid chromatographic determination of khellin and visnagin in Ammi visnaga fruits and pharmaceutical formulations*. *J. Pharmac. Sci.* 81 (5): 475-8 (1992).
- Berdonces J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Duarte J.; Pérez-Vizcaino F.; Torres A.; Zarzuelo A.; Jiménez J. and Tamarago J.: *Vasodilator effects of visnagin in isolated rat vascular smooth muscle*. *Eur. J. Pharmacol*. 286 (2): 115-22 (1995).
- Duarte J.; Vallejo I.; Pérez Vizcaino F.; Jiménez R.; Zarzuelo A and Tamarago J.: *Effects of visnadine on rat isolated vascular smooth muscle*. *Planta Med*. 63: 233-6 (1997).
- Duke J.: *Hierbas con potencial antiSida*. *Medicina Holística*. 28: 39-43 (1991).
- Edelson R.: *Light activated drugs*. *Scientific American*. Pp. 68-75, August. (1988).
- Elgamal M.; Shalaby N.; El-Hagrassy A.; Tóth G.; Simon A. and Duddeck H.: *A further contribution to some gamma-pyrone constituents of Ammi visnaga*. *Fitoterapia*. 69 (6): 549-50 (1998).
- Egyed M.; Schlosberg A. and Eilat A.: *The susceptibility of young chickens, ducks, and turkeys to the photosensitizing effect of Ammi visnaga seeds*. *Avian Dis*. 19 (4): 830-3 (1975).
- Farnsworth N.; Bingel A.; Cordell G.; Crane F. and Fong H.: *Potential value of plants as sources of new antifertility agents*. *I. J. Pharm. Sci*. 64: 535-98 (1975).
- Franchi G.; Bovalini L.; Martelli P.; Ferri S. and Sbardellati E.: *HPLC analysis of the furanochromones khellin and visnagin in various organs of Ammi visnaga at different developmental stages*. *J. Eithnopharmacol*. 14 (2-3): 203-12 (1985).
- Harvengt C.; Desager J.: *HDL-cholesterol increase in normolipemic subjects on khellin: a pilot study*. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. 3 (5): 363-6 (1983).
- Kavli G.; Volden G.: *Phytophotodermatitis*. *Photodermatol*. 1 (2): 65-75 (1984).
- Kandil A. and Galal E.: *J. Drug Res*. 7: 109 (1975).
- Khan Z.; Assiri A.; Al Afghani H. and Maghrabi T.: *Inhibition of oxalate nephrolithiasis with Ammi visnaga*. *Int. Urol. Nephrol*. 33 (4): 605-8 (2001).
- Kiistala R.; Makinen Kiljunen S.; Heikkinen K.; Rinne J. and Haahela T.: *Occupational allergic rhinitis and contact urticaria caused by bishop's weed (Ammi majus)*. *Allergy*. 54 (6): 635-9 (1999).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Mahmoud A.: *Inhibition of growth and aflatoxin biosynthesis of Aspergillus flavus by extracts of some Egyptian plants*. *Lett. Appl. Microbiol*. 29 (5): 334-6 (1999).
- Merzouki A.; Ed-derfoufi F. and Molero Mesa J.: *Contribution to the knowledge of rifian traditional medicine. II. Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco)*. *Fitoterapia*. 71: 278-307 (2000).
- Mishaal A.; Nawar M.; Nofal Z. et al.: *Flavone glycosides further constituents of Ammi majus fruits*. *Int. Conf. Chem. Biotech. Biol. Act. Nat. Prod. Proc*. 3 (1): 111-113 (1981).
- Murray M. and Pizzorno J.: *Enciclopedia de Medicina Natural*. 2° Ed. Edit. Tutor S. A. (1998).
- Ossenkoppele P.; Van der Sluis W. and Van Vloten W.: *Phototoxic dermatitis following the use of Ammi majus fruit for vitiligo*. *Ned. Tijdschr. Geneesk*. 135 (11): 478-80 (1991).
- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: *Antibacterial, antifungal and antihelminthic investigations on Indian medicinal plants*. *Fitoterapia*. 62 (3): 221-8 (1991).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Col. *Farmac. de Valencia*. (1995).
- Rauter A.: *Ammi visnaga*. *En: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed). *CYTED*, Colombia. (1996).
- Rauwald H.; Brehm O. and Odenthal K.: *The involvement of a Ca²⁺ channel blocking mode of action in the pharma-*

ology of *Ammi visnaga* fruits. *Planta Med.* 60 (2): 101-5 (1994).
 - Rawi S.; El Gindy H. and Abd El Kader A.: New possible molluscicides from *Calendula micrantha*, *C. officinalis* and *Ammi majus*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 35 (3): 261-7 (1996).
 - Roelandts R.: Photo(chemo) therapy for vitiligo. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 19 (1): 1-4 (2003).
 - Ruiz de Solá F.: Vegetales con propiedades cardiovasculares. *Medicina Natural.* 9: 25-8 (1989).
 - Schimmer O.; Beck R. and Dietz U.: *Planta Med.* 40: 68 (1980).

- Shah A.; Quershi S.; Tariqu M. and Ageel A.: Toxicity studies on six plants used in traditional Arab system of medicine. *Phytotherapy Res.* 3 (1): 25-9 (1989).
 - Shawl A. and Vishwapaul L.: Thin-layer chromatographic-spectrophotometric determination of methoxsalen (xanthotoxin) in *Ammi majus* seed. *Analyst.* 102 (1219): 779-82 (1977).
 - Schimmer O. and Rauch P.: Inhibition of metabolic activation of the promutagens, benzo(a)pyrene, 2-aminofluorene and 2-aminoanthracene by furanochromones in *Salmonella typhimurium*. *Mu-*

tagenesis. 13 (4): 385-9 (1998).
 - Teuscher E.: *Pharmazeutische Biologie.* Wiesbaden, Vieweg, 1990.
 - Thastrup O.; Fjalland B. and Lemmich J.: Coronary vasodilatory, spasmolytic and cAMP-phosphodiesterase inhibitory properties of dihydropyranocoumarins and dihydrofuranocoumarins. *Acta Pharm. Toxicol.* 52: 246-53 (1983).
 - Varonos D.; Voukydes P. and Nikitopoulou G.: Digoxin antagonism by visnadin. *J. Pharm. Sci.* 51 (10): 1013-4 (1962).
 - Williamson E.; Okpako D. and Evans

F.: Selection, preparation and pharmacological evaluation of plant material. *J. Wiley Ed.* (1996).
 - Witzel D.; Dollahite J. and Jones L.: Photosensibilization in sheep fed *Ammi majus* seed. *Am. J. Vet. Res.* 39 (2): 319-20 (1978).
 - Zgorka G.; Dragan T.; Glowniak K. and Basiura E.: Determination of furanochromones and pyranocoumarins in drugs and *Ammi visnaga* fruits by combined solid-phase extraction by HPLC and thin-layer HPLC. *J. Chromatogr.* 797 (1-2): 305-9 (1998).

BOLDO



NOMBRE CIENTÍFICO

Peumus boldus Mol.

NOMBRES POPULARES

Español: boldo, boldu (Chile)

Portugués: boldo

Inglés: boldo, boldus.

Otros: boldo (Italiano), boldo (Francés), boldo (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto frondoso, aromático, dioico, perteneciente a la familia de las Monimiáceas, caracterizado por presentar una altura máxima de 6 metros (en la mayoría de los casos alcanza 2-3 metros), hojas opuestas coriáceas, de color verde grisáceo, ligeramente pubescentes por ambas caras, con pequeñas papilas por el haz y ásperas y quebradizas al tacto. Presenta una delgada corteza gris parda, rugosa, ramas cilíndricas abundantes y pequeñas flores unisexuadas de color blanco-amarillentas o blanco-verdosas, dispuestas en racimos terminales laxos. La floración ocurre desde julio a noviembre. El fruto es una drupa negruzca, reunida en número de 2 a 5, ovoide, de 6-8 mm de largo.

HÁBITAT

De origen sudamericano andino (Chile) fue introducido posteriormente en otras regiones de clima cálido. Crece bien adaptado a zonas de escasa humedad y suelos pedregosos, hasta los 1500 metros de altitud, pudiendo incluso adaptarse a las condiciones de sequía que suelen imperar en las provincias centrales de Chile donde crece abundantemente (en general lo hace desde Curicó hasta Bío-Bío). Es cultivado en Marruecos, Italia y Chile. Este último país exporta alrededor de 1 millón de toneladas al año de hojas.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas. Las mismas se recojen en el verano chileno, aunque muchos autores sostienen

que la mejor época es durante el otoño. Presentan un aroma similar al paico (*Chenopodium ambrosioides*) debido a la presencia de ascaridol.

HISTORIA

El boldo fue una planta muy empleada por las comunidades indígenas de los andes chilenos (etnias Qollahuayas y Mapuche), quienes lo aplicaban en casos de luxaciones y dolores reumáticos. Su denominación se debe al botánico español D. Boldo, mientras que *Peumus* deriva de *peumo*, nombre vulgar de un árbol al que erróneamente se había referido el abate Molina confundiendo por boldo. La actividad terapéutica de sus hojas fue estudiada por primera vez en Europa, por el francés Dujardin-Baumez en 1869. En 1872 Claude Verne aisla la boldina. A principios de siglo. el boldo más allá de sus propiedades hepatodigestivas, fue empleado como tónico en reemplazo de la quinina, antisifilítico, antiedematoso y antibacteriano en casos de otitis.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite volátil o esencial (1,8 - 2,6%): Presente en las hojas y formado principalmente por ascaridol (45%) y cineol (30%). En menores concentraciones presenta ésteres (benzoato de bencilo y amilo, acetato de bornilo, isobornilo, terpinilo, linalilo y antranilato de metilo), aldehídos (anísico, benzínico, cinámico), citroneal, decanal, cetonas (fenchona y carvona) e hidrocarburos y monoterpenos (canfeno, farnesol, α y γ -terpineol, p-cimeno, eugenol, sabineno, fenchona, β -felandreno, limoneno, etc). El contenido de aceite esencial es mayor en verano, mientras que el tenor en ascaridol del boldo es mínimo en el invierno.

Alcaloides: En las hojas (2 - 2,6%) se han identificado: boldina (25-30% de los alcaloides totales), isoboldina, N-metil-laurotetanina, sinoacutina, esparteína (lupinidina), isocoridina, nor-isocoridina, isocoridina N-óxido, laurolitina, laurotetanina, N-metil-laurotetanina, reticulina (cocianolina), paquicarpina, etc. En la corteza (2-4%) se han identificado: boldina, isocoridina, N-metil-laurotetanina, norisocoridina, morfina, sinoacutina y proaporfina. Si bien la hoja es oficial en la mayoría de las farmacopeas, la corteza es aún más rica en alcaloides (6-10%), siendo el lugar de donde se suele extraer la boldina, ya que en esta parte de la planta representa las 3/4 partes de los alcaloides totales. Los alcaloides se presentan como un polvo blanco o amarillo grisáceo, amargo, insoluble en agua, soluble en álcalis, cloroformo y éter.

Otros: Derivados flavonólicos (peumósido, boldósido, fragrosido, ramnetol, isoramnetol, kaempferol), el glucósido boldoglucina (0,3%), ácido cítrico, goma, azúcares (3-5%), taninos (1,2% en corteza), minerales (calcio 5%, manganeso 4,8%), lípidos (5-10%), resina, cumarina (0,5%), etc.

Nota: El contenido en aceites esenciales y alcaloides presenta variaciones según el hábitat natural de la especie. Por ejemplo en Chile, los ejemplares recolectados en

el Valle Central (7ª región) son los más ricos en dichas sustancias. Los ejemplares correspondientes al territorio Norte (5ª Región) también contienen altas cantidades de alcaloides. En cambio, las especies ubicadas en la zona Sur (9ª Región) presentan los valores más escasos de ambos constituyentes. Por otra parte, las normas exigidas por farmacopea para el *Peumus boldus* exigen una cantidad de alcaloides totales no inferiores al 0,1% calculados como boldina (DAC 1986; Ph. Helvet. VIIª) y superiores al 0,2% (Ph. Franc. Xª Ed).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas están centradas en la función hepatovesicular. Sin embargo últimamente se han descubierto otras acciones biológicas, en especial las antioxidativas, que han permitido evaluar nuevas actividades terapéuticas en esta especie. La mayoría de los estudios han sido realizados en animales e in vitro. Para una mejor comprensión los dividiremos por actividad propuesta.

Actividad Hepatovesicular - Digestiva

El alcaloide boldina ha demostrado poseer propiedades hepatoprotectoras eupépticas y coleréticas aunque se especula que los glucósidos flavónicos ejercerían una acción sinérgica (Bombardelli E. et al., 1976; Salati R. et al., 1984). Los alcaloides totales serían más activos que la boldina, pero el extracto alcaloídico (que contiene flavonoides) es aún más potente (Borgia M. et al., 1981; Peris J. et al., 1995). La boldina pura, administrada por vía parenteral en ratas, demostró aumentar la secreción biliar del 43 al 140%, empleando dosis de 5 mg/k y 40 mg/k, respectivamente (Bohm K., 1959). Dos preparados conteniendo extractos de boldo y cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) han demostrado incrementar el flujo de bilis sin alterar el índice litogénico correspondiente a la composición de la bilis (Salati R. et al., 1984).

En tanto, el extracto etanólico tendría actividad antihepatotóxica, de acuerdo con estudios efectuados en ratas, en los cuales se observó una acción estimulante sobre la enzima alanina-aminotransferasa y una disminución en los niveles de láctico-deshidrogenasa y malonaldehído (Lanthers M. et al., 1991). Una combinación de boldo, genciana (*Gentiana lutea*), ruibarbo (*Rheum palmatum*) y cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*) ha demostrado su utilidad en varios síntomas de índole digestivo: dispepsia, flatulencia, constipación y pérdida del apetito.

En este caso, el ruibarbo y la genciana fueron los más efectivos para el control de la anorexia, mientras que cáscara sagrada y boldo lo fueron para la constipación (Borgia M. et al., 1985). En el efecto laxante tendría ingerencia o

participación el ácido quenodesoxicólico del boldo el cual ejerce un efecto irritante sobre la mucosa del colon (Cañigual S. et al., 1998).

La mezcla de las agliconas de los glicósidos de *Peumus boldus* poseen acción espasmolítica sobre intestino delgado de ratón aunque en forma más débil que el clorhidrato de papaverina (Krug H. & Borkowski B., 1965). En ese sentido, un estudio llevado a cabo en voluntarios humanos con 2.5 g/diarios de extractos de boldo frente a placebo a lo largo de cuatro días, determinó una prolongación del tránsito oro-cecal relacionado probablemente a la relajación del músculo liso intestinal (Gotteland M. et al., 1995).

Actividad Antimicrobiana

El ascaridol presenta propiedades antihelmínticas (como en el caso del paico), aunque debido a sus efectos adversos ha quedado relegado en pos de compuestos sintéticos algo más seguros (Wagner H., 1977). El aceite esencial, responsable del aroma característico de esta planta, ha demostrado poseer propiedades antibacterianas in vitro frente a *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Micrococcus spp.*; y antimicóticas frente a *Candida albicans*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizopus nigricans*, *Aspergillus niger* y *Trichophyton mentographites* (Guerin J. & Reveillere H., 1984; Vila R. et al., 1999).

Actividad Antioxidante - Antidiabética

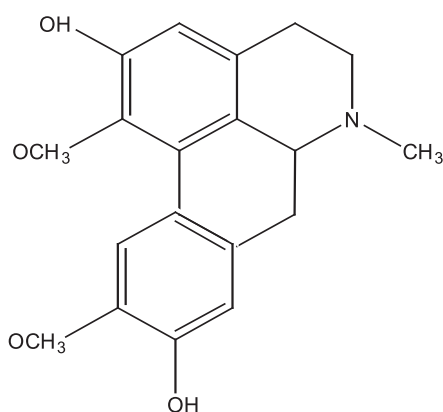
El alcaloide boldina ha demostrado poseer un efecto protector frente al daño oxidativo mitocondrial en ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina. También demostró alargar la supervivencia de cultivos de *Escherichia coli* frente al efecto deletéreo del cloruro de estaño, lo cual se debería a la actividad antioxidante de la boldina (Reiniger I. et al., 1999).

Entre los mecanismos íntimos reveló ejercer una acción inhibitoria sobre la producción de óxido nítrico y sobre la peroxidación lipídica. A nivel metabólico la boldina demostró atenuar el desarrollo de hiperglucemia y pérdida de peso debido a esta sustancia. Esta actividad de la boldina resulta importante teniendo en cuenta el rol del estrés oxidativo en la patogénesis de la diabetes (Speisky H. & Cassels B., 1994; Jang Y., 2000). La actividad antioxidante de la boldina también fue demostrada in vitro al proteger las membranas eritrocitarias del daño provocado por radicales libres inducidos por 2,2'-azobis-2-amidinopropano (Jiménez I. et al., 2000). En la actividad antioxidante del boldo también jugarían un papel muy importante la combinación de flavonoides y catequina (Schmeda Hirschmann G. et al., 2001). La IC50 para boldina y catequina en la inhibición de la peroxidación lipídica eritrocitaria fue estimada en 12,5 y 75.6 µg/ml, respectivamente (Schmeda Hirschmann G. et al., 2003).

Otras

Los flavonoides presentan una acción diurética discreta. En este último caso, cabe señalar que el aceite esencial contiene terpineol, principio ligeramente irritativo de las mucosas y a la vez diurético, el cual también se encuentra en el junípero (Alonso J., 1998; Arteché García A. et al., 1998). El extracto etanólico, en dosis de 100 mg/k vía intraperitoneal, ha demostrado en ratas, actividad antiinflamatoria e inhibición de la enzima xantino-oxidasa (Lanthers M. et al., 1991).

Por su parte, la boldina ha exhibido en cobayos propiedades antiinflamatorias de manera dosis dependiente, en modelos de edema plantar bajo inducción por carragenina con una dosis oral ED50 de 34 mg/k. Estudios in vitro



boldina

sobre aortas aisladas de ratas determinaron que la actividad antiinflamatoria se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Asimismo la *boldina* demostró reducir algunos pirógenos bacterianos inductores de hipertermia en conejos en dosis de 60 mg/k vía oral (Backhouse N. et al., 1994).

El glucósido amargo *boldoglucina*, aislado en 1884 por Chapotaut, se le han atribuido propiedades narcóticas, aunque en rigor de verdad hasta la fecha no se ha podido confirmar dicha actividad (Van Ginkel A., 1999). Por otra parte, la *boldina* provoca un bloqueo neuromuscular en el nervio frénico de diafragma aislado de ratas, el cual estaría relacionado con una interacción directa con receptores nicotínicos post-sinápticos de acetilcolina (Kang J. et al., 1998). En oncología experimental la *boldina* ha demostrado *in vitro*, actividad quimiopreventiva e inactivadora de sustancias xenobióticas mutagénicas (Kubinova R. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La administración de extractos de boldo en las dosis normales por lo general es bien tolerada. Dosis mayores a 100 mg por toma del extracto seco puede provocar alucinaciones cromáticas y auditivas, vómitos, diarreas, aletargamiento e incluso convulsiones. Dosis altas de la esencia (0,3 g ó más) pueden causar irritación renal, vómitos y diarrea. Incluso dosis aún más altas pueden causar efectos narcóticos, paralizantes o convulsivantes (*boldina*). Entre los elementos tóxicos a altas dosis figuran la *paquicarpina*, el *ascaridol* y el *terpineol* (Duke J., 1986; Gruenwald J., 1998).

Experimentalmente se ha descartado la presunta genotoxicidad de la *boldina* tanto *in vitro* como *in vivo* (Moreno P. et al., 1991; Tavares D. & Takahashi C., 1994). La DL50 para el aceite esencial de boldo en ratas (uno de los aceites vegetales más tóxicos) ha sido calculado en 0,13 g/k. La mitad de esa dosis (unos 0,07 g/k) produce convulsiones en los animales. La DL50 de clorhidrato de *boldina* en cobayos es de 25-35 mg/k vía i.v., diez veces más potente que por vía oral. En tanto en el ratón por vía oral fue de 250 mg/k. La DL50 de toxicidad aguda dérmica en conejos fue evaluada entre 0,625-1,25 g/k (Food Chem. Tox. 1982). Los extractos hidroalcohólicos de *Peumus boldus* y de *boldina* elaborados a partir de las hojas secas demostraron poseer efectos abortivos y teratogénicos en ratas, además de provocar cambios en las cifras plasmáticas de bilirrubina, transaminasas, glucosa, urea y colesterol (Almeida E. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Por su acción colerética no debe prescribirse en casos de obstrucción de las vías biliares ni en patologías hepáticas severas (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998). La esparteína tiene actividad oxiótica, por lo que no se recomienda el empleo de extractos de boldo durante el embarazo (Pfirter B & Mandrile E., 1991). La presencia de alcaloides (por peligro de neurotoxicidad) desaconseja su empleo en la niñez y en la lactancia. En niños prescribir recién a partir de los seis años. El aceite esencial debido a su alto contenido en *ascaridol*, no debe ser prescripto salvo bajo exclusiva vigilancia profesional (Gruenwald J., 1998).

ADULTERACIONES

Generalmente con otro árbol de distribución próxima al del boldo, conocido como *Cryptocarya peumus* Nees (Lauráceas). Sus hojas presentan un aroma muy similar, aunque su tamaño es algo mayor y no son revolutas. En Brasil se encuentran algunas plantas también conocidas como boldo: *Plectranthus barbatus* Andr. (*Coleus barbatus*) perteneciente a la familia de las Labiadas y *Vernonia condensata* Baker (bol-

do-da-terra) perteneciente a la familia de las Compuestas.. Ambas presentan actividades hepáticas similares al boldo.

STATUS LEGAL

Las hojas de boldo se encuentran aprobadas por la FDA norteamericana en calidad de suplemento dietario (Mc Caleb R., 1993) y por la Comisión E. de Monografías de Alemania. También figura en las Farmacopeas de Alemania, Argentina (desde 1898), Bélgica (5ª Ed), Brasil (Fasc. 1, 1996), Chile, Egipto, España (RFE, 2a.), Francia (9ª y 10ª Ed), Inglaterra, Italia. Rep. Checa, Rumania, Suiza (7ª Ed) y en la 31ª Edic. del Martindale (Ognibene C. et al., 1997).

El Council of Europe lo ha catalogado en la categoría N3, como suplemento dietario (Newall C. et al., 1996). Figura entre las hierbas aprobadas para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Argentina, Bolivia, Brasil y España (García González M., 2000).

USOS MEDICINALES

Las diferentes farmacopeas coinciden en señalar los beneficios del boldo como antiespasmódico, colerético e incrementador de las secreciones gástricas. A pesar de la presencia de *ascaridol*, no se emplea con fines antiparasitarios (Gruenwald J., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

En Chile y demás países importadores o cultivadores se emplea la infusión de sus hojas (10 g/l) como regulador digestivo, colagogo, colerético, sedante, antihelmíntico y en forma de cataplasma a ser aplicado sobre zonas dolorosas reumáticas. En Perú, además, emplean la decocción de sus hojas (25 g/l) en casos de gonorrea y cálculos urinarios. En los países de Europa se emplea de acuerdo al uso conferido en América.

FORMAS GALÉNICAS

Se ha de tener en cuenta que pueden existir pérdidas de hasta un 80% de *boldina*, según las condiciones de trabajo empleadas en la preparación del extracto (p. ej., pH del solvente extractivo, contenido de etanol, temperatura, etc). Por ello son muy aconsejables las preparaciones estandarizadas (Cañigüeral S. et al., 1998).

Infusión: 1-2 g por taza. Infundir 10 minutos y colar. Tomar 1 taza antes de cada comida principal. Recordar que una cucharadita de té corresponde a 1,5 g aproximadamente. La ESCOP aconseja hasta 5 g diarios de la droga.

Tintura: Relación 1:10 en alcohol de 60°. Se administran 0,5-2 ml, 3 veces al día, antes de las comidas. La ESCOP aconseja la tintura (1:5) a razón de 0,5-1 ml diarios.

Nebulizado: 50 mg 3 veces al día.

Extracto seco: Relación 5:1, donde 1 g equivale a 5 g de planta seca. Se prescribe (según ESCOP) a razón de 0,5 a 2 g diarios. Cada dosis no debe sobrepasar los 75/100 mg.

Polvo: 1-2 g/dosis. Administrar 3 veces al día, antes de las comidas.

Extracto Fluido: Relación 1:1 en alcohol de 45%. Se administran 10-25 gotas tres veces al día, antes de las comidas.

OTROS USOS

El polvo obtenido por la reducción de sus hojas suele ser empleado como rapé. Por su parte, la pulpa de la fruta es comestible, el aceite se utiliza como ingrediente de dulces y tortas y la corteza es empleada en el curtido de pieles.

CURIOSIDADES

El descubrimiento de las propiedades hepatodigestivas del boldo se deben en gran parte a los primitivos arrieros

de ganado andinos, quienes en 1869 observaban que los animales que se encontraban descompuestos por el distoma hepático morían masivamente, salvándose únicamente

aquellos que comían las hojas de este arbusto. Este hecho fue rápidamente divulgado y puso al boldo en la boca de toda la comunidad científica desde entonces.

BIBLIOGRAFÍA

- Almeida E., Melo A. and Xavier H.: Toxicological evaluation of the hydro-alcohol extract of the dry leaves of *Peumus boldus* and boldine in rats. *Phytother. Res.* 14 (2): 99-102 (2000).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Bs. Aires. (1998).
- Arteche A.; Vanaclocha B. y col.: Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. Edit. Masson S. A. Barcelona. 3ª Edic. (1998).
- Backhouse N.; Delporte C.; Givernau M.; Cassels B.; Valenzuela A. and Speisky H.: Anti-inflammatory and antipyretic effects of boldine. *Agents Actions.* 42 (3-4): 114-7 (1994).
- Bohm K.: Choleric action of some medicinal plants. *Arzneimittel Forschung.* 9: 376-8. (1959).
- Bombardelli E.; Martinelli E. and Mustichi M.: A new flavonol glycosid from *Peumus boldus*. *Fitoterapia.* 47 (1): 3-5 (1976).
- Borgia M. et al.: Pharmacological activity of a herbs extract: a controlled clinical study. *Curr. Ther. Res.* 29: 525-36 (1981).
- Borgia M. et al.: Studio policentrico doppio-cieco doppio-controllato sull'attività terapeutica di una nota associazione di erbe medicamentose. *Clin. Terap.* 114: 401-409 (1985).
- Brinker F.: Herb Contraindications and Drug Interactions. Eclectic Medical Public. USA. (1998).
- Cañigual S.; Vila R. and Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEMF Internacional S.R.L. (1998).
- Duke J.: Handbook of Medicinal Herbs. CRC Press, Florida. (1985).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fito fármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Gotteland M.; Espinoza J.; Cassels B. and Speisky H.: Effect of a dry boldo extract on oro-cecal intestinal transit in healthy volunteers. *Rev. Med. Chil.* 123 (8): 955-60 (1995).
- Guerin J. and Reveiller H.: Antifungal activity of plants extracts used in therapy. I. Study of 41 plant extracts against 9 fungi species. *Ann. Pharmac. Francaise.* 42 (6): 553-9 (1984).
- Grienevald J. (Ed): PDR for Herbal Medicines. Medical Economics Company. (1998).
- Hoffmann A.; Farga C.; Lastra J. y Veghazzi E.: Plantas Medicinales de Uso Común en Chile. Ed. Fund. C. Gay. Chile (1992).
- Hughes D.; Genest K. and Skakum W.: Alkaloids of *Peumus boldus*. Isolation of laurotanine and laurilinsine. *J. Pharm. Sci.* 57 (9): 1619-20 (1968).
- Jang Y.; Song J.; Shin Y.; Han E. and Lee C.: Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacol. Res.* 42 (4): 361-71 (2000).
- Jimenez L.; Garrido A.; Bannach R.; Gotteland M. and Speisky H.: Protective effects of boldine against free radical-induced erythrocyte lysis. *Phytother. Res.* 14 (5): 339-43 (2000).
- Kang J.; Cheng Y. and Fu W.: Studies on neuromuscular blockade by boldine in the mouse phrenic nerve-diaphragm. *Jpn. J. Pharmacol.* 76 (2): 207-12 (1998).
- Krug H. and Borkowski B.: New flavonol glycoside of the leaves of *Peumus boldus*. *Pharmazie.* 20 (11): 692-8. (1965).
- Kubinova R.; Machala M.; Minksova K.; Neca J. and Suchy V.: Chemoprotective activity of boldine: modulation of drug-metabolizing enzymes. *Pharmazie.* 56 (3): 242-3 (2001).
- Lanbers M.; Joyeux M.; Soulimani R.; Fleurentin J.; Sayag M.; Mortier F.; Younus C. et al.: Hepatoprotective and anti-inflammatory effects of a traditional medicinal plant of Chile: *Peumus boldus*. *Planta Med.* 57 (2): 110-115. (1991).
- Mc Caleb R.: Herb Safety Report. Herb Research Foundation. USA. May 25. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: Botanical Safety Handbook. CRC Press. USA. (1997).
- Montes M. and Wilcomirsky T.: Medicina Tradicional Chilena. Ed. Universitaria de Concepción, p. 120 (1985).
- Moreno P.; Vargas V.; Andrade H.; Henriques A. and Henriques J.: Genotoxicity of the boldine aporphine alkaloid in prokaryotic and eukaryotic organism. *Mutation Res.* 260 (2): 145-52 (1991).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
- Ognibene C. and Sharapin N.: Determination of boldine in leaves and extracts of *Peumus boldus*. WOCMAP II°, Mendoza, Argentina. Abstract P-462. Noviembre 10-15 (1997).
- Pflirter B. and Mandrile E.: Farmoplatas: Boldo, Bifase. 6: (6) (1991).
- Razymlic I.; Vogel H. y Doll U.: Variación poblacional de algunos principios activos en hojas de boldo (*Peumus boldus* M.). WOCMAP II°, Mendoza, Argentina. Abstract P-441. (1997).
- Reiniger J.; Ribeiro da Silva C.; Felzenszwalb I.; de Mattos J.; de Oliveira J. et al.: Boldine action against the stannous chloride effect. *J. Ethnopharmacol.* 68 (1-3): 345-8 (1999).
- Salati R.; Lugli R. and Tamborino E.: Valutazione delle proprietà coleretiche di due preparati contenenti estratti di boldo e cascara. *Minerva Dietol. Gastroenterol.* 30 (3): 269-72. (1984).
- Schmeda Hirschmann G.; Astudillo S. Fresion G. y Tapia A.: Atrapadores de radicales libres de *Peumus boldus* Mol. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-74. Comodoro Rivadavia, Chubut. Argentina. 8-11 de abril (2001).
- Schmeda Hirschmann G.; Rodríguez J.; Theodoloz C.; Astudillo S.; Feresin G. and Tapia A.: Free-radical scavengers and antioxidants from *Peumus boldus*. *Free Radic Res.* 37 (4): 447-52 (2003).
- Silva M. et al.: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Gupta M. (Edit) CYTED, Unesco. Colombia. (1996).
- Speisky H. and Cassels B.: Boldo and boldine: an emerging case of natural drug development. *Pharmacol. Res.* 29 (1): 1-12 (1994).
- Stuart M.: Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria. Edit. Omega S. A. Barcelona. 10: 465-7 (1966).
- Kuroda K. and Takagi K.: Physiologically active substance in *Capsella bursa pastoris*. *Nature.* 220:707 (1968).
- Kuroda K. and Takagi K.: Studies on *Capsella bursa pastoris*. I. General pharmacology of ethanol extract of the herb. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therapy.* 178: 382-91 (1969).
- Kuroda K. and Takagi K.: Studies on *Capsella bursa pastoris*. II. Diuretic, anti-inflammatory and anti-ulcer action of ethanol extracts of the herb. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.* 178: 392-9 (1969).
- Kuroda K.: Neoplasm inhibitor from *Capsella bursa pastoris*. *Japan Kokai.* 41: 207 (1977).
- Kuroda K. and Akao M.: Antitumor and anti-intoxication activities of fumaric acid in cultured cells. *Gann.* 72 (5): 777-82 (1981).
- Leung A. and Tyler V.: Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics. New York. (1996).
- McCaleb R.: Herb safety report. Herb Research Foundation. USA. (1993).
- Mailard C.; Barlatier A.; Debrunier L.; Calaf R. and Balansard G.: Identification of amino acids in aerial parts of *Capsella bursa-pastoris*. *Analytical technic. Ann. Pharm. Fr.* 46 (3): 211-6 (1988).
- McCutcheon A. et al.: *J. Ethnopharmacol.* 37: 213 (1997).
- Mitchell J. and Rook A.: Botanical dermatology plants and plant products injurious to the skin. Vancouver (1979).
- Miyazawa M.; Uetake A. and Kameoka K.: The constituents of the essential oils from *Capsella bursa-pastoris*. *Yakugaku Zasshi.* 99 (10): 1041-3 (1979).
- Moskalenko S.: Preliminary screening of far-eastern ethnomedicinal plant for antibacterial activity. *J. of Ethnopharmacol.* 15: 231-59 (1986).
- Neal M.: Farmacología médica en esquemas. CTM Serv. Bibliográficos S. A. (1996).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: Herbal Medicines. The Pharmac. Press. London. (1996).
- Ratera E. y Ratera M.: Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Edit. Hemisferio Sur S. A. Buenos Aires. (1980).
- Schauenberg P. and Paris F.: Guía de las Plantas Medicinales. Edit. Omega S. A. 4ª Edic. Barcelona. (1980).
- Schultz V.; Hänsel R. and Tyler V.: Rational Phytotherapy. Springer. (2001).
- Shipochliev T.: Uterotonic actions of extracts from a group of medicinal plants. *Veterin. Med. Nauki.* 18 (4): 94-8. (1981).
- Stuart M.: Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Vermathen M. and Glasl H.: *Planta Medica.* 59: A670 (1993).
- Vidal Ortega C.: Las plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales. *Natura Medicatrix.* N° 37-38: 68-71. (1995).
- Wiese W. and Joubert J.: Suspected nitrite poisoning in pigs caused by *Capsella bursa-pastoris* L. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 72 (3): 170-1 (2001).
- Boristeria. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Tavares D. and Takahashi C.: Evaluation of the genotoxic potential of the alkaloid boldine in mammalian cell systems *in vitro* and *in vivo*. *Mutation Res.* 321 (3): 139-45. (1994).
- Van Ginckel A.: Monografía de Boldo. Fitomedicina. (España). 21: 64-75 (1999).
- Vila R.; Valenzuela L.; Bello H.; Cañigual S.; Montes M. and Adzet T.: Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Peumus boldus* leaves. *Planta Med.* 65 (2): 178-9 (1999).
- Wagner H. and Wolff P. (Ed.): *New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutic activity.* Berlin: Springer-Verlag. (1977).
- Aksoy A.; Hale W. and Dixon J.: *Capsella bursa-pastoris* as a biomonitor of heavy metals. *Sci. Total. Environ.* 226 (2-3): 177-86 (1999).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. (1998).
- Amorin J.: Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico. INFYB. Setiembre (1980).
- Arteche García A.: Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. Mason S. A. 3ª Ed. Barcelona. (1994).
- Batllori Fabrega L.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Bolsa de Pastor. *Farmacía Profesional.* Pp.71-72. Febrero. (1994).
- B.H.P.: British Herbal Pharmacopeia. Exeter. U.K. British Herbal Medicine Association. (1996).
- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council.* USA. (1998).
- Brinker F.: Herb contraindications and drug interactions. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Cáceres A.: Plantas de Uso Medicinal en Guatemala. Ed. Universitaria. (1996).
- Duke J. and Atchley A.: Handbook of Medicinal Herbs. CRC Press. Boca Raton, FL. USA. (1986).
- El Abhay M.; Morsi N.; Zaki D. et al.: Preliminary screening of some Egyptian weeds for antimicrobial activity. *Microbiol.* 62 (250): 47-57. (1990).
- Farnsworth N.; Bingel A.; Cordell G.; Crane F. and Fong H.: Potential value of plants as sources of a new antifertility agents. *J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado.* Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1981).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fito fármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gutiérrez Domínguez M. y Betancourt Aguilar Y.: Mercado de plantas medicinales en México: situación actual y perspectivas de desarrollo. Informe. www.geocities.com/redmexicana/index.htm (2002).
- Jurisson S.: Determination of active substances of *Capsella bursa pastoris*. *Tartu Riikliku Ülikooli Toim.* 270: 71-79 (1971).
- Kolos Pelbes E. and Marczal G.: Pharmacognosy of herba bursae pastoris. *Gyogyaszerezet.*

BOLSA DE PASTOR



NOMBRE CIENTÍFICO

Capsella bursa-pastoris (L.) Medik. Se citan 8 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: bolsa de pastor, jaramago blanco, pan y quesillo, zurrón del pastor, yerba del pajarito.

Portugués: bolsa-de-pastor.

Inglés: shepherd's purse o capweed.

Otros: borsa del pastore (Italiano), bourse à pasteur (Francés), hirtentäschel o gänsekresse (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual (a veces bienal), perteneciente a la familia de las Brassicáceas (Crucíferas), caracterizada por presentar tallos ligeramente pilosos y ramificados de hasta medio metro de altura; raíz pivotante con numerosas raicillas secundarias; roseta basal de hojas dentadas y hojas superiores verde-grisáceas, dentadas, estrechas y bordes enteros. Las flores, pequeñas, son de color blanquecino, de 2,5 y 4 cm de diámetro, estando dispuestas en racimos laxos que aparecen todo el año y que se continúan con unos frutos de tipo triangular, parecidos a un corazón invertido, aplanados, denominados silículas. Contienen en su interior unas semillas muy pequeñas de color pardo-rojizo.

Hábitat

Originaria de Europa, es planta adventicia en todo el mundo, habitando especialmente en las zonas templadas del planeta (únicamente es escasa en regiones tropicales). Crece en suelos pedregosos o arenosos, (por lo general ricos en nitrógeno), baldíos y terraplenes. Es considerada por muchos como una «mala hierba» debido a su carácter invasor de cultivos (papa, trigo, cereales de grano fino, colza, nabo, leguminosas de grano, tabaco, etc). Su hábitat es tan extenso al punto que ya había sido incorporada por los noruegos en Groenlandia, hace casi mil años. La bolsa de pastor es cultivada en India y exportada principalmente por países de Europa oriental.

Partes Utilizadas

La droga está constituida por las partes aéreas recolectadas cuando comienza la floración. Se recomienda no almacenarla más de un año.

HISTORIA

El nombre popular de esta planta hace referencia a la forma de su fruto que remeda las bolsas que antiguamente solían colgar de su cintura los pastores. Existen referencias de su uso desde hace unos 800 años. Se han encontrado restos de semillas en excavaciones en Turquía que datarían del 5.950 a. C. Durante mucho tiempo fue considerada verdura comestible, costumbre que aún perdura en nuestros días. Sobre sus atributos medicinales decía Nicolás Culpeper en 1653: «... pocas plantas tienen mayores virtudes que ésta, y aún así es totalmente ignorada». En el siglo XIX fue muy considerada por los médicos eclécticos recomendándolo para tratar hematurias y menorragias. Su popularidad como hemostático hizo que se utilizara en la 1ª Guerra Mundial cuando escaseaban las medicinas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: burseína.

Aminas: colina (0,2-1%) y su éster: acetilcolina (0,42%), tiramina, histamina, prolina, etc. Algunos investigadores han puesto en duda la presencia de aminas biógenas ya que su descripción fue muy antigua y no hubo nuevos screenings.

Flavonoides: diosmina, rutina, hesperidina, heterósidos de luteolina y quercetina.

Otros: taninos, saponinas (en discusión), trazas de aceite esencial sulfurado (0,02%), ácido cítrico, ácido fumárico, ácido cafeico, ácido clorogénico, sales de potasio (gran cantidad), oxalato de calcio, glucosinolatos en la semilla (sinigrina), cardenólidos (presuntamente en las semillas), vitamina C, vitamina K y un péptido con actividad hemostática aún sin identificar.

Análisis proximal por cada 100 g de hoja fresca: 33 calorías; 88,2 g de agua; 4,2 g de proteínas; 0,5 g de grasas; 5,2 g de carbohidratos totales; 1,2 g de fibra; 1,9 g de ceniza; 208 mg de calcio; 86 mg de fósforo; 394 mg de potasio; 4,8 mg de hierro; 259 µg de caroteno; 0,25 mg de tiamina; 0,17 mg de riboflavina; 0,4 mg de niacina y 36 mg de ácido ascórbico (Duke J. & Atchley A., 1986).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento se han realizado únicamente ensayos *in vitro* y en animales. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hemostática:

Un compuesto peptídico de estructura química aún no identificada le conferiría a esta planta su reconocida actividad hemostática, lo cual se relaciona con ciertos hongos que suelen parasitar la planta tales como *Albugo candida* y *Peronospora parasita* (Batllori Fábrega L., 1994; Schulz V. et al., 2001). El poder astringente de los taninos resulta útil en la cicatrización de heridas. La actividad *in vitro* sería similar a la de la *oxitocina* (Kuroda K. & Tagaki K., 1968). Por su parte, el extracto acuoso y metanólico de las partes aéreas de *bolsa de pastor* demostraron acelerar el tiempo de coagulación, mientras que el tiempo de recalcificación plasmática disminuye un 60% (de manera dosis-dependiente) determinado por el método de recalcificación en coagulómetro (Vermathen M. & Glasl H., 1993). La *tiramina* se comporta como una sustancia simpaticomimética, generando entre otros efectos, uterotonicidad junto a la *colina* y *alcaloides*, lo cual es importante en casos de hemorragias post-parto (Shipochliev T., 1981).

Aparato cardiovascular

Es conocido que la *tiramina* genera hipertensión arterial, sin embargo, el aumento tensional estaría parcialmente contra-

rrestado por la acción diurética de las *sales de potasio* en combinación con los *flavonoides* y *saponósidos*. De ahí que el uso popular le atribuya propiedades hipotensoras arteriales. El mecanismo íntimo de la acción diurética sería de tipo volumétrico, aumentando el volumen de filtración glomerular como lo suelen hacer la mayoría de las plantas medicinales (Koruda T. & Takagi K., 1969).

En cuanto a actividad cardíaca, la inyección intraarterial en perros de extractos de *bolsa de pastor* producen un incremento del flujo coronario; mientras que la inyección intraperitoneal en ratas ejerce un suave efecto inhibitorio sobre la actividad fibriladora de la *ouabaina*, junto a un efecto cronotrofo negativo también observado en corazón aislado de cerdos y conejos (Jurisson S., 1971).

De acuerdo con la Comisión «E» de Alemania, la aplicación parenteral de extractos de *bolsa de pastor* producen efectos simil muscarínicos, pudiendo elevar la presión arterial y provocar efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos (Blumenthal M., 1998). Los *flavonoides* le brindan una actividad protectora capilar, reduciendo la permeabilidad vascular y aumentando el tono de las paredes venosas, lo cual se conoce como efecto *vitamínico P* (Kuroda K., 1969).

Otros

Los flavonoides en combinación con los alcaloides demostraron poseer una acción antiséptica y antimicótica (El Abyad M. et al., 1990). También se ha reportado una débil actividad antimicrobiana frente a gérmenes Gram positivos y Gram negativos (Moskalenko S., 1986; McCutcheon A. et al., 1992). Algunos estudios mencionan un efecto hipocolesterolemizante de la *bolsa de pastor* a partir de una estimulación enzimática hepática aún no del todo dilucidada (Vidal Ortega C., 1995).

El extracto etanólico ha demostrado actividad antiinflamatoria en modelos animales de edema plantar bajo inducción de *carragenina* y *dextrán* (Kolos Pelhes E. et al., 1966). A nivel digestivo, la inyección intraperitoneal en ratas del mismo extracto produce un efecto anti-ulcerogénico, sin afectar la secreción gástrica (Kuroda K. & Takagi K., 1969). Estudios preliminares han señalado al *ácido fumárico* como uno de los principios activos que prevendría el desarrollo de neoplasias hepáticas cuando es administrado en animales junto al agente carcinogénico *3-MeDAB* (Kuroda K., 1977).

Asimismo, dicho ácido demostró inhibir en ratas el crecimiento del tumor de Ehrlich en concentraciones de 1.2 mg/ml. Estudios previos ya habían demostrado el efecto reductor de extractos de *Capsella bursa pastoris* (del orden del 50-80%) en inyección i.p. (0.14 g/k/día) sobre el tumor de Ehrlich transplantado a ratas (Kuroda K. et al., 1976). Paralelamente el *ácido fumárico* evidenció actividad protectora frente a tóxicos como aflatoxina B1, nitrosoguanidina y mitomicina C en cultivos celulares (Kuroda K. & Akao M., 1981). A nivel del sistema nervioso central, la administración en ratas de extractos de *bolsa de pastor* produce una acción depresora, potenciando la acción hipnótica de los barbitúricos (Jurisson S., 1971).

En pruebas sobre intestino delgado aislado de ratas, los extractos de *bolsa de pastor* producen un efecto contráctil de la musculatura lisa, sin ser afectado por atropina o difenhidramida, pero inhibido por papaverina (Kuroda K. & Tagaki K., 1968; Jurisson S., 1971). El extracto acuoso de la planta entera ha evidenciado actividad repelente frente a mosquitos y pequeños roedores (Cáceres A., 1996).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La planta en infusión por lo general es bien tolerada, a pesar que se señalan probables efectos hipertensores en quienes la consuman. La administración en ratas de diferentes

extractos de *bolsa de pastor* ha demostrado baja toxicidad. La DL50 por inyección intraperitoneal en estos animales ha sido valorada en 1,5 g/k y por vía subcutánea en 31,5 g/k (Jurisson S., 1971).

Los signos de sobredosis se reconocen por la presencia de palpitations, midriasis, sopor, disnea, parálisis muscular e incluso en casos extremos llegar a la muerte por paro respiratorio. Las semillas de *bolsa de pastor* contienen algunos constituyentes que son considerados irritativos a nivel dérmico, como ocurre con la *sinigrina* y el *alil-isotiocianato*.

Esta última sustancia, a su vez, fue reportada como bociógena a nivel tiroideo en pruebas animales (Mitchell J. & Rook A., 1979; Leung A., 1996). También en animales de granja (principalmente cerdos) se han hallado intoxicaciones mortales en muchos casos, luego de haber ingerido plantas de *bolsa de pastor* con altos niveles de nitritos (Wiese W. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda su empleo en casos de lactancia ni embarazo debido a actividad tónica demostrada en úteros aislados de animales (Farnsworth N. et al., 1975; Shipochliev T., 1981; McGuffin M. et al., 1997). Asimismo no se recomienda en casos de hipotiroidismo, trastornos cardíacos severos, hipertensión arterial y antecedentes de cálculos urinarios por la presencia de oxalatos (McGuffin M. et al., 1997).

STATUS LEGAL

La planta entera de *bolsa de pastor* se encuentra dentro de las hierbas aprobadas por la Comisión «E» de Monografías de Alemania. Se aconseja para tratar por vía interna menorragias y metrorragias y en uso tópico para evitar el sangrado de heridas superficiales y de la nariz (Blumenthal M. et al., 1998). La *British Herbal Pharmacopeia* le reconoce a esta planta propiedades antihemorrágicas (B.H.P., 1996). No figura dentro del listado de Suplementos Dietarios de USA (McCaleb R., 1993). En cambio está reconocida para uso medicinal por las autoridades sanitarias de España y Bolivia (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar en forma concomitante con tratamientos procoagulantes, diuréticos y sedantes, debido a probable potenciación de efectos. En la eventualidad de confirmarse la presencia de aminos biógenas, se contraindica su uso junto con antidepresivos de tipo IMAO por peligro de desencadenar crisis hipertensivas (Brinker F., 1998).

ADULTERANTES

En México se suele adulterar con *Lepidium virginicum* (Gutiérrez Domínguez M. & Betancourt Aguilar Y., 2002).

USOS ETNOMEDICINALES

La *bolsa de pastor* se ha empleado durante mucho tiempo como especie tónica y antihemorrágica del músculo uterino. Consideran en medicina popular que la planta fresca es más eficaz que la seca. Tiempo atrás solía ser sustituta del *cornezuelo de centeno* (esta práctica hoy ya no es recomendable). Es empleada también en casos de cistitis, cefaleas, diarreas, dismenorreas, insuficiencias cardíacas leves, hipertensión arterial y hemorragias post-parto. Previo al alumbramiento aconsejan su toma a pequeños sorbos para estimular las contracciones uterinas. En hemorragias nasales se suelen colocar algodones embebidos en el jugo de esta planta. Es muy empleada en Medicina Ayurvédica y Medicina Tradicional China. Aparte de los usos comunes, en China las flores son empleadas en caso de disentería, mientras que en Perú se suele tomar el jugo de las hojas en el curso de ble-

norragias, y la tintura como antidiarreico y antisentérico.

150 ml de agua, aplicándose en forma de compresas

FORMAS GALENICAS

Infusión: 2-4 g de partes aéreas por taza, infundir 15 minutos y tomar a razón de dos a tres tazas diarias.

Extracto fluido: 0,10 a 0,15 g, tres veces al día.

Tintura: 30 g en 100 cc de alcohol de 70°. Se prescribe a razón de 30-40 gotas tres veces al día.

Uso Externo: Se emplea la infusión de 3 a 5 g de droga por

OTROS USOS

Esta especie se está utilizando como monitreadora de metales pesados contaminantes de la atmósfera en la ciudad de Bradford (Inglaterra), debido a su poder de absorción de plomo y cadmio principalmente. Este nuevo empleo resulta útil para la detección precoz de elementos contaminantes en áreas urbanas (Aksoy A. et al., 1999).

BIBLIOGRAFÍA

- Aksoy A.; Hale W. and Dixon J.: *Capsella bursa-pastoris* as a biomonitor of heavy metals. *Sci. Total. Environ.* 226 (2-3): 177-86 (1999).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).

- Amorin J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. INFYB. Setiembre (1980).

- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Mason S. A., 3ª Ed. Barcelona. (1994).

- Batllori Fábrega L.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Bolsa de Pastor*. *Farmacia Profesional*. Pp.71-72. Febrero. (1994).

- B.H.P.: *British Herbal Pharmacopoeia*. Excerpt. U.K. *British Herbal Medicine Association*. (1996).

- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council*. U.S.A. (1998).

- Brinker F.: *Herb contraindications and drug interactions*. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).

- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Ed. Universitaria. (1996).

- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press. Boca Raton, FL. U.S.A. (1986).

- El Ahyad M.; Morsi N.; Zaki D. et al.: *Preliminary screening of some egyptian weeds for antimicrobial activity* *Microbiol.* 62 (250): 47-57. 1990).

- Farnsworth N.; Bingel A.; Cordell G.; Crane F. and Fong H.: *Potential value of plants as sources of a new antifertility agents*. *J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).

- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1981).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).

- Gutiérrez Domínguez M. y Betancourt Aguilar Y.: *Mercado de plantas medicinales en México: situación actual y perspectivas de desarrollo*. Informe. www.geocities.com/redmexicana/index.htm (2002).

- Jurisson S.: *Determination of active substances of Capsella bursa pastoris*. *Tartu Riikliku Ülikooli Toim.* 270: 71-79 (1971).

- Kolos Pelbes E. and Marczal G.: *Pharmacognosy of herba bursae pastoris*. *Gyogyszereszet.* 10: 465-7 (1966).

- Kuroda K. and Takagi K.: *Physiologically active substance in Capsella bursa pastoris*. *Nature.* 220:707 (1968).

- Kuroda K. and Takagi K.: *Studies on Capsella bursa pastoris*. I. *General pharmacology of ethanol extract of the herb*. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therapy.* 178: 382-91 (1969).

- Kuroda K. and Takagi K.: *Studies on Capsella bursa pastoris*. II. *Diuretic, antiinflammatory and anti-ulcer action of ethanol extracts of the herb*. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therapy.* 178: 392-9 (1969).

- Kuroda K.: *Neoplasm inhibitor from Capsella bursa pastoris*. *Japan Kokai.* 41: 207 (1977).

- Kuroda K. and Akao M.: *Antitumor and anti-intoxication activities of fumaric acid in cultured cells*. *Gann.* 72 (5): 777-82 (1981).

- Leung A and Tyler V.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. New York. (1996).

- McCaleb R.: *Herb safety report*. Herb Research Foundation. U.S.A. (1993).

- Mailard C.; Barlatier A.; Debraunwer L.; Calaf R. and Balansard G.: *Identification of amino acids in aerial parts of Capsella bursa-pastoris*. *Analytical technic. Ann. Pharm. Fr.* 46 (3): 211-6 (1988).

- McCutcheon A. et al.: *J. Ethnopharmacol.* 37: 213 (1997).

- Mitchell J. and Rook A.: *Botanical dermatology plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver (1979).

- Miyazawa M.; Uetake A. and Kameoka K.: *The constituents of the essential oils from Capsella bursa-pastoris*. *Yakugaku Zasshi.* 99 (10): 1041-3 (1979).

- Moskalenko S.: *Preliminary screening of far-eastern ethnomedicinal plant for antibacterial activity*. *J. Ethnopharmacol.* 15: 231-59 (1986).

- Neal M.: *Farmacología médica en esquemas*. CTM Ser. Bibliográficos S. A. (1996).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmac. Press. London. (1996).

- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular*. Edit. Hemisferio Sur S. A. Buenos Aires. (1980).

- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S. A. 4ª Edic. Barcelona. (1980).

- Schultz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer. (2001).

- Shipochliev T.: *Uterotonic actions of extracts from a group of medicinal plants*. *Veterin. Med. Nauki.* 18 (4): 94-8. (1981).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Vermathen M. and Glasl H.: *Planta Med.* 59: A670 (1993).

- Vidal Ortega C.: *Las plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales*. *Natura Medicatrix*. N° 37-38: 68-71. (1995).

- Wiese W. and Joubert J.: *Suspected nitrite poisoning in pigs caused by Capsella bursa-pastoris L.* *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 72 (3): 170-1 (2001).

BORRAJA



boretsch o gurkenkraut (Alemán), jarraicha (árabe).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual perteneciente a la familia de las Boragináceas, con una altura que oscila entre los 30 y 60 cm. y de cuyo tallo grueso y ramoso se desprenden hojas grandes ovoidales a lanceoladas, las inferiores de 10-15 cm de largo y las superiores de 2,5 -6 cm de largo, con bordes irregularmente dentados. Las flores son de un hermoso color azul intenso (ocasionalmente blancas o violáceas), bien abiertas y de aspecto estrellado, de 1,8-2,4 cm de ancho, presentes desde finales de primavera hasta mediados de otoño. El fruto, subovooidal, está formado por 4 clusas de 3-5 mm de largo. Una característica de esta planta es la de estar cubierta por pelos tiesos, agudos, de tipo mucilaginoso.

HÁBITAT

La borraja sería originaria de la zona mediterránea europea y del Asia menor, siendo actualmente de distribución cosmopolita. Crece en tierras bajas y suelos arenosos bien soleados aunque también en climas fríos. En las tierras tropicales hay matorrales de esta planta a menudo. Asimismo, se cultiva en jardines y huertas como planta ornamental al igual que otras borragináceas como el heliotropo del Perú (*Heliotropium arborescens*) o el nomeolvides europeo.

PARTE UTILIZADA

Aceite esencial de las semillas. También hojas, flores y en menor medida los tallos. Las hojas se deben recoger antes que la planta eche tallos. Debido al alto contenido en agua

NOMBRE CIENTÍFICO

Borago officinalis L.

NOMBRES POPULARES

- Español:** borraja, borragia,
- Portugués:** borragem, burracha
- Inglés:** borage
- Otros:** borrana o borragine (Italiano), bourrache (Francés),

de esta planta, suele ser secada artificialmente a 40° C.

HISTORIA

Fue una planta muy apreciada a lo largo de la historia. Casi todos los escritos hacen referencia a sus virtudes contra los estados melancólicos y de tristeza, al punto que Plinio la llamó *Euphrosinum* que significa «hombre feliz». Unos versos de la escuela de Salerno referían: «... La borraja puede decir, y es verdad: alivio el corazón y engendro alegría». Como solía ser preparada o agregada a las copas de vino, se cree que la tan mentada «alegría» tendría un origen «etilico». Más tarde Paracelso señaló sus efectos expectorantes, motivo por el cual fue empleada de ahí en más en todo tipo de problema respiratorio. Su nombre deriva del idioma árabe *abou rach* = padre del sudor, en concordancia con el uso sudorífico atribuido por la medicina popular.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Mucílago neutro: en una proporción que oscila entre el 11 y el 30%. El mayor porcentaje se encuentra en las flores.

Ácido silícico: 1,5% en los tallos y 2,2% en las hojas.

Aceites en la semilla: Cada 100 g de aceite extraído de las semillas contienen: ácido linoleico (37 mg), ácido oleico (17,5 mg), ácido γ -linolénico (21 mg), ácido α -linolénico (1,5 mg), ácido palmítico (10,5 mg), ácido palmitoleico (0,5 mg), ácido esteárico (4,5 mg), ácido eicosanoico (3,5 mg), ácido erúcido (3 mg) y otros (2,5 mg).

Alcaloides Pirrolizidínicos: senecionina, licopsamina, 7-acetil-licopsamina, supinina, supinidina, amabilina, intermedina, 7-acetil-intermedina, tesinina-4'-O-beta-D-glucósido. Su concentración varía poco respecto al producto desecado o fresco.

Otros: nitrato de potasio en las partes verdes (15-17%), resinas en las flores, malato cálcico, alantoína (semillas y flores), flavonoides (kaempferol, quercetol), sales minerales (principalmente en las flores), saponinas, ácido ascórbico (0,04%), ácido rosmarínico (hojas) y taninos (en las hojas hasta un 3%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se centran en la parte de la planta que ha concentrado la mayor atención de la medicina: el aceite esencial de las semillas y su contenido en ácidos grasos poliinsaturados. La presencia de alcaloides pirrolizidínicos en el resto de la planta reduce notablemente su aplicabilidad, aunque en las hojas su concentración es escasa.

Los ácidos grasos poliinsaturados pueden provenir de distintas fuentes. Por ejemplo los pescados presentan la llamada serie OMEGA-3 (EPA y DHA) en tanto los vegetales proveen la serie OMEGA-6 constituida por ácido linoleico, ácido oleico, ácido linolénico, ácido γ -linolénico, etc. El aceite de pepita de uva es quien concentra la mayor cantidad de estos ácidos grasos OMEGA-6. Por su parte, la borraja y la onagra (*Oenothera biennis*) serían una de las escasísimas fuentes vegetales (junto al alga espirulina, plantas del género *Echium sp* y la semilla de *Ribes nigrum*) de ácido *gama-linolénico* (Guil Guerrero J. et al., 2000).

Los ácidos grasos esenciales son considerados por algunos autores como Vitamina F cumpliendo con numerosas funciones: trófica en piel y faneras, regulación hormonal y metabólica (diabetes, control de lípidos), agregación plaquetaria, circulación, tensión arterial, etc. Son fuente importante de prostaglandinas, sobretodo por el ácido graso esencial *gama-linolénico*, el cual se forma a partir del ácido linolénico vía δ -6-desaturasa. En mamíferos, dicha transformación puede ser bloqueada por estrés, edad, diabetes, excesivo consumo de carbohidratos, etc (ver monografía de Onagra).

Este ácido se encuentra implicado en la biosíntesis de

prostaglandinas, transformándose a través de diversas secuencias enzimáticas en PgE1, PgE2 y PgE3. Luego de los sesenta años la producción de *ácido gama-linolénico* suele ser muy escasa por lo que se recomienda la toma del mismo en gerontología. El aporte diario de este aceite se estima en alrededor de 0,5 a 2,5 g/diarios.

Síndrome Premenstrual

La utilidad del aceite de borraja en el síndrome premenstrual y en el climaterio se hace evidente ya que en esas circunstancias la producción de PGE1 es prácticamente nula. El beneficio en estas circunstancias está dado principalmente por su actividad antiinflamatoria (ver a continuación) sumado a un efecto inhibitorio sobre la secreción de mineralocorticoides, los cuales suelen estar aumentados en los casos de síndrome premenstrual (Duraffourd C. et al. 1987). Para mayores datos complementar con la monografía de Onagra.

Actividad Antiinflamatoria

El *ácido γ -linolénico* ha demostrado comportarse como un agente antiinflamatorio en modelos animales, lo cual hizo que fuera experimentado en pacientes con artritis reumatoidea en sendos estudios randomizados, doble ciego controlado con placebo, durante seis meses.

El primer estudio fue llevado a cabo en 37 pacientes con artritis reumatoidea, a los cuales se les administró 1,4 g/día de aceite de borraja. Al finalizar el tratamiento se comprobó una reducción del dolor muy significativa en el 45% de los casos y un descenso en el índice de articulaciones inflamadas del orden del 41%. (Leventhal L. et al., 1993). El segundo estudio abarcó 56 pacientes de artritis reumatoidea, quienes recibieron 2,8 mg de *ácido γ -linolénico* diario. Al finalizar el estudio el grupo activo obtuvo mejorías estadística y clínicamente significativas (Zurier R. et al., 1998). Para mayores datos complementar con monografía de Onagra.

Sistema Inmunológico

Los ácidos grasos poliinsaturados han sido señalados como agentes que pueden tener ingerencia sobre el sistema inmunológico. En efecto, el *ácido linoleico* ha sido reportado como benéfico en casos de esclerosis múltiple y encefalomiélitis autoinmune. La incorporación en la dieta diaria de ácidos grasos poliinsaturados Omega-6 se considera útil en casos de esclerosis múltiple, evidenciándose un incremento en la producción de PGE2 y del factor de crecimiento transformante beta-1 (FCT- β -1), de acuerdo con experiencias en ratas (Harbige L. et al., 2000). En ratas que fueron alimentadas con ácidos Omega-6 se evidenció una tasa de recaídas menor en sus encefalomiélitis, mostrando incrementos significativos del (FCT- β -1) y aumento en la producción de prostaglandina E2 (Harbige L. et al., 2000).

Aparato Respiratorio

Generalmente se emplean las partes aéreas en medicina popular para tratar bronquitis, tos, catarros y asma bronquial. Los tratamientos no deben de exceder la semana en vista de la presencia de alcaloides pirrolizidínicos en las hojas. El tenor en las flores parecería ser muy escaso, por tanto es esta parte (rica en mucílagos) la que podría ser utilizada. El contenido en mucílagos le confiere propiedades antiinflamatorias y balsámicas (Alonso J., 1998; Artech García A. et al., 1998). El efecto expectorante estaría relacionado en principio con una acción antiinflamatoria intrínseca sobre la mucosa bronquial, con disminución y fluidificación secundaria del exudado inflamatorio, todo lo cual contribuye a la sedación de la tos. La administración

de infusiones de borraja como expectorante y sedativo de la tos demostró tener muy buenos resultados en el 90% de los casos sobre un total de 138 pacientes observados (Corpas P. et al., 1989).

Área Dermatológica

El *ácido γ-linolénico* ha demostrado poseer muy buenas propiedades en los tratamientos del eczema atópico, de acuerdo con varios estudios llevados a cabo en Francia. Sobre el particular, este ácido incrementa la producción de colágeno (fibroblastos y elastina) lo cual, sumado a la alantoína presente en la planta, asegura una mejor tersura y elasticidad cutánea (ver monografía de Onagra).

Otras

Está ampliamente demostrado que el consumo de grasas poliinsaturadas contribuye a disminuir el tenor de lípidos y colesterol sanguíneos (Cronholm T. et al., 1988). Tanto los flavonoides como el nitrato de potasio ejercen una acción diurética (Arteche García A. et al., 1998). El aceite de borraja ha sido reportado como un agente atenuador del efecto negativo del estrés sobre la función cardíaca en ratas y humanos, verificado a través de una disminución en la presión sistólica y un incremento en la actividad general. En este último caso los pacientes recibieron una dosis diaria de 1,3 g a lo largo de 28 días (Mills D., 1989).

También se ha señalado un importante descenso en el consumo de alcohol en ratas «tomadoras de alcohol» (bajo inducción obligada) en una experiencia realizada en la Universidad de Carolina del Norte (USA). Este descubrimiento abre las puertas para una posible aplicación del aceite de borraja en casos de alcoholismo humano (Overstreet D. et al., 1993). Finalmente se ha señalado que extractos de hojas de borraja presentan actividad antioxidante *in vitro* debido a la presencia de *ácido rosmarínico* (Bandoniene D. & Murkovic M., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El contenido en alcaloides pirrolizidínicos (no presentes en el aceite) es el responsable de la mayor parte de efectos adversos y tóxicos documentados (remitirse a Alcaloides en el capítulo de Principios Activos). Dentro de estos alcaloides existen rangos de toxicidad inherentes para cada uno de ellos. Por ejemplo la *licopsamina* es un alcaloide monoesterificado e insaturado, el cual resulta ser menos tóxico que aquellos diesterificados e insaturados presentes en otras plantas. En el caso de las semillas estos alcaloides no se hallan presentes en su aceite, salvo el caso de la *tesinina* que es un alcaloide saturado no tóxico y que está presente en muy pequeñas cantidades (Awang.D., 1990).

El alcaloide *senecionina* ha demostrado en pruebas de laboratorio sobre animales que a través de su uso continuado puede producir la enfermedad venooclusiva hepática y ser además hepatocarcinogénico (Mattocks A., 1986). Asimismo se ha reportado hepatotoxicidad en otros alcaloides: *amabilina*, *cinaustina* e *intermedina* (De Vicenzi et al., 1995). En consecuencia, el consumo humano de esta hierba resulta dudosa, aunque su extendido uso popular no ha merecido demasiadas denuncias de toxicidad, quizás debido a la baja concentración en que se encuentran los alcaloides presentes en la planta (en especial en las flores). De acuerdo con un informe realizado en Colombia, los estudios de hepatotoxicidad tardía en ratones con diferentes extractos de borraja han sido negativos (Corpas J. et al., 1991). Se han reportado algunos casos de metahemoglobinemia y trastornos del medio interno en niños muy pequeños tras

el consumo de infusiones de borraja (Mutti O., 1992). Por su parte, el aceite esencial a dosis normales puede ser consumido ya que no se han reportado casos de toxicidad.

CONTRAINDICACIONES

La seguridad de la toma de borraja durante el embarazo y la lactancia no ha sido aún establecida, prefiriéndose no administrarlo en estos casos en vista del contenido en alcaloides pirrolizidínicos (Newall C. et al., 1996). Existen sospechas de probable toxicidad fetal y mutagenicidad (Brinker F., 1998). No administrar el aceite esencial a niños menores de seis años. Tener muchísima precaución frente a pacientes con antecedentes de epilepsia y hepatopatías importantes. No usar durante períodos muy prolongados en virtud de la presencia de alcaloides pirrolizidínicos (McGuffin M. et al., 1997).

STATUS LEGAL

La planta no se encuentra registrada en farmacopeas. Figura en el listado de hierbas no aprobadas por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (Blumenthal M. et al., 1998). Tampoco figura en el listado GRAS de hierbas seguras de USA (McCaleb R., 1993). Asimismo figura en el listado negativo para registro como suplemento dietario en Argentina, a excepción de su aceite esencial (ANMAT, 2000). De acuerdo con una nota emitida por la American Herbal Products Association en julio de 1996, todas las plantas que contengan alcaloides pirrolizidínicos, incluyendo en este caso a *Borago officinalis*, deben llevar una leyenda que diga: «Para uso externo exclusivamente. No aplicar en heridas abiertas de piel. No usar durante el embarazo».(McGuffin M. et al., 1997). Las flores y hojas se encuentran aprobadas para uso humano (con restricciones) por los Ministerios de Sanidad de Colombia, Bolivia y España (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Deberá administrarse con mucha precaución en pacientes medicados con fenotiazina, ya que el *ácido gamalinolénico* puede interactuar con el fármaco generando un cuadro similar a una epilepsia del lóbulo temporal en estos pacientes (Newall C. et al., 1996; Brown R., 1997).

ADULTERACIONES

A menudo se confunde con *Echium vulgare*. Vale la pena señalar que, por el contrario, el aceite de borraja es utilizado frecuentemente para adulterar el de onagra o primula (Gibson R. et al., 1992). La concentración de *ácido gamma-linolénico* en la borraja es mayor que en la onagra (*Oenothera biennis*) la cual alcanza un 6-9 %. En cambio ésta última concentra mayor cantidad de *ácido linoleico* (71%) contra 37% de la borraja.

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular en la zona del Altiplano, Ecuador, Colombia y Centroamérica le confiere a la borraja propiedades diuréticas, sudoríficas, depurativas y antiinflamatorias. La infusión de las hojas se emplea en caso de fiebre por enfermedades eruptivas (varicela, sarampión) y pleuritis (mezclada con leche), mientras que la decocción es usada en casos de cistitis, colitis, neumatías e hipertermia. En la región del Río de la Plata emplean las hojas en infusión o cocimiento como diuréticas, sudoríficas, emolientes, astringentes, béquicas, broncodilatadoras y emenagogas. En provincias del norte argentino y Mesopotamia se emplea internamente en casos de sarampión. Las cataplasmas bien calientes en base a hojas machacadas de borraja refieren producir un efecto calmante frente a picaduras de insectos, gota o para la maduración de abscesos. Para el tratamiento de cardiopatías congestivas realizan decocciones con semillas de borraja y romero en partes

iguales. Se cree, además, que las hojas y semillas de borraja estimulan la producción de leche en madres que están amamantando a sus criaturas. En Europa, tanto las flores como las hojas secas son utilizadas en forma de infusión (30 g/litro) como diurético y en casos de cistitis y nefritis.

También se utiliza la infusión en procesos reumáticos e infecciones respiratorias (resfriados, bronquitis y neumonías). La mezcla de 5 g de borraja y 50 g de bardana se emplea como depurativo orgánico, a razón de 4 tazas diarias. En eczemas, se aplica el líquido templado obtenido de la decocción de hojas y flores de borraja (30 g en 300 cc. de agua). En forma de jugo, exprimen la planta con un lienzo y toman entre 50-60 gotas diariamente, ó 10 ml. tres veces al día.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 40 g/l. Tomar 2-3 tazas diarias.

Infusión: 10-20 g/l de hojas. Infundir 10-15 minutos. También pueden infundirse las flores a razón de 1 cucharada sopera por taza. Tomar en casos de afecciones respiratorias 3 tazas al día, por no más de 7 días.

Tintura: Relación 1:5, administrar 1-4 ml, 3 veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1, administrar 20 gotas 2 a 4 veces en el día.

Aceite uso interno: 75 mg para cápsulas blandas. Tomar 2-4 cápsulas diarias después de las comidas. Se debe tener en cuenta que el aceite utilizado sea puro, de primera presión en frío y sin el aditamento de conservantes.

Aceite uso externo: Emulsión O/A (aceite/agua) de aceite de borraja al 1-5%, en cremas regeneradoras de la piel, demaquillantes y tratamientos para el área orbicular.

USOS ALIMENTICIOS

La borraja fue una planta que desde la antigüedad se cultivó no sólo medicinalmente, sino también como alimento. Se ha señalado la importancia alimenticia que ostentan los pecíolos basales de borraja, los cuales son fuente importante de sales potásicas y hierro, lo que hace que se haya sugerido a esta especie dentro de la tabla de composición de alimentos (Medrano A. et al., 1992). Las hojas, y en menor medida las flores, suelen encurtirse y se añaden a las ensaladas, pickles, etc, debido a su aroma parecido al pepino. Las flores confitadas se emplean en la decoración de tortas. También las raíces, junto a las flores, suelen aromatizar algunos vinos europeos.

Las hojas inferiores cocidas en agua y adherizadas con sal y aceite de oliva presentan un agradable sabor y son fácilmente comestibles, siendo útil en los regímenes a los que se ven expuestos los pacientes convalescientes de diversas enfermedades. Las flores sirven también para adornar ponches de frutas, donde cambiarán su tonalidad azul hacia el rosado.

CURIOSIDADES

Las diminutas semillas de la borraja emiten un pequeño estallido cuando se calientan debido al nitrato de potasio que contienen.

Es creencia popular que la borraja actuaría sobre la glándula suprarrenal aumentando su secreción hormonal en situaciones de stress. Un viejo refrán hacía referencia a esta propiedad de poder quitar el miedo y dar valor: «... *Ego borrae guardia semper ego*».

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).
- ANMAT: *Disposición 1788/00*. Boletín Oficial. Marzo 30. (2000).
- Arteche García A.; Vanaclocha B: *Fitoterapia: Vademecum de prescripción*. Ed. Masson S. A. . 3a. edición. España. (1998).
- Awang D.: *Herbal Medicine: Borage*. *Canad. Pharm Journal*. March. Pp. 121-6 (1990).
- Bandoni D.; Murkovic M.: *The detection of radical scavenging compounds in crude extract of borage by using an on-line HPLC-DPPH method*. *J. Biochem. Biophys. Methods*. 53 (1-3): 45-9 (2002).
- Blumenthal M. et al.: *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council. USA*. (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. (1998).
- Brown R.: *Potential interactions of herbal medicines with antipsychotics, antidepressants and hypnotics*. *Europ. J. Med.* 3 (2): 25-8 (1997).
- Castro E.: *Los aceites en cosmética*. *Fitociencia*. 2 (2): 14-16 (1999).
- Chiriboga X.: *Principios activos de plantas ecuatorianas*. *Etnofarmacología*. Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).
- Corpas J.; García Barriga H.; Iregui Borda A.; Prias Landáñez E.; Perdomo de Castro C. y Puerta H.: *Plantas Medicinales: Compendio de farmacología vegetal*. Fedicor, Colombia. (1991).
- Cronholm T.; Neri A.; Karpe F. and Cursstedt T.: *Influence of dietary fats on pancreatic phospholipids of chronically ethanol treated rats*. *Lipids*. 23 (9): 841-6 (1988).
- De Vincenzi M. y Maialeffi F.: *Monographs on botanical flavouring substances used in foods. Part IV. Fitoterapia*. 66 (3): 203-204. (1995).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. C.R.C. Press Inc. pp.81. (1987).
- Estévez Martini T.; Reyes Cháñez G.: *Borago officinalis*. En 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed). CYTED. Unesco. (1995).
- Farnsworth N.: *Relative safety of plant origin remedies*. *Natura Medicatrix*. N° 37-38: 30-35. (1995).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre fitofármacos y productos naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED, Colombia (2000).
- Gibson R.; Lines D. and Neumann M.: *Gamma linoleic acid content of encapsulated evening primrose oil products*. *Lipids*. 27 (1): 82-4. (1992).
- Guíl Guerrero J.; García Maroto F.; Campra Madrid P. and Gómez Mercado F.: *Occurrence and characterization of oils rich in gamma-linolenic acid part II: fatty acids and squalene from Macaronesian Echium leaves*. *Phytochemistry*. 54 (5): 525-9 (2000).
- Harbig L.; Lzyward L.; Morris-Downes M.; Dumonde D. and Amor S.: *The protective effects of omega-6 fatty acids in experimental autoimmune encephalomyelitis in relation to TGF-beta-1 up-regulation and increased PGE2 production*. *Clin Exp. Immunol*. 122 (3): 445-52 (2000).
- Lahitte H.; Hurrel J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Halona P. and Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. L.O.L.A. Buenos Aires. (1998).
- Leventhal L.; Boyce E. and Zurier R.: *Eficacia del ácido gamma-linolénico en artritis reumatoidea*. *Ann. Intern. Med.* 119 : 9. *Noviembre*. (1993).
- Luthry J. et al.: *Pyrrrolizidin alkaloids in Arzneipflanzen der Boraginaceen: Borago officinalis and Pulmonaria officinalis*. *Pharma Acta Helv.* 59: 242-6 (1984).
- Mattocks A.: *Chemistry and toxicology of pyrrrolizidine alkaloids*. Academic Press. New York. (1986).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Medrano A.; Masoud T. and Martínez M.: *Mineral and proximate composition of borage*. *J. Food Comp. Analysis*. 5, 4: 31; 4: 313-318. (1992).
- Mills D.: *Dietary fatty acid supplementation alters stress reactivity and performance in man*. *J. Human Hypertension*. 3: 111-6 (1989).
- Mutti O.: *Toxicología Vegetal. En: Intoxicaciones más frecuentes en pediatría*. Talamoni M. Ediciones Héctor Macchi. Buenos Aires. (1992).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Overstreet D.; Lee Y.; Rezvani A. et al.: *Efficacy of gamma-linolenic acid in arthritis reumatoidea*. *Research Society on Alcoholism Symposium*. University of North Carolina. NC 27514-7175 (1993).
- Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1ª Ed. Colegio Farmacéuticos Valencia. (1995).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Ediciones Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Vidal Ortega C.: *A help to modified diets: Medicinal Plants*. *Natura Medicatrix*. 37-38: 68-71 (1995).
- WHO: *Environmental Health Criteria 80: Pyrrrolizidine alkaloids*. (1988).
- Zurier R.; Rossetti R.; Jacobson E.; De Marco D.; Liu N.; Tenning J.; White B. and La Posata M.: *Gamma-linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis: A randomized, placebo-controlled trial*. *Arthritis & Rheumatism*. 39 (11): 1808-17 (1996).

BOTÓN DE ORO



NOMBRE CIENTÍFICO

Adonis vernalis L. Sinonimia: *Adonante vernalis* (L.) Spach.

NOMBRES POPULARES

Español: botón de oro, adonis vernal, adonis primaveral, falso eléboro.

Portugués: botão-de-ouro

Inglés: pheasant's eye, spring adonis, adonis, false hellebore.

Otros: adonide primaverile (Italiano), adonis du printemps (Francés), Adoniströschen, Frühlingsteufelsauge (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia de las Ranunculáceas, caracterizada por presentar una altura cercana a los 10-40 cm; hojas sésiles muy divididas en foliolos estrechos; flores grandes terminales y solitarias, de 3-5 cm de diámetro, con 10-12 pétalos oblongos, de color amarillo y forma de copa. Los frutos están conformados por aquenios ovoidales, de 4-6 cm de longitud por 2-3 cm de ancho, con superficie vellosa y estilo recurvado en el dorso. La variedad *Adonis annua* se diferencia por presentar flores rojas.

HÁBITAT

El botón de oro es de origen europeo (centro y oriente). Crece en zonas montañosas altas, húmedas y pedregosas, con orientación al sur. Puede cultivarse en jardín. Actualmente se encuentra en peligro de extinción, formando parte de los planes de especies protegidas en muchos países de Europa.

HISTORIA

Su nombre genérico proviene de *Adonis*, un cazador griego muerto por un jabalí, cuya sangre fue regada por su amante Afrodita en unas flores que recibieron su nombre. El nombre de especie *vernal* significa «primavera», en alusión a la época de floración. En 1633 John Gerard le atribuyó a sus semillas propiedades antiespasmódicas capaces de aliviar cólicos de vesícula y urinarios. En Centroeuropa fue incorporada por la medicina oficial hacia 1800 como tónico cardíaco.

PARTE UTILIZADA

Sumidades aéreas. La mayor parte de la droga se importa de Hungría, Bulgaria y Rusia.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos cardiotónicos (0,1-0,4%): De tipo cardenólido y distribuidos en toda la planta (especialmente en las

partes aéreas): adonitoxina, adonidósido, adonivernósido, cimarina (k-estrofantina- α), estrofantidina digitalósido, estrofantidina-6-deoxiglucósido.

Flavonoides: vitexina, luteolina, orientina, isoorientina.

Otros: (flavona), saponinas (estrofantogenina), vernadigina, vernadina (rizoma), carotenoides, colina, fitosterol, resinas, ácidos grasos (palmítico, linoleico).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los glucósidos cardiotónicos del botón de oro tienen aplicación en casos de insuficiencia cardíaca congestiva, debiéndose emplear para ello únicamente formas estandarizadas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Cardiotónica

La actividad de los glucósidos cardiotónicos del botón de oro es similar a la del *digital* o *estrofantina*, aunque de efectos menos marcados y muy poco acumulativos. Esto último permitiría incorporarlo en los períodos de descanso del tratamiento digitalico (Peris J. et al., 1995). Su principal glucósido es la *cimarina*, la cual aparece en algunos productos estandarizados europeos al 0,2%. En pacientes con enfermedad coronaria isquémica dicho glucósido ha demostrado incrementar la función ventricular sistólica y la velocidad de relajación isovolumétrica. En cambio, no produjo modificaciones sobre las variables de la función ventricular diastólica (Brandt D. et al., 1986; Schulz V. et al., 2001).

Su acción es más rápida que la del digital, resultando útil en insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA grados I y II), extrasístoles y taquicardia, especialmente cuando están acompañadas de ansiedad y nerviosismo (Gruenwald J., 1998). No obstante, al ser muy escasos los productos farmacéuticos estandarizados con botón de oro (por ahora sólo hay en Alemania integrando fórmulas con digital), se recomienda en los casos antedichos utilizar comprimidos o cápsulas de digital.

Otros

Extractos de botón de oro ejerce un suave efecto diurético (debido a la presencia de flavonoides y sales minerales) que refuerza la actividad cardiotónica. Tanto la *cimarina* como la *ouabaina* evidenciaron promover un incremento de la actividad $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$ en riñón de cobayos (Giunta C. et al., 1985). El *adonivernósido* estaría involucrado en la actividad anticonvulsivante y depresora del SNC atribuida a esta especie (Maksiutova S. & Lazareva D., 1978). Los flavonoides *orientina* e *isoorientina* demostraron *in vitro* propiedades antioxidantes (Budzianowski J. et al., 1991). Por otra parte, ensayos en gatos anestesiados determinaron un efecto venoconstrictor de un producto (Miroton®) elaborado a partir de los glucósidos cardiotónicos de *Adonis vernalis*, *Convalaria majalis*, *Scilla maritima* y *Nerium oleander* administrado en forma intravenosa. Entre los glucósidos cardiotónicos componentes de la fórmula, los correspondientes a *Adonis vernalis* demostraron la mayor actividad (Gubergrits A., 1968; Lehmann H., 1984; Blumenthal M., 1998).

FARMACOCINÉTICA

Estudios realizados en 33 humanos sanos determinaron que la *cimarina* administrada por vía oral presenta una absorción cercana al 21%, mientras que en forma i.v. es del 46%. La vida media fue estimada en 13 horas (i.v.) y 23 horas (oral). Su actividad puede perdurar hasta casi 3 días, siendo eliminada principalmente por vía renal en forma de metabolitos conjugados. Las cantidades de *cimarina* detectadas en orina fueron entre 0,5-0.1 mg/100ml (Skorzova Z. & Shniakina G., 1989; Loew D., 1997).

Datos Farmacocinéticos	Digitalis sp	Digitalis lanata	Adonis vernalis	Convallaria majalis	Nerium oleander	Urginea maritima
Glucósido principal	Digitoxina	Digoxina	Cimarina	Convallatoxina	Oleandrina	Proscillaridina A
Absorción (%)	95-100	60-80	21-46	10	65-86	20-30
Vida media (horas)	200 aprox.	40 aprox.	13-23	----	----	23-49
Tiempo de acción	10-21 días	4-8 días	2,8 días	---	2,65 días	2-3 días
Unión a proteínas	90-97%	20%	----	16%	50%	85%
Excreción	Riñón, bilis	Riñón (>)	Riñón (>)	Riñón (>)	Riñón(>)	Riñón (>)

Parámetros farmacocinéticos entre los diferentes glucósidos cardiotónicos (Modificado de Strobach H. et al., 1986; Loew D., 1997 y Schulz V. et al., 2001)

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El uso interno puede generar vómitos o diarrea con mayor frecuencia que el digital, aunque su toxicidad cardíaca resulta menor. La aparición de arritmias es frecuente en pacientes sanos que ingieren infusiones muy concentradas. En altas dosis o junto con diuréticos tiazídicos, puede invertirse el efecto cardiotónico (Arteche García A. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Gastritis, úlcera gastroduodenal, lactancia y embarazo (en este último caso se administra únicamente bajo plena justificación facultativa).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El empleo simultáneo de adonis junto con digital y otros cardiotónicos potencia la actividad de estos últimos. En conejillos de Indias se ha observado una potenciación de acción del botón de oro cuando previamente fue suministrado espino albar (*Crataegus oxyacantha*). (Semm K., 1952). No debe administrarse junto con heterósidos antraquinónicos por peligro de expoliación de potasio (Brinker F., 1998). Su actividad se incrementa también cuando se suministra calcio y glucocorticoides (Blumenthal M., 1998).

STATUS LEGAL

En algunos países su comercialización está sujeta a restricciones legales. Aprobada por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (Blumenthal M., 1998). Figura en varias farmacopeas como la Alemana, ex-URSS (Xª Ed.), ESCOP, etc. En Argentina se encuentra dentro del anexo II

de plantas no aprobadas para su registro como suplemento dietario (ANMAT, 2001). La Farmacopea Alemana describe la droga conteniendo aproximadamente un 0,25% de glucósidos cardiotónicos compuestos por una mezcla de casi 20 componentes (Schulz V. et al., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Las infusiones con las partes aéreas secas se suelen recomendar en casos de trastornos cardíacos, edemas, epilepsia, ansiedad y parasitosis. En medicina popular rusa se emplea para tratar deshidrataciones, calambres, fiebre y alteraciones menstruales. Debe recordarse que es una planta de uso facultativo únicamente.

FORMAS GALÉNICAS

Vale la pena recordar que los glucósidos cardiotónicos son muy inestables en forma de tisanas, presentando además alteraciones en su absorción intestinal, por lo que se recomiendan formas farmacéuticas más estables.

Extractos Estandarizados: De acuerdo con la Farmacopea Alemana (DAB 9) la dosis es de 0,6 g/día. La máxima dosis diaria permitida es de 3 g, no excediendo dosis simples de 1 g.

Extracto seco: Relación 6:1. Se administran 0,15 g/dosis. Dosis máxima 0,45 g/día repartido en varias tomas.

Infusión: Al 1%. Se infunde durante 5 minutos, administrándose 3-4 tazas diarias.

Extracto Fluido: Se administran 1-2 g/día (1g = 42 gotas). Máximo admitido 3 g/día.

BIBLIOGRAFÍA

- ANMAT: Disposición 1637 - Suplementos Dietarios. Anexo II. Boletín Oficial n° 29.621. Abril 3 (2001).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. España. 3ª Ed. (1998).
- Berdonces J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Tikal Edic. España. (1998).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (1998).
- Brandt D.; Fluch N.; Tschuch G.; Sterz P. and Klein W.: Pharmacologic modification of diastolic ventricular function in patients with coronary heart disease. *Wien Med. Wochenschr.* 136 (21-22): 545-9 (1986).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Oregon, USA (1998).
- Budzianowski J.; Pakulski G. and Robak J.: Studies on antioxidative activity of some C-glucosylflavones. *Pol. J. Pharm.* 43 (5): 395-401 (1991).
- Evdokimov P. and Khaltmatov K.: Shelf life of *Adonis vernalis* preparations under the conditions in the Central Asian republics. *Farmutsia.* 28 (4): 53-5 (1979).
- Giunta C.; De Bortoli M.; Sanchini M.; Stachini A.: Activatory effect of two cardioglycosides on Cavia cobaya kidney Na⁺/K⁺-ATPase activity. *Gen Pharmacol.* 16 (3): 183-8 (1985).
- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medicals Economic Company. First Edit. Montvale, USA. (1998).
- Gubergits A. and Leshchinskii L.: On the combined use of *Adonis vernalis* with cardiac glycosides and strophanthin derivatives in treating patients with circulatory insufficiency. *Sov. Med.* 31 (1): 23-7 (1968).
- Lehmann H.: Effect of plant glycosides on resistance and capacitance vessels. *Arzneimittel Forschung.* 34 (4): 423-9 (1984).
- Loew D.: Phytotherapy in heart failure. *Phytomedicine.* 4: 267-71 (1997).
- Maksutova S. and Lazareva D.: Pharmacological properties of *Adonis sibir* and *Adonis vernalis* growing in Bashkiria. *Farmakol. Toksikol.* 41 (2): 223-6 (1978).
- Nerlo H. and Wielunska Z.: Galenicals from *Adonis vernalis*. I. Preparing and stability of the preparations. *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska.* 20: 187-95 (1965).
- Nerlo H. and Wielunska Z.: Developing systems for thin-layer chromatography of tinctures from *Digitalis lanata*, *Convallaria majalis* and *Adonis vernalis*. *Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska.* 24: 61-8 (1969).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOE. Valencia. 1ª Ed. (1995).
- Polakova A. and Cekan Z.: Isolation and structure of cardenolides from *Adonis vernalis*. *Cesk Farm.* 14 (6): 307-14 (1965).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer-Verlag. Germany. (2001).
- Semm K.: The action of *Crataegus* alone and in combination with *Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata*, *Adonis vernalis* and *Convallaria majalis* upon the heart of the guinea pig. *Arzneimittel Forschung.* 2: 562-7 (1952).
- Sinaridi A. and Guzzo L.: Validity of cardioactive glycosides. *Minerva Anestesiol.* 58 (10): 639-45 (1992).
- Skorzoza Z. and Shniakina G.: Determination of zimarín in urine. *Sud. Med. Ekspert.* 32 (2): 35-6 (1989).
- Sorokina A.: Spring adonis (*Adonis vernalis* L.). *Med. Sestra.* 48 (9): 43-5 (1989).
- Strobach H.; Wirth K. and Rojsathaporn K.: Absorption, metabolism and elimination of strophanthus glycosides in man. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 334 (4): 496-500 (1986).
- Stuart M.: Enciclopedia de Hierbas y Herboristería. Edit. Omega S. A. (1981).
- Wichtl M. and Junior P.: Strophanthidin digitaloside and strophanthidin-6-deoxyglucoside, two new cardenolide glycosides from *Adonis vernalis* L. *Arch. Pharm. (Weinheim).* 310 (11): 905-10 (1977).

BUCHÚ



NOMBRE CIENTÍFICO

Agathosma betulina (P. J. Bergius) Pillans (Rutaceae).

Sinonimia: *Barosma betulina* Bartl. & Wendl. f.; *Hartogia betulina* P. J. Bergius.

NOMBRES POPULARES

Español: buchú, buchú corto, bucú.

Portugués: buchú

Inglés: buchu

Otros: bucco, diosma (Ital), buccoblätter (Alemania), buchu (Francia).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto poco resistente, perteneciente a la familia de las Rutáceas, caracterizado por presentar una altura entre 1 y 1,5 metros; hojas ovadas verde brillantes, de 1-2 cm de largo por 5 mm-1 cm de ancho y glándulas aceitosas ubicadas en los bordes dentados que emiten un aroma intenso. Las flores, blanquecinas, están provistas de cinco pétalos y anteras violetas, haciendo su aparición durante la primavera. El fruto es capsular y mide unos 7 mm de largo. El nombre de buchú se hace extensivo a varias especies del género *Agathosma*, como ser *Agathosma crenulata* (*Diosma crenulata*) y *Barosma serratifolia*, oriundas del sudeste de la provincia del Cabo, con las cuales tiene diferencias.

Anatómica, momorfológica y química son diferentes (presentan menor concentración de diosfenol por ejemplo), al punto que estas últimas se consideran adulterantes de *Barosma betulina*.

HÁBITAT

Este arbusto es originario de África del Sur (región del Cabo). Crece sobre suelos secos y laderas de montañas donde se suele cultivar, empleándose preferentemente como ornamental en las zonas cálidas del planeta o como planta de patio en las regiones templadas.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas, importándose de Sudáfrica. Se recoge durante la época de floración.

HISTORIA

Las hojas de buchú fueron empleadas por los nativos del norte de África como antiséptico urinario y por vía externa, como repelente de insectos. La palabra *buchu* significa «talco», y hace mención al polvo con el cual los nativos lograban preparar dicho repelente. Los hotentotes fueron los primeros que enseñaron el empleo medicinal de este arbusto a los colonizadores que ocuparon el Cabo de Buena

Esperanza. En 1821 fue introducido en Europa pasando a ser una de las pocas especies africanas incorporadas en farmacopeas, indicándose como antirreumático, antigotoso, antiprostático y en patologías de vejiga.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides: diosmetina, quercetina, diosmina, rutina, quercetín-3,7-diglucósido, 3-metiléster kaempferol, 3-4' dimetiléster kaempferol, 3-metil-quercetina y 3,3-dimetiléster quercetina.

Aceite esencial (1- 3,5%): Se han descrito más de cien componentes entre los que destacan: diosfenol o alcanfor de buchú (12-30%), mentona (9%), limoneno, isomentona, piperitonóxido, terpinen-4-ol, pulegona y p-mentan-3-ona-8-tiol un derivado azufrado responsable del fuerte olor de la esencia. El diosfenol probablemente se forma a partir del epóxido de piperitona presente en la planta.

Otros: mucílago, resina, cumarinas, oxalato cálcico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad del buchú está referida a su empleo en inflamaciones leves de vías urinarias y como diurético. Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios clínicos.

Sistema Urinario - Actividad Antimicrobiana

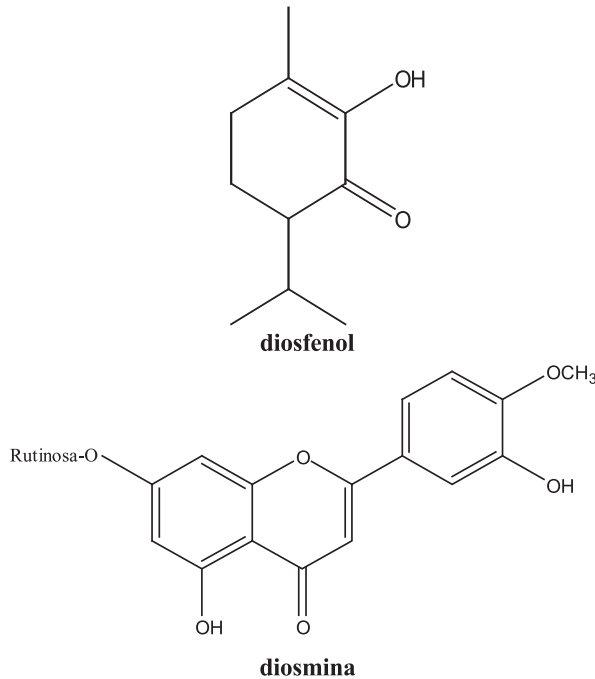
El *diosfenol* ha exhibido en estudios preliminares una actividad antiséptica urinaria como la evidenciada por las hojas de gayuba (*Arctostaphylos uva ursi*), comportándose de manera similar a un fenol. Se excreta conjugado en mayor medida con el ácido glucurónico (Wollenweber E. & Graven E., 1992; Cañigüeral S. et al., 1998). La acción irritante del aceite esencial (destacando el *terpinen-4-ol*) sobre la mucosa urinaria sumado a la acción de los flavonoides produce el efecto diurético atribuido a esta especie (Loew D. et al., 1991; Newall C. et al., 1996; Kuklinski C., 2000). En tanto, no pudo constatar una actividad antimicrobiana *in vitro* del aceite esencial sobre *Enterococcus hirae* ni sobre *Pseudomonas aeruginosa*, siendo apenas discreta su acción inhibitoria frente a *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Staphylococcus aureus* (Lis Blachin M. et al., 2001).

Otros

El flavonoide *diosmina* ha exhibido actividad antiinflamatoria en modelos animales de edema plantar inducido por carragenina, en una dosis de 600 mg/k. Junto a la rutina ejercen una acción protectora capilar (Farnsworth N. & Cordell G., 1976; Artech García A. et al., 1998). Actualmente se está investigando una sustancia presente en las hojas que bloquea la luz ultravioleta y que permitiría su uso en preparados fotoprotectores (Bown D., 1996). Finalmente, el aceite esencial de buchú en altas dosis ha exhibido en ileon aislado de cobayos, actividad espasmogénica inicial, seguida de actividad espasmolítica. Esta última acción fue evidenciada a nivel post-sináptico, no envolviendo efectos simil-atropínicos ni involucrando adrenoreceptores ni activación sobre la guanilil-ciclasa. En presencia de rolipram (un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa) la acción espasmolítica del aceite esencial de buchú fue incrementada (Lis Blachin M. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El aceite volátil contiene *pulegona*, de reconocida toxicidad. También el mismo aceite se ha comportado como irritativo sobre las mucosas de vías urinarias y del tubo digestivo. De las dos especies de buchu más empleadas, *Barosma crenulata* contiene mayores concentraciones de *pulegona* respecto de *B. betulina* (Leung A. et al., 1996).



CONTRAINDICACIONES

Si bien las hojas de buchu presentan actividad antiséptica urinaria, la acción irritante de su aceite esencial contraindicaría este empleo, a menos que se administren bajas dosis o durante muy cortos períodos de tiempo (McGuffin M. et al., 1997; Artech García A. et al., 1998; Capasso R. et al., 2000). En vista del efecto irritativo del aceite esencial y de su contenido en *pulegona*, conviene evitar su empleo en el embarazo y la lactancia (McGuffin M. et al., 1997).

ADULTERACIONES

Se suele adulterar con hojas pertenecientes a otras especies de *Barosma*, donde la concentración de *diosfenol* es escasa e incluso ausente. En el comercio suelen aparecer hojas de *Barosma crenulata*, *Barosma ericifolia* y *Barosma serratifolia* e in-

cluso de otros géneros como *Adenandra fragrans*.

STATUS LEGAL

El buchu se encuentra registrado como suplemento alimentario por el *Council of Europe* (categoría N3) y por la FDA norteamericana, con una concentración permitida del aceite esencial hasta el 0,002% ó 15,4 ppm. También fue incorporado en la Farmacopea Nacional Argentina (2ª edición) y en las Farmacopeas de Egipto, Francia y Gran Bretaña (Leung A., 1980; Council of Europe, 1981). La Farmacopea Francesa exige un mínimo de 13 ml/k de aceite esencial. De acuerdo con la Comisión «E» de Monografías de Alemania, las hojas de buchu no están aún dentro del listado de drogas aprobadas, recomendándose únicamente como aromatizante (Blumenthal M. et al., 1998). Finalmente, el Ministerio de Salud de Chile aprueba el empleo medicinal humano de las hojas (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Las infusiones con las hojas de buchu son empleadas popularmente en casos de infecciones de vías urinarias (cistitis, prostatitis), trastornos digestivos (antiflatulento), respiratorios y reumáticos. En el tratamiento de las infecciones urinarias se suele asociar al malvavisco, gayuba, rabo de gato o zaragatona. En el caso de prostatitis o litiasis urogenital se asocia al abedul, grama o fresno.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1-2%. Se infunde durante 15 minutos y se toman 2-3 tazas diarias.

Uso externo: se elabora un polvo repelente de insectos y por otra parte, una loción en vinagre que se aplica sobre torceduras y golpes. Los indígenas también elaboran un aceite a partir de las hojas como perfume corporal.

Extracto fluido: Relación 1:1, se administran 25-50 gotas, 1-3 veces al día.

Jarabe: Se prepara con el extracto fluido al 10%. Se administran 1-3 cucharadas soperas al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).
 - Amorin J.: *Guía Taxonómica de Plantas Medicinales con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. (1980).
 - Artech García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
 - Blumenthal M. (Ed) et al.: *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council*. (1998).
 - Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori S. A. 1996.
 - Cañiguel S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMPF. Barcelona. (1998).
 - Capasso R.; Izzo A.; Pinto L.; Bifulco T.; Vitobello C. and Mascolo N.: *Phytotherapy and quality of herbal medicines*. *Fitoterapia*. 71 (S/58-65) (2000).
 - Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Edic. Strasbourg. (1981).
 - García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. CYTED. Cáceres A. (Ed.). Colombia. (2000).
 - Hegnauer R.: *Chemotaxonomie der Pflanzen*. Vol. 6, Birkhauser Verlag. Basel and Stuttgart. (1973).
 - Hoegler N.: *Plight of Buchu Underscores the Need for International Herb Development*. Herb Research Foundation. *HerbalGram* 50: 16 (2000).
 - Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. (2000).
 - Leung A. and Tyler V.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. New York. (1996).
 - Lis Balchin M.; Hart S. and Simpson E.: *Buchu (Agathosma betulina and A. crenulata, Rutaceae) essential oils: their pharmacological action on guinea-pig ileum and antimicrobial activity on microorganisms*. *J. Pharm. Pharmacol.* 53 (4): 579-82 (2001).
 - Loew D.; Heimsoth V.; Kuntz E. et al.: *Fitofármacos: Farmacología y Clínica de los Diuréticos Vegetales*. En: *Diuréticos. Química, Farmacología y Terapéutica Incluida Fitoterápica*. Barcelona, Salvat. Pp.232-59 (1991).
 - McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press, U.S.A. (1997).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOP S. A. (1995).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
 - Wollenweber E. and Graven E.: *Flavonoid aglycones of oval leaf buchu, Barosma crenulata L.* *Fitoterapia*. 63 (1): 86 (1992).

C CAJÚ



NOMBRE CIENTÍFICO

Anacardium occidentale L. Sinonimia: *Acajuba occidentalis* (L.) Gaertn.

NOMBRES POPULARES

Español: anacardo, acajú, caju (Bolivia, Perú), marañón (Costa Rica, Colombia, Panamá), marañao (Ecuador).

Portugués: cajueiro, acajuiba, cacaju, salsaparrilha-de-pobres, acauba, acaju-açu.

Inglés: cashew-nut (Ingl).

Otros: noix d'acajou (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol siempreverde perteneciente a la familia de las Anacardiáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 5-15 metros; tronco grueso y tortuoso; hojas alternas, anchas y ovaladas de 10-20 cm de largo por 3-10 cm de ancho, nervaduras prominentes en ambas caras, provistas de panículas olorosas, alargadas (alrededor de 7-17 cm) con pubescencia gris. Las flores, numerosas y fragantes, tienen 1 cm de diámetro y son color rosado-amarillentas. El pseudofruto comestible, denominado comúnmente manzana de anacardo, es una drupa amarillenta de 2-3 cm de diámetro, de sabor ácido y astringente. Adosada a él y de manera colgante está la semilla o castaña (verdadero fruto), de 1,5 cm de largo y forma arriñonada, protegida por dos cubiertas. Entre ellas (mesocarpo) habita un líquido aceitoso y resinoso que es cáustico.

HÁBITAT

La familia Anacardiáceas contiene cerca de 60 géneros y aproximadamente 600 especies distribuidas en las regiones tropicales de ambos hemisferios. El anacardo es originario de las zonas tropicales del continente americano, siendo naturalizado y cultivado en países tropicales de otros continentes. Crece entre los 300 y 1000 metros de altitud prevaleciendo en las planicies centrales del Brasil, aunque las formas silvestres ya no son tan frecuentes.

PARTE UTILIZADA

Corteza, semillas (nueces) y en menor medida pedúnculos carnosos, hojas y aceite. La corteza seca posee olor levemente aromático y sabor muy astringente.

HISTORIA

Esta especie natural de las zonas tropicales del continente americano, en especial del nordeste del Brasil, goza de buena reputación como planta medicinal en los sistemas tradicionales de salud de Centro y Sudamérica, como así también de África. A fines del siglo XV y luego de la llegada de los conquistadores, se logró domesticar el anacardo en el continente americano. En 1578 fue llevado a la India y este de África, siendo rápidamente naturalizado en esas tierras donde existen numerosos cultivos, especialmente en Madagascar y Angola.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Generalmente la familia Anacardiáceas caracteriza por la presencia de terpenos, politerpenos, taninos, fenoles y ácidos fenólicos, como por ejemplo el anacardiol y el ácido anacárdico (cardanol) ubicados en la cáscara del fruto. Este último es una mezcla de 6-C15 derivados del ácido alquil-salicílico, cuyas cadenas laterales varían en cierto grado de insaturación. La corteza del tronco contiene gran cantidad de taninos y polifenoles solubles en agua y en alcohol. El 1,4% del peso total de la corteza fresca se corresponden con taninos; de ellos el 14% son hidrosolubles y el 86% no hidrosolubles.

Hojas: Flavonoides (principalmente glicósidos de quercetina y kaempferol) y ácido p-HO-benzoico.

Corteza: Una goma o bálsamo que contiene ácido anacárdico (cardanol), anacardol, cardol.

Otros: En diferentes partes del árbol se han mencionado los siguientes compuestos: acetofenona, agathisflavona, alfa-amirina, apigenina, alcohol araquidílico, campesterol, (-)-epicatequina, cicloartenol, n-eicosano, ácido gentístico, leucocianidina, limoneno, naringenina, ácido pro-catéquico, derivados de resorcinol, robustaflavona, beta-sitosterol, alfa-selineno, vitamina C, occidentósido, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Muchas de las actividades farmacológicas de esta especie radican en la presencia del *ácido anacárdico*, una sustancia irritante presente en altas concentraciones en la cáscara de la nuez. La corteza y en menor medida las hojas, tienen vasto empleo como agentes antidiarreicos e hipoglucemiantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

La sal sódica del *ácido anacárdico* (*anacardato de sodio*) es activo contra formas vegetativas de bacilos anaeróbicos como el *Proteus vulgaris*; y también frente a *Staphylococcus aureus* (Ogunlana E. & Ramstad E., 1975). A su vez demostró efectos inhibitorios sobre cultivos de *Helicobacter pylori* (Kubo J. et al., 1999). Extractos crudos de la corteza como del aceite esencial de las hojas presentaron actividad antimicrobiana *in vitro* frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, en especial sobre *Salmonella sp.*; *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (Laurens A. et al., 1982; Garg S. & Kasera H., 1984; Kudi A. et al., 1999). En cambio el extracto etanólico de la planta seca ha mostrado una muy discreta actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (Verpoorte R. & Dihal P., 1987). Otro estudio *in vitro* evidenció la efectividad del extracto metanólico de la corteza (20 mg/ml) frente a *Bacillus subtilis*, *Clos-*

tridium sporogenes, *Corynebacterium pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* (resistente a estreptomycin), *Micrococcus luteus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus* (Akinpelu D., 2001).

El ácido anacárdico demostró *in vitro* actividad molusquicida frente a *Biomphalaria glabrata* a través del extracto hexánico (Laurens A. et al., 1987; Mendes N. et al., 1990; De Souza C. et al., 1992) Tanto el ácido anacárdico decarboxilado como el ácido salicílico no matan a la *Biomphalaria glabrata* en concentraciones menores a 5 ppm, lo cual indica que el grupo carboxilo y la cadena lateral insaturada son necesarios para la actividad molusquicida (Sullivan J. et al., 1982). A su vez, el ácido anacárdico demostró propiedades larvicidas sobre *Aedes fluviatilis* (Consoli R. et al., 1988). El ácido anacárdico *in vitro* bloquea la acción tóxica de venenos ofídicos de *Crotalus sp.* y *Bothrops atrox*, como también de las toxinas tetánica y diftérica (Gupta M., 1995). Dos estudios clínicos evidenciaron los beneficios de extractos de la corteza de cajú en lesiones ulcerosas dérmicas por leishmania (França F. et al., 1993; França F. et al., 1996). En referencia a ello, el extracto hidroalcohólico de la corteza demostró inhibición *in vitro* frente a promastigotes de *Leishmania brasiliensis*, aunque no se pudo demostrar lo mismo *in vivo* (de Carvalho P. et al., 2001).

Actividad Hipoglucemiante

La decocción de la corteza interna del cajú demostró efectos hipoglucemiantes en ratas adrenalectomizadas y en perros (dosis de 25 mg/k), mientras que en humanos el extracto administrado por vía oral exhibió acción hipoglucemiante a los 15-20 minutos de ingerido, observándose el efecto máximo a los 60-90 minutos (Handa S. et al., 1989; Zakaria M. & Mohd M., 1994). A su vez, el extracto acuoso de la corteza de *Anacardium occidentale* (175 mg/k vía oral) ha demostrado en ratas poseer un efecto protector sobre cuadros de diabetes inducida por estreptozotocina (Kamtchoung P. et al., 1998). Sin embargo, estudios previos realizados tanto con el extracto acuoso como con el etanólico no habían arrojado actividad hipoglucemiante significativa en ratas normo e hiperglucémicas alloxanizadas (Swanston Flatt S. et al., 1989; Vargas G., 1991).

Un estudio reciente evidenció el efecto hipoglucemiante (dosis-dependiente) de los extractos acuoso y metanólico de la corteza de cajú, en dosis entre 100-800 mg/k (vía oral) en ratas normales y diabéticas (estreptozotocina). El efecto hipoglucemiante ($p < 0.05-0.001$) fue levemente más marcado en el extracto metanólico respecto al acuoso, y los resultados fueron algo menores respecto a lo demostrado por 0,2 mg/k/oral de glibenclamida y frente a 5 mcU/k/s.c. de insulina ($p < 0.01-0,001$). En la actividad hipoglucemiante de los extractos tendrían injerencia los compuestos terpenoides o cumarínicos, y se especula que estaría determinada por estimulación de las células beta-pancreáticas (Ojewole J., 2003).

Otros

Extractos de las hojas y de la corteza han demostrado efectos hipotensores en ratas (Giono P. et al., 1971). En ese sentido el extracto metanol/diclorometano de la corteza y hojas evidenciaron *in vitro* una actividad inhibitoria superior al 50% sobre el receptor [3H]-AT2 de la angiotensina II (Caballero George C. et al., 2001). Por su parte el aceite esencial extraído de las hojas de cajú ha evidenciado efectos depresores sobre S.N.C en ratones, potenciando la hipnosis inducida por barbitúricos y disminuyendo la respuesta a los reflejos al dolor (Garg S. & Kasera H., 1984). El ácido anacárdico: evidenció *in vitro* actividad inhibitoria de la enzima tirosinasa (Kubo J. et al., 1994) y actividad citotóxica en

cultivos de algunas líneas de células tumorales (Jurberg P. et al., 1995)

Los taninos del cajú han demostrado poseer no solo su consabida actividad astringente útil en diarreas, sino también actividad antiinflamatoria (Handa S. et al., 1992). En ese sentido la (-)-epicatequina ha evidenciado actuar por disminución de la migración leucocitaria hacia el área lesional y por una probable inhibición de la prostaglandin-sintetasa, con un poder similar a la fenilbutazona e indometacina en la reducción del edema plantar de rata bajo inducción con carragenina, con una ED50 = 11.2 mg/k vía intraperitoneal (respuesta dosis-dependiente), como así también en el granuloma en forma de bolas de algodón (dosis diaria de 6,25-50 mg/k durante 7 días vía i.p.) y en poliartritis experimental en dosis de 500 mg/k vía oral (Swarnalakhmi T. et al., 1981; Mota M. et al., 1985).

El elevado contenido en proteínas, vitaminas y minerales de la nuez de cajú (comestible luego de ser sometida a torrefacción) la convierte en un importante recurso nutricional. Por ejemplo contiene cinco veces mayor contenido de vitamina C que las naranjas, con un tenor de 300 mg/100 g, requiriéndose un fruto (30 g) para cubrir las necesidades diarias de dicha vitamina (Abreu Matos F., 2000).

La suma de principios de tipo antioxidante (compuestos fenólicos, vitamina C y carotenoides) más los mucílagos de su fruto hacen que se emplee en cosmética como coadyuvante de tratamientos *anti-age* y reforzantes capilares. La actividad antioxidante fue detectada también en el jugo concentrado que se expende en los comercios (Melo Cavalcante A. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El aceite del fruto fresco (rico en *cardol*, *pentadecilresorcinoles* y *pentadecifenoles*) es vesicante para la piel. Se encuentra entre las cubiertas o pericarpio del fruto verdadero y ha demostrado ser un potencial promotor de papilomas de piel sobre el inductor DMBA en ratas murinas (Banerjee S. & Rao A., 1992). A su vez, tanto el jugo fresco como el jugo concentrado del fruto de cajú demostraron mutagenicidad en los tests de Ames utilizando las cepas de *Salmonella typhimurium* TA-97, TA-98 y TA-100. En cambio, ambos jugos y el extracto éter-petrólico (en concentraciones de hasta 0.003 %) no resultaron mutagénicos en el test de *Salmonella* TA-102. De igual modo, ambos jugos demostraron efectos antimutagénicos cuando las cepas de *Salmonella* TA-97, 98 y 100 fueron inoculadas con peróxidos de hidrógeno, lo cual se debería a la presencia de compuestos antioxidantes en dichos jugos (Melo Cavalcante A. et al., 2003).

El extracto éter-petrólico tampoco promovió la carcinogénesis en piel de ratas hembras albinas en concentraciones del 10% en 0,2 ml de acetona. Similares resultados fueron observados en modelos de cocarcinogénesis de piel de ratas en concentraciones del 2-5% en 0,2 ml de acetona (George J. & Kuttan R., 1997). Altas concentraciones del extracto hexánico (> 10 ppm) demostraron ser ictiotóxicas para peces de la especie *Lebistes reticulatus*. Los taninos obtenidos a partir de la corteza del tronco presentaron una DL50 de 118.8 mg/k vía intraperitoneal, y una DL10 de 4 g/k por vía oral en el ratón (Mota M. et al., 1985).

Se ha señalado que tanto el polen de las flores como algunas partículas de naturaleza proteica del fruto del cajú, pueden ocasionar cuadros alérgicos de tipo asmático en personas sensibles (Fernandes L. & Mesquita A., 1995; Menezes E. et al., 2002; Teuber S. et al., 2002; Nguyen A. & Gern J., 2003).

CONTRAINDICACIONES

No se conocen hasta el momento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El aceite esencial extraído de las hojas de cajú ha demostrado en ratones potenciar el efecto hipnótico inducido por barbitúricos (Garg S. & Kaseera H., 1984). Extratos de las hojas pueden interferir en la acción hipoglucemiante de la insulina en pacientes con diabetes tipo I. (Brinker, F., 1998).

STATUS LEGAL

La corteza tiene reconocimiento de uso medicinal en Bolivia y Cuba (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La corteza en decocción como el jugo del fruto son remedios tradicionales por diferentes poblaciones del Amazonas para el tratamiento de diarreas. El jugo fresco del fruto o el aceite situado entre las dos cutículas se emplean localmente para eliminar verrugas en piel. El *cardol* es empleado popularmente en pequeñas cantidades y diluido como vermífugo (vía interna) y contra la lepra (vía externa). Los indígenas de la tribu Tikuna del noroeste del Amazonas consideran el jugo del fruto como efectivo para tratar la influenza, mientras que con las hojas y corteza hacen un brebaje para tratar diarreas.

La tribu Wayapi en Guyana emplean un té elaborado con la corteza para tratar diarreas y cólicos en niños. Otras tribus de Surinam emplean el aceite tóxico de la semilla como antiparasitario y para eliminar larvas de moscas debajo de la piel. Los garifunas de Guatemala emplean el cajú en diabetes y lavados vaginales. En Brasil emplean la decocción de la corteza en forma de duchas vaginales en casos de secreciones patológicas. También para diabetes y como astringente en casos de hemorragias post-extracciones dentarias. La infusión de las hojas como colutorio, antidiarreico y para gargarismos en tonsilitis, anginas y úlceras bucales.

Las tisanas de corteza y/o de hojas por vía externa e interna para tratar psoriasis, eczemas, escrófulas, impotencia, bronquitis, pelagra, leishmaniasis y enfermedades venéreas. Los frutos maduros se indican en casos de sífilis, como diurético, estimulante y afrodisíaco, en tanto los frutos verdes son empleados para tratar hemoptisis. La infusión de las hojas es usada en Perú en casos de diarreas, mientras que la decocción de la corteza como antiséptico vaginal (duchas). En Cuba emplean la resina para tratar resfriados. En Costa Rica el jugo de la fruta es empleado para detener hemorragias nasales. En Panamá se emplea como antihipertensivo, antidiarreico, diurético y como antidiabético. En afecciones de garganta ingieren el fruto en ayunas. En Colombia algunas personas ingieren las semillas sin tostar para tratar la impotencia, aunque sin la debida torrefacción esta práctica no es recomendable.

FORMAS GALÉNICAS

Macerado de la corteza: 100 g/litro de agua fría. Tomar 3-4 cálices al día.

Infusión: Dos cucharadas de hojas secas trituradas por litro de agua. Tomar 2 tazas diarias.

OTROS USOS

Con el jugo del fruto o de los pedúnculos se preparan diferentes bebidas, como la "cajuina" (jugo procesado), vinos y licores. La secreción lechosa (goma de cajú) emanada de las incisiones del árbol, al secarse suministra una tinta negra indeleble. De la nuez se obtiene un aceite lubricante que tiene la particularidad de no researse y se emplea para fabricar barnices aislantes y preservar redes y líneas de pesca. La cáscara de la nuez, por su contenido en fenoles, es empleado en la industria de plásticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abreu Matos F.: Plantas Medicinarias do Nordeste do Brasil. 2ª Ed. Imprensa Universitária. Brasil.(2000).
- Akinpelu D.: Antimicrobial activity of *Anacardium occidentale* bark. *Fitoterapia*. 72 (3): 286-7 (2001).
- Banerjee S. and Rao A.: Promoting action of cashew nut shell oil in DMBA-initiated skin tumour model system. *Cancer Lett.* 62 (2): 149-52 (1992).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Tikal Ed. España. (1998).
- Bicalho B., Rezende C.: Volatile compounds of cashew apple (*Anacardium occidentale* L.). *Z Naturforsch* 56 (1-2):35-9 (2001).
- Caballero-George C., Vanderheyden P., Solis P., Pieters L., Shahat A., Gupta M., Vauquelin G., Vlietinck A.: Biological screening of selected medicinal Panamanian plants by radioligand-binding techniques. *Phytomedicine* 8(1):59-70 (2001).
- Consoli R.; Mendes N.; Pereira J.; Santos B. de S. and Lamounier M.: Effect of several extracts derived from plants on the survival larvae of *Aedes fluviatilis* in the laboratory. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*; 83 (1): 87-93 (1988).
- De Souza C.; Mendes N.; Jannotti-Passos L. and Pereira J.: The use of the shell of the cashew nut, *Anacardium occidentale*, as an alternative molluscicide. *Rev. Inst. Med. Trop. San Pablo*. Sep-Oct. 34 (5): 459-66 (1992).
- Desmarchellier C. and Witting Schaus F.: *Sesenta Plantas Medicinales de la Amazonia Peruana*. Perú. (2000).
- De Carvalho P.; Ferreira E.: Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. *Fitoterapia*. 72 (6): 599-618 (2001).
- De Oliveira F.; Akisue G.; Akisue M.: *Farmacognosia*. Ed. Atheneu. Brasil (1998).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimaraes E. y Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia*. 65 (6): 529-40 (1994).
- Fernandes L. and Mesquita A.: *Anacardium occidentale* pollen allergy in patients with allergic bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 95 (2): 501-4 (1995).
- França F.; Cuba C.; Moreira E.; Miguel O.; Almeida M. et al.: An evaluation of the effect of a bark extract from the cashew (*A. occidentale*) on infection by Leishmania (*Viannia*) *braziliensis*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Jul-Sep. 26 (3): 151-5 (1993).
- França F.; Lago E. and Marsden P.: Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to Leishmania (*Viannia*) *braziliensis* in an endemic area of Bahia, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 29 (3): 229-32 (1996).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Garg S. and Kaseera H.: Antibacterial activity of the essential oil of *Anacardium occidentale*. *Indian Perfum.* 28 (2): 95-97 (1984).
- Garg S. and Kaseera H.: Neuropharmacological studies of the essential oil of *Anacardium occidentale*. *Fitoterapia* 55 (3): 131-6 (1984).
- George J. and Kuttan R.: Mutagenic, carcinogenic and cocarcinogenic activity of cash shell liquid. *Cancer Letters*. 112 (1): 11-16 (1997).
- Giono P. et al.: *Journées Médicales Dakar*. March. (1971).
- Gupta M. (Ed) et al.: *270 Plantas medicinales iberoamericanas*. CYTED. Convenio Andrés Bello, Colombia (1995).
- Handa S.; Chawla A.: Hypoglycaemic plants - A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 195-221 (1989).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia*. 63 (1): 3-31 (1992).
- Jurberg P.; Sarquis O.; Dos Santos J. and Ferreira R da C.: Effect of Niclosamide (Bayluscide WP 70), *Anacardium occidentale* hexane extract and *Euphorbia splendens* latex on behaviour of *Biomphalaria glabrata*, under laboratory conditions. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*; March-April. (1995).
- Kamtchouing P.; Sokeng S.; Moundipa P.; Watcho P.; Jatsa H. and Lontsi D.: Protective role of *Anacardium occidentale* extract against streptozotocin-induced diabetes in rats. *J. Ethnopharmacol.* 62 (2): 95-99 (1998).
- Kubo I.; Kinoshita H. and Yokokawa Y.: Tyrosinase inhibitors from *Anacardium occidentale* fruits. *J. Natural Prod.* 57 (4): 545-51 (1994).
- Kubo J., Lee J., Kubo I.: Anti-*Helicobacter pylori* agents from the cashew apple. *J. Agric Food Chem* 47(2):533-7 (1999).
- Kudi A.; Umoh J.; Eduvie L. and Gefu J.: Screening of some Nigerian medicinal plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol.* 67 (2): 225-8 (1999).
- Laurens A.; Mboup S.; Giono-Barber P.; Sylla O.; David-Prince M.: Study of antimicrobial activity of *Anacardium occidentale* L. *Ann. Pharm. Fr.* July (1982).
- Laurens A.; Belot J. and Delorme C.: Molluscicidal activity of *Anacardium oc-*
- cidente* L. *Ann. Pharm. Fr.* 45 (6): 471-3 (1987).
- Melo Cavalcante A.; Rubensam G.; Picada J.; Gomes da Silva E.; Fonseca Moreira J. and Henriquez J.: Mutagenicity, antioxidant potential and antimutagenic activity against hydrogen peroxide of cashew (*Anacardium occidentale*) apple juice and cajuina. *Environ. Mol. Mutagen.* 41 (5): 360-9 (2003).
- Mendes N.; de Oliveira A.; Guimaraes J.; Pereira J. and Katz N.: Molluscicide activity of a mixture of 6-n-alkyl salicylic acids (anacardic acid) and 2 of its complexes with copper (II) and lead (II). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Oct- Dec (1990).
- Menezes E., Tome E., Nunes R., Nunes A., Freire C., Torres J., Castro F., Croce J.: Extracts of *Anacardium occidentale* (cashew) pollen in patients with allergic bronchial asthma. *J. Investig Allergol Clin Immunol* 12(1):25-8 (2002).
- Mota M.; Thomas G. and Barbosa Filho J.: Anti-inflammatory actions of tannins isolated from the bark of *Anacardium occidentale* L. *J. Ethnopharmacol.* July (1985).
- Nguyen A. and Gern J.: Food allergy masquerading as foreign body obstruction. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 90 (2): 271-2 (2003).
- Ogunlana E. and Ramstad E.: *Planta Med.* 27: 354 (1975).
- Ojewole J.: Laboratory evaluation of the hypoglycemic effect of *Anacardium occidentale* Linn. stem-bark extracts in rats. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 25 (3): 199-204 (2003).
- Ong H. and Nordiana M.: Malay ethnobotany in Machang, Kelantan, Malaysia. *Fitoterapia* 70: 502-513 (1999).
- Paramashivappa R., Kumar P., Vithaya-

thil P., Rao A.: Novel method for isolation of major phenolic constituents from cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut shell liquid. *J. Agric Food Chem* 49(5):2548-51 (2001).
 - Swarnalakshmi T.; Gomathi K.; Sulochana N. et al.: Anti-inflammatory activity of (-)-epicatechin, a bioflavonoid isolated from *Anacardium occidentale*. *Indian J. Pharm. Sci.* 43: 205-8 (1981).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de las Hierbas y Herboristería*. Edic. Omega S. A. (1981).
 - Sullivan J.; Richards C.; Lloyds H. and

Krishna G.: Anacardic acid: molluscicide in cashew nut shell liquid. *Planta Med.* 44 (3): 175-7 (1982).
 - Swanston-Flatt S.; Day C.; Flatt P.; Gould B. and Bailey C.: Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetes Res.* 10 (2): 69-73 (1989).
 - Teuber S., Sathe S., Peterson W., Roux K.: Characterization of the soluble allergenic proteins of cashew nut (*Anacardium occidentale* L.). *J. Agric Food Chem* 50 (22):

6543-9 (2002).
 - Tyman J.: Long chain phenols. XIII. Quantitative analysis of the phenolic composition of natural cashew nut-shell liquid by the HPLC and spectrophotometry. *J. Chromatograph.* 166 (1): 159-172 (1978).
 - Tyman J.; Wilczynski D. and Kashani M.: Phenolic lipids. Part XI. Compositional studies on technical cashew nut-shell liquid (CNSL) by chromatography and mass spectroscopy. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 55 (9): 663-8 (1978).

- Vargas G.: Comprobación de la actividad hipoglucemiante de la corteza de *Anacardium occidentale*. Tesis. Depto. de Farmacia. Univ. Santa Fe de Bogotá. Colombia. Pp. 56 (1991).
 - Verpoorte R. and Dihal P.: Medicinal Plants of Surinam IV. Antimicrobial activity of some medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 21: 315-318 (1987).
 - Zakaria M. and Mohd M.: Traditional Malay Medicinal Plants. Penerbit Fajar Bakti Sdn. K. Lumpur (1994).

CALAGUALA



NOMBRE CIENTÍFICO

Phlebodium aureum (L.) John Smith (*Polypodium leucotomos* Poir) (*P. decumanum* Willd.).

NOMBRE POPULAR

Español: calahuala, calaguala, polipodio.

Portugués: avenca dourada.

Inglés: fern

Francés: calaguala.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un helecho perenne epífita (rara vez terrestre), perteneciente a la familia de las Polipodiáceas, caracterizado por presentar un rizoma rastrero cilíndrico y densamente escamoso, de 8-15 mm. de grosor, cubierto de una pilosidad

marrón-amarillenta; hojas ovado-oblongas, verde brillantes (la mayoría de las veces), amarillentas o azul-verdosas, de 30-120 cm de largo por 18-50 cm de ancho, divididas en varios segmentos lanciformes, oblongos de 10-30 cm de largo por 2-5 cm de ancho. Al pertenecer al grupo de plantas primitivas, no posee floración.

Nota: Con el nombre de calahuala se conocen varias especies de *Polypodium*, tal es el caso de *Polypodium aureum* L. (*Phlebodium aureum* L.) o *Polypodium decumanum* Willd., entre las cuales existen mínimas diferencias desde el punto de vista botánico. Por su importancia económica y medicinal se tomará como representativa de este grupo a *Polypodium leucotomos* Poir.

HÁBITAT

La calahuala es oriunda de Centroamérica, extendiéndose desde México hasta Sudamérica (Bolivia y Brasil). Crece silvestre en sitios sombreados y húmedos, sobre troncos de palmeras, árboles de encino, en el suelo o sobre rocas cubiertas de musgo, en una altitud comprendida entre los 1.200-2.200 metros s.n.m. En la actualidad existen extensas plantaciones de calaguala en la región centro-norte de Honduras (Lago de Yojoa) y otras en Guatemala.

HISTORIA

Estos helechos tienen una larga tradición de uso, especialmente en Honduras y Guatemala donde se cultivan. El nombre *calaguala* es una voz quechua que significa «adorno juvenil» en alusión a un probable uso ornamental por parte de los jóvenes indígenas cuando iban a bailar o danzar ceremonialmente. Una de las primeras descripciones correspondió a *Polypodium decumanum*, la cual fue descrita por Willd en 1810. En 1967 Horvath y col. lograron aislar del rizoma de *P. leucotomos* un heterósido al cual denominaron *calagualina* (posteriormente se le dio el nombre de anposos).

PARTE UTILIZADA

Rizoma (principalmente) y hojas (secundariamente). El rizoma tiene un sabor muy dulce (por la presencia de osladina), ligeramente agrio, y sin aroma.

COMPOSICIÓN QUÍMICA (DEL RIZOMA)

Esteroides: ecdisterona, ecdisonas (una de ellas conocida como polipodoaureína). La α -ecdisona es un esteroide aislado inicialmente en palomillas de gusanos de seda.

Saponinas: calagualina (heterósido compuesto por glucosa, fructosa y una aglicona triterpénica), polipodinas A y B

Otros: mucílago (desoxihexosa), oleorresina, nitrato de potasio, osladina y almidón.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

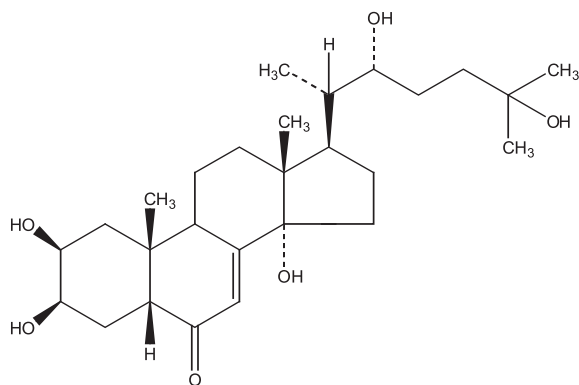
El conocimiento del comportamiento del sistema inmunológico en procesos tales como artritis reumatoidea, vitiligo, psoriasis, esclerosis múltiple o esclerodermia, ha puesto en foco el papel que juegan en el curso de dichos procesos los

linfocitos, linfoquinas y demás componentes inmunológicos. El rizoma de calaguala, por medio de una actividad incrementadora de los linfocitos T supresores, parece atenuar el curso de enfermedades inmunológicas de manera favorable. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo al área estudiada.

Actividad Inmunológica

La estomatitis aftosa recidivante es un proceso que afecta a tejidos mucosos en ocasión de una alteración o disminución de la inmunidad. En estos casos se ha observado en la fase preulcerosa un notable incremento en la población linfocitaria OKT-4 en una proporción 2/1 frente a las OKT-8. Cuando ocurre la fase ulcerativa la relación linfocitaria OKT-4/OKT-8 se invierte a 1/10. Durante el proceso de resolución, la relación vuelve a invertirse transformándose en 10/1. Al respecto, la *calagualina* demostró en ensayos *in vitro* incrementar el número de linfocitos OKT-8, sin alterar la producción de OKT-4 y OKT-3 (Lagos de Witte S., 1995).

En un estudio clínico realizado sobre 20 pacientes con estomatitis aftosa recidivante los extractos de calaguala demostraron detener el proceso en la etapa preulcerativa (Bagan J. et al., 1989). Por otra parte, el extracto acuoso del rizoma de calaguala evidenció prolongar la sobrevida de aloinjertos cutáneos en ratones, al retrasar en varios días los cambios histológicos a nivel epitelial y conectivo referidos al rechazo de injertos (Tuominen M. et al., 1991). En un estudio sobre fenotipos celulares en sangre periférica de individuos sanos, la administración de Anapsos® (extracto acuoso obtenido del rizoma de calaguala) ejerce un efecto estimulante en la proliferación y/o activación de linfocitos T y en las células NK (Natural Killers). Este resultado ayuda a comprender la probable actividad antitumoral y antiviral del producto tanto *in vitro* como *in vivo* (Sempere



α-ecdisona

J. et al., 1997-a)

En otro estudio, el producto Anapsos® demostró poseer *in vitro*, un efecto modulador en la producción y en la liberación de citoquinas sobre las células mononucleares de individuos sanos. Por un lado evidenció un efecto inhibitorio sobre monocitos (principales células secretoras de interleukina 1α) y por el otro demostró estimular a diversos clones de linfocitos T y probablemente IL-2, IL-10, para que produzcan y/o secreten sus respectivas citoquinas (Sempere J. et al., 1997-b). A nivel experimental se pudo observar que el producto exhibe una actividad antiangiogénica *in vivo* sobre ratas, a la vez que estimula la proliferación y activación de linfocitos natural killer junto a una inhibición en la producción de TFN-alfa e IL-6 (González S. et al., 2000).

Actividad Antitumoral

A partir del aislamiento del heterósido *calagualina* (conocido como *anapsos*) y su constatación *in vitro* y en humanos de su

actividad inhibitoria frente a una amplia gama de tumores, comenzó a despertar gran interés científico esta especie. En principio dicha sustancia demostró reducir la incorporación de nucleoproteínas y precursores en cultivos de tejidos tumorales por un mecanismo anabolizante opuesto a la acción de los citostáticos (Vargas J. et al., 1981). Ya en la década del '60 se habían publicado unos pocos casos de remisión de leucemias linfáticas a partir del empleo de tisanas con calahuala. (Horvarth A. et al., 1967). Fue así que el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos inició los primeros ensayos con el rizoma de calahuala en diferentes tipos de tumores, los cuales no arrojaron resultados positivos. Tampoco en los laboratorios Merck se lograron resultados satisfactorios (Morton J., 1981). No obstante la comprensión de mecanismos inmunitarios puestos de manifiesto en años posteriores (ver ítem anterior) por la acción de esta especie, pueden abrir la puerta a nuevas investigaciones en este campo.

Área Dermatológica

En varios estudios randomizados, a doble ciego versus placebo, el extracto del rizoma de calahuala (Anapsos®) administrado por vía oral en dosis que variaron entre 80-720 mg/día, evidenció a lo largo de seis meses de tratamiento mejorar el curso clínico-estético de pacientes con psoriasis respecto a tratamientos convencionales (Padilla H. et al., 1974; Del Pino Gamboa J. et al., 1982; Piñeiro Álvarez B., 1983). Cuando se administran extractos acuosos de *P. aureum* se observa un incremento del número de células CD8+ (linfocitos supresores/citotóxicos) en sangre periférica. Estos cambios, observados en pacientes psoriásicos, podría explicar la mejoría clínica evidenciada en esos casos (Vargas J. et al., 1983).

Ensayos clínicos realizados a partir de la administración de Anapsos® (extracto del rizoma de calahuala) en forma oral, a razón de 5 cápsulas diarias sobre 36 pacientes portadores de psoriasis, demostraron que el producto produce una regulación del cociente CD4/CD8, así como de las citoquinas alteradas (INF-α e IL-1β), en particular en la psoriasis vulgar, psoriasis palmo-plantar y psoriasis invertida, procesos en los cuales estos factores juegan un papel inflamatorio/proliferativo muy acentuado. A su vez, el producto normalizó la maduración de los queratinocitos hiperactivados (Castells Rodellas A., 1998). En otro orden de cosas, la administración tanto oral y tópica de un producto que contiene extractos del rizoma de calahuala demostró una inducción melanocítica en pacientes portadores de vitiligo (Padilla H. et al., 1994). Por otra parte, la administración oral y tópica de extractos del rizoma de calahuala demostró en 21 voluntarios con vitiligo tomadores de 8-MOP prevenir quemaduras agudas y fototoxicidad inducidas por ese psoraleno, a la vez que evidenció disminuir células de Langerhans en piel humana. Ello indica que la administración conjunta de calahuala con tratamiento PUVA (Psoralen + Ultra Violeta - A) logra efectos protectores frente a una probable fototoxicidad yatrogénica en este tipo de tratamientos (González S. et al., 1997).

Estudios *in vitro* sobre cultivos de queratinocitos y fibroblastos humanos demostraron que los extractos de calaguala (<0.1%) protegen la integridad de las membranas celulares frente a la exposición UVA y UVB, lo cual estaría determinado por inhibición de la peroxidación lipídica, incremento en la producción de elastina y descenso en la tasa de metaloproteasas (Philips N. et al., 2003; Alonso Lebrero J. et al., 2003).

Otros

La decocción del rizoma de calaguala demostró una ligera

actividad diurética en ratas. Por su parte, el extracto acuoso de las hojas resultó ser activo frente a bacterias fitopatógenas tales como *Xanthomonas campestris*. En tanto, frente a gérmenes patógenos humanos los resultados son contróvertidos (Cáceres A., 1996). La administración oral del extracto acuoso del rizoma de calahuala a ratas produjo hipoadividad cerebral de manera dosis-dependiente, al actuar probablemente sobre los niveles de IL-1 β hipotalámica (Anton Alvarez X. et al., 1992).

La administración de extractos crudos y fraccionados de las hojas de *Polypodium decumanum* ha demostrado disminuir la liberación de la enzima proteolítica elastasa por parte de los neutrófilos polimorfonucleares (CI50 de 0,1 mg/ml), como así también inhibición del Factor de Agregación Plaquetario en neutrófilos (CI50 de 0,2 mg/ml) de manera dosis dependiente (Tuominen M. et al., 1992).

A través de técnicas de fraccionamiento bioguiado empleando la actividad inhibidora sobre células liberadoras de PAF, se pudo aislar del extracto metanólico *adenosina*, la cual sería responsable de esta última actividad. Hay que tener en cuenta que la *adenosina* es un nucleótido ampliamente distribuido en el reino vegetal, con actividad antiarrítmica, en especial en taquicardias supraventriculares (Tuominen M. et al., 1992).

Se han documentado fenotipos inmunológicos anormales en la Esclerosis Múltiple, relacionados con un déficit de función supresora. En ese sentido, se ensayó durante un año el producto Anapsos® basado en un extracto del rizoma de calahuala sobre 12 pacientes portadores de esclerosis múltiple. Al finalizar el estudio, se midieron las subpoblaciones linfocitarias, observándose que el tratamiento pudo restablecer en el 100% de los casos las anomalías linfocitarias más frecuentes como ser el incremento patológico de linfocitos CD4 inductores de LB y el descenso de linfocitos CD8 supresores (Carreño M. & de Castro P., 1994).

El producto Anapsos® demostró *in vitro* un aumento en la producción de las citoquinas IL-2, IL-10 y INF- α en células mononucleares de sangre periférica de individuos sanos. Estos cambios podrían explicar las mejorías clínicas observadas en 8 de 13 pacientes portadores de artritis psoriásica tratados con dicho producto (Navarro F. et al., 1997). En otro orden de cosas, el producto Anapsos® ha demostrado en modelos animales de degeneración neuronal, un efecto protector al incrementar los niveles de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en la corteza cerebral, lo cual habla de una actividad antioxidante por parte de la calahuala (Fernández Novoa L. et al., 1997).

Un ensayo clínico, randomizado, a doble ciego, sobre 45 pacientes portadores de demencia senil (escala de deterioro global: 3-5), demostró que el producto Anapsos® (360 mg/día/oral) mejora significativamente las funciones cognitivas luego de 4 semanas de tratamiento. Mejorías notables en el flujo de las arterias cerebrales media y en los patrones EEG fueron también demostrados (Sempere J. et al., 2002).

En ese sentido, un extracto del rizoma de calahuala ha demostrado frenar el proceso de envejecimiento cutáneo e inducción de cáncer dérmico en ratas expuestas a altas radiaciones de luz UV-B por espacio de 8 semanas continuas, en donde la actividad antioxidante de la calahuala jugaría un rol fundamental (Alcaráz M. et al., 1999; Gomes A. et al., 2001). El producto Anapsos® demostró modular la respuesta de anticuerpos contra el parásito nematodo *Trichinella spiralis*, provocando una potencialización de la respuesta de IgG-3 frente al germen (Dea Ayuela M. et al., 1999). En

un modelo experimental de trichomoniasis, dicho producto demostró disminuir en un 10-20% el grado de infección del parásito (Nogal Ruíz J. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos del rizoma de calahuala son generalmente bien tolerados. Los estudios de toxicidad aguda evidenciaron una respuesta inocua en peces del género *Mollinesia* a partir del suministro de extractos acuosos y etanólicos del rizoma en dosis de 500 mg/k (Cáceres A., 1996).

CONTRAINDICACIONES

Diabetes (la calahuala puede inducir ligeras hiperglucemias en diabéticos) y úlcera gastroduodenal (Arteche García A. et al., 1998). No se han realizado estudios sobre seguridad en embarazo y lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La composición de heterósidos del rizoma puede interferir con el empleo simultáneo de heterósidos cardiotónicos (Arteche García A. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión o decocción del rizoma se emplea en forma oral para el abordaje de enfermedades gastrointestinales (gastritis, diarrea, dolores cólicos) y enfermedades respiratorias (asma, bronquitis, tos). Otros usos se refieren a dolencias cardíacas, osteoarticulares, metabólicas (diabetes, gota), hipertensión arterial, edemas, enfermedades venéreas y afecciones renales (cálculos, nefritis). La decocción de las hojas se recomienda para detener hemorragias. La infusión se emplea como emplasto en dolores articulares, quemaduras, psoriasis, eczema, tumores y quebraduras.

De acuerdo con algunos estudios etnobotánicos llevados a cabo en Honduras, en casos de hipertensión arterial emplean el rizoma macerado fermentado en vasija de barro, a razón de tres tazas diarias. En casos de artritis el mismo rizoma macerado y secado al sol es puesto a hervir, administrándose una copita tres veces al día. En cáncer emplean la decocción del rizoma por vía oral las veces que sea necesario. En Brasil utilizan el rizoma en decocción como tenífugo, en enfermedades respiratorias y en casos de afonía. En Cuba lo recomiendan como remedio para tratar caídas y golpes. Los indígenas Kofanes del Amazonas lo utilizan para tratar dolores de garganta y mordeduras de serpiente.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 1-4 g/taza, a partir del rizoma desecado. Tomar 3 tazas diarias.

Infusión: 20 g del rizoma en medio litro de agua hirviendo. Tomar 2-3 tazas al día.

Tintura: Relación 1:10, se administran 3-5 ml en etanol 35%.

Extracto Fluido: Relación 1:1, se administra 1 ml, 2 veces al día.

Anapsos: Es el extracto lípido-hidrosoluble del rizoma. Se administran 300-1000 mg/día, repartidos en 3 tomas.

OTROS USOS

El follaje se cultiva y comercializa como adorno para macetas de interior. En ciertas zonas de Colombia consumen el rizoma como alimento.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcaraz M.; Pathak M.; Rius F; Kollias N.; González S.: An extract of *P. leucotomos* appears to minimize certain photoaging changes in a hairless albino mouse animal model. A pilot study. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 15 (3-4): 120-26 (1999).

- Alonso Lebrero J.; Domínguez Jiménez C.; Tejedor R.; Brieva A. and Pivel J.: Photoprotective properties of a hydrophilic extract of the fern *Polypodium leucotomos* on human skin cells. *J. Photochem. Photobiol. B.* 70 (1): 31-7 (2003).

- Alvarado B.: *Estudios químicos sobre algunos extractos de calaguala*. Tesis. Facultad de Química y Farmacia. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Pp. 68. (1968).

- Anton Álvarez X. et al.: *Ann. Psychiat.* 3: 329 (1992).

- Artech García A. (Ed.) et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson. Ed. España. (1998).

- Bagan J.; Milian A.; Sanchis J.; Peñarrocha M. y Moragón M.: Tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante con Anapsos®. Resultados terapéuticos en 20 casos. *Acata Estomatológica Valenciana.* 4: 123-127 (1989).

- Bern A.; Ramirez Bosca A.; Huber H.; Díaz Alperi J.; Thaci D.; Sewell A.; Quintanilla Almagro E. and Holzmann H.: *In vitro* studies on the immunomodulating effects of *Polypodium leucotomos* extract on human leukocyte fractions. *Arzneimittel Forschung.* 45 (8): 901-04 (1995).

- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. USAC. Guatemala. (1996).

- Carreño M.; de Castro P.: Fenotipo inmunológico y tratamiento con Anapsos® (*Polypodium leucotomos*) en pacientes con Esclerosis Múltiple. XLVIª Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 7-10 diciembre. (1994).

- Castell Rodellas A.: Estudio inmunohistológico de la psoriasis tratada con Anapsos®. *Dermatol. & Cosmetol.* Abril (1998).

- Dea Ayuela M.; Rodero M.; Rodríguez Bueno R.; Bolas Fernández F and Martínez Fernández A.: Modulation by Anapsos® (*Polypodium leucotomos*) extract of the antibody responses against the nematode parasite *Trichinella spiralis*. *Phytother. Res.* 13 (7): 566-70 (1999).

- Del Pino Gamboa J. *Med. Cutánea.* 10: 203 (1982).

- Fernández Novoa L.; Álvarez X.; Sempere J.; Miguel Hidalgo J.; Díaz J.; Franco Masade A. and Cacabelos R.: Effects of Anapsos® on the activity of the enzyme Cu-Zn-superoxide dismutase in a animal model of neuronal degeneration. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 19 (2): 99-106 (1997).

- Gomes A.; Lunardi C.; González S. and Tedesco A.: The antioxidant action of *Polypodium leucotomos* extract and kojic acid: reactions with reactive oxygen species. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 34 (11): 1487-94 (2001).

- González S.; Pathak M.; Cuevas J.; Villarrubia V. and Fitzpatrick T.: Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 13 (1-2): 50-60 (1997).

- González S.; Alcaraz M.; Cuevas J.; Pérez M.; Jaen P.; Álvarez Mom M. and Villarrubia V.: An extract of the fern *Polypodium leucotomos* (Difur®) modulates Th1/Th2 cytokines balance *in vitro* and appears to exhibit anti-angiogenic activities *in vivo*. *Anticancer Res.* 20 (3ª): 1567-75 (2000).

- Horvath A.; Alvarado F.; Szocs J.; de Alvarado Z. and Padilla G.: Metabolic effects of calagualine, an antitumoral saponine of *Polypodium leucotomos*. *Nature.* 214 (94): 1256-58 (1967).

- Husson G.: Research into antiviral properties of a few natural extracts. *Ann. Pharm. Fr.* 44 (1): 41-48 (1986).

- Lagos de Witte S.: Monografía: *Polypodium aureum* L. En: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed). CYTED, Colombia. Pp. 451-53 (1995).

- Martínez J.; Bernal H. y Cáceres A.: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (2000).

- Morton J.: *Atlas of Medicinal Plants of Middle America*. Illinois, USA. (1981).

- Murillo P. y Harker U.: Helechos y plantas afines en Colombia. 1ª Ed. Ed. Guadalupe Ltda. (1990).

- Navarro F.; Sempere J. y Tovar J.: Modificación de la actividad inflamatoria de la artropatía psoriática en pacientes tratados con Anapsos® (*Polypodium leucotomos*). 4º Simposio Internacional de Reumatología de la Comunidad Valenciana. Marzo (1997).

- Nogal Ruíz J.; Gómez Barrio A.; Escario J.; Martínez Fernández A.: Modulation by *Polypodium leucotomos* extract of cytokine patterns in experimental trichomoniasis model. *Parasite.* 10 (1): 73-8 (2003).

- Padilla H.; Lainez H. and Pacheco J.: A new agent (hydrophilic fraction of *Polypodium leucotomos*) for management of psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 13 (5): 276-82 (1974).

- Padilla H. et al.: VIIIº Congreso Internacional de Dermatología. Presentación oral. Honduras. Mayo 15-17 (1994).

- Phillips N.; Smith J.; Keller T. and González S.: Predominant effects of *Polypodium leucotomos* on membrane integrity, lipid peroxidation and expression of elastin and matrixmetalloproteinase-1 in UV-radiation exposed fibroblasts and keratinocytes. *J. Dermatol. Sci.* 32 (1): 1-9 (2003).

- Piñeiro Alvarez B.: Two years personal experience in Anapsos® treatment of psoriasis in various clinical forms. *Med. Cutan. Ibero Latinoam.* 11 (1): 65-72 (1983).

- Rayward J.; Villarrubia V.; Guillén C.; Prieto A.; Rodríguez Zapata M.; Sada G. and Alvarez Mon M.: An extract of the fern *Polypodium leucotomos* inhibits human peripheral blood mononuclear cells proliferation *in vitro*. *Int. J. Immunopharmacol.* 19 (1): 9-14 (1997).

- Sempere J.; Rodrigo C. y Campos A.: Efecto de Anapsos® (*Polypodium leucotomos*) sobre el fenotipo celular. Congreso de Reumatología de la Comunidad Valenciana. Marzo. (1997-a).

- Sempere J.; Rodrigo C.; Campos A.; Villalba J.; Díaz J.: Efecto de *Polypodium leucotomos* en la producción *in vitro* de citoquinas. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 43: 85-89 (1997-b).

- Sempere J.; Díaz J.; Alvarez X.; Pichel V.; Pérez P.; Laredo M.; Corzo D.; Zas R. Fernández Novoa L. and Cacabelos R.: Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with *Polypodium leucotomos* extract in senile dementia. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Abstract W-12. Barcelona, España. 8-12 Sept. (2003).

- Tuominen M. et al. *Phytother. Res.* 5: 234 (1991).

- Tuominen M. et al. *Planta Med.* 58: 306 (1992).

- Vargas J. et al. *Arch. Fac. Med. Madrid.* 40: 39 (1981).

- Vargas J.; Muñoz C.; Osorio C. y García Olivares E.: Anapsos® an antipsoriatic drug which increases the proportion of suppressor cells in human peripheral blood. *Ann. Inst. Pasteur Immunol.* 134-C: 393-400 (1983).

CÁLAMO



NOMBRE CIENTÍFICO

Acorus calamus L.

NOMBRES POPULARES

Español: cálamo, cálamo aromático, acoro, caña aromática, gladiolo dulce.

Portugués: acôro, cálamo aromático, tunco da cobra, cana odorífera.

Inglés: sweet flag, calamus, gladdon.

Otros: acoro vraï (Francés), Kalmus, Deutscher Ingwer (Alemán), calamo aromatico, erba di venere (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta vivaz acuática, perteneciente a la familia de las Aráceas, caracterizada por presentar una altura entre 60 y 150 cm; rizoma reptante y ramificado mayor a un metro de largo y con aroma cítrico; tallo rojizo en la base con dos hileras de hojas, las cuales son estrechas, lanceoladas, apuntadas y plegadas. La inflorescencia terminal es una espiga cilíndrica de 6-8 cm de longitud, densamente cubierta por minúsculas flores de color amarillo-verdoso (las flores sólo producen semillas en Asia tropical). Los frutos son unas bayas rojas que difícilmente puedan madurar en climas más fríos, de ahí que en estos sitios el cálamo sea multiplicado vegetativamente. La floración ocurre durante el verano. Botánicamente existen diversos grados de poliploidía con esta especie. Por ejemplo aparecen *Acorus calamus* var. *americanus* (diploide); variedad *calamus* (triploide) y variedad *angustata* (tetraploide).

HÁBITAT

Originario de la India y el sudeste asiático, abunda también en gran parte del hemisferio norte, creciendo sobre suelos húmedos, preferentemente en orillas de ríos y pantanos. En las regiones tropicales puede llegar a crecer desde los 900 a 2.000 metros sobre el nivel del mar. También se ha aclimatado en zonas pantanosas de América del Sur.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el rizoma, el cual se recoge a principios de primavera, antes de que aparezcan las hojas, o a finales de otoño. Su olor aromático es agradable y sabor amargo-aromático, ligeramente especiado. La Farmacopea Helvética exige no menos de 2% de esencia y un máximo de 0,5% de asarona.

HISTORIA

A pesar de no ser oriunda de Europa, esta planta ha sido muy cultivada en este continente con fines culinarios (como especia) y medicinales. Los griegos y romanos la ofrecían a sus dioses, mientras que los árabes le atribuían el poder de aumentar la libido. Habría encontrado restos de la planta en la tumba de Tutankamon. Su aceite volátil era uno de los ingredientes de la unción sagrada que debía preparar Moisés a instancias de Dios. En el antiguo Israel había poco cáalamo, ya que en varios pasajes de la Biblia se comenta que se traía de otros países. Por ejemplo se cita en Jeremías 6, 20: "... el incienso de Saba y las cañas aromáticas (cálamo) de tierras lejanas... ". Otras citas bíblicas aparecen en Éxodo 30, 23-24; Cánticos 4, 14 o Ezequiel 27, 19.

El término cáalamo deriva del griego *caña*, en alusión a la similitud con esta especie. La palabra aromático provendría de su semejanza con el *Andropogum aromaticus*, una variedad de hierba muy perfumada, que crece por lo general en el noroeste de la India, y que exhala un dulce aroma al ser machacada. Los mongoles le atribuyeron el poder de limpiar el agua y la plantaron en sus viajes por Europa, alrededor de los abrevaderos de sus caballos. Fueron ellos quienes en el siglo XII la introdujeron en Europa oriental, para luego ser propagada por el resto del continente. En el 1574 fue ampliamente distribuida por el botánico vienés Clausius. Gerard la cultivó en Inglaterra en 1596. Algunos comentarios no bien documentados sugirieron que los indígenas Crees del norte de Alberta, Canadá, le atribuían propiedades alucinógenas al masticado del rizoma.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (1,5-6,5%): Compuesto por sesquiterpenos: calamenona, calamendiol, isocalamendiol, α -cadinol, siobumona (principalmente en ejemplares triploides), 6-epiisobumona, acorona (principio amargo), acalamona, acorenona; fenoles-metiléteres (presentes en alta cantidad): α -asarona (82%), cis-asarona, trans-asarona, β -asarona (cis-isoasarona), γ -asarona; y finalmente aldehidos: asaroaldehido. La concentración de principios activos (en especial la α -asarona) del aceite esencial difiere según se trate del cáalamo europeo o índico. Sólo el cáalamo de la región hindú de Kashmir se asemeja bastante.

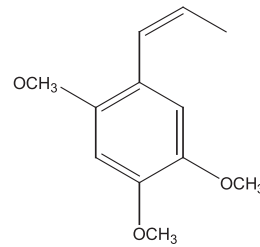
Otros: glucósido amargo (acarósido), taninos, resina (acoretina 2,5%), mucílagos, trazas de alcaloides (calamina) y colina en las hojas, ácidos grasos, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

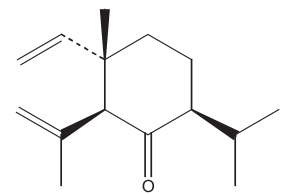
El cáalamo aromático caracteriza por poseer propiedades digestivas y depresoras sobre S.N.C. Debido al contenido en asaronas de su aceite esencial, el empleo de extractos de esta especie quedará supeditado a estricta vigilancia médica. Para un mejor entendimiento se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Sistema Nervioso Central

Las *asaronas*, componentes de los extractos alcohólicos, tendrían un efecto sedante, relajante, anticonvulsivante y potenciador del efecto inductor hipnótico de los barbitúricos (hexobarbital, pentobarbital) y etanol en ratas (Dandiya P. & Sharma J., 1962; Menon M. & Dandiya P., 1967). El efec-



β -asarona



siobumona

to potenciador del sueño es bloqueado por dexamfetamina en ensayos realizados en ratas con variedades de cáalamo de la India. Por su parte, el aceite esencial del cáalamo de la India ha demostrado disminuir los niveles de serotonina y noradrenalina en el cerebro de ratas a continuación de una inyección intraperitoneal, siendo el mecanismo de acción propuesto similar al ejercido por reserpina; en cambio, el aceite de cáalamo europeo presentaría un mecanismo diferente (Opdyke D., 1977).

Tanto la α -asarona como la β -asarona extraídas de un extracto metanólico del rizoma de *Acorus gramineus* evidencian efectos neuroprotectores en cultivos de células corticales de ratas expuestas al tóxico NMDA (Cho J. et al., 2002). De igual modo el extracto hidroetanólico (1:1) del rizoma de cáalamo evidenció efectos neuroprotectores frente al compuesto paralizante acrilamida (Shukla P. et al., 2002).

La β -asarona se ha reportado como agente antidepresivo, comparable a la clorpromazina. La acción se centraría a nivel de la inhibición enzimática de la monoamino-oxidasa (Opdyke D., 1977), aunque para lograr tal objetivo se requieren altas dosis (Dalla N. & Bhattacharya I., 1968). La administración intraperitoneal en ratas del extracto alcohólico de cáalamo aromático en dosis de 10, 25 y 50 mg/k ha demostrado antagonizar la actividad motora espontánea de los animales, de igual modo que ha evidenciado inhibir la hiperactividad inducida por anfetaminas. En este sentido la actividad fue algo menor que la demostrado por clorpromazina, aunque se pudo constatar un interesante efecto sedativo en los animales (Panchal G. et al., 1989).

La supuesta actividad alucinógena atribuida a esta especie parecería depender de la similitud estructural entre la β -asarona y la *mescalina*, aunque todavía no se ha podido establecer una actividad psicoactiva propiamente dicha. No obstante, se ha reportado con el masticado del rizoma en altas dosis en indígenas Cree del Canadá efectos alucinógenos de tipo visual similares al LSD (Schultes R. & Hoffmann A., 1993). Tanto la α -asarona como la β -asarona demostraron prevenir la depleción adrenal de ácido ascórbico en ratas sometidas a estrés, no observándose cambios en los contenidos de noradrenalina en el cerebro de los animales (Menon M. & Dandiya P., 1967).

Ya en la década del '60 se pudo comprobar que la inyección intraperitoneal del aceite esencial de cáalamo aromático brindaba protección contra el desarrollo de movimientos tónicos convulsivos de extensión en miembros inducido por corrientes eléctricas, aunque era inefectivo en modelos inducidos por metrazole (Madan B. et al., 1960). El extracto alcohólico de la raíz y rizoma de cáalamo aromático en dosis intraperitoneales de 10 y 20 mg/k no demostró ejercer protección frente al efecto convulsivante de estricnina en ranas (Panchal G. et al., 1989). La administración de extractos de cáalamo aromático en combinación con drogas usuales para el tratamiento del petit mal epiléptico, lograron experimentalmente reducir los síntomas e incluso, disminuir las dosis de drogas sintéticas (Martis G. et al., 1991).

Aparato Digestivo

El aceite esencial proveniente del rizoma presenta propiedades eupépticas y aperitivas (conjuntamente con el acarósido), carminativas y espasmolíticas. Los extractos libres de β -asarona demostraron mayor poder espasmolítico que aquellos que la contenían (Keller K. et al., 1985; De Smet P. et al., 1992) siendo su potencia similar a la de la papaverina (Das P. et al., 1962). Administrado junto a ranitidina en animales de laboratorio reduce las intercurencias de gastro-duodenitis o úlceras en comparación con la administración de ranitidina sola (Morgan A. et al., 1987). Estudios *in vitro* con aceites ricos en β -asarona han demostrado reducir las úlceras inducidas por fenilbutazona en ratas, aunque no se ha observado lo mismo en úlceras inducidas por estrés o etanol (Keller K. et al., 1983). Por su parte tanto el extracto acuoso como el metanólico del rizoma de cáalamo aromático demostraron su utilidad como agentes antidiarreicos cuando se administró a ratas sometidas a altas dosis de aceite de ricino. De ambos, el extracto metanólico resultó ser superior (Gricilda Shoba F. & Thomas M., 2001).

Actividad Antimicrobiana

En estudios *in vitro* se pudo observar actividad antibacteriana del aceite esencial de cáalamo aromático, aunque la misma parece ser más eficaz frente a bacterias infectantes de intestino y fauces (Jain S. et al., 1974; Danilevskii N. & Antonishin B., 1982). La actividad inhibitoria del extracto etanólico al 80% reportada frente a *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* en el test de difusión en Agar fue considerada muy leve (Valsaraj R. et al., 1997). Se ha hallado a partir del aceite esencial acción insecticida y repelente (β -asarona), la cual es sinergizada por el aceite sintético de pino (Mathur A. & Saxena B., 1975; Opdyke D., 1977). Por otra parte extractos de cáalamo aromático han demostrado un efecto fungicida, *in vitro*, sobre *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium gypseum*, *Tricophyton mentagrophytes* y *Tricophyton rubrum*, siendo en este sentido más eficaz que los extractos de clavo de olor. El compuesto más activo como antimicótico resultó ser la β -asarona (Jatisatiern C. & Jatisatiern A., 1997). Finalmente, las asaronas ha demostrado *in vitro* efecto nematocida sobre el segundo estadio larvario de *Toxocara canis*, a través de una inhibición de la movilidad larvaria y un efecto larvicida directo (Sugimoto N. et al., 1995).

Otros

Se comprobó experimentalmente que las asaronas reducen la temperatura rectal en ratas y provocan una moderada acción analgésica (Dandiya P., 1970). En animales anestesiados se pudo evidenciar una caída de la presión arterial, aunque ello no se pudo corroborar en humanos. Además las asaronas demostraron poseer a nivel cardíaco, según modelos animales *in vivo*, una actividad antiarrítmica (similar a la quinidina) y bradicardizante de tipo inotropa y cronotropa negativas (Dandiya P. et al., 1962; Panchal G. et al., 1989; Prabhakar V. & Suresh Kumar D., 1990; Goh S. et al., 1995). Algunos de estos efectos se presentaron en forma contradictoria a lo esperado por su contenido en α -asarona, lo que implica que puedan interferir sustancias activas aún no aisladas (Vohora S. et al., 1990).

La β -asarona ha exhibido actividad antigonal en modelos experimentales (Saxena B. et al., 1977). Asimismo, el aceite esencial sería responsable de otros efectos: mucolítico, colerético y rubefaciente, en este último caso reforzado por las resinas (Wu L. et al., 1994). En la industria farmacéutica se expenden chicles de cáalamo aromático aprovechando su efecto tónico sobre las membranas mucosas orofaríngeas, disminuyendo el deseo de fumar a la vez que estimula la salivación y combate el mal aliento. De igual

manera se prescribe para favorecer la dentición en los niños (Weiss R., 1988). A nivel sanguíneo la β -asarona ha demostrado en ratas y ratones efectos anticoagulantes (Rubio Poo C. et al., 1991), en tanto el extracto etanólico demostró *in vitro* propiedades antioxidante (Acuña U. et al., 2002).

A nivel del metabolismo lipídico, tanto el extracto etanólico (50%) del rizoma en dosis de 100-200 mg/k, como las saponinas obtenidas de dicho extracto (10 mg/k) demostraron en ratas efectos hipolipemiantes. De igual modo el extracto acuoso, en dosis de 200 mg/k (Parab R. & Mengi S., 2002). A nivel inmuno-oncológico el extracto etanólico del rizoma demostró, *in vitro*, inhibir el crecimiento de varias líneas de células tumorales humanas y de ratones; así como inhibición de la producción de mitógenos (fitohe-maglutininas) y antígenos (a partir de monocitos de sangre periférica), como así también óxido nítrico, IL-2 y el factor TNF- α (Mehrotra S. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El aceite esencial a altas dosis ha demostrado ser neurotóxico, diarreico y abortivo. La β -asarona (*cis-isoasarona*) en altas dosis orales (tras 59 semanas de ingesta entre 500 y 5000 ppm.) se comportó como carcinógena en duodeno de ratas de experimentación (Gross M. et al., 1967; Keeler R. & Tu A., 1983). El contenido en β -asarona (principio activo encontrado también en especies del género *Asarum sp.* de la familia Aristolochiaceae) puede variar mucho, según las zonas geográficas. Por ejemplo, los ejemplares que crecen en Estados Unidos (*Acorus calamus L. var. americanus* Wolff) están libres de dicho componente, mientras que los ejemplares del oeste de Europa (*A. calamus var. calamus*) contienen hasta un 10% de la totalidad del aceite esencial. En el caso de la variedad asiática *Calamus aromaticus var. angustatus*, el contenido en β -asarona puede alcanzar entre 80-96% (Keller K. & Stahl E., 1982; Tyler V., 2000).

Preparados para uso oral que contengan β -asarona pueden generar a corto plazo cuadros de náuseas y vómitos (McGuffin M. et al., 1997). El aceite de cáalamo administrado como alimento a ratas durante 18 semanas, mostró retrasos en el crecimiento de los animales, alteraciones enzimáticas a nivel cardíaco y hepático y derrame peritoneal (Taylor J. et al., 1967). Los estudios de toxicidad aguda en ratas con el aceite esencial del cáalamo de la India (el de más alto contenido en β -asarona) por vía oral determinaron una DL50 de 777 mg/k; en cambio por vía intraperitoneal alcanzó los 221 mg/k. La DL50 para las asaronas en ratas por vía oral alcanzó a 417,6 mg/k, y por vía intraperitoneal a 310 mg/k (Opdyke D., 1977; Belova L. et al., 1985). Estudios de citotoxicidad demostraron que el extracto etanólico del rizoma de cáalamo en concentración de 100-400 μ g/ml presenta una LC50 sobre *Artemia salina* = 143.8-350.8 en 24 horas (Padmaja R. et al., 2002).

El consumo en altas dosis o durante tiempo prolongado de compuestos allilbenzénicos tales como β -asarona, estragol o safrol se consideran peligrosos para el ser humano. El sistema citocromal P450 hepatocitario es responsable de secretar las enzimas hidrolíticas que convierten a la β -asarona en un compuesto genotóxico de estructura de tipo epóxido. A través de la activación de sus metabolitos, el potencial carcinogénico es bajo debido a la rápida ruptura de los residuos epóxicos por acción de las hidrolasas que transforman a estos compuestos en inertes (Luo G. et al., 1992). El mayor metabolito de la β -asarona es el ácido 2,4,5-trimetoxicinámico, el cual no ha demostrado ser carcinogénico (Hasheminejad G. & Caldwell J., 1994).

No obstante, casos de genotoxicidad (aberraciones cromosómicas) y mutagenicidad (a través del test de Ames) han sido documentados a partir de la administración de β -

asarona en cultivos de linfocitos humanos (Göggelmann W., 1983; Abel G., 1987). El aceite esencial de cálamo por lo general se considera apto para uso tópico, no habiéndose documentado casos de fotosensibilidad o hipersensibilidad al mismo. Sin embargo, el aceite introducido en baños de inmersión ha provocado algunos casos de eritema y dermatitis en individuos hipersensibles (Opdyke D., 1977).

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda el uso interno en el embarazo y lactancia, como así tampoco durante episodios de colitis, debiéndose prescribir si el caso lo requiere, en forma de tratamientos discontinuos y únicamente con aquellas presentaciones que en su etiqueta esté especificado que el producto está libre de β -*asarona* (McGuffin M. et al., 1997).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El empleo interno de cálamo aromático puede potenciar los tratamientos con drogas inhibitoras de la MAO, como ser el caso de la tranilcipromina. Los efectos anticoagulantes evidenciados por la β -*asarona* en animales, hace desaconsejable el empleo de esta especie en pacientes anticoagulados (Rubio Poo C. et al., 1991). El contenido en compuestos amínicos de esta especie puede interactuar con glucósidos cardíacos, antiarrítmicos y β -bloqueantes (Newall C. et al., 2000).

STATUS LEGAL

El cálamo aromático es una especie que está sujeta a restricciones por parte de la FDA norteamericana, no estando aprobado para uso interno como suplemento dietario por estar contemplado como "unsafe drug" (producto inseguro). Si bien existe en USA una variedad libre de β -*asarona*, la dificultosa diferenciación con otras variedades (en especial de origen asiático) hace peligroso su consumo (Tyler V. & Robergs J., 2000). En Canadá tampoco se aceptan preparaciones comerciales para uso oral humano (McGuffin M. et al., 1997). El Council of Europe ha catalogado al cálamo aromático en categoría N3 para uso alimentario, con restricciones. El nivel de β -*asarona* permitido en productos alimenticios y bebidas fue establecido en un máximo de 0,1 mg/k. Para bebidas alcohólicas alcanza 1 mg/k (Council of Europe, 1981). El cálamo aromático figura en la Farmacopea Brasileira (1926-29) aunque con registro de toxicidad.

ADULTERACIONES

Pueden ocurrir adulteraciones o confusiones con especies asiáticas, como es el caso de *Acorus calamus* var. *angustatus* (India), con un alto contenido en β -*asarona* (McGuffin M. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

El cálamo es muy empleado como infusión para aliviar las flatulencias (en especial junto al jengibre), para aumentar la secreción de bilis y mejorar el apetito. En procesos de gastritis o úlceras gastroduodenales se suele asociar al regaliz y

la frángula. En cánceres de estómago inoperables se suele prescribir (junto al condurango) para aliviar los síntomas del paciente. El sabor amargo que proveen ambas plantas se han referido como útiles en estos casos puntuales. Es costumbre popular masticar la raíz para tratar dispepsias y en casos de deshabitación al tabaco.

En la India también se lo recomienda para tratar anemias, cuadros histéricos, epilepsia, malaria (región de Meghalaya), aclarar la voz (gargarismos) y en niños afectos de raquitismo y escrofulodermias. En Arabia y en Irán, entre otros usos, lo indican como afrodisíaco y antirreumático. En el sudeste asiático emplean la raíz en casos de bronquitis, reumatismo (hacen una loción de aplicación local junto con *Zingiber officinale* y *Kaempferia pulchra*) y para el control vesical de los ancianos. Añadido al agua de baño es considerado un excelente sedante, mejorando la calidad del sueño.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2%, infundiendo durante 20 minutos, a razón de 2-3 tazas al día, preferentemente antes de las comidas.

Polvo: A partir del rizoma, se emplea en la elaboración de cápsulas (500 mg c/u), administrándose 1- 1,5 g diarios.

Extracto Fluido: Relación 1:1 (1 g = 45 gotas) se prescriben entre 20 y 40 gotas, 2-3 veces al día.

Tintura: Para preparar la tintura de cálamo se mezclan una parte de raíces frescas y nueve partes de alcohol, dejándose destilar durante tres semanas al sol. Se toman 20-30 gotas, 1-2 veces al día, o se puede aplicar en forma de compresas.

Uso Externo: En uso externo (dolores reumáticos) se prepara una decocción (20 g/l) haciendo hervir la misma durante 10 minutos, macerando luego durante 6 horas y aplicándose en forma de compresas calientes.

OTROS USOS

El cálamo aromático también se emplea en la elaboración de perfumes (similar a la raíz del lirio), pastas dentales, lociones capilares, champús secos y enjuagues bucales, siendo en tal sentido muy recomendado por los odontólogos. Suele ser aromatizante de vinagres, tabacos, bebidas tónicas, licores (Benedictino, Chartreuse) y cervezas. En los países tropicales se comprobó que su aceite esencial es eficaz como pesticida, en especial contra termitas y los gusanos del arroz, que alcanzan a afectar hasta un 12% de los granos acopiados. A su vez, se comprobó que reduce la fertilidad de escarabajos y otros insectos hembras, siendo un eficaz repelente de los mismos.

CURIOSIDADES

En ciertas regiones de Alemania, el cálamo aromático sirve de alegoría o símbolo en las celebraciones pentecostales. El poeta norteamericano Walt Whitman dedicó 39 poemas a esta especie, siendo conocidos en la literatura como "Poemas del Cálamo".

Hasta fines del siglo XIX en la India se multaba a toda droguería que no proveyese cálamo aromático en casos de urgencia ante cuadros de indigestiones y cólicos intestinales en los niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Abel G.: Chromosome damaging effect on human lymphocytes by *b*
- Acuña U.; Atiba D.; Ma J.; Nee M. and Kennelly E.: Antioxidant capacities of ten edible North American plants. *Phytother. Res.* 16 (1): 63-5 (2002).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Belova L.; Alibekov S.; Baginskaja A.; Sokolov S. and Pokronskaia G.: Asarone and its biological properties. *Farmakol. Toksikol.* 48 (6): 17-20 (1985).
- Cho J.; Kim H.; Kong Y.; Yang H and Park C.: Protection of cultured rat cortical neurons from excitotoxicity by asarone, a major essential oil component in the rhizomes of *Acorus gramineus*. *Life Sci.* 5: 591-9 (2002).
- Council of Europe: Flavouring substances and natural sources of flavourings. Strasbourg. 3^a Ed. (1981).
- Dandiya P.: Indian J. Physiol. Pharmacol. 14: 87. (1970).
- Dandiya P. and Sharma J.: Indian J. Physiol. Pharmacol. 50: 46 (1962).
- Danilevskii N. and Antonishin B.: Antimicrobial activity of a tincture of Japanese pagoda tree (*Sophora japonica*) and of the essential oil of sweet flag (*Acorus calamus*). *Mikrobiol. Zh.* 44 (5): 80-2 (1982).
- Das P.; Malhotra C. and Dhallia N.: Arch. Int. Pharmacodyn. 135: 167. (1962).
- De Smet P. et al.: Adverse Effects of Herbal Drugs. 1. New York. Springer-Verlag. (1992).
- De Waal M.: Hierbas Medicinales en la Biblia. Edit. Tikal. Madrid. (1997).
- Dhallia N. and Bhattacharya I.: Arch. Int. Pharmacodyn. 172: 356. (1968).
- Duke J.: CRC Handbook of Medicinal Herbs. CRC Press, Boca Raton, Florida. (1985).
- Göggelmann W. and Schimmer O.: Mutagenicity testing of *b*
- Gob S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular Disease. Pelanduk Publications. Kuala Lumpur. (1995).
- Grivilda Shoba F. and Thomas M.: Study of antidiarrhoeal activity of four medicinal plants in castor-oil induced diarrhoea. *J. Ethnopharmacol.* 76 (1): 73-6 (2001).
- Gross M. et al.: Carcinogenicity of oil of *calamus*. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 8: 24 (1967).
- Hasheminejad G. and Caldwell J.: Genotoxicity of the alkenylbenzenes alpha- and beta-asa-

rone, myristicin and elmicin as determined by the UDS assay in cultured rat hepatocytes. *Food Chemical Toxicol.* 32 (3): 223-31 (1994).

- Jain S. et al.: Antibacterial evaluation of some indigenous volatile oils. *Planta Med.* 26: 196-9 (1974).

- Jatisatiern C. and Jatisatiern A.: The fungicidal properties of extracts of clove and sweet flag. IIº Congreso de Plantas Aromáticas y Medicinales para el Bien de la Humanidad. Mendoza, Argentina (1997).

- Keller K. and Stahl E.: Deutsche Apotheker Zeitung. 122: 2463-6 (1982).

- Keller K. and Tu A.: Pharmacological activity of calamus oil with different amount of cis-isoasarone. *Naunyn Schm. Arch. Pharmacol.* 324: Suppl. R55 (1983).

- Keller K.; Odenthal K. and Leng P.: Spasmohtische Wirkung des isoasarone-freien kalmus. *Planta Med.* 1: 6-9 (1985).

- Kumar S.; Singh J.; Shah N. and Vinay R.: Indian Medicinal and Aromatic Plants Facing Genetic Erosion. Army Printed Press, Lucknow. (1997).

- Li M. and Jiang Z.: Variations of the essential oils in *Acorus calamus* L. and their major compositions. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 19 (5): 274-6, 319 (1994).

- Luo G. et al.: Hydrolysis of the 2', 3'-allylic epoxides of allylbenzene, estragole, eugenol and safrole by both microsomal and cytosolic epoxide hydrolases. *Drug Metabol. Disposition.* 20 (3): 440-5 (1992).

- Madan B.; Arora R. and Kapila K.: *Archiv. Intern. Pharmacodynam.* 124: 201 (1960).

- Martis G.; Rao A. and Karanth K.: Neuropharmacological activity of *Acorus calamus*. *Fitoterapia.* 62 (4): 331-7. (1991).

- Mathur A. and Saxena B.: Induction of sterility in male houseflies by vapors of *Acorus calamus* L. oil. *Naturwissenschaften.* 62 (12): 576-7 (1975).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. USA. (1997).

- Menon M. and Dandiya P.: Tranquilizing properties of a

- Mehrotra S.; Mishra K.; Maurya R.; Srimal R.; Yadav V.; Pandey R. and Singh V.: Anticellular and immunosuppressive properties of ethanolic extract of *Acorus calamus* rhizome. *Int. Immunopharmacol.* 3 (1): 53-61 (2003).

- Morgan A.; Pascoe C. and Taylor P.: Does Caved-S decrease the gastric ulcer relapse rate during maintenance treatment with ranitidine?. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1 (6): 633-8 (1987).

- Mukherjee T.: Antimalarial herbal drugs. A review. *Fitoterapia.* 62 (3): 197-203 (1991).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press.* London. (1996).

- Newall C. and Phillipson J.: Interactions of herbs with other medicines. ESCOP. *The European Phytojournal.* University of London. (2000).

- Opdyke D.: *Calamus oil.* *Food Cosmetol. Toxicol.* 15: 623-6 (1977).

- Oprean R.; Oprean L.; Tamas M.; Sandulescu R. and Roman L.: *Essential oils analysis. II. Mass spectra identification of terpene and phenylpropane derivatives.* *J. Pharm. Biomed. Anal.* 24 (5-6): 1163-8 (2001).

- Padmaja R.; Arun C.; Prashanth D.; Deepak M.; Amit A. and Anajana M.: Brine shrimp lethality bioassay of selected Indian medicinal plants. *Fitoterapia.* 73 (6): 508-10 (2002).

- Panchal G.; Venkateshkrishna-Bhatt H.; Doctor R. and Vajpayee S.: *Pharmacology of Acorus calamus* L. *Indian J. Exp. Biol.* 27 (6): 561-7 (1989).

- Parab R. and Mengi S.: Hypolipidemic activity of *Acorus calamus* L. in rats. *Fitoterapia.* 73 (6): 451-5 (2002).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada. 1ª Edic. Coleg. Farmac. Valencia.* MICOE. (1995).

- Prabhakar Y. and Suresh Kumar D.: A survey of cardioactive drug formulations from *Ayurveda.* *Fitoterapia.* 61 (5): 395-414. (1990).

- Rubio Poo C. et al.: The anticoagulant effect of beta-asarone in the mouse and the rat. *Proceed. Western Pharmacol. Soc.* 34: 107-12 (1991).

- Rudgley R.: *Enciclopedia de las Sustancias Psicoactivas.* Ed. Paidós Divulgación. (1999).

- Saxena B.; Kaul O.; Tiekku K. and Atal C.: A new insect chemosterilant isolated from *Acorus calamus*. *Nature.* 270: 512-3. (1977).

- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales. 4a. Edic. Edit. Omega S. A.* (1980).

- Shukla P.; Khanna V.; Ali M.; Maurya R.; Handa S. and Srimal R.: Protective effect of *Acorus calamus* against acrylamide induced neurotoxicity. *Phytother. Res.* 16 (3): 256-60 (2002).

- Sugimoto N.; Goto Y.; Akeo N.; Kiuchi F.; Kondo K. and Tsuda Y.: Mobility inhibition and nematocidal activity of asarone and related phenylpropanoids on second-stage larvae of *Toxocara canis*. *Biol. Pharm. Bull.* 18 (4): 605-9 (1995).

- Taylor J.; Jones W.; Hagan E.; Gross M.; Davis D. and Cook E.: *Toxicol. Applied Pharmacol.* 10: 405 (1967).

- Tyler V. and Robbers J.: *Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals.* The Hawthorn Herbal Press. USA. (2000).

- Valsaraj R.; Pushpangadan P.; Smitt U.; Adersen A. and Nyman U.: Antimicrobial screening of selected medicinal plants from India. *J. Ethnopharmacol.* 58: 75-83 (1997).

- Vohora S.; Shah S. and Dandiya P.: Central Nervous System Studies on an Ethanol Extract of *Acorus calamus* Rhizomes. *J. Ethnopharmacol.* 28 (1): 53-62 (1990).

- Weiss R.: *Herbal Medicine.* Beaconsfield Publishers Ltd. England. (1988).

- Wu L.; Sun L.; Li M.; Yang H. et al.: Studies on the constituents of the roots of *Acorus calamus*. *Yakugaku Zasshi.* 114 (3): 182-5. (1994).

- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants.* Penerbit Fajar Bakti Sdn. K. Lumpur. (1994).

CALÉNDULA



NOMBRE CIENTÍFICO

Calendula officinalis L.

NOMBRES POPULARES

Español: caléndula, maravilla, virreina, clavel de muerto, marquesita, china, chinita, copetuda (Cuba).

Portugués: caléndula, maravilha-dos-jardins, malmequer, verrucária,

Inglés: marigold, ringflower.

Otros: cappuccina dei campi, calenzola (Italiano), souci des jardins (Francés), Ringelblumen (Alemania)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática anual, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura cercana al medio metro; tallos erectos y ramificados; hojas oblongo-lanceoladas, pilosas por ambas caras, de 5 a 15 cm. de largo y márgenes dentados;

capítulo grande (3-7 cm de diámetro), conformado por flores ligulares de color amarillo-rojizo, brillantes y dispuestas en filas simples o dobles; y también por flores tubulares centrales. Las flores hacen su aparición durante gran parte del año. El fruto es un aquenio espinoso y curvado.

HÁBITAT

La caléndula es oriunda de la región mediterránea (algunos piensan que proviene de Egipto) y se encuentra ampliamente distribuida en todo el mundo como planta ornamental. Por lo general es cultivada en zonas de clima templado (hay escasos ejemplares silvestres), tolerando todo tipo de suelos, preferentemente arcillosos, de ahí que se emplee extensamente en parterres y jardines urbanos.

PARTE UTILIZADA

La droga vegetal está constituida por las inflorescencias o capítulos enteros. También se utilizan los flósculos aislados. En mucho menor medida se emplean las hojas.

HISTORIA

Si bien su origen es aún incierto, las virtudes medicinales y colorantes de la caléndula fueron conocidas desde la antigüedad, en especial por los árabes e hindúes, siendo posteriormente cultivada por los griegos (no se sabe si se trata de la *caltha* descrita por Plinio, Columena y Virgilio o la *kelymenon* de Dioscórides). Los griegos solían adornar sus festivales con flores de caléndula así como armaban guirnalda para sus héroes. Su denominación botánica proviene del latín, *kalendulae*, que representa el primer día del mes del calendario romano, en virtud que estas plantas florecen al principio de la mayoría de los meses del año. Los romanos le denominaron *solsequium*, que significa «seguidora del sol» ya que sus flores se abren al alba y se cierran a la caída del sol.

Sus pétalos secos fueron empleados como sustituto del azafrán tanto por griegos como por romanos, debido al alto costo que tenía ese condimento. Debido a que sus flósculos se asemejan a rayos de gloria, esta flor fue consagrada y reverenciada por los creyentes de la Virgen María.

En la Edad Media fue muy empleada, siendo recomendada por la Abadesa Hildegarda de Bingen (1099-1179) para el tratamiento del impétigo y máculas dérmicas. Fue considerada como especie de alto valor terapéutico por Albertus Magnus (1193-1280) siendo incorporada en prácticamente todos los textos herbarios de la época. El padre Sebastian Kneipp (1821-1897) recomendaba la aplicación externa de caléndula en úlceras, várices y maculopatías dérmicas de todo tipo.

Tanto durante la Guerra Civil Norteamericana, como durante la 1ª Guerra Mundial, se han empleado ungüentos y pomadas en base a caléndula como desinflamatoria y anti-séptico de heridas. Varios informes citan la exportación de grandes cantidades de caléndula cultivada en Sussex (Inglaterra) hasta los hospitales de campaña situados en Francia. Actualmente en la India, de acuerdo con una vieja tradición, se hacen guirnalda con flores de caléndula en honor de las deidades Mahadevi y Durga. También son elegidas a la hora de adornar las piras funerarias antes de ser incineradas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial: Presenta una concentración variable: hasta 0,12% en las flores liguladas y hasta un 0,4% en el receptáculo. Es abundante en mono y sesquiterpenos oxigenados: carvona, geranilacetona, cariofilencetona, mentona, isomentona, γ -terpineno, γ y δ -cadineno, cariofileno, α y β -iononas, 5,6-epoxi- β -ionona, pedunculatina, dihidroactinidiólido, α -muuroleno, etc.

Saponósidos: Derivados del ácido oleánico: calendulósidos A, B, C, D, D2, F, G y H.

Carotenoides: calendulina, β -caroteno, licopeno, neolicoxantina, rubixantina, violaxantina, citroxantina, zeína, crisantemoxantina, flavoxantina, auroxantina, luteína, etc. Los carotenoides son compuestos relativamente estables, siendo solubles en grasas e insolubles en agua. Esto es importante cuando deba seleccionarse un medio de extracción para la elaboración de preparados en base a caléndula.

Flavonoides: En las flores liguladas hasta 0,88% y en el receptáculo hasta 0,33%. Constituidos principalmente por derivados del quercetol (quercetin-3-O-glicósido) y del isorramnetol.

Alcoholes triterpénicos pentacíclicos: arnidiol, faradiol, α y β -amirina, ácido faradiol-3-mirístico, lupol, taraxasterol, ácido faradiol-3-palmitico, calenduladiol, etc.

Polisacáridos: ramno-arabino-galactano y dos arabinogalactanos.

Sustancia amarga: loliólido o calendina (sesquiterpenolactona) sito en tallos y hojas. Se produciría por oxidación de ciertos carotenoides vegetales.

Otros: ácido málico (6,8%), mucílago (1,5- 4%), resina, goma, taninos, poliactenos, esteroides (β -sitosterol, estigmasterol, isofucosterol, campesterol, metil-enecholesterol y colesterol), ácido salicílico (0,34 mg/k), arvósido A (glicósido sesquiterpénico) e inulina (raíz). En peso seco el total de aminoácidos libres es de 8,5 mmol/k, compuestos de la siguiente manera: ácido γ -aminobutírico (0,2 mmol/k); alanina (1 mmol/k); arginina (0,1 mmol/k), asparagina (1,4 mmol/k), glicina (0,7 mmol/k) y triptofano (0,3 mmol/k). (Lapke C. et al., 1993). En base seca, la semilla contiene un 30-37% de proteínas.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La caléndula es una planta tradicionalmente empleada en dermatología. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Area Dermatológica

Su uso más difundido es el que concierne a su actividad reepitelizante y cicatrizante, en donde entraría en juego el accionar conjunto de mucílagos, flavonoides (en especial el *quercetin-3-O-glicósido*), triterpenos y carotenos. Dicha actividad se ejerce sobre el metabolismo de las glucoproteínas, nucleoproteínas y el tejido colágeno (Volpato A. et al., 1999). Los ungüentos de extractos florales de caléndula al 5% en combinación con alantoína, demostraron promover una marcada epitelización en modelos de heridas experimentales en ratas, señalándose una mayor intensidad en el metabolismo precisamente de glucoproteínas, nucleoproteínas y fibras colágenas durante el período regenerativo tisular (Klouchek-Popova E. et al., 1982).

Investigaciones posteriores sugirieron un papel inductor de la microvascularización en los extractos acuosos de flores de caléndula aplicados sobre heridas de piel, contribuyendo así a una más rápida cicatrización (Patrick K. et al., 1996). Asimismo, la aplicación de una crema de uso tópico elaborada con extractos de *caléndula*, *consuelda*, *propóleo* y *miel* ha demostrado acelerar la cicatrización de heridas infectadas experimentalmente, lo que podría hablar de un mecanismo sinérgico entre dichas especies (Perri de Carvalho P. et al., 1991). El extracto acuoso de caléndula aplicado en mucosa irritada de nasofárinx porcina, demostró poseer efectos reparadores al formar una membrana protectora adhesiva de tipo mucilaginoso debido al contenido polisacárido hidrocoloidal (Schmidgall J. et al., 2000)..

Se han realizado numerosos trabajos clínicos con cremas de caléndula. Por ejemplo, la crema de caléndula demostró ser útil por vía externa, en caso de grietas del pezón y periodontopatías (Gasiorowska I. et al., 1983). Las aplicaciones tópicas con extracto de las flores de caléndula han demostrado, en 54 pacientes con diversas patologías dermatológicas, mejorías clínicamente significativas en procesos tales como neurodermitis, liquen, intertrigo, eczemas húmedo y seco, dermatitis del pañal y dermatitis post-solar (Piñeros Corpas J. et al., 1988). En combinación con la acción antiséptica del *gualanday*, se han observado mejorías significativas en numerosos casos de acné juvenil. Sobre 44 casos testeados, el 41% obtuvo resultados excelentes, el 48% resultados buenos, el 5% resultado regular o escaso y el 5% restante no obtuvo mejoría alguna (Piñeros Corpas J. et al., 1988).

Un estudio realizado en la Facultad de Medicina de Moscú sobre 30 pacientes afectados de quemaduras de 1er. y 2do. grado (17 y 13 respectivamente) determinó que el empleo de una crema en base a caléndula (Calendumed®) entre 3 y 4 veces al día durante dos semanas, determinó mejorías significativas en ambos tipos de lesiones, sin constatar efectos adversos (Baranow M., 1999). Finalmente, se ha constatado la eficacia de una mezcla de extractos de aceite de *Calendula arvensis* y aceite de *Hypericum perforatum* en la reparación y cicatrización de heridas abdominales post-cesárea (Lavagna S. et al., 2001).

Actividad Antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria en casos de heridas, golpes o laceraciones, ya fue confirmada por las autoridades federales sanitarias de Alemania (West German Bundesgesundheitsamt) de acuerdo con la monografía redactada por dicha institución en 1987, basada en estudios en animales bajo inducción de carragenina en donde la actividad del β -sitosterol demostró jugar un papel importante (Peyroux J. et al., 1981; Shipochliev T. et al., 1981; Mascolo N. et al., 1987). No obstante, el poder antiinflamatorio no habría demostrado ser superior al de los compuestos sintéticos usuales (Casley Smith J., 1983).

El extracto metanólico de las flores no presentó actividad

antiinflamatoria en edema de oreja de ratas inducido por acetato de tetra-decanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1993). En cambio, otro informe menciona que los constituyentes triterpenoides de caléndula, en especial los ésteres del faradiol y el taraxasterol, presentan una actividad antiedematosa en tests sobre orejas de ratas inyectadas con aceite de crotón (Zitterl Eglseer K. et al., 1997).

Actividad Antimicrobiana

Investigadores soviéticos demostraron que preparados estériles en base a extractos de caléndula aliviaban significativamente los signos de conjuntivitis crónica y otras inflamaciones crónicas oculares en ratas (Marinchev V. et al., 1971). También se ha comprobado su efectividad en casos de otitis crónicas supuradas (Shaparenko B., 1979). Por su parte, los glucósidos sesquiterpénicos presentes en una variedad muy similar, *Calendula arvensis*, demostraron *in vitro*, actividad antiviral (De Tommasi N. et al., 1990). Al respecto, un extracto de uso tópico elaborado con *Arctium lappa*, *Calendula officinalis* y *Geranium robertianum*, administrado junto a Aciclovir® demostró una eficacia superior al producido por Aciclovir® solo, en el abordaje de 52 pacientes afectados de queratitis herpética (Corina P. et al., 1999).

El extracto de las flores debido a su riqueza en flavonoides resultó ser activo frente a *Staphylococcus aureus*, aunque no ocurrió lo mismo frente a *Escherichia coli* (Nickell L., 1959). En tanto, el extracto hidroalcohólico demostró ser activo frente a *Entamoeba histolytica* (Dhar M. et al., 1968). El extracto etanólico (80%) de la planta seca, la tintura madre y el extracto hidro-acetónico de la planta fresca han demostrado actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Staphylococcus aureus* (Dumenil G. et al., 1980). Por su parte, el aceite esencial ha demostrado poseer propiedades inhibitorias frente a *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus faecalis*. También acción nematocida contra *Meloidogyne incognita* y parasiticida frente a *Trichomonas vaginalis* (Gracza L., 1987; Acosta de la Luz M., 1995).

A nivel micótico, un ungüento (1,5%) y un extracto de aceite elaborados a partir de las flores de caléndula (1%) demostraron, a lo largo de 10 días de tratamiento, su eficacia (73,4 y 53,4%, respectivamente) frente a pieles de cobayos infectadas experimental con *Trichophyton mentagrophytes*. Si bien los resultados fueron menores al experimentado por miconazol (93,4%), es justo señalar la gran cantidad de casos que demuestran resistencia a algunos azoles químicos (Asgari-rad H. & Aghilli R., 2002).

Otras

Extractos elaborados con las flores y administrados por vía oral, demostraron en animales efectos sedantes y disminución de la excitación refleja (Svanidze N. et al., 1975). Respecto a la fracción polisacárida (derivada del grupo de los heteroglicanos) la misma ha evidenciado una interesante actividad inmunomoduladora *in vitro* (Wagner H. et al., 1985). Extractos acuosos y totales evidenciaron actividad citotóxica y antitumoral en modelos experimentales de sarcoma 180 y carcinoma de Ehrlich en ratas. De igual modo los extractos enriquecidos con saponinas triterpénicas (Duke J., 1985; Boucaud Y. et al., 1988). En tanto, extractos etanólicos de caléndula evidenciaron un completo efecto inhibitorio sobre la proliferación de cultivos de linfocitos humanos en presencia de fitohemaglutininas (Amirghofran Z. et al., 2000).

El extracto hidroalcohólico y la fracción butanólica de caléndula, al presentar elevadas concentraciones de triterpenos (con actividad antiinflamatoria), fitosteroles, alcoholes grasos de cadena larga, ácidos grasos libres esterificados y flavonoides (similares a los constituyentes de *Serenoa*

repens) tendrían un efecto benéfico en hiperplasia benigna de próstata, según estudios llevados a cabo en ratas púberes (Pedrosa R. et al., 1999). Esa misma presencia de flavonoides y triterpenos en el extracto butanólico ha demostrado poseer efectos antioxidantes *in vitro* evitando la peroxidación lipídica en microsomas hepáticos de ratas (Volpato A. et al., 1999; Córdova C. et al., 2002).

A su vez, el extracto metanólico y en especial la fracción soluble en butanol (rica en saponinas), demostraron en ratas efectos hipoglucémicos (luego de dieta hiperglucosada), inhibición del vaciado gástrico y efectos gastroprotectores frente a lesiones inducidas por etanol e indometacina (Yoshikawa M. et al., 2001). Constituyentes triterpenoides de caléndula fueron reportados como sustancias espermicidas, antiblastocísticas y abortivas (Morelli I. et al., 1983). El extracto etanólico ha demostrado ser espasmolítico en ileon e cobayo (Gracza L., 1987).

En tanto, los *calendulósidos* tendrían efectos hipolipemiantes en ratas y cierta actividad depresora sobre sistema nervioso central (Lutomski J., 1983; Samochowiec L., 1983). Junto a los flavonoides, el aceite esencial ejerce una actividad colerética en vesícula biliar (Krivenko V. et al., 1989). Respecto a los flavonoides, se pudo constatar una actividad estrogénica facilitadora de la regularidad menstrual (sinergizado por los fitosteroles y el aceite esencial) como así también acción antiinflamatoria y antiedematosa, junto a los esteroides (Masterova I. et al., 1992).

Fuera del ámbito dermatológico también fueron realizados algunos ensayos clínicos con extractos de caléndula. La sustancia amarga (*calendeno*) le confiere propiedades eupépticas y aperitivas, mientras que extractos del capítulo floral combinados con *Symphytum officinalis* o *Geranium maculatum*, han dado una respuesta satisfactoria en casos de úlceras gastroduodenales en clínicas de Polonia y Bulgaria. En todos los casos intervendrían los mucílagos y flavonoides como responsables de la mencionada actividad terapéutica (Chakurski I. et al., 1981). Otros informes clínicos provenientes de comunicaciones dadas por centros hospitalarios de la ex URSS y Cuba refieren mejorías en el curso de tratamientos orales con extractos de caléndula en casos de hipertensión arterial, úlceras gastroduodenales y como colerético en afecciones hepáticas y biliares (Svanidze N. et al., 1975; Isakova T., 1980).

A través de un estudio clínico randomizado, a doble ciego, ha sido ensayado con éxito un producto (Otikon®) elaborado con extractos de *Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum* y *Verbascum album* sobre una base de aceite de oliva, en 103 jóvenes (6-18 años) diagnosticados con otitis media aguda. La aplicación de 5 gotas del producto, 3 veces al día, en el conducto auricular afectado, demostró efectos analgésicos similares a 5 gotas de un producto combinando el anestésico ametoína con fenazona (Sarrell E. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en animales - in vitro: Las pruebas de toxicidad aguda y crónica en animales, determinaron que dosis superiores a 50 mg/k de extracto de caléndula no produjeron cambios histopatológicos ni síntomas de toxicidad (Iatsyno A. et al., 1978). La infusión de las flores administrada en forma oral e intraperitoneal a ratones determinó una DL50 de 300 mg/k (Dhar M. et al., 1968). Asimismo, estudios *in vitro* a partir de extractos elaborados con saponinas (400 µg/ml) no arrojaron señales de mutagenicidad en el test sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 (Eliás R. et al., 1990). Ensayos realizados con el extracto fluido en los test de *S. typhimurium* TA-98, TA-100, TA-1535 y TA-1537 no evidenciaron mutagenicidad en concentraciones de hasta 5

mg/plato. También resultó negativo el test sobre micronúcleos de médula ósea, luego de una administración diaria de hasta 1 g/k durante 2 días (Ramos A., 1998).

Los bioensayos de toxicidad sobre nauplius de *Artemia salina* y sobre formas juveniles y adultas de *Harpacticus cf. flexulosus* efectuados con el extracto flavónico en acetato de etilo, no demostraron toxicidad a las concentraciones de 10-100 ppm para el extracto flavónico y de 10-700 ppm para los flavonoides (Peña N. et al., 1995). Extractos elaborados con las flores (0,15 g/k) administrados por vía intragástrica, no demostraron ser carcinogénicos en ratas ni hámsters tras 22 meses y 18 meses (respectivamente) de tratamiento (Avramova S. et al., 1988). Seis saponinas aisladas de las flores de caléndula no demostraron genotoxicidad sobre *Drosophila melanogaster* (Medline®, 2001).

Por su parte, el extracto fluido de caléndula (100 mg/ml) al igual que el extracto crudo con lactonas, demostró genotoxicidad en el hongo diploide D-30 de *Aspergillus nidulans* de manera dosis-dependiente (Ramos A. et al., 1998; Parra A. et al., 2001). A altas dosis, los extractos acuoso e hidroetanólico demostraron poder genotóxico en cultivos de hepatocitos en ratas, en cambio a bajas dosis demostraron efectos antígenotóxicos (Pérez Carreón J. et al., 2002).

Estudios en Humanos: En las dosis usuales no se han reportado efectos adversos ni tóxicos. Sólo se reportó hace muchos años un caso en Rusia referido a un shock anafiláctico en un paciente que estaba realizando gárgaras con una infusión de caléndula. Vale la pena mencionar que dentro de la familia de las Compuestas (por ejemplo, manzanilla, dandelion, crisantemo, etc) se han reportado algunos trastornos alérgicos, aunque en la mayoría de los casos referidos al polen de estas especies. Sobre 443 pacientes que habían empleado extractos de plantas Compuestas con lactonas sesquiterpénicas (una mixtura de árnica y caléndula), sólo el 2.03% demostró reacciones locales de dermatitis por caléndula (Reider N. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

Extractos acuosos elaborados con flósculos florales de caléndula presentaron, *in vitro*, uterotonicidad en órganos aislados de cobayos y conejos, lo cual desaconseja su empleo interno durante el embarazo (Shipochliev T., 1981). Incluso un estudio posterior determinó que los triterpenoides de la caléndula se comportan como agentes abortivos (Morelli I. et al., 1983). No se recomienda el empleo oral de caléndula durante la lactancia hasta que existan datos suficientes que certifiquen su inocuidad. En cambio en forma tópica no presenta contraindicaciones (Alonso J., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las saponinas presentes en extractos hidroalcohólicos de caléndula demostraron incrementar el tiempo de sueño en ratas, hámsters y gatos, bajo inducción con hexobarbital (Samochowiec L., 1983).

STATUS LEGAL

Especie reconocida por varias farmacopeas. No se encuentra en la Farmacopea Argentina, aunque sí lo está en la Farmacopea Brasileira (Fascículo 3). La caléndula se encuentra aprobada por el Codex de Regulación Federal (CFR) de USA como suplemento alimentario (Mc Caleb R., 1993). La Comisión "E" de Monografías de Alemania encuadra al capítulo floral de caléndula dentro de las hierbas aprobadas para uso humano (Blumenthal M. et al., 1998). La caléndula figura en varias farmacopeas europeas y entre las monografías elaboradas por la OMS (vol 2) y ESCOP (vol 1). En Iberoamérica las flores de caléndula tienen reconocimiento

de uso medicinal por parte de los Ministerios de Sanidad de Brasil, Bolivia, Chile (incluye las hojas también), Cuba y España (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La caléndula ha sido empleada en forma tópica durante muchos años, en casos de úlceras dérmicas, heridas infectadas, dermatitis de pañal, eczemas, eritemas, várices, hemorroides e incluso periodontopatías y conjuntivitis. Por vía oral se preconiza su empleo en gastritis y úlceras gastroduodenales (junto con consuelda, regaliz o mejorana), así como en dismenorreas, cefaleas, colitis y colecistitis (en este último caso asociada a achicoria, manzanilla o lúpulo entre otras). En casos de amenorreas y dismenorreas el empleo popular recomienda tomar la infusión de caléndula siete días antes de la fecha estimada de menstruación.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Para uso interno se prepara al 4% administrándose tres tazas al día. Al igual que con otras hierbas, en caso de uso interno deberá emplearse con prudencia (no más de una semana).

Extracto Fluido: De acuerdo con la Farmacopea Herbal Inglesa de 1989, se debe prescribir en forma de extracto líquido (1:1 en alcohol de 40%): 0,5-1,5 ml tres veces al día.

Tintura: Proporción 1:5 en alcohol de 90%. Se administran 0,3-1,2 ml, tres veces al día. En extracto fluido (1 g=40 gotas) se prescribe a razón de 20-30 gotas, 2-3 veces al día.

Vía externa: Se puede emplear la decocción de caléndula (6-8%) para lavajes o compresas, como así también el oleato de caléndula en forma de pomadas, ungüentos, cremas, jabones y talcos (8-15%). Como colirio al 10%.

OTROS USOS

Los pétalos suelen ser sustitutos (o adulterantes) del azafrán y pueden ser incorporados (junto a las hojas tiernas) a ensaladas, caldos y tortillas. Los holandeses, aún hoy, utilizan mínimas cantidades de caléndula para darle un toque original y casi imperceptible a sus sopas y estofados. La cocina francesa la añade a sus pescados, carnes y, en algunos casos, a las bebidas. También se emplea para dar color al queso, licores o la mantequilla. Otra aplicación de la caléndula es como enjuague capilar y como repelente de insectos, debido a su olor acre. Los pigmentos carotenoides son empleados como agentes colorantes en cosmética y los aceites volátiles en la elaboración de perfumes.

CURIOSIDADES

La capacidad reproductora que tiene la caléndula a partir de sus semillas es realmente asombrosa. Éstas tienen tres formas básicas: la primera se refiere a su aspecto curvado y erizado (a manera de pequeños garfios), permitiéndoles asirse al pelo de los animales y de esta manera ser transportadas a largas distancias. La segunda característica es la de ser bastante pesadas, lo cual les permite cuando maduran caer al pie de la planta y de esta manera autosembrarse. Por último, la tercera característica es la de tener forma globulosa e hinchada, de manera que les permita flotar en los charcos originados por las lluvias, y mediante pequeñas corrientes, ser transportadas a lugares cercanos.

Su sabor acre supo originar en un principio rechazo en algunos comensales. Tal es el caso del escritor inglés Charles Lamb quien en el siglo XIX, en ocasión de estar internado en un hospital de campaña de Londres y recibir de almuerzo ternera cocida condimentada con sus pétalos señalaba: «...servido con odiosas caléndulas flotando, o bien en la bandeja, sirviendo solo para estropear el caldo...».

Respecto a la coloración de estas flores, la mitología

griega hace referencia que Diana, hermana de Apolo, encontró a sus sirvientas discutiendo por el amor de éste. Esta situación la encolerizó de tal forma que convirtió a todas

ellas en caléndulas. De esta manera se asoció para siempre el color amarillo con los celos.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico-Técnica de La Habana, Cuba. (1995).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas*. ISIS Edic. (1998).
- Amirghofran Z.; Azadbakht M. and Karimi M.: Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. *J. Ethnopharmacol.* 72 (1-2): 167-72 (2000).
- Asgari-rad H. and Aghilli R.: *Calendula officinalis* extract as a suitable plant product in treatment of dermatophytosis. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A260. Barcelona, Spain. Sept 8-12 (2002).
- Avramova S. et al.: Source of new products for the cosmetic industry. *Med Biol Inform.* 4: 28-32 (1988).
- Bako E.; Deli J. and Toth G.: HPLC study on the carotenoid composition of *Calendula* products. *J. Biochem. Biophys. Methods.* 53 (1-3): 241-50 (2002).
- Baranow M.: Estudio clínico de la aplicación de caléndula (*Calendula*) en quemaduras de 1er. y 2do. grado. Facultad de Medicina de Moscú. Dep. de Investigación y Desarrollo (Lab. D.H.U.). *Fitomedica.* 22: 9 (1999).
- Blumenthal M.; Busse W.; Goldberg A.; Gruenwald J.: *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. Austin, Texas. (1998).
- Boucaud Y.; Algernon O. and Raynaud J.: Cytotoxic and antitumoral activity of *Calendula officinalis* extracts. *Pharmazie.* 43 (3): 220-1 (1988).
- Bown D.: *Enciclopedia de las hierbas y sus usos*. Edit. Grijalbo Mondadori. (1996).
- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. 1^a. Edición. (1996).
- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional. España. 1^a. Edición. (1998).
- Casley Smith J.: The effect of "unguentum lymphaticum" on acute experimental lymphedema and other high protein edemas. *Lymphology.* 16: 150-6 (1983).
- Chakurski I.; Matev M.; Stefanov G. et al.: Treatment of duodenal ulcers and gastroduodenitis with a herbal combination of *Symphytum officinalis* and *Calendula officinalis* with and without antiacids. *Vutr. Boles.* 20 (6): 44-47. (1981).
- Córdova C.; Siqueira I.; Netto C.; Yunes R.; Volpato A.; Cechinel Filho V.; Curi Pedrosa R. and Creczynski Pasa T.: Protective properties of butanolic extract of the *Calendula officinalis* L. against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger. *Redox. Rep.* 7 (2): 95-102 (2002).
- Corina P.; Dimitris S.; Emanuil T. and Nora R.: Treatment with acyclovir combined with a new Romanian product from plants. *Oftalmologia.* 46 (1): 55-7 (1999).
- Dhar M. et al. *Indian J. Exper. Biol.* 6: 232-4 (1968).
- De Tommasi N. et al.: Structure and in vitro antiviral activity of sesquiterpene glycosides from *Calendula arvensis*. *J. Natural Prod.* 53 (4): 830-3 (1990).
- Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. Boca Raton, Florida. CRC Press, USA (1985).
- Dumenil G. et al.: *Ann. Pharmacol. Française.* 38: 493-5 (1980).
- Elias R. et al.: Antimutagenic activity of some saponins isolated from *Calendula officinalis*, *C. arvensis* and *Hedera helix*. *Mutagenesis.* 5 (4): 327 (1990).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Gasiorowska I.; Jachimowicz M.; Patalas B. et al.: The use of *Calendula officinalis* in the treatment of periodontopathies. *Czas. Stomatolog.* 36 (4): 307-11 (1983).
- Gracza L.: Oxygen containing terpene derivatives from *Calendula officinalis*. *Planta Med.* 52: 227 (1987).
- Iatsyno A. et al.: *Farmakol. & Toksikol.* 41: 556-7 (1978).
- Isakova T. *Farmatsiya*. Moscú. 5: 31 (1980).
- Klouček - Popova E.; Popov A. and Pavlova N.: Influence of the physiological regeneration and epithelization using fractions isolated from *Calendula officinalis*. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulgar.* 8 (4): 63 (1982).
- Krivenko V.; Potebnia G. and Loiko V.: Experience in treating digestive organ disease with medicinal plants. *Vrach. Delo.* 3: 76-8. (1989).
- Lapke C. et al.: *Planta Med.* 59: A627-8 (1993).
- Lavagna S.; Secci D.; Chimenti P.; Bon-signore L.; Ottaviani A. and Bizzari B.: Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesareum section. *Farmacol.* 56 (5-7): 451-3 (2001).
- Lawrence Review of Natural Products: *Calendula*. January (1995).
- Lipp E.: *Herbalism: Living Wisdom*. Macmillan & Duncan Baird Publish. Great Britain. (1996).
- Lutomski J.: *Pharmazie in unserer Zeit.* 12: 149 (1983).
- Marinchev V. et al.: *Oftalmol. Zh. (URSS)*. 26: 196-7 (1971).
- Mascolo N. et al.: Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Res.* 1: 28-31 (1987).
- Masterova I. and Grancaiova Z.: Phytochemical overview of the components of *Calendula officinalis* and their therapeutic evaluation. *Cesk. Farmac.* 41 (4-5): 173-6 (1992).
- Mc Cable R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- Medline®: Final report on the safety assessment of *Calendula officinalis* extract and *Calendula officinalis*. *Int. J. Toxicol.* 20 (Suppl. 2): 13-20. PMID: 11558637 (2001).
- Morelli I. et al.: *Selected medicinal plants*. Rome: FAO. (1983).
- Nickell L.: Antimicrobial activity of vascular plants. *Economic Botany.* 13 (4): 281-318 (1959).
- Parra A.; Ramos Ruíz A.; García López A.; Piloto Ferrer J.; Hernández Díaz L.; Guerra Ordóñez; et al.: Validación toxicogenética de plantas medicinales empleadas en Cuba. X^o Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Chubut. Abstract P-123. 8-11 de abril (2001).
- Patrick K.; Kumar S.; Edwardson P. and Hutchinson J.: Induction of vascularization by an aqueous extract of the flowers of *Calendula officinalis* L., the European Marigold. *Phytomedicine.* 3 (1): 11-8 (1996).
- Pedrosa R.; Zancanaro V.; Volpato I.; Silva J. et al.: Efeito de extrato hidroalcolico e fracción butanolica de *Calendula officinalis*. 1er. Seminário de Fitomedicina do Centro-Oeste. Guarapuaba, Brasil (1999).
- Peña N.; Hidalgo M.; Goddard M.; Cifuentes J.; Douzet A.; García J. y Riveros M.: *Bioensayos de Toxicidad de Flavonoides*. Esc. Quím. y Farm. Fac. de Medicina. Univ. de Valparaíso (Chile). II^o Congreso de Plantas Medicinales. Chile 95. 28 al 31 de Octubre (1995).
- Pérez Carreón J.; Cruz Jiménez G.; Licea Vega J.; Arce Popoca E.; Fattel Fazenda S. and Villa Trevino S.: Genotoxic and antigenotoxic properties of *Calendula officinalis* extracts in rat liver cell cultures treated with diethylnitrosamine. *Toxicol. In Vitro* 16 (3): 253-8 (2002).
- Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1^a Edic. Colegio Farmac. de Valencia. (1995).
- Perri de Carvalho P.; Tagliavini D. and Tagliavini R.: Cutaneous cicatrization after topic application of *Calendula officinalis* cream and comfrey, propolis and honey associations in infected wound of skin. *Rev. Ciência Biom. (São Paulo)*. 12: 39-50 (1991).
- Peyroux J. et al.: Propriétés anti-oedémateuses et anti-hyperhémiantes du *Calendula officinalis*. *Planta Med. Phytoth.* 15: 210-6 (1981).
- Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas (1988).
- Ramos A.; Edreira A.; Vizoso A.; Betancourt J. et al.: Genotoxicity of an extract of *Calendula officinalis*. *J. Ethnopharmacol.* 61: 49-55 (1998).
- Reider N.; Komericki P.; Hausen B.; Fritsch P. and Aberer W.: The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (*Arnica montana* L.) and marigold (*Calendula officinalis* L.). *Contact Dermatitis.* 45 (5): 269-72 (2001).
- Samochowiec L.: Pharmacological study of saponosides from *Aralia mundschurica* and *Calendula officinalis*. *Herba Pol.* 29: 151 (1983).
- Sarrell M.: Naturopathic ear drops relieve pain associated with acute otitis media. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 155: 796-9 (2001).
- Schmidgall J.; Schnetz E. and Hensel A.: Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an ex vivo bioadhesion assay on buccal membranes. *Planta Med.* 66 (1): 48-53 (2000).
- Shaparenko B.: On use of medicinal plants for the treatment of patients with chronic suppurative otitis. *Zh Usbn Gorl Bolesn.* 39: 48-51 (1979).
- Shipochliev T.: Extracts from a group of medicinal plants enhancing the uterine tonus. *Veterin. Medic. Nauki.* 4: 94-8 (1981).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Svanidze N. et al.: *Revista Cubana de Farmacia.* 9:97-101 (1975).
- Theiss B. and Theiss P.: *The Family Herbal*. Healing Arts Press. Pp. 244-255 (1993).
- Volpato A.; Golin V.; Netto R.; Souza M.; Cechinel Filho V. y Yunes R.: Preliminary study of effect antioxidant of butanolic fraction of *Calendula officinalis*. 1er. Seminário de Fitomedicina do Centro-Oeste. Guarapuaba, Brasil. (1999).
- Wagner H.; Proksch A.; Riess Maurer I. et al.: Immunstimulierend wirkende polysaccharide (heteroglykane) aus hohen Pflanzen. *Arzneimittelforschung.* 35 (7): 1069-1075. (1985).
- Yasukawa K. et al. *Phytotherapy Res.* 7: 185 (1993).
- Yoshikawa M.; Murakami T.; Kishi A.; Kageura T. and Matsuda H.: Medicinal flowers. III. Marigold: Hypoglycemic, gastric emptying inhibitory and gastro-protective principles and new oleanane-type triterpene oligoglycosides, calendasaponins A, B, and D, from Egyptian *Calendula officinalis*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 49 (7): 863-70 (2001).
- Ziterl Eglseer K.; Sosa S.; Jurenitsch J. et al.: Anti-oedematous activities of the main triterpenoid esters of *Calendula officinalis* (marigold). *J. Ethnopharmacol.* 57: 139-44 (1997).

CAMEDRIO



NOMBRE CIENTÍFICO

Teucrium chamaedrys L.

Sinonimias: *Teucrium stevenianum* Klokov.

NOMBRES POPULARES

Español: camaedrio, camedrio, germandrina, carrasquilla, encinilla, roblecillo.

Portugués: carvalhinha, erva carvalha, camédrio.

Inglés: germander, common germander, wall germander.

Otros: germandrée, germandrée petit-chêne (Francés), Gamander, Edelgamander (Alemán), camedrio (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta arbustiva, perenne, perteneciente a la familia de las Lamiáceas (Labiadas), caracterizada por presentar una altura entre 10 y 30 cm.; tallo piloso erecto, con algunas manchas púrpuras; hojas oblongo-ovales, agudas, dentadas y brillantes de unos 2 cm de largo; flores color rosa o púrpura (ocasionalmente blancas) dispuestas en espiga corta, tubulares, muchas de ellas carentes de labio superior, y que hacen su aparición desde principios hasta finales del verano. El fruto es un tetraquenio papiloso de color marrón.

HÁBITAT

El camedrio es originario de Europa y sudoeste de Asia, siendo posteriormente introducido en otras regiones. Crece sobre terrenos calcáreos y pedregosos, prados secos, garrigas, muros viejos, matorrales y en algunos bosques, hasta los 1.500 metros de altitud. En la actualidad se lo cultiva como planta de jardín para la delimitación o realzamiento de parterres y escasamente como planta medicinal. Se lo suele confundir con *Teucrium divaricatum* (camedrio de los setos) o con *Teucrium x lucidrys*.

PARTES UTILIZADAS

Sumidades floridas o la planta en flor seca.

HISTORIA

Fue descrita por primera vez por Dioscórides quien le asignó el nombre de *Teukrion* y la recomendó para la tos y el asma. Según Laguna, su denominación deriva de *Teucro*, hermano de Alace, quien describió ciertos rituales en los cuales se echaban las entrañas de animales sacrificados sobre la planta, y esta "misteriosamente" absorbía los humores a partir de adherirse al bazo del animal. En la Edad Media se la conoció como *Herba chamaedrys* (del griego,

pequeño roble) en virtud de la semejanza de sus hojas con las del roble.

Antiguamente fue muy empleada para el tratamiento de trastornos digestivos, febriles y gotosos. Respecto a esto último, se intentó curar al emperador español Carlos V° (1500-1558) de su padecimiento de gota haciéndole tomar decocciones de esta especie durante 60 días consecutivos. En Italia fue conocida durante mucho tiempo como hierba de las fiebres, siendo una de las plantas preferidas para abordar la fiebre tifoidea.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Principios amargos: Se trata de diterpenoides de tipo neoclerodano. Los más importantes son: teucrininas A, B, E, F y G, isoteuflidina, 6-epiteucriina A, teuchamaedrininas A, B y C, teucvina, teucvidina, chamaedroxido, epoxi-HO-neocloreddiendiólido y teucroxido. De ellos, la teucrina A aparece como el más importante dentro de los materiales recolectados en España (1,5 mg/g) e Italia (0,3 mg/g).

Flavonoides: apigenina, apigetrina, apigenina-7-rutinósido, cirsiolol, cirsimaritina, diosmetina, diosmina, hipolactina, isoquercetina, isoescultelareína, luteolina, vicenina 2. En los tallos se hallaron cirsiolol (principal), cirsimaritina, luteolina, apigenina, hipolactina e isoescultelarina.

Aceite esencial (0,06%): Se identificaron más de 30 compuestos diferentes, siendo el principio mayoritario el β -cariofileno (20,7%) seguido del humuleno (14,2%).

Otros: triterpenos, estigmasterol, β -sitosterol, ácido ursólico, ácido cafeico, ácido clorogénico, teucrisólido (lignano), colina, taninos, estaquiosa (azúcar).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien el camedrio no es muy empleado medicinalmente, ha tomado notoriedad en los últimos años debido a cuadros de hepatotoxicidad presentados en personas que ingerían tisanas adelgazantes (ver Efectos Adversos). Los principios amargos le confieren propiedades tónico-eupépticas y carminativas, mientras que los taninos le proporcionan actividad astringente, útil en diarreas (Stuart M., 1981; Rauter A., 1995). Los extractos hidroalcohólicos de hojas de camedrio administrados por vía intraperitoneal a cobayos han exhibido una actividad hipotérmica, coincidente con uno de los usos populares de esta especie (Delphaut J. et al., 1941). Extractos de camedrio han demostrado inhibir el crecimiento de cultivos tumorales HeLa, como así también el crecimiento micelar de *Neurospora crassa* (Grzybek J., 1971). Los diterpenoides *teucvina* y *teucvidina* no demostraron actividad inhibitoria en ratas con leucemia linfocítica P-388 (Nagao Y. et al., 1982).

Se han elaborado algunos preparados dermatológicos con el camedrio, observándose un incremento en la regeneración tisular sobre lesiones ulceradas (Szabo S., 1984). La *teucvina* ha sido reportada como un potente agente amebicida (Node M. et al., 1981). Extractos de la planta entera han exhibido actividad antimicrobiana frente a *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium phlei* y antimicótica frente a *Candida albicans* (Recio M. et al., 1989). Los lignanos han sido reportados como sustancias que pueden influir en la actividad ovárica, lo cual estaría sinergizado por la presencia de fitoesteroles. Incluso altas dosis de lignanos pueden provocar reducción en los niveles de estrógenos libres, lo cual coincidiría con uno de los usos populares de esta especie en Argentina y países árabes (Adlercreutz H. et al., 1987).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: Ocasionalmente se han observado algunos cuadros de dispepsia, dolor de estómago y

náuseas asociados al consumo oral de esta especie (Castot A. & Larrey D., 1992). En altas dosis o por ingesta durante tiempo prolongado puede producir hepatotoxicidad (Sticckel F. et al., 2001). No es infrecuente hallar incorporado el camedrio en algunas fórmulas herbales contra la obesidad, ya sea en forma de cápsulas, polvos o té para infusión. Han sido reportados en Francia varios casos de pacientes aquejados de dolores abdominales, subictericia e incluso hepatitis tras el consumo de dosis diarias normales de camedrio conteniendo entre 450 y 1600 mg/diarios.

Los casos revelaron aumento de transaminasas en sangre, ictericia, hepatitis centro o panlobular con mínima colestasis, desarrollados después de 2-18 semanas del consumo del producto. Unos pocos pacientes reportaron encefalopatía, disminución en los niveles de protrombina, hipertensión portal transitoria y hepatitis crónica. En la mayoría de los casos los trastornos hepáticos se resuelven al poco tiempo de haber sido suspendido el tratamiento (Larrey D., 1992; Castot A & Larrey D., 1992; Pauwels A. et al., 1992; Dao T. et al., 1993).

Se ha mencionado el hallazgo de anticuerpos anti-músculo liso y antinucleares en el suero de 2 pacientes que habían desarrollado hepatitis después de 6-7 meses de tratamiento con camedrio (Ben Yahia M. et al., 1993). También se ha documentado un caso fatal de hepatitis fulminante tras la ingesta de un té de camedrio (Mostefa Kara N. et al., 1992) y un caso de cirrosis hepática a los 7 meses de empleo de un té de camedrio (Dao T. et al., 1993). Otros casos de hepatitis fueron señalados en Canadá (Laliberté L. & Villeneuve J., 1996) y en España (Pérez Álvarez J. et al., 2001). El mecanismo por el cual puede causar hepatotoxicidad hasta hace una década atrás no estaba del todo claro, atento que no se habían encontrado en esta especie (ni en la familia Labiadas) sustancias propiamente hepatotóxicas como podrían ser los alcaloides pirrolizidínicos. Uno de los mayores diterpenoides hallados en la especie (*teucrina A*) estaría fuertemente relacionado con el daño hepatocítico (Kouzi S. et al., 1994).

Estudios en Animales: La administración a ratas de un té liofilizado de camedrio por vía intragástrica en diferentes concentraciones (0,8, 1,25 y 2,5 g/k) demostró producir un incremento de transaminasas relacionado con una probable inducción en la actividad de la citocromo P-450, lo cual fue puesto en evidencia cuando tras la administración de un inhibidor de la citocromo P-450 (troleandomicina) no se constató incremento de dichas enzimas hepáticas. Las dos concentraciones mayores provocaron necrosis hepatocítica con disminución de los niveles de glutatión en las 2-5 horas iniciales (Loeper J. et al.; 1993).

La toxicidad fue incrementada por pretratamiento con phorona, un depresor del glutatión hepático, y por inductores de epóxido hidrolasa microsomal (clofibrate o hidroxianisol butilado). Estos hallazgos sugieren que el mecanismo de hepatotoxicidad reside en uno o más metabolitos reactivos de los furanoditerpenoides, y que esos metabolitos pueden ser detoxificados por la formación de conjugados de glutatión y probablemente por una epóxido hidrolasa (Loeper J. et al., 1994). La activación previa de la teucrina A por el sistema citocromo P-450 hacia metabolitos reactivos sería indispensable para el inicio del daño celular. Asimismo sería requisito también la oxidación de la mitad del anillo furano del diterpeno neoclerodánico (Kouzi S. et al., 1994).

CONTRAINDICACIONES

En virtud de los antecedentes de hepatotoxicidad, no debe administrarse esta especie durante el embarazo, lactancia,

antecedentes de hepatitis, cirrosis y en niños pequeños.

STATUS LEGAL

El camedrio se encuentra registrado por la FDA norteamericana en la categoría de agente saborizante en bebidas alcohólicas solamente (Mc Caleb R., 1993). En Canadá no está permitido su registro como ingrediente no medicinal de uso oral (Awang D., 1998). En Francia el otorgamiento de licencias comerciales de camedrio fueron restringidas en 1992 a partir de su asociación con casos reportados de hepatitis (De Smeets P., 1997).

ADULTERANTES

Más que adulteraciones suele haber confusiones con algunas variedades de camedrio, aunque hasta el momento han sido poco frecuentes. Ocasionalmente el camedrio (tanto *Teucrium chamaedrys* como *Teucrium canadense*) suele ser adulterante de la especie *Scutellaria baicalensis*, por lo que ante sospechas de toxicidad con esta última especie se deberá identificar correctamente el preparado (Newall C. et al., 1996; Awang D., 1998; Gafner S. et al., 2003).

USOS ETNOMEDICINALES

Se emplean popularmente las infusiones de camedrio en casos de inapetencia, como eupéptico, carminativo y colágeno. Para aliviar los síntomas digestivos es empleado en algunas regiones de Europa el vino de camedrio el cual se prepara con una onza de las sumidades floridas en un litro de Jeréz u otro vino generoso. Se toman dos copitas antes de las principales comidas.

Con menor frecuencia se emplea la infusión de las sumidades como diurético, antidiarreico o antifebril. En Turquía emplean la decocción de las hojas para tratar gripe y resfríos, en tanto la raíz fresca masticada es empleada para dolencias estomacales. En Argentina y en los países árabes, se emplea para normalizar la menstruación. En Francia se ha incorporado en algunas fórmulas herbales contra la obesidad. En uso externo se recomienda en casos de sangrado o inflamación de encías, erupciones cutáneas y picaduras de insectos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 10 g/l. Tomar 2 tazas diarias después de las comidas.

Polvo: Hasta 2 g/día. Se toma en forma de cápsulas.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Hasta 2 g/día.

Tintura: Se prepara una tintura en base a un macerado de 10 g de planta en flor en 100 g de alcohol de 75° durante 10 días. Se prescribe a razón de 25 gotas en medio vaso de agua, antes del almuerzo y cena.

Otros Usos

Las hojas se emplean para aromatizar licores, vermouths y algunos vinos.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Teucrium buxifolium* S.:** Se trata de una variedad endémica de España cuyas partes aéreas se han utilizado tradicionalmente en la zona mediterránea en el abordaje de enfermedades digestivas (úlceras), reumáticas y demás procesos inflamatorios. Estudios preliminares con los extractos hexánico y metanólico demostraron una potente actividad antiinflamatoria en modelos animales bajo inducción de carragenina, sin evidenciar efectos deletéreos sobre la mucosa digestiva (Fernández Puntero B. et al., 1997).

***Teucrium polium* L.:** Esta especie, conocida como *germandrina-poleo* o *golden germander*, abunda preferentemente en Euroasia y algunas zonas de América, siendo empleada

popularmente como antiespasmódica, hipoglucemiante, antiartrémica, carminativa y como condimento. En Marruecos emplean la decocción de las partes aéreas como vasopresor y en trastornos hepáticos (Merzouki A. et al., 2000). Tiene tallo horizontal, hojas pequeñas, ovales, obtusas, casi vellosas y flores de color rojo pálido. Un diterpeno del aceite esencial, identificado como *guaiol*, sería responsable del efecto espasmolítico. Los ensayos antimicrobianos realizados con diferentes extractos de esta especie han resultado negativos (Díaz R. et al., 1988).

Esta planta está registrada por la FDA norteamericana en la categoría de suplemento dietario (Mc Caleb R., 1993). El extracto acuoso de las partes aéreas administrado intraperitonealmente en dosis de 50-150 mg/k por 10 días, demostró reducir significativamente el nivel de colesterol y triglicéridos en ratas (Rasekh H. et al., 2001). A su vez el extracto etanólico evidenció propiedades antioxidantes *in vitro* similares al alfa-tocoferol (Couladis M. et al., 2003).

Un estudio realizado en la Universidad de Jordania en ratas a las que se les suministró una decocción de esta planta por vía oral e intravenosa (200 mg/k), provocó una reducción del apetito y de la sed. Al cabo de dos semanas de ensayos los animales perdieron peso, el cual fue recuperado al finalizar el suministro del producto. La fracción soluble en agua fue el componente activo responsable del efecto anorexígeno, en cambio la fracción orgánica que contenía el aceite esencial se mostró inactiva. Según los autores, esta variedad no ha demostrado ser hepatotóxica a lo largo de

su uso tradicional (Gharaibeh M. et al., 1989).

Sin embargo, ha sido señalado un caso de hepatitis severa que requirió trasplante hepático asociado al empleo de tisanas de esta especie en Francia (Mattei A. et al., 1995), como así también un reciente caso de hepatitis colestásica aguda (Polymeros D. et al., 2002). Por último, fue constatado un efecto analgésico en artas por parte del aceite esencial de *T. polium* en el test de contorsiones inducidas por ácido acético (Abdollahi M. et al., 2003).

***Teucrium scordium* L.:** Conocido como *camedrio de agua*, *escordio* o *germandrina acuática*, tiene su hábitat preferencial en el continente europeo y en zonas templadas de Asia y África. Las flores son de color rosado-purpúreo o amarillentas, con un aroma que asemeja al ajo. Contiene iridoides (*barpágido*, *acetilbarpágido*), diterpenos del tipo del clerodano, *teucriinas F y G*, *6- α -hidroxi-teuscordina*, *taninos* y *aceite esencial*. El uso popular le confiere propiedades antisépticas, diaforéticas y tónico-estimulantes.

Las propiedades antisépticas de las cuales gozaba esta especie hicieron que Gerard llegara a declarar que después de una batalla, los cuerpos que yacían sobre el escordio tardaban más tiempo en descomponerse (Wren R., 1994). Si bien no se han reportado casos de hepatotoxicidad con ella, la composición química de sus partes aéreas (similares al camedrio común) hace presumir que deba manejarse con mucha precaución y durante muy cortos períodos de tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdollahi M.; Karimpour H.; Monsef Esfehiani H.: Anti-inflammatory effects of *Teucrium polium* L. total extract and essential oil in mouse writhing test. *Rhizoman. Res.* 48 (1): 31-5 (2003).
- Aldercreutz H.; Hockerstad K.; Bannwart C. et al.: Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens on enterohepatic circulation and live metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin. *J. Steroid. Biochem.* 27: 1135-44 (1987).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Awang D.: The health of the Canadian Herbal Medicinal Market. *HerbalGram.* 44: 25 (1998).
- Bedir E.; Manyam R. and Khan I.: Neoclorethane diterpenoids and phenylethanoid glycosides from *Teucrium chamaedrys* L. *Phytochemistry.* 63 (8): 977-83 (2003).
- Ben Yahia M.; Mavrier P.; Métreau J.; Zafarani E. et al.: Hépatite chronique active e cirrhose induites par la germandrée petit-chêne. Trois cas. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 17: 959-62 (1993).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Ed. Grijalbo. (1996).
- Castot A. and Larrey D.: Hépatites observées au cours d'un traitement par un médicament ou une tisane contenant de la germandrée petit-chêne. Bilan des 26 cas rapportés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 16: 916-22 (1992).
- Couladis M.; Tzakou O.; Vrykokidou E. and Harvala C.: Screening of some Greek aromatic plants for antioxidant activity. *Phytother. Res.* 17 (2): 194-5 (2003).
- Dao T.; Peytier A.; Galateau F. and Valla A.: Hépatite chronique cirrhogène à la germandrée petit-chêne. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 17: 609-10 (1993).
- Delphaut J.; Balansard J. and Roure P.: Pharmacodynamic investigations of some plant drugs alleged to have an antipyretic action. *C.R. S. Soc. Biol. Ses. AL* 135: 1458-60 (1941).
- De Smet P.: *Teucrium chamaedrys*. Adverse Effects of Herbal Drugs. Vol. 3. Springer-Verlag. (1997).
- Díaz R.; Quevedo Sarmiento J.; Ramos Cormenzana A. et al.: Phytochemical and antibacterial screening of some species of Spanish Lamiaceae. *Fitoterapia.* 59 (4): 329-333 (1988).
- Fernández Puntero B.; Iglesias Pinado I. and Villar del Fresno A.: Anti-inflammatory and antitumor activity of *Teucrium buccifolium* S. J. *Ethnopharmacol.* 55: 93-8 (1997).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. VIIª Edic. Edit. Labor S. A. (1981).
- Gafner S.; Bergeron C.; Batcha L.; Angerhofer C.; Sudberg S.; Sudberg E.; Guinaudeau H. and Gauthier R.: Analysis of *Scutellaria lateriflora* and its adulterants *Teucrium canadense* and *Teucrium chamaedrys* by LC-UV/MS, TLC and digital photomicroscopy. *J. AOAC. Int.* 86 (3): 453-60 (2003).
- Gharaibeh M. et al.: *Intern. J. Crude Drug Res.* 27 (4):201-10 (1989).
- Grzybek J.: Biological activity of the extracts from native species of *Teucrium* spp. L. *Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae.* 23: 163-71 (1971).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1995).
- Kouzi S.; McMurtry R. and Nelson S.: Hepatotoxicity of germander (*Teucrium chamaedrys* L.) and one of its constituent neoclerodane diterpenes teucriin A in the mouse. *Chem. Res. Toxicol.* 7: 850-6 (1994).
- Kulevanova S.; Stefova M.; Stefkov G. and Stafilov T.: Analysis of flavones in species of *Teucrium* from Macedonian flora. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters B060. Barcelona, Spain. 8-12 Sept. (2002).
- Laliberté L. and Villeneuve J.: Hépatitis after the use of germander, a herbal remedy. *Can. Med. Assoc. J.* 154: 1689-92 (1996).
- Larrey D. et al.: Hepatitis after germander administration: another instance of herbal medicine toxicity. *Am. College Phys.* 117: 129-32 (1992).
- Loeper J.; Descatoire V.; Lettéron P.; Moulis C.; Degott C. and Pessayre D.: Mechanism for the hepatotoxicity of germander, a plant responsible for an epidemic of hepatitis in France. *J. Hepatol. Amsterdam.* 18: S74 (1993).
- Loeper J.; Descatoire V.; Lettéron P.; Moulis C.; et al.: Hepatotoxicity of germander in mice. *Gastroenterology.* 106: 464-72 (1994).
- Mattei A.; Rucay P.; Samuel D.; Feray C.; Reynes M. and Bismuth H.: Liver transplantation for severe acute liver failure after herbal medicine (*Teucrium polium*) administration. *J. Hepatol.* 22: 597 (1995).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Herb Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Moleiro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. Part II. *Fitoterapia.* 71: 278-307 (2000).
- Mostefa Kara N.; Pauwels A.; Pines E.; Biour M. and Levy V.: Fatal hepatitis after a herbal tea. *Lancet.* 340: 674 (1992).
- Nagao Y.; Ito N.; Kohno T.; Kuroda H. and Fujita E.: Antitumor activity of radosia and *Teucrium* diterpenoids against P388 lymphocytic leukemia in mice. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 30: 727-9 (1982).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Node M.; Sai M. and Fujita E.: Isolation of diterpenoid tuiffin (6-epiteucvin) from *Teucrium viscidum* var. *miquelianum*. *Phytochemistry.* 20: 757-60 (1981).
- Pauwels A.; Thierman Duffaud D.; Azanowsky J.; Loiseau D.; Biour M. and Levy G.: Acute hepatitis caused by wild germander. Hepatotoxicity of herbal re-
- medies. Two cases. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 16 (1): 92-5 (1992).
- Pavlovic S.; Ivanic R.; Savin K. et al.: Essential oils, tannins and flavonoids from wild species of the genera *Micromeria*, *Satureia*, *Calamintha*, *Teucrium* and *Acinos* growing in Yugoslavia. *Archiv. Pharmac.* 33 (6): 287-91 (1983).
- Pérez Álvarez J.; Saez Royuela F.; Gento Pena E.; López Morante A.; Velasco Oses A. and Lorente J.: Acute hepatitis due to ingestion of *Teucrium chamaedrys* infusions. *Gastroenterol. Hepatol.* 24 (5): 240-3 (2001).
- Phillips R.: *Flores Silvestres*. Edit. Blume S. A. 1ª Edic. (1986).
- Polymeros D.; Kambroglu D. and Tzias V.: Acute cholestatic hepatitis caused by *Teucrium polium* (golden germander) with transient appearance of antimitocondrial antibody. *J. Clin. Gastroenterol.* 34 (1): 100-1 (2002).
- Rasekh H.; Khoshnood Mansourkhani M. and Kamalinejad M.: Hypolipidemic effects of *Teucrium polium* in rats. *Fitoterapia.* 72 (8): 937-9 (2001).
- Recio M.; Ríos J.; Villar A.: Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish Mediterranean Area. Part. II. *Phytotherapy Res.* 3 (3): 77-80 (1989).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S. A. (1980).
- Stickle F.; Seitz H.; Hahn E. and Schuppan D.: Liver toxicity of drugs of plant origin. *Z. Gastroenterol.* 39 (3): 225-32; 234-7 (2001).
- Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Szabo S.: A pharmaceutical composition influencing tissue metabolism and having a regenerating action. *HU Int. Appl.* 84: 2751 (1984).
- Tuzlaci E. and Erol M.: Turkish folk medicinal plants. Part II. Egirdir (Isparta). *Fitoterapia.* 70: 593-610 (1999).
- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbal y Preparados Botánicos*. Edit. Grijalbo S. A. (1994).

CANELA



NOMBRE CIENTÍFICO

Cinnamomum zeylanicum Blume.

NOMBRES POPULARES

Español: canela, canela de Ceylán, árbol de la canela.

Portugués: canela, canela-do-Ceirão, canela-rainha, canela-de-tubo

Inglés: cinnamon, Ceylon cinnamon.

Otros: cannella (Italiano), canelle de Ceylan (Francés), Zimt, Ceylonzimt (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol siempreverde, perteneciente a la familia de las Lauráceas, caracterizado por presentar una altura entre 6 y 12 metros; corteza clara, gruesa y rugosa; hojas opuestas (a veces alternas) de 7 a 20 cm de largo, oval-oblongas, trinervadas, brillantes por el haz y pálidas por el envés; flores blanco-amarillentas, numerosas y dispuestas en cimas regulares, de aroma rancio y longitud mayor a la de las hojas; y frutos en bayas con una sola semilla en su interior.

HÁBITAT

El canelo es originario de Sri Lanka (ex Ceylán), Malasia, Java e India meridional, siendo posteriormente introducido a través del Océano Índico a las Islas Seychelles y Madagascar. Crece silvestre en bosques hasta los 1.000 metros de altura, siendo también cultivado en algunos países tropicales de América, en especial Jamaica y Brasil (San Pablo y Bahía).

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza del tallo y de las ramas desecadas, desprovista de las partes más externas, y por la corteza de los vástagos jóvenes sin el súber y sin la casi totalidad de la corteza primaria. Se obtiene por medio de raspado y posterior desecado a partir de árboles jóvenes de entre 3 y 5 años. Los fragmentos de la corteza interna se ensamblan unos con otros y se ponen a secar el tiempo suficiente para que desaparezca la humedad; después se arrollan conformando cilindros.

Para su empleo medicinal debe contener no menos de 1,3% de aldehído cinámico. Las hojas, ramas y sumidades se destilan para obtener la esencia. La droga presenta olor característico y aromático, con sabor ardiente y especiado, un poco dulce y mucilaginoso, y ligeramente áspero.

HISTORIA

Junto a la mirra y el incienso, la canela fue una de las especies aromáticas más importantes de la antigüedad, siendo mencionada al respecto en el Antiguo Testamento. Su denominación *Cinnamomum* deriva de la unión de dos vocablos: *cina* = «canela» (China) y *amomos* = nombre de una planta que emanaba un aroma similar a la canela China. La palabra *canela* significa «caña pequeña», en alusión a la forma que presenta esta especie. Los nativos del sudeste de Asia y los antiguos herboristeros chinos la recomendaban para el tratamiento de desórdenes digestivos y menstruales.

Fue descrita por primera vez como producto medicinal en el año 1275 por el escritor árabe Kazwini. Su importancia comercial hizo que los portugueses invadieran Ceilán en 1536. Posteriormente en 1770 los holandeses iniciaron, en ese mismo territorio, el cultivo de canelo para abastecer a todo Europa. Sin embargo, hubo épocas de sobreproducción que hicieron que se quemaran grandes cantidades de árboles para no disminuir el costo del producto. En el siglo XIX fue popularizado en Norteamérica por la Escuela Ecléctica, siendo aconsejado especialmente en trastornos digestivos y uterinos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

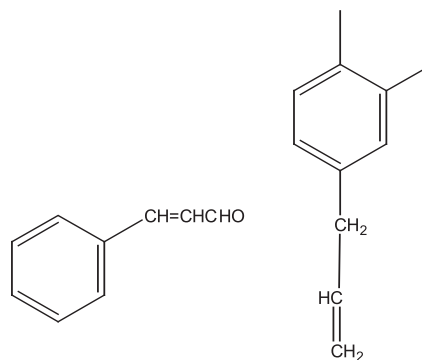
Aceite esencial (0,5 - 3,5%): Compuesto principalmente por aldehídos aromáticos entre los que destacan: aldehído cinámico (60-75%), eugenol (10%), hidroxí-cinamaldehído, benzaldehído y cuminaldehído. Otros componentes minoritarios: β -cariofileno, α -ilangeno, pineno, α y β -felandreno, *p*-cimeno, α -copaeno, α -terpineol, cineolanol, cineilanina, linalol, alcohol cinámico, humuleno, alcohol benílico, alcohol-2-feniletílico, benzoato de bencilo, benzoato de 2-feniletilo, cinamato de metilo, isoeugenol, metileugenol, fenol, 2-vinil-fenol, safrol, cumarinas (0,65%).

En las hojas el componente mayoritario es el eugenol (80%), a través del cual por hemisíntesis se obtiene vainillina. La proporción de aldehído cinámico en las hojas es de sólo un 4%. En las flores existen 26 componentes identificados siendo el mayoritario el acetato de cinamilo (41,98%), y en menor medida *trans*- α -bergamoteno (7,97%) y óxido de cariofileno (7,2%).

Otros: mucílago, resinas, procianidinas oligoméricas, taninos condensados, oxalato de calcio, cinceilanina, goma y manitol (sustancia presente en la corteza que le brinda un sabor dulce).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Relacionadas fundamentalmente con la actividad del aceite esencial, el cual ha demostrado exhibir propiedades: antiespasmódicas, carminativas, antimicrobianas, antisépticas, larvicidas, sedantes, antioxidantes e insecticidas. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades biológicas realizadas de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.



aldehído cinámico

eugenol

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial ha sido reportado como bactericida, antimicótico, antiviral, ascaricida, nematocida, antiplaca bacteriana dental e insecticida, en este último caso a partir de los diterpenos *ceneilanol* y *ceneilamina* en dilución al 0,0125%. (Namba T. et al., 1985; Gupta M., 1987; Kiuchi F. et al., 1989). El extracto en dióxido de carbono de la corteza de canela (0,1%) ha demostrado poseer *in vitro* propiedades inhibitorias sobre el crecimiento de: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* (George M. & Petalai K., 1949; Sharma A. et al., 1984; Newall C. et al., 1996).

La esencia de canela, ha demostrado *in vitro* ser activa frente a *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *S. paratyphi*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus spp.* (Janssen A. et al., 1986; Raharivelomanana P. et al., 1989; Lima E. et al., 1993). Por su parte, en el extracto hidroetanólico de la corteza de canela se ha hallado una sustancia que inhibe la endotoxina bacteriana LPS (Azumi S. et al., 1997). Sin embargo, ese mismo extracto no ha demostrado ser efectivo *in vitro* en cultivos de *E. coli* (Huaman A. et al., 2002).

El aceite esencial de canela ha demostrado inhibir la *listeriolisina-O*, una proteína citolítica facilitadora de la infección por *Listeria monocytogenes* (Smith Palmer A. et al., 2002). Otros estudios determinaron que el *aldehído cinámico* sería el principal componente inhibitorio del aceite esencial de canela, el cual actúa por vía inhalatoria sobre hongos que afectan el tracto respiratorio tales como *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. nidulans*, *A. flavus*, *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* e *Histoplasma capsulatum* (Singh H. et al., 1995).

Estas investigaciones resultan importantes desde el punto de vista de la aplicación de la canela en aromaterapia como forma de abordaje antibiótico (Del Pozo A., 1992; Carbonel F., 1998). Otros hongos que demostraron ser sensibles *in vitro* al aceite de canela son: *Cladosporium werneckii*, *Geotrichum candidum*, *Kloeckera apiculata* y *Candida lipolytica* (Conner D. et al., 1984; Raharivelomanana P. et al., 1989). También resultaron afectados por el aceite esencial de canela los hongos que afectan la postcosecha del banano (*Musa paradisiaca*): *Losiodiplodia theobromae*, *Colletotrichum musae* y *Fusarium proliferatum* (Ramasinghe L. et al., 2002).

Soluciones tópicas con aceite de corteza de canela evidenciaron efectos inhibitorios en casos de candidiasis oral (Cao G., 1993). En ese sentido extractos de la corteza de canela administrados durante una semana también han demostrado su efectividad contra *Candida albicans* fluconazol-resistente (CIMs < 0.05-30 mg/ml) en cinco pacientes portadores de HIV con manifestaciones micóticas orales (Quale J. et al., 1996). Continuando con este hongo, también resultó inhibido *in vitro* frente al el extracto hidroacetónico de canela (Huarman A. et al., 2002).

Actividad Digestiva

Altas dosis del aceite esencial han demostrado ejercer un efecto protector de la mucosa gástrica, sobretodo en productos con baja concentración de eugenol (Akira T. et al., 1986). A nivel digestivo, el aceite esencial de canela mostró poseer propiedades carminativas y eupépticas, a través de la estimulación de enzimas digestivas, en especial de la tripsina. La acción sobre esta enzima sería ejercida por los componentes *eugenol*, *acetato de eugenol* y *metil-eugenol* (Yamasaki K. et al., 1986; Castleman M., 1996). En todos los casos se recomiendan concentraciones inferiores a 10 g/l para evitar producir, por el contrario, irritación gástrica (Germosén Robineau L., 1996).

Otros

Ensayos preliminares en ratas e *in vitro* evidenciaron una

actividad lipolítica del aceite esencial y de la corteza de canela (Halbert E. & Weeden D., 1966; Leung A. & Foster S., 1996). La actividad antiespasmódica y antiinflamatoria del aceite esencial se encuentra ligada al efecto miorelajante demostrado sobre músculo liso de tráquea e ileon aislado de cobayos, como así también a la inhibición producida sobre las enzimas ciclo-oxigenasa y lipo-oxigenasa (Plant O. & Miller G., 1926; Reiter M. & Brandt W., 1985; Wagner H. et al., 1986). La actividad antiespasmódica estaría relacionada con la presencia de *aldehído cinámico* en el aceite esencial (Harada M. & Yano S., 1975).

Otros ensayos en animales determinaron que el *aldehído cinámico* presenta las siguientes acciones: sedativa a nivel del SNC (en altas dosis), estimulante (a bajas dosis), hipotérmica, estimulantes de la secreción de catecolaminas (principalmente adrenalina en glándula adrenal), incrementadora del flujo circulatorio, hiperglucemiante, bradicardizante y antitrombótica. No obstante, si tenemos en cuenta que la mayoría de estas acciones son de baja potencia, sumado a la pérdida de la mayor parte del contenido de *aldehído cinámico* por evaporación, y la autooxidación producida por la decocción, todo en conjunto hace poner en duda la eficacia terapéutica de dicha sustancia (Hikino H., 1987; Matsuda H. et al., 1987).

En tanto las procianidas oligoméricas junto a los taninos, ejercen una actividad astringente. El aceite esencial también se ha reportado con propiedades antihipertensivas, tras inhibir la enzima convertidora de angiotensina (Inokuchi J. et al., 1984). El *eugenol* presente en gran cantidad en las hojas presenta actividad antiséptica y anestésica local. Asimismo produce una débil actividad promotora tumoral sobre piel de ratones y débil actividad citotóxica sobre células HeLa (Gosselin R. et al., 1976; Martindale 1989).

Extractos de la corteza administrados oralmente a ratas alimentadas con una dieta rica en grasas, evenciaron un incremento en la actividad del glutatión hepático con disminución de la peroxidación lipídica, lo cual evidencia la actividad antioxidante de esta especie. Dicha actividad puede ser importante para prevenir los procesos oxidativos observados en determinados alimentos (Mancini Filho J. et al., 1998; Dhuley J., 1999; Lee K. et al., 2000). De igual modo el aceite esencial obtenido del fruto de canela (rico en *cinamil-acetato* y *cariofileno*) ha demostrado en dos tipos de ensayos *in vitro* propiedades antioxidantes en concentraciones de 100-200 ppm (Jayaprakasha G. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La droga vegetal en las dosis recomendadas es bien tolerada. Su consumo en forma de especia no trae aparejado ningún problema. Tanto la corteza en altas dosis como el aceite esencial en dosis usuales pueden generar, por medio de inhibición vagal, cuadros de taquicardia, taquipnea, sudoración y aumento del peristaltismo intestinal. El aceite esencial (en especial el *aldehído cinámico*) ha demostrado ser irritativo de piel y mucosas (Seetharam K., 1987; Tisserand R. & Balacs T., 1996).

Se han mencionado unos pocos casos de jóvenes que presentaron lesión leucoplásica y carcinoma de células escamosas en lengua relacionados con el masticado de chicles o gomas de mascar saborizados con canela. En principio la presencia de *aldehído cinámico* en dichos productos podría ser responsable de las lesiones observadas en mucosa oral (Mihail R., 1992; Westra W. et al., 1998). También fue descrito el caso de un cuadro de eritema multiforme producido por uso tópico de aceite de canela. Esta lesión suele corresponderse con reacciones de hipersensibilidad hacia agentes de tipo herpético o químicos. Algunos le han denominado a este cuadro, localizado preferentemente en las manos, «dermatitis de pasteleros» (Cohen D. & Bhattacharyya I., 2000).

Un ensayo con el extracto acuoso de la corteza al 1% administrado por intubación gástrica en perros, el cual demostró capacidad de producir irritación de la mucosa gástrica. Esto no ha sido evidenciado cuando se administró el extracto salino en concentración del 0,66% (Sánchez Palomera E., 1951). El *aldehído cinámico* es capaz de originar dermatitis de contacto, en tanto el *eugenol* más allá de generar también dermatitis de contacto, puede dañar la mucosa gástrica (Mitchell J. & Rook A., 1979; Sánchez Pérez J. & García Díez A., 1999). La DL50 para el aceite esencial de canela en aplicación dérmica fue estimada en 690 mg/kg. (Martindale 1989). La dosis diaria aceptada para el *aldehído cinámico* fue estimada en 700 µg/kg (Martindale 1989).

Los extractos acuoso y alcohólico en concentraciones de 50 µg/ml, han demostrado *in vitro* inducir actividad mutagénica sobre la blastogénesis linfocitaria; mientras que en concentración de 5-10 picolitros/placa produjo actividad mutagénica en el test de *Salmonella typhimurium* (Namba T. et al., 1989; Sivaswamy S. et al., 1991). Estudios efectuados en cultivos celulares de tejidos de hamsters chinos y en el test de *Drosophila*, demostraron que el aceite esencial al igual que el *aldehído cinámico* producen aberraciones cromosómicas. En cambio el extracto acuoso de la droga vegetal resultó negativo en este último test (Ishidate M., 1984; Keller K., 1992).

Estudios de toxicidad crónica (90 días) efectuados en ratas con el extracto etanólico de la corteza de canela en dosis de 100 mg/kg/día no evidenciaron cambios de peso, aunque sí reducción del tamaño hepático, aumento de peso en los órganos reproductivos, aumento de la motilidad y número de espermatozoides y caída significativa en los niveles de hemoglobina de los animales. En tanto los estudios de toxicidad aguda (24 horas) con dosis de 0,5, 1 y 3 g/kg no produjeron mayor mortandad de animales respecto al grupo control (Shah A. et al., 1998). Se recomienda evitar el suministro de preparados de canela durante períodos prolongados de tiempo en vista de una eventual actividad mutagénica (Germosén Robineau L., 1996; McGuffin M. et al., 1997). Sin embargo, otros autores opinan que la positividad del aceite esencial en los test de mutagenicidad, estaría determinada por la actividad antimicrobiana propiamente dicha (Keller K., 1992).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, úlcera gástrica o duodenal, fiebre de origen desconocido y personas hipersensibles a la canela. (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998; WHO, 1998).

STATUS LEGAL

La corteza de canela se encuentra incorporada a las siguientes Farmacopeas: Alemania, Argentina (6ª Ed.), Austria, Brasil, Chile (3ª Ed.), Reino Unido (BHC 1973; BHP 1983), Egipto (1953), Francia (9ª Ed.), Grecia, Holanda (1966), Indonesia (1965), Japón (9ª Ed.), México (4ª Ed.), Paraguay (1944), Portugal, Rumania (9ª-A) y Suiza (6ª Ed.) y Vietnam (1971). Aprobada como suplemento dietario por la FDA norteamericana estando enlistada como GRAS = Generally Regarded As Safe (McCaleb R., 1993). Se encuentra en el primer tomo de monografías seleccionadas por la OMS (canela de Ceylán y canela china). (WHO, 1998). Aprobada por la Comisión «E» de Alemania, estando indicada en cuadros de anorexia, dispepsia, meteorismo y cólicos intestinales (Blumenthal M., 2000).

ADULTERANTES

Con la droga pulverizada existen adulteraciones principalmente con las cortezas de otras especies de *Cinnamomum*, en especial con *Cinnamomum cassia* o *canela de China*. La corteza de esta última es mucho más gruesa que la de la canela de

Ceylán. La presencia de células de súber es indicativo de adulteración. Otro adulterante está constituido por *Cinnamomum burmannii*, más conocida como *canela de Padang* (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular de la canela en los países tropicales se centra fundamentalmente en su acción antiflatulenta, emenagoga, febrífuga, analgésica, antidiarreica y antitúscigena. En China lo emplean además, en casos de cefaleas, tuberculosis y reumatismo. En todos los casos emplean la decocción de la corteza. Al aceite esencial se lo considera popularmente como un muy buen estimulante general en casos de agotamiento físico y astenia. El empleo del aceite esencial en forma de gotas durante cuadros de menorragias y metrorragias se debería a una supuesta acción vasoconstrictora. En niños que presentan infecciones respiratorias a repetición, se suele aconsejar el añadido de una cucharadita (tamaño café) de canela en polvo mezclado en la leche o yogurt. Se han reportado usos del aceite esencial en piorrea alveolo-dentarias y encías infectadas. En casos de amebiasis se emplea por vía oral 1 gota del aceite esencial más 1 gota de aceite esencial de santolina y 1 gota de aceite esencial de clavo de olor, disuelto todo en miel. Se administra esa mezcla 3 veces al día. En Thailandia emplean la corteza y la hoja en casos de parálisis, fatiga y dispepsia. En Marruecos, las mujeres emplean las hojas reduciéndolas a polvo y la echan en las comidas, como método para combatir la esterilidad. Los hombres las emplean como afrodisíaco. Mezclada la canela con cebolla y mantequilla y tomada esta mezcla por vía oral, se recomienda en casos de latidos fuertes y molestos de la aorta abdominal (esto se conoce en Marruecos como «bummsui»).

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 2,5% (corteza), sin sobrepasar la dosis de 200 ml por taza.

Extracto Fluido: Relación 1:1 en 70% de alcohol. Se administran 0,7-1,3 ml, 3 veces al día.

Polvo: Con el polvo de la corteza se elaboran cápsulas de 400 mg cada una, para ser administradas a razón de 1-3 cápsulas diarias, tratando de no sobrepasar los 6 g diarios.

Tintura: Se prepara en base a 6 g de aceite esencial de canela en 80 ml de alcohol de 90°, administrándose 50-100 gotas diarias repartidas en 2-3 tomas, preferentemente antes de las comidas. Según la Farmacopea Inglesa se prepara en una relación 1:5 (g/ml), a razón de 3,3-6,7 ml, 3 veces al día.

Aceite Esencial: 0,05-0,2 ml diarios.

Uso tópico: Para uso tópico en afecciones de cuero cabelludo se suele elaborar una solución hidroalcohólica con 5 g de aceite esencial más 10 ml de labrafil 1215; 70 ml de agua destilada y 10 ml de alcohol de 90°. Se aplica con una torunda de algodón embebida en el producto durante 20 días. Si causare irritación capilar suspender. En odontología se preparan 15 g de aceite esencial de canela, más 5 ml de labrafil 1215, más 3 ml de xilocaína al 5% y finalmente 1 g de insaponificable de aceite de germen de trigo. Se aplica con torunda de algodón embebida en forma de masaje suave sobre piorreas alveolo-dentarias y encías afectadas, durante 1-3 meses.

OTROS USOS

La corteza de la planta constituye un edulcorante habitual de uso culinario en Asia. En farmacia se emplea como corrector organoléptico. También en la fabricación de licores y en perfumería, con un nivel máximo permitido del 0,057% y 0,8%, respectivamente (Leung A. & Foster S., 1996).

CURIOSIDADES

Un estudio llevado a cabo por el Instituto de Tecnología

Alimentaria de Bohnn (Alemania) ha descubierto que la canela, el clavo de olor, el orégano, los granos de mostaza y el pimentón son excelentes productos para conservar el pan fresco, libre de la presencia de moho u hongos.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Cinnamomum cassia* (L.) Nees ex Blume (*Cinnamomum aromaticum* L.):** Conocida como *canela de China*, se diferencia de la anterior en que su aceite esencial es más rico en *cinamaldehído* o *aldehído cinámico* (75-90%), conteniendo además *salicilaldehído*, *benzalaldehído* y *metileugenol*, tres sustancias que potencian la acción antipirética y sedante. Respecto al *eugenol* sólo contiene trazas (Hikino H., 1985; Kuklinski C., 2000). La droga está constituida por la corteza con restos de súber y parénquima, siendo la misma menos aromática y con sabor más picante que la canela de Ceylán. Se emplea popularmente como tónico-estimulante, carminativo y astringente (antidiarreico), siendo a menudo adulterante de *C. zeylanicum*. Las Farmacopeas Hercales Británica y Francesa aprobaron el empleo de la corteza de esta especie en casos de dispepsias hiposecretoras y flatulencias. Al igual que sucede con *C. zeylanicum* no se recomienda su empleo durante el embarazo y lactancia (Blumenthal M. et al., 2000).

El extracto acuoso de la canela de China ha exhibido propiedades protectoras gástricas y antiulcerogénicas, mediante un mecanismo antisecretor tipo anti-H2 relacionado

con dos derivados propiónicos (Akira T. et al., 1986; Tanaka S. et al., 1989). En un estudio simple versus placebo, efectuado sobre 15 pacientes infectados con *Helicobacter pylori*, la administración oral de un extracto alcohólico de canela de China en una concentración de 80 mg/día a lo largo de 4 semanas no ha demostrado ser efectivo. En cambio cuando se administró en dosis mayores o junto con otros antimicrobianos, los resultados fueron positivos (Nir Y. et al., 2000). En lo referente a interacciones medicamentosas, el extracto de la corteza (2 g/100 ml) disminuye *in vitro* de manera significativa la disolución del clorhidrato de tetraciclina (Miyazaki S., 1977).

Han sido reportadas propiedades antimicrobianas de la mezcla de extractos de *Cinnamomum cassia*, *Allium tuberosum* y *Cornus officinalis*, especialmente sobre gérmenes contaminantes de alimentos como *Escherichia coli* y *Pichia membranifaciens* (Mau J. et al., 2001). En tanto, el extracto metanólico de los vástagos de *C. cassia* (IC50 = 18 µg/ml) ha demostrado una actividad inhibitoria sobre la enzima xantinoxidasa, involucrada en el metabolismo del ácido úrico y en la génesis de la gota (Kong L. et al., 2000). Por último, el extracto metanólico de la corteza (10 µg/ml) demostró *in vitro* una acción inhibitoria del 80% sobre la actividad enzimática de la COX-2, lo cual estaría relacionado con potenciales actividades antiinflamatorias y antitumorales (Hong C. et al., 2002).

BIBLIOGRAFÍA

- Akira T.; Tanaka S. and Tabata M.: Pharmacological studies on the antiulcerogenic activity of chinese cinnamon. *Planta Med.* 6: 440-3 (1986).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Azumi S.; Tanimura A. and Tanamoto K.: A novel inhibitor of bacterial endotoxin derived from cinnamon bark. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 234 (2): 506-10 (1997).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinkmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (2000).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grjalbo. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publication. USA. (1998).
- Bross B.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. España. Edit. Omega S. A. (1994).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional S.R.L. España. (1998).
- Cao G.: Prevention and treatment of oral candidiasis with cortex cinnamon solution. *Zhonghua Hu Li Za Zhi*. 28 (12): 711-2 (1993).
- Carbonnel F.: *Introducción a la Aromaterapia*. Martorell Editor. España. (1998).
- Castleman M.: *Spice-Raw Remedies*. Herbs for Health. Pp. 23-29. Nov/Dec. (1996).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala-Lumpur. (1990).
- Cohen D. and Bhattacharyya I.: Cinnamon-induced oral erythema multiforme like sensitivity reaction. *J. Am. Dent. Assoc.* 131 (7): 929-34 (2000).
- Conner D.; Beuchat L.: Effects of essential oils from plants on growth of food spoilage yeasts. *J. Food Sci.* 49: 429-34 (1984).
- Del Pozo A.: *Aromaterapia: aspectos farmacológicos*. *De Natura Rerum*. 6: 281- 8 (1992).
- De Vincenzi M.; Silano M.; Stacchini P. and Scazzocchio B.: Constituents of aromatic plants: I. Methyl Eugenol. *Fitoterapia*. 71 (2): 216-221 (2000).
- Dhuley J.: Anti-oxidant effects of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark and greater cardamom (*Amomum subulatum*) seeds in rats fed high fat diet. *Indian J. Exp. Biol.* 37 (3): 238-42 (1999).
- George M.; Petalai K.: Investigations on plant antibiotics. Part IV. Further search for antibiotic substances in Indian Medicinal Plants. *Indian J. Med. Res.* 37: 169-181 (1949).
- Gosselin R. et al.: *Clinical Toxicology of Commercial Products: Acute Poisoning*. 4ª Ed. Williams & Wilkins. Baltimore, Md. (1976).
- Gupta M.: Essential oil: a new source of bee repellents. *Chem. Ind. (London)*. 5: 161-3 (1987).
- Halbert E. and Weedon D.: Lipose activity in black pepper. *Nature*. 212: 1603 (1966).
- Harada M. and Yano S.: Pharmacological studies on Chinese cinnamon. II. Effects of cinnamaldehyde on the cardiovascular and digestive systems. *Chem. Pharm. Bull.* 23: 941-7 (1975).
- Hikino H.: Oriental medicinal plants. In: *Economic and Medicinal Plants*. Wagner H.; Hikino H. and Farnsworth N. (Edit). London, Academic Press. Vol. 1: 69-70 (1985).
- Hong C.; Hur S.; Oh J.; Kim S.; Nam K. and Lee S.: Evaluation of natural products on inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) in cultured mouse macrophage cells. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 153-9 (2002).
- Huaman A.; Kong W.; León D.; Ormeño T. et al.: Evaluación de la actividad antimicrobiana *in vitro* del extracto de *Cinnamomum zeylanicum*. Abstract. IVº Congreso Mundial de Medicina Tradicional. 5-8 de noviembre (2002).
- Inokuchi J.; Okabe H.; Yamauchi T. et al.: Inhibitors of angiotensin converting enzyme in crude drugs. *Chem. Pharm. Bulletin*. 32 (9): 3615-9 (1984).
- Ishidate M.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol.* 22: 623-36 (1984).
- Janssen A.; Chin N.; Scheffer J. et al.: Screening for antimicrobial activity of some essential oils by the agar overlay technique. *Pharmac. Weekblad. Scientific Edition*. 8 (6): 289-292 (1986).
- Jayaprakasha G.; Jagan Mohan Rao L. and Sakariah K.: Chemical composition of the flower oil of *Cinnamomum zeylanicum* Blume. *J. Agric. Food Chem.* 48 (9): 4299-5 (2000).
- Jayaprakasha G.; Mohan Rao J. and Sakariah K.: Volatile constituents from *Cinnamomum zeylanicum* fruit stalks and their antioxidant activities. *J. Agric. Food Chem.* 51 (15): 4344-8 (2003).
- Keller K.: *Cinnamomum species*. In: DeSmet P.; Keller K.; Hänsel R. and Chandler R. (Ed.). *Adverse Reactions of Herbal Drugs*. Berlin, Springer Verlag. Pp. 105-14 (1992).
- Kiuchi F.; Nakamura N.; Miyashita N. et al.: Nematoicidal activity of some antihelminthics traditional medicines and spice by a new assay method using larvae of *Toxocara canis*. *Shoyakugaku Zasshi*. 43 (4): 279-87 (1989).
- Kong L.; Cai Y.; Huang W.; Christopher H.; Cheng K. and Tan R.: Inhibition of xanthine oxidase by some Chinese medicinal plants used to treat gout. *J. Ethnopharmacol.* 73 (1-2): 199-207 (2000).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. (2000).
- Lee K.; Shibamoto T.: Determination of antioxidant potential of volatile extracts isolated from various herbs and spices. *J. Agric. Food Chem.* 50 (17): 4947-52 (2000).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Edition. USA. (1996).
- Lima E.; Gompertz O.; Giesbrecht A. and Paulo M.: *In vitro* antifungal activity of essential oils obtained from officinal plants against dermatophytes. *Mycoses*. 36 (9-10): 333-6 (1993).
- Mancini Filho J.; Van Koiij A.; Mancini D.; Cozzolino F. and Torres R.: Antioxidant activity of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) extracts. *Boll. Chim. Farm.* 137 (11): 443-7 (1998).
- Martindale: *The Extra Pharmacopeia*. 29th Edition. Reynolds J. (Editor). London, The Pharmaceutical Press. (1989).
- Matsuda H.; Matsuda R.; Fukuda S. et al.: Anti-thrombotic actions of 70% methanolic extract and cinnamic aldehyde from cinnamon cortex. *Chem. Pharm. Bulletin Tokyo*. 35 (3): 1275-80 (1987).
- Mau J.; Chen C. and Hsieh P.: Antimicrobial effect of extracts from Chinese chive, cinnamon and corni fructus. *J. Agric. Food Chem.* 49 (1): 183-8 (2001).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 23. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. Boca Raton, Florida, USA (1997).
- Mitchell J. and Rook A.: *Botanical Dermatology: Plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver: Greengrass. (1979).
- Miyazaki S.; Inohue H.; Nadai T.: Effect of antacids on the dissolution behaviour of tetracycline and methacycline. *Chem. Pharm. Bull.* 27: 2523-7 (1977).
- Namba T.; Tsunozuka M.; Dissanayake D. et al.: Studies on caries prevention by traditional medicines. *Shok. Zasshi*. 39 (2): 146-53 (1985).
- Namba T. et al.: Studies on development of immunomodulating drugs (II). Effect of Ayurvedic Medicines on blastogenesis of lymphocytes from mice. *Shoyakugaku Zasshi*. 43 (3): 250-255 (1989).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
- Nir Y.; potasman I.; Stermer E.; Tabak M. and Neeman I.: Controlled trial of the effect of cinnamon extract on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 5 (2): 94-7 (2000).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. 1ª Edic. (1995).
- Plant O. and Miller G.: Effects of car-

minative volatile oils on the muscular activity of the stomach and colon. *J. Pharmacol. Experim. Ther.* 27: 149 (1926).

- Quale J; Landman D; Zaman M; Burney S and Sathe S: In vitro activity of *Cinnamomum zeylanicum* against azole resistant and sensitive *Candida* species and a pilot study of cinnamon for oral candidiasis. *Am. J. Chin. Med.* 24 (2): 103-9 (1996).

- Rahrivelomanana P; Terrom G; Bianchini J. *et al.*: Contribution a l'étude de l'action antimicrobienne de quelques huiles essentielles extraites de plantes malgaches. *Archiv. Inst. Pasteur of Madagascar.* 56 (1): 261-71 (1989).

- Ranasinghe L, Jayawardena B, Abeywickrama K.: Fungicidal activity of essential oils of *Cinnamomum zeylanicum* (L.) and *Syzygium aromaticum* (L.) Merr et L.M.Perry against crown rot and anthracnose pathogens isolated from banana.

Lett Appl Microbiol 35(3):208-11 (2002).

- Reiter M. and Brandt W.: Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittel-Forschung.* 35 (1): 408-414 (1985).

- Sánchez Palomera E.: Concept of the mucous barrier and its significance. *Gastroenterology.* 18: 269-86 (1951).

- Sánchez Pérez J. and García Díez A.: Occupational allergic contact dermatitis from eugenol, oil of cinnamon and oil of cloves in a physiotherapist. *Contact Dermatitis.* 41 (6): 346-7 (1999).

- Seetharam K.; Pasricha J.: Condiments and contact dermatitis of the finger-tips. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 53 (6): 325-8 (1987).

- Shah A.; Al-Shareef A.; Ageel A. and Qureshi S.: Toxicity studies in mice of common spices, *Cinnamomum zeylanicum* bark and *Piper longum* fruits. *Plant Foods Hum. Nutr.* 52 (3): 231-9 (1998).

- Sharma A. *et al.*: Microbiological status and antifungal properties of irradiated spices. *J. Agr. Food Chem.* 325: 1061-3 (1984).

- Singh H.; Srivastava M.; Singh A. and Srivastava A.: Cinnamon bark oil, a potent fungitoxicant against fungi causing respiratory tract mycoses. *Allergy.* 50 (12): 995-9 (1995).

- Sivaswamy S. *et al.*: Mutagenic activity of south Indian food items. *Indian J. Exp. Biol.* 29 (8): 730-7 (1991).

- Smith-Palmer A, Stewart J, Fyfe L.: Inhibition of listeriolysin O and phosphatidylcholine-specific production in *Listeria monocytogenes* by subinhibitory concentrations of plant essential oils. *J Med Microbiol* 51(7):567-74 (2002).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).

- Tanaka S. *et al.*: Antilcerogenic compounds isolated from Chinese Cinnam.

Planta Med. 55: 245-8 (1989).

- Tisserand R. and Balacs T.: *Essential Oil Safety*. Edimburgh, Churchill Livingstone. (1995).

- Wagner H.; Wierer M. and Bauer R.: In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds. *Planta Med.* 3: 184-7 (1986).

- Westra W.; McMurray J.; Califano J.; Flint P. and Corio R.: Squamous cell carcinoma of the tongue associated with cinnamon gum use: a case report. *Head Neck.* 20 (5): 430-3 (1998).

- WHO monographs on Selected Medicinal Plants. I. *Cortex cinnamomi*. Pp. 95-104 (1998).

- Yamasaki K.; Takagi Y.; Sakagami Y. *et al.*: Effects of crude drugs on various digestive enzymes in vitro and in vivo. *Chem. Pharmac. Bull.* 34 (2): 819-26 (1986).

CAÑA DE AZÚCAR



NOMBRE CIENTÍFICO

Saccharum officinarum L. Se citan 43 sinonimias para esta especie.

NOMBRE POPULAR

Español: caña de azúcar, caña dulce
Portugués: cana-da-açucar, cana dôce.
Inglés: sugar cane
Otros: Zuckerrohr (Alemán), canne à sucre (Francés), canna da zuchero (Italiano).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de una planta perenne perteneciente a la familia de las Poáceas (Gramíneas), cuyo tallo leñoso, grueso y hueco puede alcanzar los seis metros de altura, oscilando el diámetro entre los 2 y los 6 cm. Vainas de las hojas glabras o pubéculas. Hojas de hasta 1 metro, con margen rugoso. El extremo inferior generalmente deshojado, presenta una amplia panícula de espinillas pequeñas y vellosas donde localizan dos flores en cada una de ellas. El fruto, cuando lo da, suele ser de pequeñas dimensiones.

HÁBITAT

Originaria de los países tropicales de Asia, la caña de azúcar hoy se encuentra cultivada en gran parte del mundo, siendo

Cuba y la India los principales productores.

PARTE UTILIZADA

El tallo, el cual es aplastado varias veces en el trapiche para la obtención del zumo o guarapo. Éste se calienta y por evaporación del agua se va concentrando hasta dar una sustancia melosa oscura que es blanqueada a través del carbón de huesos o carbón animal (*Carbo animalis* en homeopatía).

HISTORIA

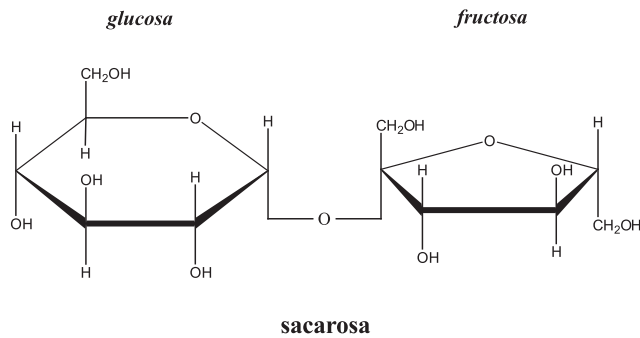
La caña de azúcar es originaria de la India, de donde se extendió su cultivo hacia Egipto, Etiopía y Arabia. Desde aquí, continuó su propagación hasta la Isla de Madeira (Portugal), Islas Canarias, Andalucía, Provenza, sur de Italia (probablemente a Sicilia por medio de los sarracenos en el siglo XI). Finalmente en 1506, llega a territorio americano (Santo Domingo). En esta ciudad, en sólo 12 años, ya existían 8 plantaciones azucareras. Posteriormente se distribuyó en el resto de las colonias.

Era tan grande el rendimiento de estas explotaciones que se comenta que con el dinero originado en sus impuestos, se construyeron los alcázares de Madrid y Toledo en época de Carlos V. Durante varios siglos el azúcar tuvo status de especia. Entre los siglos XIV y XV comenzó a desplazar a la miel en la elaboración de comidas y recetas culinarias. Su popularidad se acentuó en el siglo XVII cuando fue empleada para endulzar bebidas amargas como el café, el chocolate y el té. Durante las guerras napoleónicas se cortó el suministro de azúcar a Europa continental, por lo que a partir de entonces comenzó a obtenerse de la remolacha azucarera. Las técnicas de extracción del azúcar a cargo de J. Chaptal y B. Delessert datan de 1811. Por este hecho Delessert recibió la cruz de la Legión de Honor de manos del mismo. Napoleón un año más tarde. También en 1811 Gay Lussac y Thénard realizaron el primer análisis químico-estructural de la sacarosa. En 1964, el entonces Ministro de la Industria en Cuba, el argentino «Che» Guevara, crea el Instituto Cubano para la Investigación de la Caña de Azúcar y Derivados.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Azúcares: Principalmente sacarosa (75-92% del extracto seco soluble del tallo), sustancia soluble en agua que por hidrólisis ácida produce glucosa y fructosa en cantidades iguales. También se encuentran arabinosa, galactosa, sacarosa y xilosa (de donde deriva el xilitol). La fracción no sacarídica de los tallos presenta 3,4-dimetoxifenil-O-D-glucósido, 3,4,6-trimetoxifenil-O-D-glucósido y sacaranos A-F (polisacáridos). De la caña de azúcar procede

el 70% de la sacarosa industrial, en tanto de la remolacha azucarera (*Beta vulgaris*) procede sólo el 30%.



Hidroxiácidos: Se trata de alfa-hidroxiácidos (Ahas) entre los que se encuentra el ácido glicólico.

Alcoholes alifáticos: El más importante es el policosanol (PPG) el cual es el resultado de una mezcla de alcoholes alifáticos primarios superiores, obtenidos de la cera de la caña de azúcar, entre los que se destacan: el 1-octacosanol (componente mayoritario), 1-hexacosanol, 1-heptacosanol, 1-nonacosanol, 1-triacontanol, 1-dotriacontanol, 1-tetraacosanol y 1-tetratriacontanol. El término *cosanol* hace referencia a alcoholes de cadenas largas, que en el caso de los policosanoles alcanzan entre 22 y 38 carbonos. Todas estas sustancias fueron aisladas y purificadas a partir de la cera de la caña de azúcar a través de procedimientos químicos patentados, cuyos descubridores corresponden al principal país productor: Cuba. En la actualidad pueden obtenerse también de la cera de abejas.

Otros: taninos, potasio, antocianinas, apigenina y su glucósido 5-O-metilapigenina, tricina, swertiasaponina, schaftósido, isoschaftósido y ácidos orgánicos.

Análisis proximal de 100 g de hojas: calorías (75), agua (77,5 g), proteínas (1,8 g), grasa (0,8 g), carbohidratos (17,9 g), fibra (3 g) y cenizas (2 g).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades farmacológicas de la caña de azúcar derivan del empleo como hipocolesterolemiante de la mezcla de alcoholes primarios alifáticos obtenidos de la cera (policosanol). Asimismo, en el campo de la cosmética dermatológica, los α -hidroxiácidos (*Ahas*) obtenidos de esta especie han dado muy buenos resultados en casos de acné, arrugas faciales, hiperqueratosis, ictiosis y discromías. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Edulcorante

La *sacarosa* (dextrorrotatoria) caracteriza por la facilidad en que se hidroliza en glucosa y fructosa. Es importante señalar que tras la hidrólisis, la glucosa tiene una estructura dextrorrotatoria débil frente a la levorrotatoria de la fructosa. De esta manera, la mezcla de glucosa y fructosa obtenida por hidrólisis provoca un cambio rotatorio (de dextrógira a levógira), conocido como inversión. La mezcla de fructosa y glucosa a través del método de inversión forma lo que se denomina «azúcar invertido» que no es otra cosa que la conocida **miel**.

Las abejas cuando recolectan el néctar de las flores, en realidad están recolectando *sacarosa*, la cual es *invertida* en el cuerpo del insecto a través de mecanismos enzimáticos. Sin embargo, la miel de abeja no es azúcar invertida pura ya que contiene, además de *fructosa* y *glucosa*, pequeñas porciones de *sacarosa*, agua (casi un 20%) y extractos saborizantes y

odorificantes de las flor de la cual se obtuvo.

El *azúcar crudo* consiste esencialmente de cristales de azúcar recubiertos de una capa de *melaza*. En la primera etapa del proceso de *refinación*, se mezcla el *azúcar crudo* con jarabe de azúcar y se pone a centrifugar. De esta manera, el jarabe tiende a salir, dejando en el interior los cristales de azúcar, los cuales se lavan a efectos de remover partículas de jarabe que se encontrasen aún adheridos (Fox B. & Cameron A., 1992).

Posteriormente, los cristales se disuelven en agua y se tratan con lechada de cal para remover las impurezas gruesas. Las más finas son atrapadas en una capa de carbón vegetal o animal que hace de filtro y transforma la solución en un líquido incoloro que se conoce como *refinado*. Finalmente, por evaporación del agua, se concentra el producto final en forma de cristales uniformes en cuanto a peso y tamaño. Con referencia al *azúcar moreno*, éste se obtiene a través de la cristalización de las mieles obtenidas al final del proceso de refinación. De esta manera, el azúcar así obtenido presenta una consistencia pegajosa debido a la presencia de una delgada capa de miel sobre cada cristal (Fox B. & Cameron A., 1992).

Area Cosmetológica

Los α -hidroxiácidos (*Ahas*) fueron muy bien estudiados desde hace más de dos décadas, a partir de los trabajos del Dr. Eugene Van Scott, quien dio los lineamientos principales para su utilización en el campo de la cosmética (Van Scott E., 1989). Los *Ahas* se caracterizan por tener en la misma molécula una función carboxilo (correspondiente a las sustancias ácidas) y una función oxhidrilo (correspondiente a los alcoholes) en el carbono α , el cual está más cercano a la función ácida. (Kneedler J. *et al.*, 1998). En el caso del *ácido glicólico* de la caña de azúcar, sería el *Ahas* más efectivo debido a su menor peso molecular y mayor capacidad higroscópica, lo que permite una mejor absorción y penetración. El *ácido glicólico* está compuesto por dos carbonos, en tanto el *ácido láctico* contiene tres, el *ácido tartárico* cuatro y finalmente el *ácido cítrico* contiene cinco (Archiprete B. & Ferreira J., 1995; Cordero A., 1995).

El *ácido láctico* (neutralizado como lactato de sodio) es usado hace más de tres décadas por sus propiedades humectantes debido a su poder de absorción de la humedad ambiental, la cual mantiene sobre la propia superficie epidérmica de igual forma como lo hacen otras sustancias como el propilenglicol y el glicerol. Los *Ahas* actúan debilitando las ligaduras iónicas que mantienen entrelazados a las células córneas del estrato superior, promoviendo así la exfoliación (Scheinberg R., 1994; Pray W., 2002).

Actúa fundamentalmente sobre las células interiores de la capa córnea, lugar donde precisamente se originan. Por otro lado, favorecerían la proliferación de los fibroblastos de la dermis, acelerando así la síntesis de colágeno, elastina y de glicosaminoglicanos. Estos resultados han sido verificados a través de biopsias de piel, no conociéndose a ciencia exacta cual es el mecanismo íntimo de acción (Smith W., 1994; Moy L. *et al.*, 1996).

Se preconiza que dicho mecanismo sería diferente al utilizado por el ácido retinoico, el cual interviene sobre la proliferación celular, la queratinización y la secreción sebácea. Además, los *Ahas* han demostrado ser menos fotosensibles e irritantes de la piel, en comparación al ácido retinoico (Scholz D. *et al.*, 1994). El proceso exfoliativo del *ácido glicólico* es más suave y menos irritativo que el de algunos métodos de *peeling* ó por el uso de ácido retinoico. Su capacidad higroscópica le permite una rápida penetración y una mejor humectación de la piel. Luego de la aplicación, la piel presenta una textura suave, por mayor flexibilidad de la capa córnea,

con reducción de la queratosis actínica y de la formación de comedones (Archipetre A. & Ferreira J., 1995).

Estudios comparativos entre *Ahas* naturales y *Ahas* sintéticos determinaron una superioridad de los de origen natural, evidenciada por una mejor tolerabilidad y rapidez de resultados. Otras fuentes de *Ahas* naturales encontradas en especies Latinoamericanas son: *Annona muricata*, *Annona squamosa*, *Passiflora quadrangularis*, *Passiflora ligularis*, *Opuntia ficus-indica*, *Melicococus bijugatus*, *Ananas sativa*, *Manilkara achras* y *Quararibea cordata*, entre otras (Pérez M. et al., 1999).

Frutos proveedores de Ahas.	Tipo de Aha.
<i>Saccharum officinale</i> (caña de azúcar)	Ácido glicólico
<i>Malus communis</i> (manzana), <i>Annona muricata</i> (guanábana) y <i>A. squamosa</i> (riñón), <i>Manilkara achras</i> (níspero), <i>Rubus idaeus</i> (frambuesa)	Ácido málico
Frutas cítricas (<i>Citrus sp.</i>), <i>Opuntia ficus-indica</i> (nopal, tuna), <i>Ananas comosus</i> (ananá), <i>Passiflora edulis</i> (pasionaria), <i>Melicococus bijugatus</i> (mamón)	Ácido pirúvico, ácido cítrico
<i>Vitis vinifera</i> (vid), <i>Passiflora quadrangularis</i> (parcha)	Ácido tartárico
Leche agria, miel y arándanos (<i>Vaccinium myrtillus</i>)	Ácido láctico

Actividad Hipolipemiante

Algunas experiencias realizadas con preparados crudos de azúcar moreno, revelaron que la fracción no glucídica de ésta disminuye los niveles séricos de triglicéridos e insulina en ratas alimentadas con dietas con alto contenido glucídico. Aparentemente la fracción no glucídica tendría un efecto inhibitorio en la absorción de glucosa y fructosa en el intestino delgado de las ratas control. Dicha fracción no glucídica estaría constituida por 3,4-dimethoxyphenyl-O-D-glucósido y 3,4,6 trimethoxy-phenyl-O-D-glucósido (Handa S. et al. 1989).

Por su parte, el *policosanol* (PPG) ha demostrado reducir los niveles séricos de colesterol total y LDL-colesterol de acuerdo con ensayos realizados en animales normocolesterolémicos, así como en animales con hipercolesterolemia endógena (Arruzazabala M. et al., 1994). La reducción de los niveles de colesterol en hígado, corazón y tejido adiposo ha sido demostrado en conejos, cerdos y pollos. De igual manera se obtuvieron resultados positivos en voluntarios sanos y en portadores de hipercolesterolemia tipo II. Un descenso en los niveles de triglicéridos y un aumento en los valores de HDL-colesterol pueden observarse en estos pacientes, aunque no de manera constante (Omayda Torres A. et al., 1995).

El mecanismo de acción estaría focalizado en la inhibición de la síntesis de colesterol en la etapa final del pasaje de acetil Co A a ácido mevalónico y el incremento del procesamiento receptor-dependiente de las LDL (Menéndez R. et al., 1994). Al respecto, un reciente estudio realizado en cultivo de fibroblastos determinó que el *policosanol* modula y a la vez disminuye la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa. No obstante, habría que extrapolar estos resultados en modelos *in vivo* y realizar estudios farmacocinéticos para certificar con mayor exactitud el mecanismo de acción del PPG (Menéndez R. et al., 2001; Anthony L., 2002).

Se han observado mejoras en pacientes con arteriosclerosis, reduciendo los niveles de aterogenicidad debido a efectos antiagregantes y antitrombóticos comprobados en diferentes modelos experimentales (Arruzazabala et al., 1992; Aneiros E. et al. 1993). Los resultados evaluatorios de estudios clínicos randomizados, a doble ciego, controlados

con placebo, en pacientes con alta concentración plasmática de LDL-colesterol, determinaron los beneficios de la toma de 5-10-20 mg/día de PPG a lo largo de 6-8 semanas de tratamiento (Pons P. et al., 1992; Aneiros E. et al., 1995). Un reciente estudio efectuado en 45 voluntarios sanos (sin hiperlipidemia) a lo largo de un mes de tratamiento, determinó la ausencia de cambios significativos en los niveles de LDL y HDL-colesterol tras la toma de 20-40 mg/día de PPG. En cambio, en 45 individuos con elevados índices de LDL-colesterol, ambas dosis de PPG produjeron un 16 y 17% de disminución (respectivamente), con un modesto

5% de incremento de HDL-colesterol (Arruzazabala M. et al., 2002).

Otros dos estudios clínicos randomizados y controlados, efectuados sobre 48 pacientes con LDL-colesterol elevado y portadores de diabetes tipo II, determinó a lo largo de 12 semanas de tratamiento, que el suministro de 10 mg/día de PPG reduce significativamente los niveles de LDL-colesterol (30% en promedio)

con incrementos del 25% de HDL-colesterol (Torres O. et al., 1995; Crespo N. et al., 1997). De igual modo, la administración durante 12 semanas de 5 mg/día de PPG más dieta hipograsa a 244 mujeres post-menopáusicas con hipercolesterolemia tipo II, demostró reducir en un 18% el LDL-colesterol e incrementar en 17% los niveles de HDL-colesterol. Un grupo de mujeres que continuó durante otras 12 semanas, modificó favorablemente aún más los parámetros anteriores en un 7 y 12%, respectivamente (Castaño G. et al., 2000).

Similares resultados fueron observados en 437 sujetos con hipercolesterolemia tipo II junto con algunos de los siguientes factores de riesgo cardíaco: hipertensión arterial, fumadores o antecedentes familiares de cardiopatía. Los resultados del suministro de 5 mg/día durante 12 semanas determinó descensos en los niveles de LDL-colesterol del 18% e incrementos del HDL-colesterol del 16%. Al continuar otras 12 semanas, los parámetros anteriores mejoraron en 26 y 28%, respectivamente (Más R. et al., 1999a). En pacientes ancianos con cardiopatía coronaria e hiperlipidemia, el suministro de 5-10 mg/día de PPG a lo largo de 6 meses de tratamiento produjo modificaciones significativas de la relación LDL/HDL-colesterol y reducción en la tasa plasmática de triglicéridos, con mínimas reacciones adversas (Más R. et al., 2001; Castaño G. et al., 2002a).

En un estudio realizado en Argentina que incluyó 159 pacientes con hipercolesterolemia tipo II divididos en dos grupos, a los cuales se les administró durante las comidas principales 5 mg de policosanol (101 pacientes) y 10 mg (58 pacientes con cifras basales de colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos mayores a los del primer grupo). Tras 4 semanas de dieta y medicación se pudo observar que ambos grupos obtenían descensos significativos en todos sus parámetros, aunque algo mayores en los del segundo grupo. Esto sugeriría que las dosis de 10 mg. diarios serían más efectivas en el control de la hipercolesterolemia de tipo II (Campilongo R. et al., 1996).

Los estudios comparativos con lovastatina revelaron que el PPG aumenta algo más los niveles de HDL-colesterol aunque la disminución del nivel de colesterol total resulta levemente menor (Pons P. et al., 1994). Versus pravastatina (10 mg/día), el PPG (10 mg/día) reveló luego de 8 sema-

nas de tratamiento, un descenso mayor de LDL-colesterol (19% contra 16%), un incremento superior de HDL-colesterol (18% contra 6%) y descenso de triglicéridos plasmáticos (14% contra 0 %). Estos estudios fueron realizados en 68 pacientes de 68 años de edad promedio (Castaño G. et al., 1999).

Respecto a estudios comparativos con gemfibrozil y bezafibrato se pudo determinar que el PPG resulta más eficaz en la reducción del colesterol total y LDL colesterol, pero menos eficaz en la reducción de triglicéridos (Soltero I. et al. 1993). Un reciente estudio que comparó policosanol (10 mg/día) con fluvastatina (20 mg/día) a lo largo de 8 semanas de tratamiento en mujeres mayores de 70 años con hipercolesterolemia tipo II, evidenció una leve superioridad del PPG en la reducción del colesterol total, disminución del índice aterogénico e incremento de la fracción HDL-colesterol (Fernández J. et al., 2001).

Otros

La administración a ratas de la fracción polisacárida de la caña de azúcar dentro de una dieta rica en hidratos de carbono, permitió disminuir significativamente el grado de lesiones en aorta ascendente comparando a las observadas en el grupo de ratas alimentadas únicamente con una dieta polihidrocarbonada (Hikino H. et al., 1985). La riqueza en sales de potasio le proporciona a esta planta actividad diurética (Negwer M., 1987). No obstante la decocción de las hojas administrada por vía oral en ratas no produjo efectos diuréticos significativos (Cáceres A. et al., 1987). El polisacárido *sacaran C* ha demostrado en ratas actividad antiarteriosclerótica (Ivorra M. et al., 1989). Al respecto, el *policosanol* también demostró dicha actividad al inhibir *in vitro* la peroxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por inducción del ión cobre. En ese sentido la administración a ratas de 100-250 mg/k de *policosanol* durante 4 semanas ha demostrado actividad antioxidante por inhibición parcial de la peroxidación lipídica microsomal (Fraga V. et al., 1997; Menéndez R. et al., 1999). Los compuestos 3,4-dimetoxifenil-O-D-glucósido y 3,4,6-trimetoxifenil-O-D-glucósido demostraron reducir los niveles de insulina en ratas sometidas a sobrecarga de glucosa, en tanto los *sacaranos A-F* indujeron actividad hipoglucemiante en ratas normales y en ratas diabéticas aloxanizadas (Takahashi M. et al., 1983; Bailey C. & Day C., 1989).

El extracto etanólico (95%) elaborado con la hoja fresca de caña de azúcar administrado por vía intragástrica en dosis de 1 g/k demostró poseer actividad analgésica en ratas. Dicha actividad no fue observada con extractos elaborados con los brotes de la planta (Costa M. et al., 1989). A nivel infectológico, la tintura del tallo de la caña de azúcar resultó muy poco efectiva *in vitro* frente a cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, siendo el halo de inhibición inferior a 6 mm (Cáceres A. et al., 1992).

A nivel cardiovascular, la administración de *policosanol* a ratas (25 mg/k) demostró disminuir significativamente la capacidad de formación de trombos en un modelo de trombosis venosa, persistiendo el efecto hasta 4 horas posteriores a su administración (Carbajal D. et al., 1994). Por su parte, el *policosanol* (dosis de 5-25 mg/k) demostró en ratas reducir el daño tisular cardíaco (necrosis e infarto) provocado por una inyección subcutánea de isoprenalina (Noa M. et al., 1994). La administración a ratas hipertensas de *policosanol* en dosis de 200 mg/k por vía oral incrementa significativamente la acción hipotensora del propranolol, en cambio no altera la actividad hipotensora de nifedipina (Molina Cuevas V. et al., 1998). En otro orden de cosas, el *xilitol*, obtenido por hidrólisis de la xilosa y posterior hidrogenación, se emplea como edulcorante no cariogénico, en especial en la preparación de confituras, pastas dentales y chicles (Kuklinski C., 2000).

FARMACOCINÉTICA

Los estudios de farmacocinética efectuados en ratas sobre el *1-octacosanol* revelaron una absorción del 11% de la dosis oral administrada, alcanzando los niveles máximos plasmáticos al cabo de 30 minutos. La eliminación del organismo se realiza principalmente a través de las heces y en menor medida por la orina (Fernández F. et al., 1992). Estudios realizados con *3H-octacosanol* marcado, tanto en animales (ratas, monos y conejos) como en humanos, demostraron una elevada absorción con picos plasmáticos entre 30-120 minutos de su suministro por vía oral. A los 5 minutos se observa la radioactividad en hígado de los animales (algo óptimo para un producto hipocolesterolemiante), y a las 24 horas en corazón, aorta y tejido adiposo principalmente. La eliminación se hace fundamentalmente por heces y en ínfima medida por vía urinaria (Menéndez R. et al., 1996).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las partes aéreas de esta planta pueden provocar a través de manipulación prolongada cuadros de dermatitis de contacto (Seetharam K. & Pasricha J., 1987). Respecto a la *sacarosa*, altas cantidades de la misma coadyuvan en la génesis de procesos tales como la obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia y caries dental (Alonso J., 1998).

En relación a los *Abas* no se habían reportado efectos indeseables hasta 1997. Sin embargo, en 1999 la FDA norteamericana publicó un reporte que menciona la recepción de casi 100 denuncias de efectos adversos tales como: eritema, inflamación periocular, quemaduras, sangrados, rashes cutáneos, prurito e incluso descoloración de la piel. La exposición solar post-exfoliado con *Abas* es otro tema a considerar. Un estudio costado por la propia industria cosmética de USA demostró que aquellos cutis tratados con *ácido glicólico* al 4% requieren al menos entre 13-50% menos de exposición a los rayos UV. El propio informe de la industria recomienda no emplear *Abas* con concentraciones superiores al 10%, debiendo tener un pH de 3,5 o superior (Kurtzweil P. 1998; Pray W., 2002).

Hasta el momento no se demostraron interacciones medicamentosas, pudiéndose combinar alternadamente *ácido glicólico* y *ácido retinoico*. Evidentemente, no todos los cutis son susceptibles de ser tratados con estos ácidos. Como es lógico suponer, se deberán tomar todos los recaudos a efectos de no introducir este tipo de sustancias en los ojos y membranas mucosas. El PPG no demostró producir teratogenicidad ni problemas de fecundidad en estudios realizados en conejos y ratas (Aleman C. et al., 1994; Mesa A. et al., 1994). El uso continuo en monos, conejos y ratas no reveló efectos tóxicos, teratogénicos, mutagénicos, carcinogénicos ni abortivos (Rodríguez M. et al. 1994).

El *policosanol* es un producto muy seguro. La DL50 en roedores es >5.000 mg/k. En la dosis más alta investigada (500 mg/k = 1.754 veces la dosis normal en humanos) no ha demostrado toxicidad subcrónica ni crónica como así tampoco teratogenicidad y carcinogenicidad (Martínez Guizarro J., 2000). En un seguimiento de vigilancia farmacológica en 27.879 humanos, la incidencia de efectos secundarios fue del 0,31%, siendo la pérdida de peso (0,1%) el hecho más frecuente (Fernández L. et al., 1998). De igual modo los efectos secundarios en animales de laboratorio (monos) no arrojaron datos de toxicidad con PPG, resultando normales todos los parámetros hematológicos y semiológicos evaluados (Fernández F. et al. 1992; Rodríguez C. et al. 1993; Gouni Berthold I. & Bertold H., 2002).

Estudios llevados a cabo en jóvenes y adolescentes entre 11-19 años con hiperlipidemia tipo II, reveló la seguridad del PPG en dosis de 5-10 mg/día a lo largo de 12 semanas de toma (Castaño G. et al., 2002). Los estudios realizados

en ancianos hipercolesterolémicos tras 6 y 12 meses de uso revelaron una excelente tolerancia y seguridad (Castaño G. et al. 1991; Pons P. et al. 1993). En algunos de estos pacientes ha llamado la atención un aumento transitorio de la actividad psicomotora y sexual tras la administración de PPG, lo cual fue posteriormente corroborado en ratas de laboratorio (Granda Vega E., 1995). En otros casos se pudo observar un discreto descenso de peso, leve hipotensión arterial, incremento de la función plaquetaria, aumento de apetito, cefalea y mayor diuresis (Mas R. et al., 1999b).

CONTRAINDICACIONES

La *sacarosa* no debe administrarse en casos de diabetes. No se aconseja la administración de PPG a mujeres embarazadas, sobretodo porque el descenso de los niveles séricos de colesterol puede afectar el correcto desarrollo fetal. De igual modo, no se recomienda su uso en caso de lactancia o en niños hasta tanto se puedan llevar a cabo ensayos que indiquen su inocuidad (Alonso J., 1998; Gouni Berthold I. & Berthold H., 2002).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

De acuerdo con lo observado en un estudio en animales, la administración oral de *policosanol* incrementa significativamente la actividad hipotensora del propanolol (Molina Cuevas V. et al., 1998). El tratamiento oral con policosanol ha demostrado, además, sinergizar los efectos antitrombóticos y antiagregantes de la aspirina en humanos (Vanaclocha B. & Cañigual S., 2003).

STATUS LEGAL

La planta está reconocida por las Farmacopeas de Chile (3ª Ed.), China (1953); Corea (2ª Ed.), Estados Unidos (19ª Ed.), Japón (Directorio de Drogas, 1973), México (4ª Ed.), Portugal (1961), Rumania (Formulario Farmacéutico, 1968) y ex-URSS (10ª Ed.). El azúcar o sacarosa se encuentra registrado en todos los códigos alimentarios del mundo. Según la FDA, se consideran productos cosméticos a aquellos que sólo afectan la capa superficial de la piel o del cuero cabelludo. Sin embargo el peculiar mecanismo exfoliativo de los *alfa-hidroxiácidos* de la caña de azúcar lo encuadran más como producto cosmeceútico, un término aún no reconocido por la FDA. El hecho constatado que estos ácidos interactúan con células vivas de capas profundas y no solo con células muertas superficiales, ha modificado su categorización de producto cosmético (Kurtzweil P., 1999).

Los *Abas* cosméticos pueden ser prescriptos por esteticistas, a diferencia del ácido retinoico que sólo puede expenderse bajo prescripción médica. La concentración máxima permitida por el A.N.M.A.T. (Argentina) para los *Abas* en la formulación de productos cosméticos, no debe superar el 12% en forma de ácidos libres y a un pH de 3,5 a 4. En general, los productos cosméticos que se comercializan libremente contienen niveles de *Abas* que van desde el 3 al 10%. La FDA norteamericana ha aprobado los *Abas* tanto naturales como sintéticos, pudiéndose combinar unos y otros en una misma presentación comercial (Pérez M. et al., 1999). En cambio, no se halla disponible en USA hasta la fecha el *policosanol* de origen cubano debido al embargo norteamericano sobre Cuba. A pesar de ello existen 2 patentes en trámite en USA (Granja A., 1999; Anthony L., 2002).

USOS MEDICINALES

Los *alfa-hidroxiácidos* se emplean en cosmética dermatológica para combatir arrugas, discromías y acné. En casos de tratamiento de arrugas el *ácido glicólico* debe aplicarse inicialmente una vez al día luego de una correcta higiene del cutis. Al cabo de dos semanas, se puede aumentar la frecuencia a dos

aplicaciones diarias (mañana y noche). Si bien este ácido no produce fotosensibilidad, se recomienda continuar con una crema antisolar e hidratante, a efectos de combatir los efectos negativos de los rayos U.V. y la polución ambiental.

Con referencia a los *policosanoles*, los mismos pueden administrarse a aquellos pacientes que presenten hipercolesterolemia primaria tipo II, tanto los del subtipo IIa (colesterol total y LDL colesterol elevados) como los del subtipo IIb (colesterol total, LDL colesterol y TGC elevados). No resultaría útil en los casos de hipercolesterolemias debidas a factores endócrinos (diabetes insulino dependiente, hipotiroidismo), síndrome nefrótico o hepatopatías en actividad.

USOS ETNOMEDICINALES

El azúcar se utiliza para acelerar la cicatrización de heridas y úlceras, método este muy empleado en las salas hospitalarias. En el ámbito rural, se suelen colocar algodones embebidos en azúcar sobre las fosas nasales de los niños que padecen coriza. Asimismo, se aplica tópicamente en los ojos para disolver las salpicaduras de la lechada de cal que accidentalmente hayan penetrado.

En Sudamérica el jugo (guarapo) se ingiere como bebida nutritiva, refrescante y tónica. En Haití emplean el tallo en maceración por vía oral para el tratamiento de uretritis. En Seychelles emplean el tallo en decocción como tónico y para tratar ictericia y trastornos urinarios. En República Dominicana preparan una decocción de las hojas por vía oral para tratar hipertensión arterial y shocks emocionales. En la isla Curaçao emplean la hoja y el zumo del tallo como diurético. En México el zumo del tallo se utiliza por vía oral como antigripal, mientras que la hoja y la raíz por vía externa como vulnerario. En Samoa emplean las cenizas de las hojas para tratar heridas oculares, en tanto el jugo de los tallos se emplea para tratar anginas. En el Amazonas emplean el jugo caliente para tratar infecciones oculares.

FORMAS GALÉNICAS

Cremas: Las concentraciones de *Ahas* más recomendadas en casos de arrugas prematuras oscilan entre el 8% y el 12% dependiendo lógicamente del grosor de la piel. Las mismas cifras se utilizan en casos de discromías (máculas actínicas, melasmas, etc), pero por lo general, combinándola con hidroquinona (al 2%-4%). De esta manera, la hidroquinona puede penetrar más fácilmente debido a lo dificultoso que le resulta atravesar la carpa córnea.

En casos de acné se utilizan concentraciones entre 5-10% lo cual ablanda la unión de las células queratínicas, facilitando así la extracción de los comedones. Asimismo, se facilita la penetración de antibióticos tópicos mejorando así sus efectos. Por lo general, la mejoría comienza a observarse a partir de la cuarta semana de aplicación diaria. Antes de usar *Ahas* se recomienda suspender todo tipo de tratamiento exfoliante con 14 días de anticipación. Tan importante como la concentración de *Abas* es el pH. Para un buen tratamiento exfoliativo, altas concentraciones de *Abas* no serían útiles si el pH no es suficientemente ácido, en cuyo caso sólo se estaría administrando un tratamiento hidratante.

En los casos en que se desee realizar un *peeling* facial con *ácido glicólico*, las concentraciones son mayores (30% inicial y máximo 80% final) los cuales se realizan al cabo de cinco o seis sesiones. De acuerdo con el biotipo cutáneo, en cada sesión los *Abas* se aplican durante 2 a 7 minutos, neutralizándolos con agua. Este tipo de tratamiento queda bajo la exclusiva responsabilidad del cuerpo médico.

Uso Interno: Respecto al PPG (*policosanol*) las dosis inicial recomendada en adultos es de 10-20 mg diarios repartidos en dos tomas junto a las principales comidas. Concomitante-

mente se prescribirá una dieta pobre en grasas y se chequearán los resultados cada tres meses.

OTROS USOS

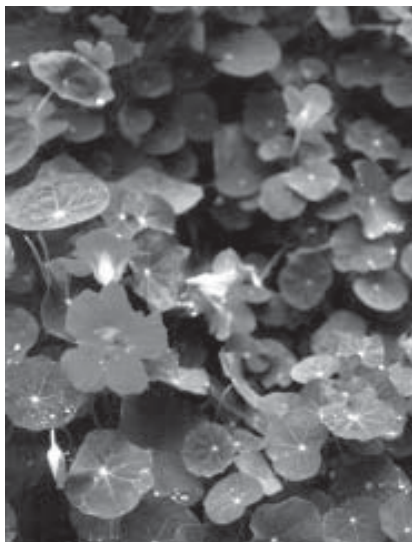
Productos derivados de la caña de azúcar se emplean en la elaboración de papeles, bebidas alcohólicas y gasolina (alco-

nafta). La sacarosa se emplea como excipiente en la formulación de preparados, como corrector organoléptico o como componente del recubrimiento de ciertas formas farmacéuticas. Se emplea también como conservante en elevada concentración porque reduce la actividad del agua e impide el crecimiento y desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- Aleman C.; Mas R.; Hernández C.; et al.: A 12 months study of policosanol oral toxicity in Sprague - Dawley rats. *Toxicol. Letters*. 70: 77-87 (1994).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Aneiros E.; Calderón B.; Más R.; Illnait J.; Castaño G.; Fernández L.; Fernández C.: Effect of successive dose increases of policosanol on the lipid profile and tolerability of treatment. *Current Ther Res*. 54: 304-12 (1993).
- Aneiros E. et al.: Effect of policosanol in lowering cholesterol levels in patients with type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res*. 56: 176-82 (1995).
- Anthony L.: Cuban sugar derivative is backed by solid research, but beware of imitations. USA. Informe Personal (2002).
- Archiprete B. y Ferreira J.: Glicocitratos: su utilización en estética. *Rev. Cosmética & Belleza*. 19: 23-6 (1995).
- Arruzazabala M.; Carbajal D.; Más R.; Molina V.; Valdés S. and Laguna A.: Cholesterol lowering effects of policosanol in rabbits. *Biological Res*. 27: 3 (1994).
- Arruzazabala M.; Carbajal D.; Más R.; García M.; Fraga V.: Effects of policosanol on platelet aggregation in rats. *Trombosis Res*. 69: 321-327 (1993).
- Arruzazabala M. et al.: Antiplatelet effects of policosanol (20-40 mg/day) in healthy volunteers and dyslipidaemic patients. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 29: 891-7 (2002).
- Bailey C. and Day C.: Traditional plant medicine as treatments for diabetes. *Diabetes Care*. 12: 553-564 (1989).
- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used in Guatemala for the treatments of urinary ailments. *J. Ethnopharmacol*. 19 (3): 233-45 (1987).
- Cáceres A. et al.: Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. TRAMIL VI. Guadalupe. Enda-Caribe. U.A.G. (1992).
- Campolongo R.; Sandin D.; Barrios O. et al.: Eficacia, seguridad y tolerabilidad del policosanol en pacientes con hipercolesterolemia tipo II: estudio abierto. *Prensa Médica Argentina*. 83: 665-672 (1996).
- Carbajal D.; Arruzazabala R.; Más R.; Molina V. and Valdés S.: Effect of PPG on Experimental Thrombosis models. *Prostagl. Leukotr. Essential Fatty Acids*. 50: 249-251 (1994).
- Castaño G.; Más R.; Nodarse M.; Illnait J.; Fernández L. y Fernández J.: One year study of the efficacy and safety of PPG (5 mg, twice daily) in the treatment of type II hypercholesterolemia. *Current Ther. Res*. 56: 296 (1994).
- Castaño G. et al.: Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation and endothelium in older hypercholesterolemic patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. 19: 105-16 (1999).
- Castaño G. et al.: Effects of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia. *Gynecol. Endocrinol*. 14: 187-95 (2000).
- Castaño G. et al.: Effects of policosanol on older patients with hypertension and type II hypercholesterolemia. *Drugs. Res. D*. 3: 159-72 (2002a).
- Castaño G. et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of policosanol in adolescents with type II hypercholesterolemia. *Curr. Ther. Res*. 63: 286-303 (2002b).
- Cordero Alejandro: *Cosmética: Ácidos Frutales*. Rev. Plena. N° 42. Marzo. (1995).
- Costa M.; Di Stasi L.; Kitzirawa M. et al.: Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the State of São Paulo. *J. Ethnopharmacol*. 27 (1-2): 25-33 (1989).
- Crespo N. et al.: Effects of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypercholesterolemia. A pilot study. *Curr. Ther. Res*. 58: 44-51 (1997).
- Enero A.: Química Cosmética: Rescatando lo Valedero, Útil y Real. *Rev. C&B* 16: 16-21 (1995).
- Fernández F.; Illnait J.; Más R.; Castaño G.; Fernández L.; González M.; Cordoví N.; Fernández J.: Effect of PPG on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. *Current Ther. Res*. 51(4): 568-75 (1992).
- Fernández J. et al.: Comparison of the efficacy, safety and tolerability of policosanol versus fluvastatin in elderly hypercholesterolemic women. *Clin. Drug. Invest*. 21: 103-13 (2001).
- Fernández L.; Más R.; Illnait J.; Fernández J.: Policosanol: results of a post-marketing surveillance control on 27.879 cases. *Curr. Ther. Res*. 59: 717-22 (1998).
- Fox B. and Cameron A.: *Ciencia de los alimentos, nutrición y salud*. Limusa Noriega Editores. (1992).
- Fraga V.; Menéndez R.; Amor A.; González R.; Jiménez S. and Más R.: Effect of policosanol on in vitro and in vivo rat liver microsomal lipid peroxidation. *Arch. Med. Res*. 28 (3): 355-60 (1997).
- Germosén Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Tramil 7. Ed. Tramil. Colombia. (1995).
- Gouni Berthold I. and Berthold H.: Policosanol: Clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. *American Heart J*. 143: 356-65 (2002).
- Granda Vega E.: *Best Sellers de la Naturaleza*. *Farmacía Profesional*. 5 (8): 23-28 (1995).
- Granja A. et al.: Mixture of higher primary aliphatic alcohols, its obtention from sugar cane wax and its pharmaceutical uses. United States Patent. N° 5856316 (1999).
- Handa S.; Chawla A.M.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 195-221 (1989).
- Hikino H.; Takahashi M.; Konno C.; Ishimori A.; Kawamura T. and Namiki T.: Effect of glycans of *Saccharum officinarum* on carbohydrate and lipid metabolism of rats. *J. Ethnopharmacol*. 14 (2-3): 261-8 (1985).
- Illnait J.; Castaño G.; Nodarse M.; Pontigas V.; Hernández L. y Más R.: Efectos del PPG sobre la hiperlipoproteinemia tipo II. *Rev. Cenic Ciencias Biológicas*. 22: 74 (1991).
- Ivorra M.; Payá M.; Villar A.: A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. *J. Ethnopharmacol*. 27: 243-75 (1989).
- Kneedler J.; Sky S.; Sexton L.: Understanding alpha-hydroxy acids. *Derm. Nurs*. 10 (4): 247-66 (1998).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Kurtzweil P.: Alpha hydroxy acids for skin care. *FDA Consumer*. 32 (2): 30-5 (1998). Revised May 1999. Available at www.vf.fda.gov/~dms/fdacaha.html.
- Martínez Guijarro J.: El policosanol de la caña de azúcar. *Rev. Fitoterapia*. 1(3): 183-94 (2000).
- Más R. et al.: Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin. Pharmacol. Ther*. 65: 439-47 (1999a).
- Más R. et al.: Pharmacoeconomic study of policosanol. *Curr. Ther. Res*. 60: 458-67 (1999b).
- Más R. et al.: Effects of policosanol on lipid profile and cardiac events in older hypercholesterolemic patients with coronary disease. *Clin. Drug. Invest*. 21: 485-97 (2001).
- Menéndez R.; Fernández I.; Del Río A.; González R.; Fraga V.; Amor A.; Jiménez S. and Más R.: Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances LDL processing in cultured human fibroblasts. *Biol. Res*. 27: 199-203 (1994).
- Menéndez R.; Sotolongo V.; Fraga V.; Amor A.; González R.; Del Río A. et al.: Niveles plasmáticos y excreción de la radioactividad total en voluntarios sanos tras la administración oral de octacosanol-3H. *Rev. CENIC. Cien. Biol*. 27: 32-5 (1996).
- Menéndez R.; Fraga V.; Amor A.; González R. and Más R.: Oral administration of policosanol inhibits in vitro copper ion-induced rat lipoprotein peroxidation. *Physiol. Behav*. 67 (1): 1-7 (1999).
- Menéndez R.; Amor A.; Rodeiro I.; González R.; González P.; Alfonso J. and Mas R.: Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Arch. Med. Res*. 32 (1): 8-12 (2001).
- Mesa A.; Más R.; Noa M.; Hernández C.; Rodeiro I.; Gámez R.; García M.; Capote A. and Aleman C.: Toxicity of policosanol in Beagle dogs: one year study. *Toxic. Letters*. 73: 81-90 (1994).
- Molina Cuevas V.; Arruzazabala M.; Carbajal Quintana D.; Más Ferreiro R. and Valdés García S.: Effect of policosanol on arterial blood pressure in rats. Study of the pharmacological interaction with nifedipine and propranolol. *Arch. Med. Res*. 29 (1): 21-4 (1998).
- Moy L.; Howe K. and Moy R.: Glycolic acid modulation of collagen production in human skin fibroblast cultures in vitro. *Dermatol. Surg*. 22 (5-6): 439-41 (1996).
- Negwer M.: *Organic chemical drugs and their synonyms (an international survey)*. 6ª Ed. Akademik Verlag, Berlin. 1-2: 1406 (1987).
- Noa M.; Herrera M.; Magraner J. and Más R.: Effect of policosanol on isoprenaline-induced myocardial necrosis in rats. *J. Pharm. Pharmacol*. 46 (4): 282-5 (1994).
- Omayda Torres A.; Agramonty A.; Illnait J.; Más R.; Fernández L. and Fernández C.: Treatment of Hypercholesterolemia in NIDDM with Policosanol. *Diabetes Care*. 18: 8. (1995).
- OMS: Medicinal Plants in the South Pacific. Manila. (1998).
- Orozco J.; Gallardo R.; Illnait J.; Fernández L.; Fábregas M.; Más R. y Fernández J.: Estudio de la eficacia, seguridad y tolerabilidad del policosanol (5 mg/d) en pacientes con hipercolesterolemia tipo II. *Rev. CENIC Ciencias Biológicas*. 23: 1-2 (1992).
- Pérez de R. M.; Ferrigni N.; Correia M.; De Oliveira M. y Escalona A.: Extractos frutales originarios de Latinoamérica con Aplicación Cosmética. *Rev. Cosmética*. 33: 43-46 (1999).
- Pons P.; Rodríguez M.; Jiménez A.; Illnait J.; Más R.; Fernández L. y Fernández J.: Effects of policosanol in elderly hypercholesterolemic patients. *Current Ther. Res*. 53: 265 (1993).
- Pons P. et al.: Effects of successive dose increases of policosanol on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolemia and tolerability to treatment. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. 14: 27-33 (1994).
- Pray W.: Use of nonprescription alpha-hydroxy acids. *U.S. Pharmacist* 27: 5 (2002).
- Rodriguez C.; Mesa R.; Más R.; Noa R.; Menéndez R.; González M.; Amor A.; et al.: Effects of policosanol chronically administered in male monkeys. *Ed. Chem. Toxic*. 12 (6): 565-575 (1993).
- Rodriguez M. and García H.: Teratogenic and reproductive studies of PPG in the rat and rabbit. *Terat. Carcinog. Mutag*. 14: 107-113 (1994).
- Scheinberg R.: Alpha hydroxy acids for skin rejuvenation. *West J. Med*. 160 (4): 366-7 (1994).
- Scholz D.; Brooks G.; Parish D. and Burmeister F.: Fruit acid extracts, a fresh approach to skin renewal. *Int. J. Cosmet. Sci*. 16: 265-72 (1994).
- Seetharam K. and Pasricha J.: Condiments and contact dermatitis of the finger-tips. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 53 (6): 325-8 (1987).
- Smith W.: Hydroxy acids and skin aging. *Cosm. Toil*. 109 (9): 41-8 (1994).
- Soltero I.; Fuenmayor L.; Colmenares J.: Estudio comparativo doble ciego de la eficacia y tolerancia del policosanol vs. bezafibrato en pacientes con hiperlipidemia tipo II. *Arch. Venez. Farmacol. Terap*. 12: 71 (1993).
- Takahashi M.; Konno G.; Hikino H.: Isolation of hypoglycemic activity of saccharans A, B, C, D, E and F glycans of *Saccharum officinarum* stalks. *Planta Med*. 51: 258 (1985).
- Torres O. et al.: Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. *Diabetes Care*. 18: 393-7 (1995).
- Van Scott E.; Yee Ruy J.: *Alpha Hydroxy Acids: Procedures for use in clinical practice*. *Cutis*. 43 (3): 222-32 (1989)

CAPUCHINA



NOMBRE CIENTÍFICO

Tropaeolum majus L. Se citan 14 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: capuchina, mastuerzo, espuela de galán, espuela de caballero, marañuela, berro de la India.

Português: capuchinha, chagas, flôr de sangue, mastruço do Perú, papagaios.

Inglés: nasturtium, Indian cress.

Otros: nasturzio d'India, capuccina (Italiano), Kapuzinerkresse (Alemán), capucine grande (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual, decumbente o trepadora, perteneciente a la familia de las Tropeoláceas, caracterizada por presentar hojas alternas, peltadas, con pecíolos largos, prensiles, enrollados en espiral, láminas orbiculares o arriñonadas, glaucas de 4-10 cm de diámetro, de borde entero o ligeramente lobulado; flores solitarias, fragantes, con cáliz amarillento, prolongado hacia atrás en un espolón de 2-3 cm de largo, con pétalos amarillos, anaranjados o rojos. La floración ocurre entre primavera y verano. El fruto es un triaquenio globular y subcaroso.

HÁBITAT

El género *Tropaeolum* cuenta con alrededor de 90 especies distribuidas en climas templados de Sudamérica. La capuchina sería originaria de Perú y Bolivia. Crece silvestre, a menudo escapada de cultivos, extendiéndose desde México hasta Argentina, alcanzando alturas de 3.800 metros s.n.m. Muy difundida como ornamental.

PARTE UTILIZADA

Hojas, semillas y flores.

HISTORIA

El término griego *Tropaeolum* es el diminutivo de *tropaeum*, que significa *trofeo*, en alusión a las hojas que asemejan un escudo, encima de las cuales aparecen las flores en forma de casco. En tanto *majus* significa *mayor*. Debido a su semejanza con el berro, inicialmente fue conocida como *Nasturtium indicum*, o *Nasturtium peruvianum*. La capuchina fue introducida en España, procedente del Perú, en el siglo XVI. Decía Monardes de ella: «*puesto su zumo en cualquier bebida fresca la consolida y sana*». La primera descripción de la capuchina en Europa fue hecha en Londres y data de

1590 a partir de los escritos de Gerard. Sin embargo, fue desconocida en Europa Central hasta 1684, cuando Bowering la aconsejaba como verdura comestible y medicinal. Sus virtudes terapéuticas fueron mencionadas en la obra «Historia de las Plantas de México», escrita en 1615 por Francisco Hernández. Hieronymus (Argentina) señaló en 1882 para esta especie propiedades diuréticas, depurativas y antiescorbútics. Los tallos fueron durante algún tiempo empleados en Sudamérica para teñir de amarillo, y los frutos para encurtido. Los indígenas solían tomar baños con ella en casos de dolores corporales o cefalea.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Glucosinolatos (0,1%): Presentes en el aceite esencial conformado principalmente por glucotropeolina, que por hidrólisis genera benzil-isotiocianato (aceite de mostaza).

Otros: terpenoides, vitamina C (300 mg/100 g de planta fresca), carotenoides, ácidos orgánicos (ácidos málico y clorogénico), flavonoides (glucósidos de la quercetina e isoquercetina), helenina (flores), sales minerales ricas en sulfato potásico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien es una especie muy empleada por la medicina popular, hasta el momento son muy pocos los ensayos biológicos realizados con ella. En el aceite de las semillas se encuentra el glucósido *glucotropeolina*, que por la acción hidrolítica de la enzima mirrosina (se libera por trituración o partición de las partes aéreas), genera *benzil-isotiocianato* con propiedades balsámicas y antimicrobianas *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. El aceite aplicado externamente tiene propiedades rubefascentes (Blumenthal M., 1998). El mismo luego de ingresado al organismo es eliminado principalmente con la respiración o por la orina. Precisamente en el tracto urinario alcanza una óptima concentración que le permite generar el efecto antibacteriano. A nivel nutricional el alto contenido en vitamina C de las hojas la hace apta como coadyuvante preventivo de patologías del árbol respiratorio. Como fuera señalado contiene 300 mg/100 g de hojas frescas, mientras que la pulpa de limón sólo alcanza 50 mg/100 g de pulpa (Stuart M., 1980; Gruenwald J., 1998).

La acción conjunta entre flavonoides, vitamina C y componentes azufrados generan un efecto antioxidante. Por su parte, el *benzil-isotiocianato* ha demostrado experimentalmente efecto vasodilatador coronario (Peris J. et al., 1995) y efecto citotóxico frente a varias líneas celulares de tumores: carcinoma de ovario humano, carcinoma de pulmón humano H-69; plasmocitoma murino PC6/sens y leucemia murina L-1210. De todos ellos esta última resultó ser la línea celular más sensible (Pintao A. et al., 1995).

Otros estudios antitumorales *in vitro* evidenciaron una escasa actividad inhibitoria de diferentes extractos de las hojas de capuchina (éter petrólico, acetato de etilo y metanólico) frente a las líneas celulares de carcinoma adherente de colon HCT-15, carcinoma nasofaríngeo humano KB y carcinoma de cérvix SQC-1 (Popoca Silva J. et al., 1996). El contenido en azufre de sus partes aéreas lo hacen útil en problemas capilares y dérmicos (Bown D., 1998). Finalmente, el extracto etanólico de sus partes aéreas demostró *in vitro* actividad antitrombina (De Medeiros J. et al., 2000) y una discreta actividad antiparasitaria (CL₅₀ > 5.000 mg/l) en el bioensayo sobre nauplios de *Artemia franciscana* en estadio II (Maguiña A. & Iannacone J., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los *glucosinolatos* pueden originar efectos antitiroideos (Ar-

teche García A. et al., 1995). En aplicación externa ha generado algunos casos de dermatitis de contacto (Maurice P., 1997). Sobredosis oral del aceite de capuchina puede generar albuminuria por daño en glomérulos y sistema tubular urinario (Blumenthal M., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No consumir en el embarazo, lactancia ni durante el trascurso de úlceras gastrointestinales o patologías del riñón no infecciosas. En ese sentido, altas dosis de su aceite se comporta como irritante de las mucosas. Reiteradas aplicaciones por vía externa pueden causar dermatitis. No suministrar a niños pequeños y en pacientes hipotiroideos (Peris J. et al., 1995; Gruenwald J. et al., 1998).

STATUS LEGAL

Esta especie se encuentra registrada en la Farmacopea Mexicana, reconociéndosele propiedades revitalizantes y antiescorbúticas (Martínes M., 1996). La parte aérea de capuchina, incluyendo las semillas, se encuentra aprobada por la Comisión E de Monografías de Alemania (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de las hojas y flores se emplea como antiescorbútica, diurética, revitalizantes y para combatir infecciones del sistema respiratorio y urinario. En aplicación externa (diluida ligeramente con alcohol), se emplea como analgésico, antiseborreico y antimicótico. En Perú preparan un macerado con las hojas y flores en alcohol de 70° durante 15 días. Luego aplican el líquido resultante en forma de loción para combatir la caída del cabello. Los frutos maduros se ingieren como purgantes. Las hojas ingeridas en forma de ensalada como antiescorbútica. En México enrollan las hojas y las introducen sobre oberturas de muelas doloridas, o en el interior de oídos en casos de otitis.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2-3%. Se infunde durante 10 minutos. Se administran 2-3 tazas diarias.

Tintura: Relación 1:10. Se administran 50 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto Fluido: Relación 1:1, se administran 30-50 gotas/dosis, 3 veces al día, antes de las comidas.

Vía Externa: Se emplea el extracto fluido al 5% en forma de champú. También la infusión de las flores en base a 20 g/l. Infundir 5 minutos. Hacer lavados, compresas.

OTROS USOS

Las hojas, semejantes al berro, se comen en ensaladas. También son comestibles las flores y las semillas debido a su sabor especiado. Las semillas verdes adobadas se emplean como sustituto de las alcapparras. Además desarrollan ácido cáprico que proporciona el sabor a cabra característico. Las flores sirven para elaborar vinagre de capuchina y las hojas picadas le dan un sabor picante a platos de queso fresco o huevos (Bown D., 1998). Los frutos se utilizan en conservas (Lahitte H. et al., 1998).

CURIOSIDADES

Según consta en la obra de Baillon, Christine (hija de Linneo) había descubierto que estas plantas producen durante las noches de verano centelleos o pequeñas chispas. Sin embargo, casi nadie ha podido verificar ello (Roig F., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- Adame J. y Adame H.: Plantas Curativas del Noreste Mexicano. Edic. Castillo. México. 1ª. Ed. (2000).
 - Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson Edic. (1998).
 - Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).
 - Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. Austin, Texas. USA. (1998).
 - Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1998).
 - De Medeiros J.; Macedo M.; Contancia J.; Nguyen C.; Cunningham G. and Miles D.: Antithrombin activity of medicinal plants of the Azores. *J. Ethnopharmacol.* 72 (1-2): 157-65 (2000).
 - Faik A.; Desveaux D. and MacLachlan G.: Sugar-nucleotide-binding and autoglycosylating polypeptides from nasturtium fruit: biochemical capacities and potential functions. *Biochem. J.* 347 (3): 857-64 (2000).
 - Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. (1998).
 - Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Ediciones LOLA. Argentina. (1998).
 - Maguiña A. y Iannacone J.: *Artemia franciscana* Kellog 1906 "camaron salino" como agente de bioensayo para evaluar cinco extractos crudos de plantas con propiedades antiparasitarias. 1º Congreso Internacional FITO 2000. 27-30 de Setiembre. Lima, Perú (2000).
 - Martínez M.: *Las plantas medicinales de México*. Ediciones Botas. México. 7ª Reimpresión. (1996).
 - Maurice P.: *Tropaeolum majus* and contact dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 137 (4): 661 (1997).
 - Palacios Vaccaro J.: *Plantas Medicinales Nativas del Perú*. CONCYTEC. Perú. (1997).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmacéuticos de Valencia. España. (1995).
 - Pintao A.; Pais M.; Coley H.; Kelland L. and Judson I.: In vitro and in vivo activity of benzyl isothiocyanate: a natural product from *Tropaeolum majus*. *Planta Med.* 61 (3): 233-6 (1995).
 - Popoca Silva J; Villarreal Ortega M. y Aguilar Contreras A.: Actividad citotóxica de extractos orgánicos derivados de algunas plantas medicinales utilizadas en la medicina tradicional mexicana como antitumorales. 1º Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. Abstract P-92. Tlaxcala, México. 24-30 junio (1996).
 - Roig F.: *Flora medicinal mendocina*. Univ. de Cuyo, Ediunc (Ed.). Mendoza. (2000).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de las Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega. España. (1980).

CARDO AMARILLO



NOMBRE CIENTÍFICO

Argemone mexicana L. Se citan 28 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: cardo santo, cardo amarillo, cardo blanco, chicalote (México).

Portugués: cardo santo, cardo amarelo.

Inglés: mexican poppy, prickly poppy.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual o subperenne, perteneciente a la familia de las Papaveráceas, con una altura cercana al metro; tallos ramosos espiniscentes, con látex amarillo; follaje glauco de hojas sésiles, glabras, lobuladas, con bordes ondeados,

a veces con manchas blanquecinas, irregularmente dentado-espinosas, con agujones en los nervios del envés; flores solitarias, cortamente pedunculadas o sésiles, de 3-7 cm. de diámetro, con 4-6 pétalos de color amarillo (mayoritariamente) o blanquecinos; fruto capsular, oblongo, con un número variable de espigas y numerosas semillas oscuras en su interior. La floración ocurre entre la primavera y el verano.

HÁBITAT

El género comprende unas 12 especies distribuidas en las zonas tropicales y templadas de América. La planta es originaria de México y sur de los Estados Unidos, extendiéndose desde las zonas tropicales y subtropicales de América hasta el norte de la Patagonia, pasando por Paraguay, Brasil, Uruguay y Chile. Es citada en varias floras regionales como maleza secundaria, encontrándose principalmente en baldíos, campos de pastoreo, montes frutales, terraplenes de ferrocarril y otros terrenos modificados. Prefiere suelos arenosos y arcillosos.

PARTE UTILIZADA

Se emplean medicinalmente el tallo, la raíz y las cápsulas frutales.

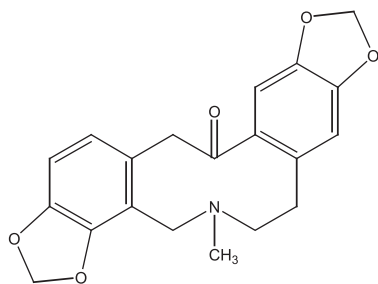
HISTORIA

La denominación mexicana *chicalote* proviene de la lengua nahuatl *chicallotl*, que significa *cardo*. Los indígenas mexicanos molían las semillas y las daban a beber en dosis de 2 dracmas para obtener efectos purgantes. Los aztecas mojaban un algodón con jugo de chicalote y lo aplicaban en los ojos para eliminar nubes y manchas que dificultaban la visión. En el antiguo Hospital de San Andrés (México) se empleaba esta especie para sedar a los enfermos y para calmar la tos de los niños. En la década del 20^o se creyó haber aislado morfina de esta planta, pero estudios posteriores confirmaron que se trataba de alcaloides de estructura química muy emparentada.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides Isoquinolínicos: Alrededor de 20 presentes en la planta entera: protopina (0,3%), alocriptopina (0,04%), berberina (0,01%), sanguinarina, dihidrosanguinarina, nor-sanguinarina (los últimos tres a predominio en las semillas), queilantifolina, queleritrina, nor-queleritrina, dihidroqueleritrina, coptisina, criptopina, esculerina, estilopina, muramina, talifolina, reframidina, oxihidrastinina, argemexicainas A y B.

Otros: ácidos málico, succínico, tartárico, cítrico; azúcares (glucosa, fructosa), ácidos grasos (ácido argemónico), triacnenediol, cumarinas, taninos, nitrato de potasio.



protopina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El cardo amarillo es una planta tóxica para el ser humano debido a la presencia de alcaloides isoquinolínicos en prácticamente toda la planta. Algunos de ellos en forma aislada han demostrado poseer alguna utilidad farmacognóstica. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos bio-

lógicos realizados por áreas de estudio.

Área Cardiovascular

La administración de los extractos acuoso (0,1 ml/k) e hidroetanólico (0,3 ml/k) de hojas y tallos presentó en perros actividad hipotensora arterial (Magnus K. et al., 1962). De igual modo se comprobó el mismo efecto en perros con la administración de ambos extractos, pero de la planta entera, en dosis de 50 mg/k. Los mismos autores observaron a través de estudios en ratas con el extracto acuoso de las hojas (0,3 ml/l) que el efecto hipotensor arterial es debido a un mecanismo vasodilatador arterial (Dhar M. et al., 1968). Por su parte, el suministro del extracto acuoso por vía intravenosa a ratas anestesiadas, produjo aumento de la tensión arterial, mientras que con dosis bajas, produjo hipotensión arterial (Ruiz I. et al., 1987).

Área Infectológica

En uno de los primeros estudios llevados a cabo con esta especie sobre pollos, se pudo constatar que el extracto clorofórmico de la planta entera (218 mg/k) resultó inactivo *in vivo* como antimalárico (Spencer C., 1947). Por su parte, el aceite de la semilla (0-8%) demostró actividad *in vitro* frente a *Salmonella sp.* y *Staphylococcus aureus* (Patel R. et al., 1962). El extracto hidroacetónico (50:50) de la parte aérea demostró *in vitro* propiedades antifúngicas (Asthana A. et al., 1989). En cambio la tintura elaborada con las hojas resultó inactiva *in vitro* frente a *Candida albicans* (Cáceres A., 1992).

Los alcaloides *protopina* y *sanguinarina* ejercen *in vitro* un significativo efecto molusquicida frente a *Lymnaea acuminata*, produciendo descenso del nivel de proteínas, aminoácidos y ácidos nucleicos en tejido nervioso acompañado de peroxidación lipídica en membranas celulares (Singh S. & Singh D., 1999). La actividad molusquicida se extiende también a *Biomphalaria glabrata*, el huésped intermediario del *Schistosoma mansoni* (Meléndez P. & Capriles V., 2002).

A nivel viral, la *6-acetonil-dihidroqueleritrina* (alcaloide obtenido del extracto metanólico de partes aéreas) demostró efectos anti-HIV significativos en linfocitos H9 con una EC50 de 1.77 µg/ml (Chang Y. et al., 2003). Extractos elaborados con las hojas y las semillas de *Argemone mexicana* demostraron propiedades insecticidas (Pandey U. et al., 1981). Al respecto, la fracción acetónica del extracto éterpetrólico de las semillas de *Argemone mexicana* exhibió efecto insecticida *in vitro* sobre el segundo estadio larvario de *Aedes aegypti* en concentraciones relativamente altas (25-200 ppm). A bajas concentraciones (10 ppm) demostró efecto esterilizante del 100% en la primera generación de huevos (Sakthivadivel M. & Thilagavathy D., 2003).

Otros

Los extractos acuoso e hidroetanólico, en dosis de 3,3 ml/l demostraron en ileon aislado de cobayo, efectos espasmogénicos (Magnus K. et al., 1962). Estudios de oncología experimental no hallaron actividad citotóxica de los extractos acuosos e hidroetanólicos de la planta entera, tanto *in vitro* (sobre cultivos de células tumorales) como *in vivo* sobre tumores trasplantados a ratones (Abbot B. et al., 1966; Dhar M. et al., 1968). Por otra parte, extractos de los alcaloides de la raíz demostraron en ratas actividad antiinflamatoria en el test de carragenina (Buj Ti Y. et al., 1973).

La *protopina* en pequeñas dosis presenta efectos narcóticos (Alfonso H. et al., 2000). En úlceras experimentales en ratas por ligadura de píloro, el extracto acuoso de la hoja no demostró ejercer efectos protectores, y por el contrario, se observó aumento del índice de ulceración (Cambar P. et al., 1996). Estudios *in vitro* sobre ileon aislado de cobayo determinaron que el extracto metanólico y una fracción pu-

rificada con los alcaloides *protopina* y *alocriptopina*, producen una salida o retraimiento en los niveles de morfina administrados previamente, lo cual podría interpretarse como una potencial actividad farmacológica para ser evaluada en la lucha contra adicciones opiodes (Capasso A. et al., 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: La ingesta de las semillas o su aceite resulta tóxica en humanos, observándose gran cantidad de síntomas, entre los que destacan: edema en miembros inferiores o generalizado, diarrea, disnea, anemia, hipoproteinemia, fragilidad capilar, vasculitis y hemorragias retinianas, aumento de la presión intraocular, eritema y pigmentación cutánea, dolores musculares, parestesias y en casos graves insuficiencia cardíaca, arritmias severas y paro cardíaco. En principio no existirían signos de alteración o toxicidad en sistema nervioso central (Sachdev M. et al., 1987; Sachdev H. et al., 1989; Sharma B. et al., 1999).

Han sido reportados algunos casos de alergias respiratorias al polen de esta especie en India (Singh A. & Kumar P., 2002). Se han observado algunos casos de toxicidad del aceite por administración subcutánea, en forma de friegas o masajes. El pasaje trascutáneo de la *sanguinarina*, presente en aceites para masajes adulterados con *Argemone mexicana*, también demostró provocar cuadros de toxicidad como los arriba descritos. La presencia de dicho alcaloide en orina facilita el diagnóstico (Sood N. et al., 1985).

El tratamiento consistirá en poner al paciente en reposo, suministro de dieta hiposódica, con proteínas, antioxidantes y vitaminas, diuréticos, antibiótico de amplio espectro, pilocarpina (colirio) y antagonistas que contrarresten en parte los efectos de la *sanguinarina* como ser: adrenalina, cafeína o dimercaprol (Germosén Robineau L., 1996). En la India, desde hace más de 20 años ocurren intoxicaciones con el aceite de esta especie. Un reciente informe da cuenta que en Nueva Delhi (India) y provincias fronterizas, sólo entre los meses de agosto y setiembre de 1998 ocurrieron 3000 intoxicaciones con aceites adulterados con esta planta, de los cuales 65 personas murieron. Allí se conoce a este cuadro como hidropesía epidémica. Sus principales alcaloides *sanguinarina* e *dehidrosanguinarina* demostraron producir alteraciones capilares con aumento de la permeabilidad y la consiguiente extravasación proteica hacia el compartimento extracelular, dando comienzo al edema e hipoproteinemia observado en todos estos casos (Sharma B. et al., 1999; Vaidya A. et al., 2001; Verma S. et al., 2001; Sharma B. et al., 2002).

Estudios en Animales: El extracto acuoso de la hoja resultó embriotóxico y estimulante uterino (al igual que la decocción de la raíz) en ratas (Goto M., 1957; Bose B. et al., 1963; Bodhankar S. et al., 1974). La *sanguinarina* presente en la semilla administrada a ratas en dosis de 10 mg/k produjo degeneración y necrosis de las células hepáticas (Dalvi R., 1985). La administración de semillas en el alimento diario de gallinas produjo entre otros síntomas: edema generalizado, retraso en el crecimiento, pericarditis, edema pulmonar, hidrotórax y obscurecimiento de las puntas de las crestas (Norton J. & O'Rourke P., 1980; González Stuart A., 1989).

Las semillas administradas en la dieta diaria de ratas a lo largo de 10-60 días, produjo signos de intoxicación tales como letargo, debilidad y atonía muscular, contractura abdominal, diarrea, opacidad corneal, piloerección, pérdida de peso y edemas generalizados. Los parámetros sanguíneos han demostrado hiperglucemia importante y aumento de transaminasas. A nivel de órganos se contactó hemorragia en glomérulos e intersticio, fibrosis e hiperplasia de vías biliares y congestión portal, congestión pulmonar, atrofia de la mucosa superior del estómago y erosión de la mucosa

del duodeno. Los signos tóxicos cardíacos se produjeron tardíamente, entre los 30 y 60 días de ingesta continua (Upreti K. et al., 1989; Pahwa R. & Chatterjee V., 1989).

El conjunto de alcaloides de la semilla también resultó hepatotóxico, observándose una alteración en los sistemas de detoxificación hepáticos, con inhibición de los sistemas metabólicos dependientes de la aminopirina-N-dimetilasa, de la hidrocarbonaril-hidroxilasa y citocromos B5 y P450. A su vez, se incrementan los sistemas enzimáticos pro-oxidativos que estimulan la formación de peróxidos lipídicos (Upreti K. et al., 1988; Das M. et al., 1991; Upreti K. et al., 1991) La *protopina* en altas dosis ejerce un efecto paralizante muscular. La DL50 de la planta entera en ratas fue calculada en 745 mg/k (Alfonso H. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

El cardo amarillo es una especie que a juicio de muchos autores, no debe ser utilizada medicinalmente bajo ninguna circunstancia. En caso de prescripción médica facultativa, no administrar extractos de la hoja en embarazo ni durante el curso de úlceras gástricas. Tampoco extractos de las semillas en presencia de insuficiencia hepática, cirrosis o hepatitis.

STATUS LEGAL

La planta se encuentra registrada en las Farmacopeas de India (1955-60), Paraguay (1944), México (4ª Ed.) y de Medicina Oriental (1969).

USOS ETNOMEDICINALES

Las partes aéreas se emplean en casos de fiebre intermitente, gastroenteritis, como hipnosedante, tónica cardíaca, diurética, abortiva y purgante (en especial los frutos y el aceite de las semillas o la trituración de las mismas). Las flores se recomiendan como sudoríficas, abortivas y pectorales o cicatrizantes (Perú), en tanto la raíz en decocción como cicatrizante, en gastritis, alopecia (vía externa) y reguladora de la menstruación. El jugo de las hojas se instila como colirio en problemas oftálmicos, en tanto el jugo de la raíz se recomienda como anticancerígeno y anticonceptivo. En México aplican el jugo de las flores como cicatrizante externo aplicándolo de modo suave, haciendo pinceladas con una pluma. También como apósito en casos de verrugas y callosidades. El látex lo aplican directamente sobre los ojos para quitar manchas de la córnea. Con la molienda de las semillas amasada en leche, se hacen emplastos a ser aplicados en casos de sarna y tiña.

El aceite esparcido sobre la piel evita las picaduras de hormigas. En Paraguay preparan una emulsión con las cápsulas machacadas (junto con las semillas) y, luego de diluirlas en agua, se suministra en forma de cucharadas como antiespasmódico, purgante y sedante. En Santiago del Estero (Argentina) emplean la decocción de las hojas para tratar la tartamudez y los catarros de vías respiratorias. Por vía externa para curar úlceras y llagas. Las semillas frescas son vomitivas y su aceite se emplea en casos de cólicos hepáticos y también como purgante.

FORMAS GALÉNICAS

Dada la toxicidad de toda la planta, se desaconseja su uso interno.

Uso Externo: El látex puede ser aplicado en forma de apósitos o de manera directa en verrugas y callosidades.

OTROS USOS

Las semillas originan un aceite empleado en la elaboración de pinturas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbot B. et al.: Screening data from the Cancer Chemotherapy National Service Center Screening Laboratories. XXXIV. Plant Extracts. *Cancer Res.* 26: 761-935 (1966).

- Adame J. and Adame H.: Plantas Curativas del Noreste Mexicano. Ediciones Castillo. 1ª. Ed. México. (2000).

- Alfonso H.; Tablada Pérez R.; Quesada Pastor N.; Carballo Velázquez N.; Acosta Pedroso B. y Sánchez L.: *Plantas Tóxicas*. Edit. Capitán San Luis. La Habana. (2000).

- Ashtana A. et al.: Fungitoxic properties of latex of plants with special reference to that of *Croton bonplandianus* Baill. *Int. J. Crude Drugs Res.* 27 (1): 25-8 (1989).

- Bose B. et al.: Chemical and pharmacological studies on *Argemone mexicana* L. *J. Pharm. Sci.* 52: 1172-3 (1963).

- Bui Ti I.: Chemical study of the seeds of the poppy *Argemone mexicana* L. cultivated in the USSR and growing in Vietnam. *Farmatsiia.* 23 (2): 36-8 (1974).

- Bui Ti I. et al.: The effect of alkaloids of Mexican Argemone on aseptic inflammation. *Patol. Fiziol. Exper.* 17: 57-9 (1973).

- Cáceres A.: Trabajo Tramil sobre *Bixa orellana*. Tramil VI. Guadalupe. Enda-Caribe. UAG. (1992).

- Cambar P. et al.: Prevención de la producción de úlceras gástricas experimentales por extractos de plantas medicinales. Facultad de Ciencias Médicas, UNAH. Honduras. (1987). En: *Farmacopea Caribeña*. Germosén Robineau L. (Ed). Tramil. Enda-Caribe (1996).

- Capasso A.; Placente S.; Pizzi C.; De Tommasi N.; Jativa C. and Sorrentino L.: Isoquinoline alkaloids from *Argemone mexicana* reduce morphine withdrawal in guinea pig isolated ileum. *Planta Med.* 63 (4): 326-8 (1997).

- Chang Y.; Hsieh P.; Chang F.; Wu R.; Liaw C.; Lee K. and Wu Y.: Two new protopines argemexicaines A and B and the anti-HIV alkaloid 6-acetyonyldihydrochelerythrine from formosan *Argemone mexicana*. *Planta Med.* 69 (2): 148-52 (2003).

- Dalvi R.: Sanguinarine: its potential as a liver toxic alkaloid present in the seeds of *Argemone mexicana*. *Experientia.* 41 (1): 77-8 (1985).

- Das M.; Upreti K. and Khanna S.: Biochemical toxicology of Argemone oil. Role of reactive oxygen species in iron catalyzed lipid peroxidation. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 46 (3): 422-30 (1991).

- Dhar M.; Dhar R.; Dhawan B. et al.: Screening of indian plants for biological activity. Part I. *Indian J. Exp. Biol.* 6: 232-47 (1968).

- Fariás G. y Brutti O.: Especies denominadas "Cardo Santo". *Raíces.* 24 (11): 9-10 (2000).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED (2000).

- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Edic. TRAMIL. Santo Domingo. (1996).

- González Stuart A.: *Plantas Tóxicas para el Ganado*. Edit. Limusa-Noriega. México. (1989).

- Goto M.: Uterus-contracting ingredients in plants. *Takeda Kenkyusho Nempo.* 16: 21 (1957).

- Magnus K. et al.: Espasmogenic activity of some medicinal plants. *J. Pharm. Pharmacol.* 14: 556 (1962).

- Martínez Croveto R.: *Plantas utilizadas en medicina en el noroeste de Corrientes*. Fundación M. Lillo, Tucumán. Argentina (1981).

- Martínez M.: *Las Plantas Medicinales de México*. 7ª Reimpresión. Ed. Botas. México. (1996).

- Marzocca A.: *Vademécum de Malezas Medicinales de la Argentina Indígenas y Exóticas*. Orientación Gráfica Editora. 1ª Ed. Buenos Aires, Argentina. (1997).

- Meléndez P. and Capriles V.: Molluscicidal activity of plants from Puerto Rico. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 96 (2): 209-18 (2002).

- Norton J.; O'Rourke P.: Oedema disease in chickens caused by Mexican poppy (*Argemone mexicana*) seed. *Aust. Vet. J.* 56 (4): 187-9 (1980).

- Pahwa R. and Chatterjee V.: The toxicity of Mexican poppy (*Argemone mexicana* L.) seeds to rats. *Vet. Human. Toxicol.* 31 (6): 555-8 (1989).

- Pandey U. et al.: Insecticidal properties of some plant material. *Indian J. Entomol.* 43 (4): 404-7 (1981).

- Patel R. et al.: The in vitro antibacterial activity of some medicinal oils. *Indian J. Med. Res.* 50: 218 (1962).

- Ruiz I. et al.: Caracterización química y efectos cardiovasculares producidos por algunas plantas medicinales en ratas Wistar. IVª Semana Científica. Tegucigalpa, Honduras. UNAH. P-67. (1987).

- Rukmini C.: New, unusual long chain fatty acid (argemoneic acid) from *Argemone mexicana*. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 52 (6): 171-3 (1975).

- Sachdev M.; Sood N.; Mohan M.; Sachdev H. and Gupta S.: Optic disc vasculitis in epidemic dropsy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 31 (3): 467-74 (1987).

- Sachdev H.; Sachdev M.; Verma L.; Sood N. and Moonis M.: Electrophysiological studies of the eye, peripheral nerves and muscles in epidemic dropsy. *J. Trop. Med. Hyg.* 92 (6): 412-5 (1989).

- Sakthivadivel M. and Thilagavathy D.: Larvicidal and chemosterilant activity of the acetone fraction of petroleum ether extract from *Argemone mexicana* L. seed. *Bioresour. Technol.* 89 (2): 213-6 (2003).

- Sharma B.; Malhotra S.; Bhatia V. and Rahee M.: Epidemic dropsy in India. *Postgrad Med. J.* 75 (889): 657-61 (1999).

- Sharma B.; Bhatia V.; Rahee M.; Kumar R. and Mukharjee A.: Epidemic dropsy: observations on pathophysiology and clinical features during the Delhi epidemic of 1998. *Trop. Doct.* 32 (2): 70-5 (2002).

- Singh S. and Singh D.: Effect of molluscicidal components of *Abrus precatorius*, *Argemone mexicana* and *Nerium indicum* on certain biochemical parameters of *Lymanaea acuminata*. *Phytother. Res.* 13 (3): 210-3 (1999).

- Singh A. and Kumar P.: Common environmental allergens causing respiratory allergy in India. *Indian J. Pediatr.* 69 (3): 245-50 (2002).

- Sood N.; Sachdev M.; Mohan M.; Gupta S. and Sachdev H.: Epidemic dropsy following transcutaneous absorption of *Argemone mexicana* oil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 79 (4): 510-2 (1985).

- Soraru S. y Bandoni A.: *Plantas de la medicina popular argentina*. Ed. Albatros. Buenos Aires. (1981).

- Spencer C.: Survey of plants for antimalarial activity. *Lloydia.* 10: 145-74 (1947).

- Upreti K.; Das M. and Khanna S.: Biochemical toxicology of argemone alkaloids. III. Effect of lipid peroxidation in different subcellular fractions of the liver. *Tetrahedron Lett.* 42 (3): 301-8 (1988).

- Upreti K.; Das M.; Kumar A.; Singh G. and Khanna S.: Biochemical toxicology of argemone oil. IV. Short-term oral feeding response in rats. *Toxicology.* 58 (3): 285-98 (1989).

- Upreti K.; Das M. and Khanna S.: Biochemical toxicology of argemone oil. I. Effect on hepatic cytochrome P450 and xenobiotic metabolizing enzymes. *J. Appl. Toxicol.* 11 (3): 203-9 (1991).

- Vaidya A.; Pandita N.; Godse C. and Meshram M.: *Argemone mexicana* and epidemic dropsy: phytopharmacology and putative sequelae and therapy. *J. Assoc. Physicians India.* 49: 1041-2 (2001).

- Verma S.; Dev G.; Tyagi A.; Goomber S. and Jain V.: *Argemone mexicana* poisoning: autopsy findings of two cases. *Ferrensic Sci. Int.* 115 (1-2): 135-41 (2001).

CARDO MARIANO



NOMBRE CIENTÍFICO
Silybum marianum (L.) Gaertn. Sinonimia: *Carduus marianus* L.

NOMBRES POPULARES
Español: cardo mariano, cardo asnal, cardo borriquero, cardo lechero, cardo de María.
Portugués: cardo mariano, cardo Santa María, cardo-de-leite.

Inglés: milk thistle, holy thistle, Marythistle.
Otros: chardon Marie (Francés), cardo di María, cardo mariano (Italiano), Marendistel (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una especie anual o bienal perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteráceas), caracterizada por presentar una altura entre 30 y 150 cm, tallo erecto acanalado y ocasionalmente ramificado; hojas de buen porte, verde brillantes, oblongas, espinosas y sésiles. Las flores son de color rojizo-violáceo, solitarias, presentadas bajo la forma de un capítulo semiesférico que puede alcanzar el medio metro de largo, haciendo su aparición desde finales de verano hasta principios del otoño. Fruto en aquenio encorvado ovoidal, de 8 x 4 mm, color café brillante al madurar, con pequeñas manchas jaspeadas.

HÁBITAT

El cardo mariano es originario del área mediterránea (sur de Europa, norte de África), habiendo sido posteriormente introducido en América del Norte (costa oeste), Sudamérica, oeste y centro de Asia, Islas Canarias, Madeira y sur de Australia. Crece sobre suelos poco fértiles, pedregosos o rocosos, baldíos, campos infértiles, al costado de caminos, preferentemente con buen sol y hasta una altura cercana a los 1.000 metros s.n.m.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los frutos maduros secos, desprovistos de vilano, a los que erróneamente se les de-

nomina «semillas». Presenta olor apenas perceptible, con sabor aceitoso (fruto) y amargo (tegumento). La droga se exporta principalmente de Argentina, China, Rumania y Hungría.

HISTORIA

El nombre genérico *Silybum*, conferido por Dioscórides, proviene de la palabra griega *silybon*, cuyo significado es «en forma de penacho». El nombre popular hace referencia a un aspecto religioso vinculado a la Virgen María, en la creencia que la nervadura blanquecina de sus hojas fueron producidos por las gotas caídas de su leche, en oportunidad del amamantamiento de Jesús bajo una planta de cardo mariano. De esta manera fue muy utilizada en la antigüedad para favorecer la lactancia, aunque Dioscórides la recomendaba como emética. Plinio recomendaba consumir el jugo de la planta con miel para fluidificar la bilis.

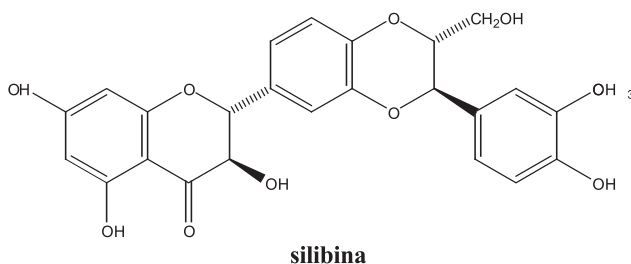
El hecho de que su receptáculo floral es comestible como el de la alcachofa, y que al igual que ésta presenta propiedades hepato-digestivas, hizo que su cultivo se expandiera rápidamente. Durante algún tiempo se empleó en sustitución del cardo bendito (*Cnicus benedictus* L.). En la Edad Media fue cultivada en los jardines de Santa Hildegarda (1098-1179) siendo empleadas sus hojas, frutos y raíces contra la erisipela y heridas de piel. Sus propiedades hepáticas le fueron conferidas en forma unánime entre el siglo XVI y XVII por famosos herbolarios de la talla de Gerard, Lonicerus y Mattioli. En el año 1965 fue aislado de sus frutos el principal principio activo: la silimarina, mientras que tres años más tarde se pudo dilucidar su estructura química.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavanolignanos: Sitos exclusivamente en el tegumento del fruto: silimarina (1,5-3%) conformada por sus isómeros: silibina (silibinina), silidiadina, y silicristina. También se encontraron sus correspondientes 3-desoxiderivados: isosilibina, isosilicristina, siliherrmina, neosiliherrminas, silimoinina y silandrina. Las más altas concentraciones se encuentran en las especies cultivadas en los países subtropicales. La silibina es el principal componente del extracto crudo conocido como silimarina. De acuerdo con la Farmacopea Alemana (DAB, 1996) el contenido en silimarina no debe ser inferior a 1,5-3%. Para la Farmacopea Italiana no menos del 1%. La USP (USA) admite no menos de 2% de silimarina, calculada como silibina (Blumenthal M., 2000).

Flavonoides: La mayoría en las hojas: quercetina, taxifolina, apigenina, luteolina, dehidro-kempferol B.

Otros: histamina, tiramina, taninos, aceite esencial, esteroides (beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol), azúcares, alcaloides, saponinas, mucílagos, ácidos orgánicos, poliactenos (raíz), lípidos (20-30%, siendo el ácido linoleico el componente mayoritario), vitaminas (C, E y K), proteínas (25-30%).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De acuerdo a la extensa literatura científica referida a esta

especie, se puede afirmar que la silimarina resulta útil en aquellos casos de daño hepático metabólico (por ejemplo alcoholismo), tóxico (ingesta accidental de *Amanita phalloides*) e infeccioso (hepatitis aguda y crónica). Asimismo se ha comprobado el poder regenerativo de los flavolignanos sobre las células hepáticas en casos de cirrosis. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hepatoprotectora - Antioxidante

Varios estudios realizados en animales de laboratorio con esta especie pudieron comprobar el efecto hepatoprotector de la silimarina en casos de intoxicación hepática inducidas por diferentes sustancias, entre ellas galactosamina, una sustancia inductora de hepatitis en ratas (Keppler D. et al., 1968), tetracloruro de carbono (Wagner H. et al., 1974), α -amanitina y faloidina del hongo *Amanita phalloides* (Wieland T. & Wieland O., 1972; Vogel G. et al., 1975), tioacetamida (Schriewer H. et al., 1976), paracetamol, causante de necrosis centrolobulillar hepática en altas dosis (Leng Peschlow E., 1986), microcistina, un heptapéptido producido por el alga verde-azulada *Microcystis aeruginosa* (Mereish K. & Solow R., 1990), y por radiaciones gamma, inductoras de cambios a nivel del ADN y ARN (Haková H. & Mísurova E., 1993). Además, la silimarina demostró inhibir la acción activadora de CCl₄ determinada por varias monooxigenasas (Valenzuela A. & Guerra R., 1986; Lettéron P. et al., 1990). Únicamente no se ha observado efecto hepatoprotector de la silimarina en ratones intoxicados con el veneno de la serpiente *Bothrops jararaca* (Handa S. et al., 1986).

Un importante parámetro a ser tenido en cuenta en los procesos de intoxicación es el relacionado con la exposición laboral a determinados agentes tóxicos como ser los hidrocarburos tolueno y xileno. En estos casos la silimarina, en dosis de 420 mg/diarios durante 30 días, indujo una disminución importante en los niveles enzimáticos hepáticos alterados (Fehér J. & Vereckei A., 1991). En los casos de intoxicación hepática por *Amanita phalloides* se lograron muy buenos resultados con la administración de 20 mg/k de silimarina a 60 pacientes, no llegándose a constatar muertes respecto al 50% de decesos esperados (Der Marderosian A. & Liberti L., 1988). En otro estudio llevado a cabo en Europa sobre 220 casos de envenenamiento por *Amanita phalloides* se pudo constatar que la administración del extracto acuoso de silibina por vía intravenosa determinaba una tasa de mortalidad inferior (12,8%) comparada a la tasa (22,5%) observada en tratamientos convencionales (Foster S., 1991).

Las toxinas de la *Amanita phalloides* (*amanitina* por ejemplo) actúan bloqueando la enzima ARN-polimerasa en el hepatocito, lo que conlleva a la muerte celular después de un tiempo de latencia entre 12-24 hs. La silibina actúa desplazando competitivamente a la *amanitina* de la enzima, a la vez que reactiva el proceso de síntesis proteica (Sonnenbichler J., 1988). Los resultados benéficos se dan siempre y cuando se administre la silimarina no más allá de los 30 minutos de ingerido el tóxico, ya que luego de ese lapso, el porcentaje de eficacia es muy bajo. Al respecto, existe en Alemania un producto comercial elaborado con extracto de silibina intravenoso útil en estos casos (Cañigueral S. et al., 1998).

En cuanto a intoxicaciones producidas por psicofármacos, la silimarina ha demostrado reducir el daño hepático determinado por la peroxidación lipídica producida por fenotiazinas y butirofenonas. El estudio fue realizado bajo tratamiento con 800 mg/diarios de silimarina por espacio de 90 días en 60 pacientes hospitalizados. La eficacia del tratamiento sólo se observó en los grupos que ya habían suspendido el empleo de dichos psicofármacos (Palasciano G. et al., 1994).

Teniendo en cuenta el alto porcentaje que representa la intoxicación por abuso de alcohol se han realizado numerosos estudios randomizados a doble ciego con esta especie a efectos de evaluar su papel protector en casos de etilismo. De ellos se pudo extraer que la dosis efectiva de *silimarina* capaz de reducir los niveles enzimáticos alterados en estos casos, fue calculada en 420 mg/día a lo largo de 4 semanas de tratamiento (Fintelmann V., 1980; Salmi H. et al., 1982; Leng Peschlow E., 1991).

Vale la pena señalar que en el alcoholismo crónico, el etanol es oxidado a acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa y, por otra parte, a través de una vía metabólica accesoria que involucra al sistema oxidativo microsomal. En estos casos la peroxidación lipídica inducida por los radicales libres parece ser el mecanismo relevante en la injuria del hepatocito, sobretodo cuando la concentración de glutatión es marcadamente baja (Situnayake R. et al., 1990). Se considera que la intoxicación por alcoholismo crónico representa el 71% de los casos de hepatotoxicidad, seguida de las intoxicaciones por drogas farmacéuticas (18%) y por intoxicaciones por diversos productos químicos (11%). (Leng-Peschlow E., 1991). Al respecto, la *silibina* ha demostrado ejercer efectos fetoprotectores frente a la toxicidad generada por etanol en ratas gestantes (Edwards J. et al., 2000).

De todo ello se deduce que en la actividad hepatoprotectora jugaría un papel muy importante la función antioxidante de los flavolignanós. En ese sentido la estructura fenólica de la *silimarina* y *silibina* tendría ingerencia en su capacidad inhibitoria sobre la peroxidación lipídica en los microsomas y mitocondrias del hígado de ratas (Havsteen B., 1983; Mira M. et al., 1987). Asimismo, los otros flavolignanós (*silicristina*, *silidianina* e *isosilibina*) también han demostrado actividad antioxidante, pero de tipo dosis-dependiente y de menor envergadura que la *silimarina* (Bosisio E. et al., 1992). Tanto la *silimarina* como el resto de flavolignanós evidenciaron proteger del efecto lipidoperoxidativo de doxorubicina a los microsomas y mitocondrias de corazón de ratas. Esta actividad sería algo menor a la demostrada por quercetina (Psotova J. et al., 2002).

Otro aspecto interesante relacionado con la actividad de la *silimarina* está en función de su capacidad de aumentar el tenor de glutatión en hígado, estómago e intestino de ratas, cuando es administrada en forma i.p en dosis de 200 mg/k., durante episodios de intoxicación inducida por alcohol y paracetamol (1989). En resumen, la actividad hepatoprotectora de la *silimarina* y *silibina* puede sintetizarse en tres aspectos fundamentales. Uno de ellos se refiere a su papel protector y estabilizador de la membrana celular; el segundo a su rol antioxidante y el tercero a la estimulación de la síntesis de proteínas y ADN ribosomal. Ya se ha comprobado fehacientemente el papel que juegan los radicales libres y la lípido-peroxidación en los componentes de membrana de las células, que conlleva a disminuir dos de los principales mecanismos de defensa celular, como es el caso de la enzima SOD (Superóxido Dismutasa) y el glutatión hepático. Ambas sustancias, *silimarina* y *silibina* (por separado), tienden a incrementar los dos sistemas de detoxificación hepáticos, haciendo que el hígado sea más resistente a las lesiones, injurias o tóxicos en general (Rui Y., 1991; Blumenthal M., 1998). De todas estas actividades se desprende la popularidad de la cual goza el cardo mariano y sus flavolignanós en casos de hepatitis C. No obstante, se esperan realizar estudios doble ciego randomizados para obtener datos concluyentes sobre sus beneficios en esta patología (Giese E., 2001; Bean P., 2002).

Cirrosis Hepática

La transformación fibrótica juega un papel muy importante

en la patogénesis de la cirrosis hepática. De ahí que se haya estudiado a través de diferentes ensayos en animales, la capacidad antifibrótica de la *silimarina* y *silibina*. En un modelo animal de cirrosis inducida por inyección de amidotriozato de sodio (provoca completa oclusión del ductus biliar y la consiguiente cirrosis biliar secundaria), la administración de 50 mg/k/día de *silibina* a lo largo de 6 semanas demostró disminuir en un 50% la acumulación de colágeno hepático como manifestación del proceso fibrótico (Boigk G. et al., 1997). En casos de cirrosis micronodular y fibromatosis hepática por abuso de alcohol, la administración de *silimarina* administrada durante seis meses, ha sido considerada como eficaz. El plazo de administración de *silimarina* es muy importante ya que cuando los parámetros hepatológicos fueron medidos al tercer mes no mostraban diferencias significativas respecto al grupo placebo (Fehér J. et al., 1989). Con el tratamiento de *silimarina* se pudo observar en todos los casos de cirrosis un descenso de las enzimas GOT, GPT, γ -GT, bilirrubina; y por otra parte, un incremento en los niveles de la enzima SOD (a partir de la estimulación de eritrocitos y linfocitos) y de glutatión peroxidasa. En los casos de fibromatosis, el péptido procolágeno III (P-III-P) logró ser reducido en los grupos que recibieron *silimarina* (Müzes G. et al., 1991). La tasa de supervivencia en pacientes cirróticos estudiados a lo largo de cuatro años fue marcadamente mayor en aquellos que recibieron *silimarina* como medicación de base (Ferenci P. et al., 1989).

En casos de cirrosis ya se ha mencionado que la *silimarina* y *silibina* ejercerían un efecto regenerador sobre el hepatocito. La dosis para lograr tal efecto sería 1/10 de la necesaria para lograr el efecto estabilizador y protector de membranas celulares. En ratas parcialmente hepatectomizadas la *silibina* demostró estimular la síntesis de ADN y, consecuentemente, la división y regeneración de hepatocitos (Magiulo E. et al., 1979; Sonnenbichler J. et al., 1998).

Estudios *in vitro* e *in vivo* sobre hepatocitos de ratas han demostrado que la *silibina* es capaz de estimular la síntesis ribosomal de ARN, al unirse a una subunidad de la ARN polimerasa I de las células del núcleo cumpliendo el rol de un regulador celular intrínseco. Asimismo ayuda a incorporar trifosfato de uridina en el ARN hepático, aumentando la velocidad de síntesis de los ARNs ribosomales, lo que se traduce en la formación de ribosomas intactos y el consiguiente aumento de la síntesis de proteínas (Sonnenbichler J. & Zetl I., 1988; Hikino H. & Kiso Y., 1988; Sonnenbichler J. et al., 1998).

Actividad Hipolipemiante - Hipoglucemiante

Es conocido el papel que juega el hígado en la regulación del metabolismo plasmático de las lipoproteínas, lo cual explica los casos de dislipoproteinemias observadas en procesos de injuria hepática. Al respecto, la administración i.p a ratas de *silibina* en dosis de 100 mg/k durante una semana de tratamiento, ha demostrado poseer efecto reductor de la secreción biliar de colesterol y fosfolípidos sin afectar el flujo de bilis en ratas. El mecanismo de acción se centraría en una inhibición del sistema enzimático de síntesis de colesterol, en donde la inhibición sobre la HMG-CoA reductasa jugaría un papel importante (Nassuato G. et al., 1991; Skottova N. & Krecman V., 1998).

Otro estudio efectuado en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas determinó la eficacia de la *silimarina* en reducir los niveles de colesterol plasmático de manera similar al probucol, aunque a diferencia de esta droga, la *silimarina* demostró incrementar los niveles de HDL-colesterol y descender los depósitos de colesterol hepáticos. La baja biodisponibilidad de su principal constituyente, *silibina*, hace presuponer que en la actividad hipocolesterolemiante intervendrían otras

sustancias (Krecman V. et al., 1998). En un estudio randomizado que abarcó 60 pacientes con diabetes originada en cirrosis alcohólica, la administración de 600 mg/diarios de *silimarina* administrada durante seis meses, fue capaz de reducir los altos niveles de glucosa, malondialdehído, insulinemia en ayunas y las necesidades de insulina para estos pacientes respecto al grupo control (Velussi M. et al., 1993).

Actividad Antiinflamatoria - Antialérgica

La *silibina* y la *silimarina* han demostrado a través de diferentes tests propiedades antiinflamatorias y antialérgicas. Los dos compuestos evidenciaron incrementar la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares inmovilizados por diferentes agentes, a la vez que inhiben en forma dosis-dependiente, la liberación de histamina por leucocitos basófilos humanos (Fantozzi R. et al., 1986; Miadonna A. et al., 1987).

Asimismo se ha demostrado que los flavolignanicos del cardo mariano inhiben la formación de leucotrienos, lo cual explica su efecto antiinflamatorio y antifibrótico. Esta actividad se ve reforzada por la capacidad inhibitoria de la *silimarina* sobre la actividad de las células de Kupffer hepáticas, encargadas de generar radicales libres y leucotrienos. Debe tenerse en cuenta que los leucotrienos también pueden dañar el hígado, ya que se trata de compuestos producidos por el transporte de oxígeno a un ácido graso poliinsaturado. Esta reacción es catalizada por la enzima lipooxigenasa, la cual es inhibida por la *silimarina* (Dehnlow C. et al., 1996). A su vez, la actividad inhibitoria demostrada *in vitro* por la *silimarina* sobre esta misma enzima en modelos de inflamación en ratas, refuerza el concepto de actividad antiinflamatoria que presentan estos flavolignanicos (Gupta O. et al., 2000).

Oncología Experimental

Estudios de oncología experimental determinaron el efecto protector de extractos tópicos de *silimarina* aplicados previamente a una alta radiación U.V. en modelos de fotocarcinogénesis epidérmica en ratas (Katiyar S. et al., 1997). Uno de los mecanismos propuestos para evaluar la actividad de la *silimarina* se basa en la constatación de la capacidad de suprimir en forma dosis dependiente al NF-kappa B, un factor de transcripción nuclear, que regula la expresión de varios genes envueltos en los procesos de inflamación, citoprotección y carcinogénesis (Manna S. et al., 1999).

La actividad antioxidante de la *silimarina* jugaría un papel muy importante en el mecanismo de acción, sumado a una disminución en la inmunosupresión ejercida por los rayos UV-B, con inhibición de infiltrados leucocitarios (especialmente linfocitos CD11b) y disminución (50-71%) de la actividad de la enzima mieloperoxidasa (Okawa M. et al., 2001; Katiyar S., 2002). A su vez, la *silimarina* administrada en la dieta diaria de ratas (500 ppm) a lo largo de varias semanas, demostró experimentalmente inhibir el efecto carcinogénico del azoximetano sobre mucosa de colon (Kohno H. et al., 2002), como así también el efecto carcinogénico del óxido de 4-antraquinolina, sustancia inductora de carcinoma de células escamosas de lengua en ratas. En ambos casos se pudo observar un descenso en el contenido de poliaminas y PGE2 en mucosa (Yanaida Y. et al., 2002). Por último, un estudio efectuado en modelos de cáncer de próstata de ratas (líneas H-7, I-8, I-26) demostró efectos apoptóticos de la *silibinina* (100 microM/24 hs) evidenciada por una fuerte inhibición de la síntesis de ADN y detención del ciclo mitótico en fases S y G1 (Iyagi A. et al., 2002).

Otros

A nivel cardiovascular, la administración oral de *silibina* reduce la mortalidad en ratas con hipertensión arterial

espontánea inducida por oclusión coronaria aguda experimental. De esta manera la presión arterial y la incidencia de arritmias post-oclusión también se reducen cuando se administra *silibina* (Chen H. et al., 1993). Por otra parte, el pretratamiento en ratas con *silimarina* protege a los eritrocitos de la hemólisis y lípido-peroxidación inducida, *in vitro*, por el efecto hemolítico de la fenilhidracina (Valenzuela A. et al., 1990). A nivel gástrico, la *silimarina* demostró ejercer un efecto protector en mucosa gástrica dañada por isquemia por reperusión, actuando principalmente en la inhibición de la migración neutrófila al foco lesional (Alarcón de la Lastra A. et al., 1995). Estudios en ratas determinaron que la *silibina* colabora en prevenir el daño renal derivado de la administración de drogas nefrotóxicas como cisplatino. La *silibina* a su vez demostró *in vitro* no bloquear el efecto antitumoral de cisplatino frente a líneas celulares de cáncer testicular (Bokemeyer C. et al., 1996; Gaedeke J. et al., 1996).

A nivel neurológico, extractos de cardo mariano demostraron efectos neuroprotectores en cultivos de células neuronales de hipocampo de ratas sometidas a mecanismos de estrés oxidativo. Asimismo, dicho extracto demostró incrementar el factor de crecimiento nervino (NGF) en cultivos de neuronas PC-12, como así también la supervivencia celular (Kittur S. et al., 2002). A nivel dermatológico y cosmético existen en el mercado europeo y norteamericano numerosos productos elaborados con *silimarina* o con sus constituyentes activos: *silibina*, *silidianina* y *silicristina*, en forma conjunta con fosfolípidos (*silimarina-fitosoma*). La finalidad de estos preparados es la de contrarrestar el efecto deletéreo de los radicales libres sobre la piel. Por otra parte, se pudo constatar que dichos principios activos ejercen un fuerte efecto inhibitorio sobre la enzima AMP cíclico- fosfodiesterasa, la cual suele estar aumentada en procesos inflamatorios tales como dermatitis atópica y psoriasis (Koch H. et al., 1985; Bombardelli E. et al., 1991).

Las actividades colagogas y espasmolíticas atribuidos a esta especie fueron constatados en animales con la tintura alcohólica, ya que los componentes de la *silimarina* son poco solubles en agua. Se pudo constatar que durante la preparación de una tisana, se extrae una muy pequeña cantidad de *silimarina*, no pudiendo cumplir así su actividad antihepatotóxica (Cañigueral S. et al., 1998). Por otra parte, estudios *in vitro* determinaron un efecto inmunoestimulante de la *silimarina* en cultivos de linfocitos humanos. En tal sentido, se pudo observar un incremento en la respuesta inmunológica no específica (test de proliferación linfocitaria empleando concaavalina A como sustancia mitogénica) y en la respuesta específica (modelo de cultivos linfocitarios mixtos). La respuesta inmunoestimulante en este último modelo ha sido relacionada con un incremento en la tasa de γ -interferón y en las citoquinas IL-4 e IL-10 (Amirghofran Z. et al., 2000; Wilasrusmee C. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

Se han realizado estudios con extractos estandarizados de cardo mariano tanto en animales como en humanos.

Estudios en Animales: A través de los mismos, se ha demostrado que los flavolignanicos *silibina*, *silidianina* y *silicristina* se unen a proteínas plasmáticas, especialmente con la albúmina. El *dibemisuccinato de silibina* no es atacado por enterasas plasmáticas, siendo completamente hidrolizado por las enterasas hepáticas en cerca de treinta minutos (Bachner Jaschke I. et al., 1979). Estudios *in vivo* han demostrado que luego de tres días de una administración oral de 500 a 1000 mg/k de *silimarina*, esta sustancia es excretada en un 75% por las heces (Meyer Burg J., 1972). Otros estudios indican que luego de una administración oral en ratas de 200 mg/k

de *silibina* o de un extracto purificado de cardo mariano, se ha hallado a los 90 minutos un tenor de 500 µg/ml de *silibina* en plasma (Janiak B. et al., 1973). La *silibina* muestra su pico máximo entre media y una hora después de la administración oral, siendo su absorción promedio del 30% de la dosis suministrada (Mennicke W., 1975).

La distribución y concentración de *silibina* en los distintos tejidos pudo ser estudiada a través de radioisótopos en ratas. Luego de ocho horas de una administración intraperitoneal se encontró la sustancia en un 5,1% en hígado, 0,3% en bazo, 2,1% en sangre y 0,1% en cerebro. Similar distribución fue observada con otras vías de administración. El 80% de la *silibina* hallada en hígado se encontraba sin conjugarse, mientras que el 20% restante lo estaba en forma de glucoronido o sulfato (Sonnenbichler J. et al., 1980).

La *silibina*, independientemente de su vía de administración, es excretada por orina sin sufrir modificaciones; mientras que por vía biliar es eliminada a través de unos metabolitos identificados como glucoronidos y sulfatos de *silibina* e *hidrosilibina*. Luego de 48 horas de la administración oral, la eliminación de *silibina* por orina es baja (2-5%) mientras que, por el contrario, se elimina en alta cantidad por la vía biliar (40-45%). La cinética de la excreción biliares considerada rápida ya que la máxima excreción tras una dosis oral se observa a partir de la hora de la administración, lo cual evidencia una rápida absorción (Bülles H. et al., 1975). Para evaluar mejor la biodisponibilidad de la *silibina*, en la actualidad se recurre a técnicas de marcación con yodo (Skottova N. et al., 2001).

Estudios en Humanos: Un 50% de *silimarina* es absorbida en tracto gastrointestinal, y sólo el 7% de la dosis oral es encontrada en orina. A partir de las 48 horas de una administración oral, *silibina* y *silibiristina* son excretadas principalmente por vía biliar, en forma de glucoronidos (20-40%) y sulfatos (4-10%), tal como sucede en animales. Alrededor de un 10% ingresa al circuito enterohepático. El pico máximo de concentración se observó entre 2 y 9 horas, mientras que la eliminación urinaria a las 24 horas alcanzó el 1-2% de la dosis oral (Mennicke W., 1975). Las concentraciones de *silibina* halladas en bilis tras la administración de dosis terapéuticas, están comprendidas dentro de los niveles de eficacia farmacológica (Lorenz D. et al., 1982). Los pacientes cirróticos presentan cifras farmacocinéticas levemente inferiores a los sujetos normales luego de una administración oral de 360 mg de *silimarina* (Barzaghi N. et al., 1990; Orlando R. et al., 1990).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En líneas generales, los extractos orales de cardo mariano son bien tolerados, aún durante tiempo prolongado (Tyler V., 1993; Jacobs B., 2002). La tolerancia de la *silimarina* fue considerada como muy buena luego de haberse evaluado la misma en 2.160 pacientes sanos. Sólo el 1% (21 casos) reportó señales de disconfort intestinal (Reuter H., 1992). En 998 pacientes con cirrosis, hígado graso y hepatitis crónica, la administración a lo largo de 3 meses del producto comercial Legalon 140 ® (producto estandarizado en *silimarina*), produjo sólo un 2% (32 pacientes) de efectos adversos: 8 casos de diarreas, 6 de meteorismo, 4 de distensión abdominal, 4 con dolor abdominal y 1 episodio de cada una de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, alergia, calores y sudor (Schuppan D. et al., 1998).

Las espinas de la planta fresca pueden causar fácilmente irritación por contacto punzante, por lo que se tomarán los recaudos necesarios durante su manipulación. La toxicidad aguda de *silimarina* y *silibina* fue investigada tanto por vía oral como intravenosa en varias especies animales. La administración oral a ratas de 20 g/k y a perros de 1 g/k no produjo ninguna señal de toxicidad, embriotoxicidad ni reacciones

adversas (Hahn G. et al., 1968). La DL50 para la *silibina* (valorada como hemisuccinato sódico) por vía intravenosa en ratas y ratones fue de 1.010 mg/k y 873 mg/k., respectivamente (Desplaces A. et al., 1975). En cuanto a uso externo, la administración tópica en voluntarios sanos demostró muy buena tolerabilidad del producto, con ausencia de sensibilización a la radiación U.V. (Bombardelli E. et al., 1991). Se tendrá en cuenta que esta especie, al pertenecer a la familia Compositae, puede producir algunos casos de alergia de contacto en pacientes hipersensibles. Hasta el momento se ha reportado un solo caso de shock anafiláctico por la toma de una infusión de cardo mariano (Geier J. et al., 1990).

CONTRAINDICACIONES

Casos graves de oclusión de las vías biliares y pacientes alérgicos a plantas de la familia Compositae. La toma de extractos de cardo mariano no se considera segura durante el embarazo (Brinker F., 1998; McGuffin M. et al., 1997). La presencia de *tiramina* puede ser contraproducente en casos de pacientes con hipertensión arterial. Debe tenerse en cuenta que la *tiramina* es considerada un producto de la descarboxilación de la tirosina, de estructura química semejante a la adrenalina y noradrenalina (Alonso J., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La presencia de *tiramina* hace que no se recomiende su empleo conjunto con inhibidores de la monoamino-oxidasa. En tanto pacientes que estén con tratamiento hipoglucemiante, deberán ajustar las dosis del mismo durante la toma concomitante de extractos de cardo mariano (Velussi M. et al., 1993). El metabolismo de la aspirina puede estar incrementado en pacientes con cirrosis hepática que consuman simultáneamente extractos de cardo mariano (Brinker F., 1998). Estudios en voluntarios humanos sanos demostraron que los extractos de cardo mariano no interfieren con la farmacocinética y actividad del indinavir (Piscitelli S. et al., 2002). Por otra parte se ha señalado a través del estudio en cultivos de hepatocitos humanos que la *silimarina* y su principal componente *silibina*, interactúan de manera inhibitoria con el sistema enzimático citocromo P-450, reduciendo la actividad de algunos fármacos. En pequeña medida afecta la actividad de las enzimas CYP3A4 (metaboliza eritromicina), CYP2E1 (clorzoxazona), CYP2C19 (mefenitoína), CYP1A2 (cafeína), CYP2A6 (cumarinas). Un moderado efecto fue observado por su afinidad con el metabolismo del dextrometorfano (CYP2D6) y una clara inhibición para la oxidación de dinitronifedipina (CYP3A4) y para la hidroxilación de warfarina (CYP2C9). De acuerdo con estos datos, la concentración pico plasmática de la *silibina* (0,6 microM) y su concentración biliar (>200 microM), hace presuponer que interacciones metabólicas con xenobióticos metabolizados por CYP3A4 y CYP2C no deben ser excluidos (Beckmann Knopp S., 2000; Venkataramanan R. et al., 2000). En relación a la inhibición sobre CYP3A4, CYP2E1 y CYP2D6, otros autores sostienen que la misma no sería relevante dada la escasa concentración fisiológica (0,5 microM) con la que llegan los flavolignanós (Zuber R. et al., 2002).

Estudios en ratas determinaron que la *silibina* colabora en prevenir el daño renal derivado de la administración de drogas nefrotóxicas como cisplatino. La *silibina* a su vez demostró *in vitro* no bloquear el efecto antitumoral de cisplatino frente a líneas celulares de cáncer testicular (Boke-meyer C. et al., 1996; Gaedeke J. et al., 1996). Asimismo, un estudio *in vitro* sobre cultivos de células tumorales de ratas determinó que tanto la *silibina* como su complejo fosfolípido derivado *silipide*, incrementan la actividad antitumoral del compuesto sintético cisplatino. En ese sentido, estudios *in vivo* demostraron que el *silipide* posee efectos antiangiogé-

nicos (Giacomelli S. et al., 2002).

STATUS LEGAL

El cardo mariano ha sido aprobado para uso humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania desde 1986 (Blumenthal M., 1998). Su fruto es admitido para uso medicinal oral en Argentina, Bolivia, Colombia, Suiza, Suecia y Francia (García González M., 2000). Figura como suplemento dietario en Estados Unidos y Canadá. Presente en las Farmacopeas de Italia (9ª Ed.) y Alemana (DAB, 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

El cardo mariano ha sido considerado durante mucho tiempo como un excelente hepatoprotector y digestivo. Es muy recomendada en España la asociación entre el extracto fluido de cardo mariano con el de *Ribes nigrum* (grosellero negro) en casos de cirrosis hepática. En Francia se utilizan las raíces, hojas y frutos en el tratamiento de la constipación crónica, desórdenes hepáticos, cálculos vesiculares e ictericia. Las decocciones y tinturas elaboradas con los frutos son indicadas como colagogos, antialérgicos, antiasmáticos, antifebriles, tónicos circulatorios y antihemorroidales. En Italia, los frutos se emplean en caso de desórdenes hepáticos, hipotensión arterial y cardiotónico.

En Alemania, los frutos en decocción o tintura se emplean en casos de cálculos vesiculares, como colagogo y protector

hepático. En Grecia, además de los usos hepáticos conocidos, es empleado en casos de vrices, úlcera duodenal y amenorrea. En Centroamérica emplean las semillas en decocción para tratar metrorragias. La misma decocción en uso tópico para tratar cáncer de mama. Las hojas en infusión para tratar afecciones respiratorias, hidropesía, como antifebriles y en casos de leucorrea.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 3-5 g/taza, infundiendo durante diez minutos, e indicándose una taza antes de cada comida principal.

Extracto fluido: Relación 1:1. Se administran 25-50 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto seco: Relación 5:1, a razón de 0,5-1 g/día.

Productos Estandarizados: Se presentan en forma de cápsulas o tabletas con 70-80% de silimarina. La dosis recomendada es de 200-400 mg de silimarina, calculada como silibina.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

USOS CULINARIOS

Tanto las hojas como los brotes tiernos, tallos pelados, los receptáculos y las raíces pueden hacerse hervir y ser ingeridas como alimento. Los brotes jóvenes son muy apreciados como alimento por los beduinos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón de la Lastra A.; Martín M.; Motilva V.; Jiménez M.; La Casa C. and López A.: Gastroprotection induced by silymarin, the hepatoprotective principle of *Silybum marianum* in ischemia-reperfusion mucosal injury: role of neutrophils. *Planta Med.* 61 (2): 116-9 (1995).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amirghofran Z.; Azadbakht M. and Karimi M.: Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. *J. Ethnopharmacol.* 72 (1-2): 167-72 (2000).
- Arteche García A.; Vanacllocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. Barcelona. (1998).
- Beckmann Knopp S.; Rietbrock S.; Wehnenmeyer R.; Bocker R.; Beckurts K.; Lang W.; Hunz M. and Fuhr U.: Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol. Toxicol.* 86 (6): 250-6 (2000).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. Ed. American Botanical Council. USA. (1998).
- Boigk G.; Stroedter L.; Herbst H.; Waldschmidt J.; Riecken E. and Schuppan D.: Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology.* 26: 643-9 (1997).
- Bokemeyer C.; Fels L.; Dunn T.; Voigt W.; Gaedeke J.; Schmol H.; Stolte H. and Lentzen H.: Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity. *Br. J. Cancer.* 74: 2036-41 (1996).
- Bombardelli E.; Spelta M.; Della Loggia R.; Sosa S. and Tubaro A.: Aging skin: protective effect of silymarin Phytosomeá
- Bosisio E.; Benelli C. and Pirola O.: Effect of the flavonolignans of *Silybum marianum* on lipid peroxidation in rat liver microsomes and freshly isolated hepatocytes. *Pharmacol. Res.* 25: 147-54 (1992).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. 2ª Ed. USA (1998).
- Büllles H.; Büllles J.; Krumbiegel G.; Mennicke W. and Nitz D.: *Arzneimittel Forschung.* 25: 902 (1975).
- Cañigual S.; Vilá R. and Wichtl M.: *Hierbas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional S.R.L. España. (1998).
- Chen H.; Chen S.; Zhang T.; Tian H.; Guan Y. and Su D.: *Internal J. Cardiol.* 41:103 (1993).
- Dehmlow C.; Erhard J.; De Groot H.: Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology.* 23: 749-54 (1996).
- Der Marderosian A. and Liberti L.: *Natural Products Medicine*. Philadelphia. George F. Stickley. Pp. 388 (1988).
- Desplaces A.; Choppin J.; Vogel G. and Trost W.: The effects of silymarin on experimental phalloidin poisoning. *Arzneimittel Forschung.* 25: 89-96 (1975).
- Edwards J.; Grange L.; Wang M. and Reyes E.: Fetoprotectivity of the flavanolignans compound siliphos against ethanol-induced toxicity. *Phytother. Res.* 14 (7): 517-21 (2000).
- Fantozzi R.; Brunelleschi S.; Rubino A.; Tarli S.; Masini E. and Mannaioni P.: *Agents actions.* 18:155 (1986).
- Fehér J.; Deák G.; Múzes G.; Láng I.; Niederland V.; Nékám K. and Kárteszi M.: Hepatoprotective activity of silymarin therapy in patients with chronic alcoholic liver disease. *Orv. Hetil.* 130: 2723-7 (1989).
- Fehér J. and Vereckei A.: *Z. Gastroenterology.* 29: 67. (1991).
- Ferenci P.; Dragocics B.; Dittrich H.; Frank H.; Benda L.; Lochs H.; Meryn S.; Base W. and Schneider B.: Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepatol.* 9: 105-113 (1989).
- Fintelmann V. and Albert A.: The therapeutic activity of Legalon® in toxic hepatic disorders demonstrated in a double-blind trial. *Therapiewoche.* 30 (35): 5589-94 (1980).
- Foster S.: Milk thistle (*Silybum marianum*). Austin, Texas. American Botanical Council. *Bot. Serv.* 305: 7 (1991).
- Gaedeke J.; Fels L.; Bokemeyer C.; Mengs U.; Stolte H. and Lentzen H.: Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin. *Nephrol. Dial. Transpl.* 11: 55-62 (1996).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Geier J.; Fuchs T.; Wahl R.: Anaphylaktischer Schock durch einen Mariendistel-Extrakt bei Soforttyp-Allergie auf Kiwi. *Allergologie.* 13: 387-8 (1990).
- Giacomelli S.; Gallo D.; Apollonio P.; Ferlini C. et al.: Silybin and its bioavailable phospholipid complex potentiate in vitro and in vivo the activity of cisplatin. *Life Sci.* 70 (12): 1447-59 (2002).
- Giese L.: Milk thistle and the treatment of hepatitis. *Gastroenterol Nurs.* 24 (2):95-7 (2001).
- Gupta O.; Sing S.; Bani S.; Sharma N.; Malhotra S.; Gupta B.; Banerjee S.; Handa S.: Anti-inflammatory and anti-arthritis activities of silymarin acting through inhibition of 5-lipoxygenase. *Phytomedicine.* 7 (1): 21-4 (2000).
- Haková H. and Misurova E.: *J. Pharm. Pharmacol.* 45: 910 (1993).
- Hahn G.; Lehmann H.; Kürten M.; Uebel H. and Vogel G.: Zur pharmakologie und toxikologie von silymarin, des antihepatotoxischen Wirkprinzips aus *Silybum marianum* (L.) Gaertn. *Arzneimittel Forschung.* 18: 696-704 (1968).
- Handa S.; Sharma A. and Chakraborti K.: Natural products and plants as liver protecting drugs. *Fitoterapia.* 57: 307-351 (1986).
- Havsteen B.: *Biochemical Pharmacology.* 32: 1141 (1983).
- Hikino H. and Kiso Y.: Natural products for liver disease. In: Wagner H. et al.: *Economic and Medicinal Plant Research*. London, Academic Press. Vol. 2: 39-72 (1988).
- Jacobs B., Dennehy C., Ramirez G., Sapp J., Lawrence V.: Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 113 (6):506-15 (2002).
- Janiak B.; Kessler B.; Kunz W. and Schnieders B.: *Arzneimittel Forschung.* 23: 1322 (1973).
- Katiyar S. et al.: Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model. *J. National Cancer Inst.* 89: 556-65 (1997).
- Katiyar S.: Treatment of silymarin, a plant flavonoid, prevents ultraviolet light-induced immune suppression and oxidative stress in mouse skin. *Int J Oncol* 21(6):1213-22 (2002).
- Keppler D.; Lesch R.; Reutter W. and Decker K.: *Exp. Molecular Pathology.* 9: 279 (1968).
- Kittur S., Wilasrusmee S., Pedersen W., Mattson M., Straube-West K., Wilasrusmee C., Lubelt B., Kittur D.: Neurotrophic and neuroprotective effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on neurons in culture. *J Mol Neurosci* 18(3):265-9 (2002).
- Koch H.; Bachner J. and Löffler E.: Silymarin: potent inhibitor of Cyclic AMP-Phosphodiesterase. *Meth Find Expt. Clin. Pharmacol.* 7 (8): 409-413. (1985).
- Kohno H., Tanaka T., Kawabata K., Hirose Y., Sugie S., Tsuda H., Mori H.: Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Int J Cancer* 101(5):461-8 (2002).
- Krecman V.; Skottova N.; Walterova D.; Ulrichova J. and Simanek V.: Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Planta Med.* 64 (2): 138-42 (1998).
- Láng I.; Nékám K.; Deák G.; Múzes G.; González Cabello R.; Gergel P.; Csomós G. et al.: Immunomodulatory and hepatoprotective effects of in vivo treatment with free radical scavengers. *J. Gastroenterol.* 22: 283-287 (1990).
- Leng Peschlow E.: *Dig. Dis. Sciences.* 31:

- 480-S. (1986).
 - Leng-Peschlow E. and Strenge Hesse A.: Die Mariendistel (*Silybum marianum*) and Silymarin als Lebertherapeutikum. *Z. Phytotherapie*. 12: 162 (1991).
 - Lettéron P.; Labbe G.; Degott C.; Berson A.; Fromenty B.; Delaforge M.; Larey D. and Pessayre D.: *Bioch. Pharmacol.* 39: 2027 (1990).
 - Lorenz D.; Mennike W. and Berendt H.: Untersuchungen zur Elimination von Silymarin bei cholecystektomierten Patienten. *Planta Med.* 45: 216-33 (1982).
 - Magliulo E.; Scevola D. and Carosi G.: Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centers. *Arzneimittel Forschung*. 29: 1024 (1979).
 - Manna S.; Mukhopadhyay A.; Van N. and Aggarwal B.: Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa-B, c-Jun N-terminal kinase and apoptosis. *J. Immunol.* 163 (12): 6800-9 (1999).
 - McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. Boca Raton, Fl. (1997).
 - Mennicke W.: Zur biologischen Verfügbarkeit und Verstoffwechslung von Silybin. *Deutsche Apoth. Ztg.* 115: 1205-6 (1975).
 - Miadonna A.; Tedeschi A.; Leggieri E.; Lorini M.; Frolidi M. and Zanussi C.: Effects of silybin on histamine release from human basophil leucocytes. *British J. Clinical Pharmacol.* 24: 747-52 (1987).
 - Mira M.; Azevedo M. and Manso C.: *Free Radicals Research Comm.* 4: 125 (1987).
 - Mereish K. and Solow R.: *Pharmacol. Research*. 7: 256 (1990).
 - Morazzoni P. and Bombardelli E.: *Silybum marianum (Carduus marianus)*. Reviews. *Fitoterapia*. 66 (1): 3-41 (1995).
 - Mützes G.; Deák G.; Láng I.; Nékám K.; Gergely P. and Fehér J.: Effect of the bioflavonoid silymarin on the in vitro activity and expression of superoxide dismutase enzyme. *Acta Physiolog. Hung.* 78: 3-9 (1991).
 - Nassuato G.; Iemmolo R.; Strazzabosco M.; Lirussi F.; Deana R.; Francesconi M.; Muraca M. et al.: Effect of silybin on biliary lipid composition: experimental and clinical study. *J. Hepatol.* 12: 290-5 (1991).
 - Okawa M.; Kinjo J.; Nohara T. and Ono M.: DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) radical scavenging activity of flavonoids obtained from some medicinal plants. *Biol. Pharm. Bull.* 24 (10): 1202-5 (2001).
 - Palasciano G.; Portincasa P.; Palmieri V.; Ciani D.; Vandemiale G. and Altomare E.: The effect of silymarin on plasma levels of malon-dialdehyde in patients receiving long term treatment with psychotropic drugs. *Curr. Therapeutic Res.* 55 (5): 537-545. (1994).
 - Piscitelli S.; Formentini E.; Burstein A.; Alfaro R.; Jagannatha S.; Falloon J.: Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 22 (5): 551-6 (2002).
 - Psotova J.; Chlopčikova S.; Grambal F.; Simanek V.; Ulrichova J.: Influence of silymarin and its flavonolignans on doxorubicin-iron induced lipid peroxidation in rat heart microsomes and mitochondria in comparison with quercetin. *Phytother Res* 16 Suppl 1:S63-7 (2002).
 - Reuter H.: Spektrum Mariendistel und andere leber und gallewirksame Phytopharmaka. *Arzneimitteltherapie Heute*. Aesopus Verlag, Basel (1992).
 - Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocologia*. Edit. Premier. Brasil. (1997).
 - Rui Y.: Advances in pharmacological studies of silymarin. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*; 86 (S-2): 79-85 (1991).
 - Salmi H. and Sarna S.: Effect of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. *Scandinavian J. Gastroenterol.* 17: 417-21 (1982).
 - Schriewer H. and Lohmann J.: *Arzneimittel Forschung*. 26: 65 (1976).
 - Schuppan D.; Strösser W.; Burkard G.; Walosek G.: Verminderung der Fibrosierungstivität durch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen. *Z. Allg. Med.* 74: 577-84 (1998).
 - Skottova N. and Krecman V.: Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. *Physiol. Res.* 47 (1): 1-7 (1998).
 - Skottova N.; Svagera Z.; Vecera R.; Urbanek K.; Jegorov A. and Simanek V.: Pharmacokinetic study of iodine-labeled silybinin in rat. *Pharmacol. Res.* 44 (3): 247-53 (2001).
 - Situnayake R.; Crump B.; Thurnham D.; Davies J.; Gearty J. and Davis M.: *Gut*. 31: 1311 (1990).
 - Sonnenbichler J.; Matternberger J. and Hansen G.: Hoppe-Seyler's. *Z. Physiol. Chem.* 361: 1751 (1980).
 - Sonnenbichler J.; Goldberg M.; Hane L.; Madubunyi I.; Vogl S. and Zetl I.: Biochem. Pharmacological and Structure Activity Relationships. Alan R. Liss Inc. N. York. Pp. 319. (1986).
 - Sonnenbichler J. and Zetl I.: Specific binding of a flavolignan to an estradiol receptor. In: *Plant Flavonoids in Biology and Medicine II. Biochemical, Cellular and Medicinal Properties*. Alan R. Liss, Inc. New York. Pp. 369-74. (1988).
 - Sonnenbichler J.; Sonnenbichler I.; Scaleria F.: Influence of the flavolignan silybin of milk thistle on hepatocytes and kidney cells. *Chem. Biol. Activity*. (American Chemical Society) 263-277 (1998).
 - Tyagi A.; Bhatia N.; Condon M.; Bosland M.; Agarwal C.; Agarwal R.: Antiproliferative and apoptotic effects of silybinin in rat prostate cancer cells. *Prostate* 53 (3):211-7 (2002).
 - Tyler V.: *The Honest Herbal*. New York. Pharmaceutical Products Press. Pp. 375 (1993).
 - Valenzuela A.; Barria T.; Guerra R. and Garrido A.: Silymarin protection against hepatic lipid peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 126: 712 (1985).
 - Valenzuela A. and Guerra R.: Milk Thistle. *Experientia*. 42: 3-7 (1986).
 - Valenzuela A.; Aspillaga M.; Vial S. and Guerra R.: Selectivity of silymarin on the increase of the glutathione content in different tissues of the rat. *Planta Med.* 55: 420. (1989).
 - Velussi M.; Cernigoi A.; Viezzoli L.; Dapas F.; Caffau C. and Zilli M.: Silymarin reduces hyperinsulinemia, malondialdehyde levels, and daily insulin need in cirrhotic diabetic patients. *Current Therapy Res.* 53: 533-45 (1993).
 - Venkataraman R.; Ramachandran V.; Komoroski B.; Zhang S.; Schiff P. and Strom S.: Milk thistle, a herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. *Drug Metabol. Dispos.* 28 (11): 1270-3 (2000).
 - Vogel G.; Trost W.; Braatz R.; Odenthal K.; Brüsewitz G.; Antweiler H. and Seeger R.: Pharmacodynamics, site and mechanism of action of silymarin, the antihepatotoxic principle from *Silybum marianum*. *Arzneimittel Forschung*. 25: 179. (1975).
 - Wagner H.; Diesel P. and Seitz M.: The chemistry and analysis of *Silybum marianum* (L.). G. *Arzneimittel Forschung*. 24: 466 (1974).
 - Wieland T. and Wieland O.: The toxic peptides of *Amanita spp.* Microbial Toxins, Academic Press, N. York. Ail S. Edit. Pp. 249 (1972).
 - Wilasrusmee C.; Kittur S.; Shah G.; Siddiqui J.; Bruch D.; Wilasrusmee S.; Kittur D.: Immunostimulatory effect of *Silybum marianum* (milk thistle) extract. *Med Sci Monit* 8 (11):BR439-43 (2002).
 - Yanaida Y.; Kohno H.; Yoshida K.; Hirose Y.; Yamada Y.; Mori H.; Tanaka T.: Dietary silymarin suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis* 23 (5):787-94 (2002).
 - Zuber R.; Modriansky M.; Dvorak Z.; Rohovsky P.; Ulrichova J.; Simanek V.; Anzenbacher P.: Effect of Silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother Res* 16 (7): 632-8 (2002).

CARDO SANTO



NOMBRE CIENTÍFICO

Cnicus benedictus L.

Sinonimias: *Centaurea benedictus* L.

NOMBRES POPULARES

Español: cardo santo, cardo bendito, Cristo pobre.

Portugués: cardo-santo.

Inglés: holy thistle, blessed thistle.

Otros: chardon benit (Francés), Kardobenedikten, Bitterdistel (Alemán), cardo santo (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual, perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteráceas), caracterizada por presentar una altura de 30-70 cm; tallo rojizo anguloso y pubescente; hojas grandes, lanceoladas y dentadas, entre 5-15 cm de largo, color verde oscuras y con nervaduras blancas; capítulo terminal tomentoso, con numerosas brácteas espinosas, flores amarillas o blanco cremosas que hacen su aparición entre mediados de verano (algunas lo hacen a fines de primavera) y principios de otoño. El fruto es un aquenio oblongo, con papus de pelos blancos y setas de color amarillento.

HÁBITAT

El cardo santo es originario de la región mediterránea y de algunas zonas del oeste de Asia. Crece silvestre en campos abandonados, viñedos, a la vera de los caminos o como maleza de algunos cultivos, tolerando la mayoría de los suelos. Actualmente su distribución es cosmopolita, creciendo silvestre en gran parte de la región pampeana Argentina y estando aclimatado en Brasil.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas, tallos superiores e inflorescencia. Las hojas constituyen la parte de la planta más rica en principios activos.

HISTORIA

Esta especie fue llevada desde la India hacia la región mediterránea en el siglo XV, indicándose especialmente en el tratamiento de enfermedades pulmonares. En la antigua Europa el cardo santo era considerado una especie de panacea, siendo "santificado" debido a que se creía que era capaz de detener las plagas. El nombre *Cnicus* proviene del griego *kenkos* = "cardo", el cual a su vez derivaría de *chneizein* = "herir", en alusión a lo espinoso de su aspecto. Fue mencionado en la obra de Shakespeare "Much Ado About Nothing" como "... el único remedio eficaz para el desasosiego". La denominación *benedictus* hace referencia a su empleo en la elaboración de un conocido licor por los monjes benedictinos, ya que era muy cultivado en los monasterios. La denominación popular de *bendito* le fue conferida en Europa debido a su utilidad para curar la peste en la Edad Media. El abate Kneipp recomendaba el empleo de la hierba entera o la raíz en casos de fiebre intermitente, enfermedades de la aorta e hígado. En 1837 se aisló su principal principio activo: la *cnicina*.

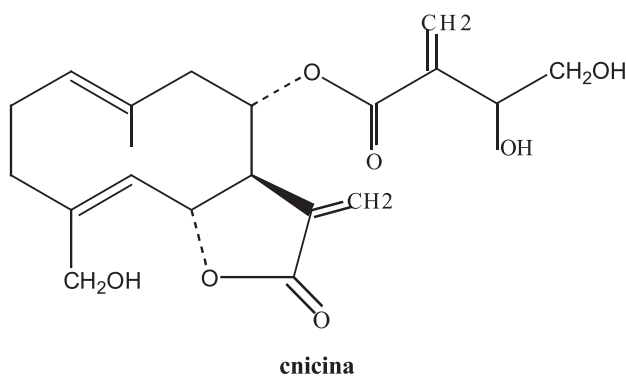
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceites volátiles (0,3%): Conformado por numerosos componentes, principalmente hidrocarburos triterpénicos y esteroidicos.

Principios amargos o terpenoides (0,25%): Compuestos por lactonas sesquiterpénicas de tipo germacranólido incluyendo *cnicina* (0,2-0,7%) derivada del germacreno, no encontrándose ni en las cabezuelas florales ni en los vástagos; salonenólidos, artemisifolina y benedictina. También se han hallado triterpenoides tales como: α -amirina acetato, multiflorenol, multiflorenol acetato, ácido oleánico.

Lignanos: arctigenina, nortraquelósido, 2-acetil-nortraquelósido, traqueogenina.

Otros: Numerosos poliacetilenos, fitosteroles (n-nonacosano, sitosterol, sitosteril-glucósido, estigmasterol), inulina, ácido litospérmico, ácido nicotínico, nicotinamida, resina, mucílago, taninos (8%), flavonoides (apigenina, luteolina, kaempferol) y abundantes sales minerales (10-20%) principalmente potasio, manganeso, magnesio y calcio. Los frutos contienen trazas de alcaloides.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

En la actualidad el cardo santo es empleado como tónico amargo, eupéptico y reputado como especie antimicrobiana. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

El extracto acuoso de la hierba entera ha exhibido, en animales, propiedades antibacterianas frente a *Bacillus subtilis*, *Brucella abortus*, *Brucella bronchoseptica*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Streptococcus faecalis* y *Vibrio comma*. De igual modo el aceite esencial ha sido reportado con propiedades bacteriostáticas y antifúngicas. La actividad inhibitoria dependería de la acción conjunta entre *cnicina*, poliacetilenos y del aceite volátil fundamentalmente (Nickell L., 1959; Vanhaelen Fastré R., 1973). La tintura elaborada con las hojas de la especie emparentada *Cnicus mexicanus* no ha demostrado *in vitro* actividad inhibitoria frente a enterobacterias causales de diarrea infecciosa: *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* y *Salmonella flexneri* (Cáceres A. et al., 1990). Por otra parte extractos hidroalcohólicos de esta especie han exhibido propiedades vermífugas moderadas (Molina Salvatierra R., 1995).

Actividad Digestiva

Las lactonas sesquiterpénicas serían responsables del sabor amargo que produce un efecto tónico eupéptico, estimulando la secreción de jugo gástrico, secreción salival e incremento del flujo de bilis (Bradley P., 1992; Blumenthal M., 2000). El índice de amargor de la droga se sitúa entre 800 y 1800 (Wagner H. et al., 1983). El *British Herbal Compendium* indica el empleo del cardo santo en casos de meteorismo, dispepsia y anorexia (Bradley P., 1992).

La *cnicina* ha exhibido actividad antiinflamatoria, *in vivo*, en modelos animales de edema plantar inducido por carragenina. Dicha actividad demostró ser equiparable a indometacina (Schneider G. et al., 1987). Por su parte la *cnicina* demostró poseer también acción hipoglucemiante leve y actividad antitumoral, *in vitro*, frente a cultivos de células KB, e *in vivo*, sobre ratas portadoras de leucemia linfóide. Asimismo extractos de la planta entera han demostrado actividad antitumoral en modelos de sarcoma 180 en ratas (Vanhaelen Fastré R., 1972).

Respecto al ácido litospérmico, el mismo ha exhibido actividad antigonadotrófica en animales de laboratorio (Farnsworth N., 1975). La *cnicina* ha demostrado efectos repelentes frente a algunos insectos (Harbourne J. & Baxter H., 1993). Luego de su ingesta oral, los lignanos *arctiina* y *traquelósido* son metabolizados a su geninas *arctigenina* y *traqueogenina* en tracto intestinal, produciendo un efecto inhibitorio sobre AMP-c fosfodiesterasa y sobre la síntesis de histamina en mastocitos de ratas, a lo cual suma una actividad antagonista contra el factor de activación plaquetaria (Leung A. & Foster S., 1996). Los flavonoides junto a la *inulina* presentan una acción diurética suave mientras que los taninos ejercerían su consabida actividad astringente útil en casos de diarreas y heridas de piel (Newall C. et al., 1996; Artech García A. et al., 1998).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La infusión de cardo santo, en dosis normales, no ha reportado efectos adversos y/o tóxicos. En cambio en altas dosis (> 5 g/taza), es emética e irritativa de la mucosa digestiva (McGuffin M. et al., 1997). Estudios de toxicidad aguda por vía intraperitoneal en ratas determinaron una DL₅₀ de la *cnicina* de 1,6-3,2 mmol/kg. Esta vía de administración suele presentar irritación tisular (Schneider G. & Lachner I., 1987). En el test de contorsiones dolorosas en ratas, la *cnicina* ha demostrado producir dolor abdominal con una ED₅₀ estimada en 6,2 mmol/k (Schneider G. & Lachner I., 1987). Las lactonas sesquiterpénicas (frecuentes en la familia de las Compuestas) son responsables de producir reacciones alérgicas en cobayos, lo cual fue puesto en evidencia a través del método abierto epicutáneo,

y estaría en relación con el grupo α -metileno exocíclico a la lactona en común (Zeller W. et al., 1985). En lo que respecta a fenómenos de hipersensibilidad en humanos, no se han reportado casos hasta la fecha (Newall C. et al., 1996; Brinker F., 1998).

CONTRAINDICACIONES

La seguridad del cardo santo durante embarazo y lactancia no ha sido aún determinada, por lo que se recomienda no administrarlo en dichas circunstancias hasta tanto obtener datos de inocuidad (McGuffin M. et al., 1997).

STATUS LEGAL

El cardo santo está enlistado por el Council of Europe como suplemento alimenticio (Categoría N2) pudiéndose administrar en humanos aunque con limitaciones. Se encuentra registrado en las Farmacopeas de Austria, Gran Bretaña (BHP, 1983-1990) y Hungría (Newall C. et al., 1996). En Argentina figura la parte aérea en el listado autorizado de hierbas para uso humano (Anexo III, Resolución 2673/99), en tanto en España, Bolivia y Venezuela (flores) está autorizado su uso medicinal humano (García González M., 2000). La FDA norteamericana lo ha catalogado como agente saborizante solo en bebidas alcohólicas (McGuffin M. et al., 1997). La Comisión "E" de Monografías de Alemania autoriza su uso humano en casos de inapetencia y trastornos dispépticos (Blumenthal M. et al., 2000). La planta se encuentra con restricciones de venta en algunos países, a pesar de su relativa inocuidad (Bown D., 1996).

ADULTERACIONES

Más que nada ocurren confusiones con otros cardos. En Argentina se ha detectado la presencia de *Dypsacus sp.*, conocido como *cardo de cardar*, que no posee propiedades me-

dicinales reconocidas (Farías G. & Brutti O., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Al tratarse de una hierba muy amarga, se emplea popularmente la infusión o la decocción en casos de debilidad, inapetencia, dispepsia, meteorismo, cólicos digestivos y diarrea. También en casos de fiebre, como expectorante, galactogogo, diurético leve, en infecciones de vías urinarias, como hipoglucemiante suave y como reductor de hemorragias. En altas dosis se recomienda como emético. Los vástagos en flor se emplean como antiparasitario. El cocimiento de las flores tendría propiedades sedantes y ansiolíticas. El jugo de la planta se ha señalado como útil en conjuntivitis. Las semillas serían diuréticas y purgantes. La raíz en decocción se ha indicado como útil en casos de anemias. El enolato (20 g de la hierba en maceración en 1 litro de vino durante 48 horas) a razón de 2-3 copitas diarias, se recomendaba en casos de brucelosis o fiebre de Malta.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 1,5-2 g/taza. Tomar 2-3 tazas antes (inapetencia) o después (dispepsia) de las comidas principales.

Decocción: 10-15 g/l. Se infunde unos 10 minutos y se toman 2 tazas diarias antes o después de las comidas.

Extracto seco: Se administran 1-2 g diarios.

Extracto Fluido: Relación 1:1 en alcohol de 25%, a razón de 1,5-3 ml, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 40 gotas tres veces al día.

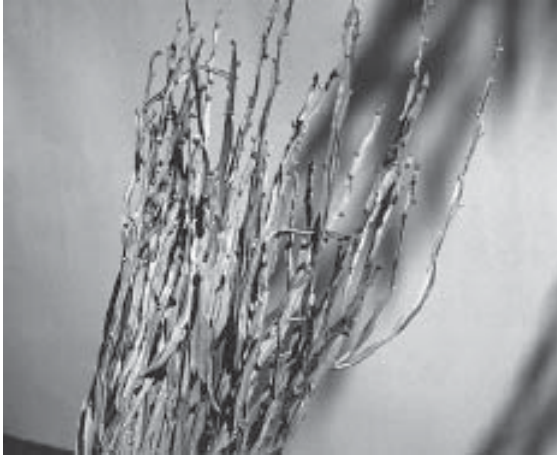
Macerado: 20 g/l, se prescribe a razón de 1-3 tazas diarias.

Uso Externo: Se emplea la decocción al 10-15% en la cicatrización de heridas, llagas, forúnculos, sabañones, tumoraciones de piel y úlceras, bajo la forma de emplasto o compresa.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Ed (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Bradley P. (Ed.): *British Herbal Compendium*. Vol. 1. Bournemouth: British Herbal Medicine Association. (1992).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Oregón, USA. (1998).
- Cáceres A.; Cano O.; Samayo B. and Aguilar L.: Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 1. Screening of 84 plants against enterobacteria. *J. Ethnopharmacol.* 30: 55-73 (1990).
- Cañigual Folcará S.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Cardo Santo. *Farmacia Profesional*. Pp.35-36. Marzo. (1992).
- Farías G. y Brutti O.: Especies denominadas "cardo santo". *Raíces*. 24 (11): 9-11 (2000).
- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J. Pharmac. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Harbourne J. and Baxter H.: *Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants*. Taylor & Francis Ed. London. (1993).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales*. Orientación Gráfica Editora. Argentina. 1ª Ed. (1997).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Molina Salvatierra R.: *Productos Naturales Vermífugos*. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. Noviembre. (1995).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Nickell L.: Antimicrobial activity of vascular plants. *Economic Botany*. 13 (4): 281-318 (1959).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina. (1980).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S. A. (1980).
- Schneider G. and Lachner I.: A contribution to analysis and pharmacology of cynin. *Planta Med.* 53: 247-51 (1987).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Ulubelen A.; Berkan T.: Triterpenic and steroidal compounds of *Cnicus benedictus*. *Planta Med.* 31: 375-7 (1977).
- Vanhaelen Fastré R.: Antibiotic and cytotoxic activities of cynin isolated from *Cnicus benedictus*. *J. Pharm. Belg.* 27: 683-8 (1972).
- Vanhaelen Fastré R.: Constitution and antibiologic properties of the essential oil of *Cnicus benedictus*. *Planta Med.* 24: 165-75 (1973).
- Vanhaelen Fastré R.: Constituents polycíclicos de *Cnicus benedictus* L. *Planta Med.* 25: 47-59 (1974).
- Wagner H. et al.: *Plant drug analysis*. Berlin: Springer-Verlag. (1983).
- Zeller W.; De Gols M. and Hausen B.: The sensitizing capacity of Compositae plants. VI. Guinea pig sensitization experiments with ornamental plants and weeds using different methods. *Arch. Dermatol. Res.* 277 (1): 28-35 (1985).

CARQUEJA



NOMBRE CIENTÍFICO

Baccharis trimera (Less.) DC.

Sinonimia: *Molina trimera* Less.; *Baccharis genistelloides* var. *trimera* (Less.) Baker.

Nota: También se conocen como carqueja a *Baccharis crispa* Sprengel (*Baccharis genistelloides* var. *crispa*; *Baccharis genistelloides* var. *cilíndrica*; *Baccharis cylíndrica* Less.); *Baccharis articulata* (Lam.) Pers. (*Baccharis bracteata* Hook; *Coniza articulata* Lam).

NOMBRES POPULARES

Español: carqueja, carquejilla, chirca melosa (Paraguay), carqueja crespa (Uruguay).

Portugués: carqueja, carqueija, carqueja-amarga, carqueja-do-mato, tiririca-de-balaio, vassoura, vassourinha.

Inglés: carqueja

Otros: yaguareté ca'á (guaraní)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un subarbusto dioico, ramoso, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura de 0,3 a 1,5 metros; carente de hojas (sólo algunas rudimentarias o brácteas); tallos o ramas verde claros, brillantes, bialados (*B. articulata*) o trialados (*B. crispa*, *B. trimera*) los cuales cumplen con la función fotosintética. Las inflorescencias, blanco-amarillentas, se presentan en capítulos pequeños, sésiles, agrupadas a lo largo de las ramas superiores, aparentando espigas laxas, con involucros acampanados de 3-5 mm. de alto. Hacen su aparición desde fines de verano hasta principios de otoño. El fruto es un aquenio papiloso, con 10 estrías longitudinales, de color blanco o amarillento. Las semillas tienen un penacho plumoso que les sirve para dispersarse por el viento.

HÁBITAT

Existen unas 400 especies de *Baccharis*, originarias de América del Sur, aunque no todas conocidas como carquejas. Crecen sobre terrenos altos, suelos rocosos, praderas, bordes de caminos y en campos arenosos del sur de Brasil (Minas Gerais y Río de Janeiro hasta Rio Grande do Sul), Paraguay, Bolivia, Perú, Uruguay y Argentina (norte y centro), hasta 2.800 metros s.n.m.

PARTE UTILIZADA

Parte aérea desecada.

HISTORIA

Los pueblos indígenas sudamericanos utilizaron la carqueja durante centurias para tratar gran cantidad de enferme-

dades. En 1896 se encuentra la primer referencia en una obra botánica de Wehmer. El historiador paraguayo Correa describió en el año 1931 el empleo que los indios guaraníes hacían de su infusión: tónica, febrífuga, hepatodigestiva, antidiarreica, para tratar la esterilidad en las mujeres y la impotencia masculina, etc. En Brasil la empleaban para tratar trastornos hepáticos y cálculos en la vesícula. La semejanza con las genistelas de la península Ibérica ha hecho que algunas especies sean denominadas *genistelloides*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

a) *Baccharis articulata*

Planta entera: ácido crisosapónico, santonina, absintina, ácido resínico, luteolina, quercetina, articulina I, acetato de articulina, genkwanina, acacetina, 7,4-dimetil-apigenina, cirsimaritina, salvigenina, jaceidina, jaceosidina, ácido oleanólico, lupeol, chondrilasterol, diterpenos de tipo clerodano (barticulidiol y derivados), ácidos cafeoilquínicos (ácido clorogénico, isoclorogénico y cafeico).

Flores: barticulidiol, diéster malonato-acetato, bacchotricuneatina A.

Aceite esencial (0,10-22%) de la parte aérea: β -pineno (23,7-27,1%), α -pineno (3,46%), espatulenol (8,36-10%), limoneno (7,68-11,1%), β -cariofileno (16,8%), óxido de cariofileno (11,2%), veridiflorol (2,79%), nerodilol (15,6%), mirceno (1,50%), *cis*-cariofileno, γ -elemeno, β -guaieno, δ -cadineno y aromadendreno.

Partes no precisadas: ácidos α y β resínicos.

b) *Baccharis crispa*:

Parte aérea: dimetoxiflavonas, dihidroxilactonas (bacrispina, 1-desoxibacrispina), flavonoides (apigenina, metil-luteolina, quercetina, nepetina e hispidulina) ácidos cafeoilquínicos (ácido clorogénico, ácido isoclorogénico, ácido cafeico) y aceite esencial compuesto por acetato de carquejilla y acetato de carquejol (45%), α -pineno, β -cariofileno, *cis*-cariofileno, β -cubebeno, γ -elemeno y γ -elemeno.

Planta entera: deoxi-bacrispina, dimetilapigenina, genkwanina (flavonoide) y ácido hautriwaico.

c) *Baccharis trimera*:

Parte aérea: flavonoides (hispidulina, rutina, eupatorina, luteolina, nepetina, apigenina, kaempferol, cirsimaritina, cirsilol, eriodictiol, 5-HO-3',4',6,7-tetrametoxiflavona, quercetina, 3-O-metilquercetina, genkwanina y 7,4'-di-O-metilapigenina), diterpenos (bacrispina, 1-desoxibacrispina, ácido hautriwaico y su lactona), lactonas diterpénicas del tipo trans-clerodano (malonil clerodanos), estigmasterol, aceite esencial (0,5%) compuesto por α -pineno (6,4%), β -pineno (8,4%), canfeno (2,6%), carquejol (6,8-10,2%), acetato de carquejilla, carquejol (50-69,2%) y una saponina derivada del ácido equinocístico.

Raíz: diésteres terpénicos relacionados con el carquejol.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Principalmente relacionadas con su actividad colerética-colagoga reconocidas, y su importante espectro antimicrobiano. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

ACTIVIDAD HEPÁTICA

Se destaca en esta género la acción hepatoprotectora y colagoga demostrada por el conjunto de sus flavonoides, en especial la *hispidulina*. Del extracto metanólico de *Baccharis notoserghila* se ha aislado ácido clorogénico, cinarina (ácido 1,5-dicafeoil quínico) y los ácidos 3,4 y 3,5-dicafeoilquínicos de

comprobada actividad colagoga-colerética (Palacios P. et al., 1986). En ese sentido el alto contenido en ácidos cafeoilquínicos (*ácido clorogénico*, *ácido isoclorogénico*, *ácido cafeico*) presentes en las diferentes especies de carqueja, justificarían su empleo como colagogas y colerética, además de sus consabidas actividades antioxidantes. En ese sentido *Baccharis crispa* presenta el mayor porcentaje de *ácido clorogénico* e *isoclorogénico*, respecto a *B. articulata* y *B. notoserigila* (Palacios P. et al., 1999).

El conjunto de los flavonoides de *Baccharis trimera* demostró una interesante actividad detoxificante hepática al incrementar entre un 25 y un 100% el porcentaje de sobrevida de ratas intoxicadas con faloidina (principio tóxico de *Amanita phalloides*) en una dosis de 20 mg/k vía intravenosa. El más activo de dichos flavonoides demostró ser la *hispidulina* (Soicke H. & Leng Peschlow E., 1987). Respecto a los diterpenos de *Baccharis crispa*, la *bacrispina* y su monohidroxianálogo *1-desoxibacrispina*, al ser ensayados en animales de laboratorio no evidenciaron actividad colerética ni colagoga (Giordano O., 1988).

Actividad Antimicrobiana

A nivel infectológico los extractos acuosos e hidroalcohólicos de *Baccharis notoserigila* y el de *Baccharis crispa* (dosis de 5 mg/ml) han demostrado actividad antibacteriana frente a *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* y *Staphylococcus aureus*, especialmente por parte del flavonoide *genkwanina*, cuya actividad resultó ser mayor que la brindada por *apigenina*. El efecto inhibitorio fue menos marcado en *Staphylococcus aureus* (Soraru S. & Bandoni A., 1978; Palacios P. et al., 1983; Cobos M. et al., 2001; Oliva M. et al., 2001). Las lactonas sesquiterpénicas de *Baccharis trimera* demostraron actividad inhibitoria frente a cercarias del *Schistosoma mansoni* (agente causante de la esquistosomiasis) a la vez que evidenció también actividad inhibitoria del crecimiento de *Tripanosoma cruzii*, agente causal del Mal de Chagas (Simões C. et al., 1986). Otros ensayos evidenciaron la actividad molusquicida de *Baccharis trimera* sobre *Biomphalaria glabrata* (huésped del esquistosoma) a partir de las lactonas diterpénicas y flavonas, en especial la *eupatorina* (Dos Santos Filho D. et al., 1980).

Los compuestos poliactilénicos de varios tipos de *Baccharis* (ubicados preferentemente en los frutos) también demostraron *in vitro* actividad antimicrobiana (Towers G. et al., 1977). El extracto etanólico (5 mg/ml) de *Baccharis articulata* demostró poseer actividad antiviral frente al virus VSV (virus de la estomatitis vesicular) y HSV-1 (Herpes simplex virus). (Waschman M. et al., 1988; Zanon S. et al., 1999). De igual modo, el extracto acuoso de *Baccharis genistelloides* recolectada en Bolivia, en concentración del 10% y posteriormente liofilizado, demostró poseer actividad antiviral frente al VSV y HSV-1 (Abad M. et al., 1999). Los *ácidos cafeoilquínicos* han demostrado actividad inhibitoria específica sobre la enzima HIV-1 integrasa, lo cual abre las puertas para un futuro estudio en SIDA (Robinson W. et al., 1996). Al respecto, el extracto acuoso de *Baccharis trinervis* exhibió *in vitro* una potente actividad anti-HIV (Sánchez Palomino S. et al., 2002).

Por otra parte, los compuestos diterpenoides de varias

especies de *Baccharis* descubiertos por Herz W. y col. en 1977 exhibieron una fuerte actividad repelente frente a larvas de *Tenebrio molitor* (Sosa M. et al., 1994). El extracto crudo etanólico de *Baccharis genistelloides* ha demostrado buena efectividad insecticida contra plagas que afectan diversos cultivos tales como *Tribolium sp.* y *Rhyzopertha dominica-castaneum* con un 60% y 70% de mortandad, respectivamente (Cruz E. et al., 1997). Los extractos hexánico y diclorometánico de esa misma especie de carqueja demostraron ser efectivos frente a los dermatofitos *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophytes* con una CIM de 25 y 500 µg/ml respectivamente. Asimismo el extracto diclorometánico resultó efectivo frente a *Microsporium canis* y *Cryptococcus neoformans* con una CIM de 500 µg/ml y 600 µg/ml, respectivamente (Feresin G. et al., 2001).

Oncología Experimental

A nivel oncológico se han realizado algunos estudios preliminares con diferentes variedades de especies de *Baccharis* tanto sudamericanas como europeas en pruebas de citotoxicidad, observándose en la mayoría de ellas interacciones con ADN de células tumorales (prooxidación del mismo) y algunos resultados favorables en leucemia experimental, lo cual permite abrigar una línea de investigación promisoriosa en este campo (Arisawa M. et al., 1985; Jarbis B. et al., 1988; Fullas F., 1994; Mongelli E. et al., 1996).

De *Baccharis artemisioides* se ha aislado una dilactona diterpénica del tipo clerodano que ha demostrado *in vitro* actividad inhibitoria en el modelo experimental de leucemia linfocítica P-388, con una ED50 de 2,8 ig/ml (Giordano O., 1988). Por su parte, el extracto metanólico de *Baccharis trimera* demostró reducir significativamente la mutagenicidad demostrada por la sustancia 3-amino-1-metil-5H-pirido[4,3-b]-indol, en el test de *Salmonella typhimurium* TA-98, en presencia de una fracción microsomal de hígado de rata. Los constituyentes activos fueron identificados como *hispidulina*, *genkwanina*, *cirsimaritina* y *apigenina* (Nakasugi T. & Komai K., 1998). El extracto acuoso de *Baccharis coridifolia* demostró propiedades antioxidantes (*ácidos clorogénico* y *dicafeoilquínicos*) y citotóxicas (posiblemente por interacción contra ADN) frente a cultivos de tumores vesiculares (Mongelli E. et al., 1997; Desmarchelier C. & Ciccía G., 1998; B. de las Heras et al., 1998).

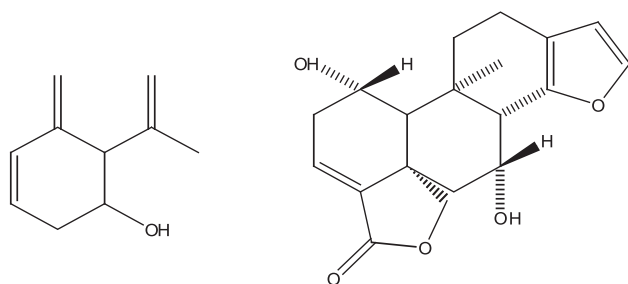
Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

El extracto hidroalcohólico de *Baccharis trimera* en dosis de 1 g/k demostró en cobayos actividad analgésica en el test de inhibición de contorsiones (Di Stasi L. et al., 1988). En tanto, el extracto acuoso de *Baccharis trimera* demostró en ratas poseer propiedades antiinflamatorias en el test de edema plantar por carragenina, a partir de una dosis intraperitoneal única de 100 mg/k (25 g de planta seca en 750 ml de agua hirviente). Cuando el mismo extracto fue administrado oralmente, no se observaron efectos antiinflamatorios (Gené R. et al., 1992).

Estudios posteriores realizados con la fracción butanólica derivada del extracto acuoso crudo preparado a partir de las partes aéreas de la misma especie (en dosis variables entre 40 y 100 mg/k vía intraperitoneal) demostraron actividad antiinflamatoria (test de carragenina y dextran) y analgésica (por inhibición prostaglandínica de sus saponinas, en especial el *ácido equimocístico*). En edema inducido por zimosán no pudieron comprobarse efectos antiinflamatorios (Gene R. et al., 1996).

Otros

El extracto acuoso de *Baccharis genistelloides* administrado



carquejol

bacrispina

durante quince días a ratas gestantes resultó abortivo (por acción uterotónica) y administrado a personas normoglu-cémicas provoca un descenso en los niveles de glucosa en sangre (Xavier A. et al., 1967; Alonso Paz E. et al., 1992). En un ensayo de diabetes experimental por aloxano en ratas, la administración por vía orogástrica de una infusión al 5% de *Baccharis genistelloides* (1,5 g/k) produjo al cabo de 6 días de tratamiento un descenso significativo de la glucemia, de 309 mg/dl a 87 mg/dl. No obstante el examen histopatológico del páncreas no reveló mejorías de las lesiones producidas por el aloxano (Dávila I. et al., 2000).

Por su parte, los flavonoides de *B. genistelloides* le confieren actividad diurética lo cual puede generar hipotensión arterial, tal como se desprende de los modelos experimentales, *in vivo*, sobre ratas. En ese sentido el ácido 3-*p-cumárico* presente en *Baccharis grisebachii* exhibió actividad hipotensiva en ratas y alteraciones del ritmo respiratorio (Giordano O., 1988; Gamberini M. & Lapa A., 1994). Estudios *in vitro* han determinado la actividad antihipertensiva de *Baccharis trimera*, por lo que el Ministerio de Salud de Brasil (proyecto PIP X-4) ha propuesto a esta especie junto a *Stachytarpheta cayennensis* y *Cecropia glazouli* para iniciar los ensayos preclínicos que validen su utilidad antihipertensiva (Lapa A. et al., 2001).

Entre las actividades biológicas demostradas por diferentes extractos de carqueja se puede mencionar a nivel digestivo la actividad antiulcerosa de la infusión de la planta entera de *Baccharis trimera*, en modelos de úlcera inducidos por indometacina, cuyo mecanismo de acción se centraría en una menor movilización del calcio a nivel intracelular lo que determina menor actividad gastro-intestinal y reducción de la secreción ácida (Gamberini M. & Lapa A., 1992). De igual modo el extracto acuoso y micropulverizado de una asociación entre *Baccharis genistelloides*, *Lavatera asurgentiflora* y *Psoralea glandulosa* administrado a ratas albinas con úlceras gástricas inducidas por ligadura pilórica y administración previa de indometacina, determinó el efecto gastroprotector y antisecretorio de dicho preparado, en especial del extracto micropulverizado, sin provocar lesiones o efectos tóxicos en los animales (Arroyo Acevedo J. et al., 2000).

Por otra parte, una mezcla de diterpenos obtenida del extracto clorofórmico de las partes aéreas de *B. trimera*, demostró actividad antiespasmódica al bloquear la contracción inducida por Ca²⁺ en preparados de vena porta de rata despolarizada por cloruro de potasio. De dicha mezcla el constituyente más activo resultó ser un diterpeno de núcleo clerodano dilactónico (Torres L. et al., 2000).

Finalmente, el extracto crudo de *B. genistelloides* demostró *in vitro* efectos protectores sobre el daño oxidativo ejercido por cloruro de estaño sobre cepas de *Escherichia coli* (Melo S. et al., 2001). De igual modo los extractos etanólico y acuoso de *B. articulata* demostraron actividad antioxidante *in vitro*, en especial la fracción n-butanólica del extracto acuoso (De Oliveira S. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

De acuerdo con estudios de toxicología preclínica llevados a cabo con *B. trimera* se llegó a la conclusión que la toma de infusiones de carqueja en dosis usuales y durante períodos no muy prolongados de tiempo, no evidencian efectos adversos ni tóxicos (Rodríguez E. et al., 1994). En Brasil fue llevado a cabo un estudio doble ciego para evaluación de toxicidad oral (aguda y crónica), a partir de infusiones de *B. trimera* (2 g de planta entera en 40 ml). Para el análisis de la fase aguda se realizaron extracciones de sangre al cabo de 24 horas de una única administración oral (1,5 ml/k) en los dos grupos (el grupo control solo recibió agua estéril).

En cambio en los análisis de fase crónica, se administró el té de carqueja durante 30 días con una única extracción de

sangre al finalizar la prueba. Los parámetros medidos fueron glucemia, colesterolemia, uricemia y hepatograma. Los resultados observados al finalizar las pruebas no arrojaron señales de toxicidad ni cambios en los perfiles hematológicos de los animales estudiados (Pedrazzi A. et al., 1997).

Un estudio posterior de toxicidad aguda realizado en ratas con el extracto acuoso de *B. articulata*, administrado en una dosis 100 veces superior a la habitual en humanos, determinó a los 15 días de finalizado el ensayo, la atoxicidad de la especie en cuestión evidenciable a través de la supervivencia de todos los animales, sin cambios en el comportamiento y perfil neurológico, como tampoco en el peso corporal ni en el aspecto macroscópico de las vísceras (Gorzalczany S. et al., 1999).

Este estudio se contrapone de alguna manera con uno anterior en donde la administración de extractos acuosos de *B. trimera* en cobayos había arrojado cierta toxicidad e intolerancia a nivel digestivo (Machado C. & Da Silva M., 1992). Incluso la planta entera de *Baccharis crispa* administrada en cobayos en forma intraperitoneal había causado la muerte de los animales. No obstante, no se observaron efectos tóxicos ni adversos en humanos luego de varios días de tomar infusiones de carqueja (Rodríguez E. et al., 1994).

En cambio en animales, algunos compuestos glucídicos de *B. coridifolia* (*roridinas A y E*) han provocado intoxicaciones en bovinos de Brasil y Argentina. Al parecer, los principales compuestos tóxicos se encuentran en las especies femeninas en flor (López A., 1989; Jarvis B. et al., 1996). Al respecto, un ensayo efectuado en 11 ratas por medio del suministro (mediante intubación gástrica) de una simple dosis de 5-8 g/k de una infusión de *B. coridifolia* produjo a las 12 horas: temblor, taquipnea, deshidratación y postración. La mayoría de los animales murieron entre las 14 y 33 horas del suministro de la infusión, mostrando la autopsia necrosis de nódulos linfáticos y tejidos linfoides (Varaschin M. & Alessi A., 2003).

Los test de toxicidad aguda medidos a través del bioensayo de *Artemia salina* y la inhibición del crecimiento de raíces de trigo fueron positivos para *B. trimera* (González A. et al., 1993). Estudios de embriotoxicidad no revelaron anormalidades en las crías, salvo un discreto descenso de peso en los primeros días de vida (Oliveira E. et al., 1992). La DL50 del *carquejol*, constituyente principal obtenido del aceite esencial de *B. trimera*, administrado por vía oral en cobayos y durante un período de 24 horas, fue de 1,30 g/k mientras que por vía intraperitoneal de 0,41 g/k (Caujolle F. et al., 1959; De Sousa M. et al., 1991). En tanto, fue relatada una actividad ulcerogénica con extractos de *Baccharis trimera* tras la administración intraperitoneal de 50 mg/k (33% de los animales testeados) y en dosis de 100 mg/k (100% de los animales). (Gené R. et al., 1996).

La posibilidad de disminuir la presión arterial debe alertar a aquellos pacientes hipotensos que tomen carqueja (Gamberini M. & Lapa A., 1994). En síntesis, si bien la carqueja se encuentra incorporada a la mayoría de las farmacopeas oficiales y en humanos no ha originado señales de toxicidad durante su uso histórico, se recomienda tomar precauciones en los casos señalados precedentemente y no realizar tomas demasiado prolongadas hasta tanto se logren profundizar los estudios de citotoxicidad.

CONTRAINDICACIONES

La eventualidad de una estimulación del músculo uterino por parte de extractos de carqueja hace que no deba recomendarse su uso durante el embarazo. El efecto abortivo del extracto acuoso fue observado tras la administración en animales durante 10-15 días consecutivos (Lapa A. et al., 1996). No existían datos de inocuidad durante su uso en la lactancia.

STATUS LEGAL

Tanto *Baccharis crispa* como *Baccharis articulata* se encuentran registradas por la Farmacopea Nacional Argentina (6ª Ed.) y autorizadas para consumo en humanos (Resol. ANMAT 2673/99). En el año 2001 la especie *B. trimera* ha sido propuesta para su incorporación dentro del fascículo 3º de la Farmacopea Brasileira. Por su parte *B. genistelloides*, *B. trinervis* y *B. punctulatum* se encuentran autorizadas por el Ministerio de Salud de Bolivia para uso en humanos (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Diversas especies de *Baccharis* con ramas trialadas son confundidas con *Baccharis trimera*, por ejemplo *Baccharis crispa* y *Baccharis cylíndrica*, además de *Baccharis microcephala* y *Baccharis usteri*. Con excepción de esta última (presenta hojas normales en los extremos inferiores), las demás especies apenas pueden ser identificadas macroscópicamente cuando están floridas. La presencia de ramas bialadas en *Baccharis articulata* permite una distinción del resto de carquejas. (Sharapin N., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

La carqueja es empleada en Argentina como digestivo, hepatoprotector, colagogo, diurético, antidiarreico, febrífugo, cardiotónico, anticonceptivo y afrodisíaco. En uso externo se emplea la decocción como antirreumático y antiséptico de heridas y úlceras. En Paraguay se emplea la infusión o decocción de los tallos para reducir el colesterol y combatir

la diabetes. En asociación con yerba mate como abortiva. En Perú, aparte de tratar desórdenes hepatodigestivos, la decocción de sus tallos y hojas se emplea también como eliminador de cálculos en vesícula biliar, para tratar gota y enfermedades venéreas

En Bolivia se emplea como insecticida. En Brasil los distintos tipos de carqueja se emplean fundamentalmente como aperitivo, digestivo y hepatoprotector y en menor medida como antimalárico, tónico, antidiabético, diurético, antifebril, antirreumático, antihelmíntico, abortivo y afrodisíaco. Por vía externa, en heridas y ulceraciones. En Uruguay además de sus usos tradicionales, la carqueja se emplea también como antihelmíntico, febrífugo, tónico y antigástrico.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1%. Se administran 2-3 tazas diarias.

Decocción: 30 g/l. Se hace hervir hasta 30 minutos. Se administran 2-3 tazas diarias.

Uso Externo: Se emplea la decocción (10 g/l) en aplicación externa.

Tintura: En base a 5-25 ml/día.

Extracto fluido: La dosis es de 1-5 ml.

OTROS USOS

Ocasionalmente como sustituto del lúpulo en la elaboración de cervezas. En algunas poblaciones las hojas se emplean como jabón para el lavado de ropa.

BIBLIOGRAFÍA

- Abad M.; Bermejo P.; González E.; Iglesias I.; Irurzun A. and Carrasco L.: Antiviral activity of Bolivian plant extracts. *Gen. Pharmacol.* 32 (4): 499-503 (1999).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. SRL. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yayos: Uso racional de las Plantas Medicinales*. Edit. Fin de Siglo Facultad de Química, Montevideo, Uruguay. (1992).
- Arisawa M.; Cordell G.; Kinghorn A.; Phoebe C. and Fansworth N.: *Planta Med.* N° 544: 32-4 (1985).
- Arroyo Acevedo J.; Páez González E.; Rojas Armas J.; Condori Rodríguez M.; Barreda Razuri M. y Chávez Velázquez N.: Efecto gastroprotector de *Lavatea asurgentiflora*, *Psoralea glandulosa* y *Baccharis genistelloides* sobre úlcera gástrica en ratas. 1º Congreso Internacional FITO 2000. P-161. Lima, Perú. Setiembre 27-30 (2000).
- B. de las Heras et al.: Antiinflammatory and antioxidant activity of plants used in traditional medicine in Ecuador. *J. Ethnopharmacol.* 61: 161-66 (1998).
- Cajouille F.; Meyner D.: Effets pharmacodynamiques du carquejol. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences*. Pp. 585-7 (1959).
- Cobos M.; Rodríguez J.; Oliva M.; Demo M.; Faillaci S. and Zygodlo J.: Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Baccharis notosergeria*. *Planta Med.* 67 (1): 84-6 (2001).
- Cruz E.; Raslan D.; Souza Filho J.; Santos J. et al.: Evaluation of ethanolic extract of *Baccharis genistelloides* against plagues of stored grains. IIº Congreso Internacional de Plantas Aromáticas y Medicinales para el Bien de la Humanidad. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Dávila I.; Loconi L. y Rodríguez N.: Efecto del *Geranium weberbaueri* y de *Baccharis genistelloides* sobre la glucemia en diabetes experimental inducida por aloxano en ratas albinas. P-156. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Setiembre 27-30 (2000).
- De Oliveira S.; Dal Pizzol F.; Gosmann G.; Guillaume D.; Moreira J. and Schenkel E.: Antioxidant activity of *Baccharis articulata* extracts: isolation of a new compound with antioxidant activity. *Free Radic Res.* 37 (5): 555-9 (2003).
- Desmarchelier C. y Ciccía G.: Antioxidantes de origen vegetal. *Ciencia Hoy.* 44 (8): 32-41 (1998).
- Di Stasi L.; Costa M.; Mendaçoli S.; Kirizawa M.; Gomes C.; Trolin G.: Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the state of São Paulo. *J. Ethnopharmacol.* 24 (2/3): 205-11 (1988).
- Dos Santos Filho D.; Sarti S.; Vichnewski W. et al.: Molluscicidal activity on *Biomphalaria glabrata* of a diterpene lactone and a flavone isolated from *Baccharis trimera*. *Rev. Facultad de Farmacia y Odontología Riberão Preto. Universidad de San Pablo, Brasil.* 17 (1): 43-7 (1980).
- Feresin G.; Tapia A.; López S. y Zucchini S.: Actividad antimicrobiana de plantas usadas en medicina tradicional de San Juan, Argentina. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. P-52. Comodoro Rivadavia, Argentina. Abril 8-11. (2001).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1981).
- Fullas F.; Hussain R.; Chai H.; Pezzutto J.; Soejarto D. and Kinghorn A.: Cytotoxic constituents of *Baccharis gaudichaudiana*. *J. Nat. Products.* 57 (9): 1262-5 (1994).
- Gamberini M. and Lapa A.: Ações anti-túlcera e antiácida do extracto aquoso e das frações da *B. trimera*. Anais XII Simposio de Plantas Mediciniais do Brasil. UFP, Curitiba, Paraná. 15-17 setiembre. (1992).
- Gamberini M. y Lapa A.: Estudio da atividade hipotensora do extrato bruto aquoso e das frações semi-ourificadas da *Baccharis trimera*. Escola Paulista de Medicina. Dto. Farmacologia, Setor de Produtos Naturais. XIIº Simposio de Plantas Mediciniais do Brasil. Curitiba, Paraná, 15-17 setiembre (1994).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. CYTED. Cáceres A. (Ed.). Colombia. (2000).
- Gené R.; Marín E.; Adzet T.: Anti-inflammatory effect of aqueous extracts of three species of the genus *Baccharis*. *Planta Med.* 58 (6): 555-61 (1992).
- Gene R.; Cartana C.; Adzet T.; Martin E.; Parella T. and Cañigueral S.: Anti-inflammatory and analgesic activity of *Baccharis trimera*: identification of its active constituents. *Planta Med.* 62 (3): 232-5 (1996).
- Gonzalez A.; Ferreira F.; Vázquez A.; Moyna P. and Alonso Paz E.: Biological screening of Uruguayan medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 39: 217-220 (1993).
- Gorzalczy S.; Rojo A.; Rondina R.; Debenedetti S. y Acevedo C.: Estudio de Toxicidad Aguda por vía oral de Plantas Medicinales Argentinas. *Acta Farm. Bonaerense.* 18 (3): 221-4 (1999).
- Jarvis B.; Comezoglu S. y Álvarez M.: *J. Organical Chem.* 53: 1918 (1988).
- Jarvis B.; Wang S.; Cox C.; Rão M. et al.: Brazilian *Baccharis* toxins: livestock poisoning and the isolation of macrocyclic trichothecene glucosides. *Natural Toxins.* 4 (2): 58-71 (1996).
- Koslowski K.; Sánchez G.; Uliana R.; Sandoval A. y Herrera J.: Composición del aceite esencial de *Baccharis articulata* (Lam). Pers. Del N.E. de Argentina. VIIº Simposio Argentino de Farmacobotánica. P-62. Comodoro Rivadavia, Argentina. Abril 8-11 (2001).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. y Mehltreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Literature of Latin America. Buenos Aires. (1998).
- Lapa A. et al.: 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed.). CYTED, Colombia. (1996).
- Lapa A.; Souccara C.; Godinho R. et al.: Quality control of phytomedicines: a desirable cooperation among Botanists, Agronomists, Chemists and Pharmacologists. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. P-25. Comodoro Rivadavia, Argentina. Abril 8-11 (2001).
- López A.: Importance of the development of veterinary toxicology in Argentine. *Biom. Em. Sci.* 2 (1): 7-16 (1989).
- Machado C. and Da Silva M.: Estudio da toxicidade de algumas especies utilizadas em afeções gastrointestinais. Anais XII Simposio de Plantas Mediciniais do Brasil. Pp. 64. Curitiba, Paraná. 15-17 setiembre. (1992).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina*. Orient. Gráfica Edit. Bs. Aires. (1998).
- Melo S.; Soares S.; Da Costa R.; Da Silva C. et al.: Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extracts against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 496 (1-2): 33-8 (2001).
- Mongelli E.; Rodríguez Talou J.; Desmarchelier C.; Coussio J. and Ciccía G.: Crown gall tumour inhibition and interaction with DNA of three Argentine medicinal plants. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Pp. 51. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Monguelli E.; Desmarchelier C.; Rodríguez Talou J.; Coussio J. and Ciccía G.: In vitro antioxidant and cytotoxic activity of extracts of *Baccharis coridifolia* DC. *J. Ethnopharmacol.* 58: 157-163 (1997).
- Nakasugi T.; Komai K.: Antitumagens in the Brazilian folk medicine carqueja (*Baccharis trimera* Less.). *J. Agricul. Food Chem.* 46 (7): 2560-4 (1998).
- Oliva M.; Will I.; Ordoñez L.; García Ovando H. y Demo M.: Estudio comparativo del efecto antimicrobiano de extractos crudos vegetales y quinolonas. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. P-88. Comodoro Rivadavia, Argentina. Abril 8-11. (2001).

- Oliveira E.; Silva C.; Menezes G. *et al.*: Efeitos do tratamento crônico do extrato da *Baccharis trimera* na fertilidade e na capacidade reprodutora de ratas. P-056. XII^o Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba-PR. (1992).

- Palacios P.; Gutkind G.; Rondina R.; De Torres R. y Coussio J.: Actividad antimicrobiana de *Baccharis crispa* y *Baccharis notoserigila*. Acta Farmacológica Bonacense. 2 (1): 4-10. (1983).

- Palacios P.; Filip R.; Mosquera L.; Rondina R.; Wilson R. y Coussio J.: *II^o Simposio Argentino y Latinoamericano* de Farmacobotánica. La Plata, Argentina. (1986).

- Pedrazzi H. *et al.*: Evaluación de los efectos tóxicos de la administración oral de *Baccharis trimera* en ratas. *Fitoterapia*. Marzo. (1997).

- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. S.A. Argentina. (1980).

- Robinson W.; Cordeiro M.; Abdel-Malek S.; Jia Q. *et al.*: Dicafeoylquinic acid inhibitors of human immunodeficiency virus integrase: inhibition of the core catalytic domain of human immunodeficiency virus integrase. *Molecular Pharmacology*. 50 (4): 846-55 (1996).

- Rodriguez E. *et al.*: Toxicología preclínica de *Baccharis crispa* S. XIII^o Simposio de Plantas Medicinales del Brasil. Fortaleza. 20-23 setiembre. (1994).

- Sánchez Palomino S.; Abad M.; Bedoya L.; García J.; González E.; Chiriboga X.; Bermejo P. and Alcami J.: Screening of South American plants against HIV: preliminary fractionation of aqueous extract from *Baccharis trimera*. *Screening Pharm. Bull.* 25 (9): 1147-50 (2002).

- Sharapin N.; Henriques A.; Zuanazzi J.; Auler Menz L.; Vignoli da Silva; Luiz de Oliveira P.; Nunes E.; Gattuso S.; Gattuso M.; Simões Pires C.; Machado da Rocha L.: Monografía: *Baccharis trimera* (carqueja). Informe preliminar. Comisión de Monografías Farmacopeicas, CYTED. Antigua, Guatemala. (2001).

- Simões C.; Auler Mentz L.; Schenkel E.; Irgang B. and Stehmann J.: *Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul*. Editora da Universidade. Univ. Fed. Rio Grande do Sul, Brasil. (1986).

- Simões Pires C.; Limbeger R.; Apel M.; Sobral M.; Henriques A.: Análise da composição química do óleo essencial de três espécies do gênero *Baccharis* coletadas no Rio Grande do Sul. Abstract P-15. 1^o Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires. 8-10 de mayo (2002).

- Soiche H. and Leng Peschlow E.: Characterization of flavonoids from *Baccharis*

trimera and their anti-hepatotoxic properties. *Planta Med.* 53 (1): 37-39 (1987).

- Soraru S. and Bandoni A.: Plantas de la Medicina Popular. Pp. 36-37. Edit. Albatros. (1978).

- Sosa M.; Tonn C.; Giordano O.: Insect antifeedant activity of clerodane diterpenoids. *J. Nat. Products*. 57 (9): 1262-5 (1994).

- Sousa Brito A. *et al.*: Avaliação da atividade antiulcero do extrato bruto e frações de *Baccharis trimera*. XIII^o Simposio de Plantas Medicinales do Brasil. UNICAMP (1992).

- Tonn C.; Gianello J. and Guidli F.: Some essential oil component of *Baccharis crispa* and *Baccharis articulata*. Anales de la Asociación Química Argentina. 75 (1): 5-6 (1987).

- Torres L.; Gamberini M.; Roque N.; Lima Landman M.; Souccar C. and Lapa A.: Diterpene from *Baccharis trimera* relaxant effect on rat vascular smooth muscle. *Phytochemistry*. 55 (6): 517-9 (2000).

- Towers G.; Wat Ch; Graham E.; Bandoni R.; Chan G.; Mitchell J. and Lam J.: Ultraviolet mediated antibiotic of Compositae caused by polyacetylenic compounds. *J. Natural Prod.* 40 (5): 487-9 (1987).

- Tsita E.: Comparative fatty acids analysis on four *Baccharis* species. *Fitoterapia*. 67 (4): 376 (1996).

- Varaschin M. and Alessi A.: Poisoning of mice by *Baccharis coridifolia*: an experimental model. *Vet. Hum. Toxicol.* 45 (1): 42-4 (2003).

- Velasco Negueruela A.; Pérez Alonso M. and Esenarro Abarca G.: Medicinal plants from Pampallakta: an andean community in Cuzco (Perú). *Fitoterapia*. 66 (5): 447-461 (1995).

- Waschman M.; Coto E. y Martino V.: Search for antiviral activity in higher plant extracts. *Fitoterapia*. 59 (5): 422-4. (1988).

- Xavier A. *et al.*: Effect of an extract of *Baccharis genistelloides* on the glucose level of the blood. C. R. Seances. *Soc. Biol. Fil.* 161 (4): 972- 4 (1967).

- Zanon S.; Ceriatti F.; Rovera M.; Sabini L. and Ramos B.: Search for antiviral activity of certain medicinal plants from Córdoba. *Rev. Latinoam. Microbiol.* 41 (2): 59-62 (1999).

- Zunino M.; Novillo Newton M.; Maestri D. y Zygodlo J.: Aceites esenciales de tres especies de *Baccharis* que crecen en el área central de Argentina. X^o Congreso Nacional de Recursos Naturales, Aromáticos y Medicinales. Pp. 61. La Plata. 21-23 de noviembre. (1996).

CÁSCARA SAGRADA



NOMBRE CIENTÍFICO

Rhamnus purshiana D.C.

NOMBRES POPULARES

Español: cáscara sagrada, aladierno.

Portugués: cáscara sagrada, cáscara.

Inglés: buckthorn, cascara, sacred bark.

Otros: cascara, ecorce de cascara (Francés), cascara sagrada (Italiano), Cascara, Amerikanischer Faulbaum (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol pequeño perteneciente a la familia de las Rhamnáceas que mide alrededor de 5 metros de alto (ocasionalmente alcanza los 12 metros). Sus hojas, elípticas y caducas, miden entre 5 y 15 cm. de largo y se agrupan en los extremos de las ramas. La corteza, levemente rugosa y suberosa, es de color gris oscuro (sobre todo cuando está cubierta con apotecios de líquenes) o pardo rojizo. Las flores, blanco-verdosas, tienen forma de sombrilla y aparecen en primavera. Las mismas dan origen a unos frutos negros, globosos, de 7,5 mm. de diámetro.

HÁBITAT

Este árbol es originario de América del Norte, más preci-

samente de la zona central de California, aunque actualmente crece en bosques de coníferas, laderas montañosas y paredes de cañones a lo largo de la costa de la Columbia Británica (Canadá) y en los estados de Oregón, Idaho, Montana y Washington (USA). Se encuentra también de manera abundante en África oriental, en especial en Kenia. La droga comercial proviene de los cultivos de los Estados de Washington y Oregón (USA) y oeste de Canadá.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza desecada del tronco y tallos. Debe ser recogida por lo menos un año antes de ser utilizada medicinalmente, ya que en estado fresco es tóxica. En ese sentido puede ser almacenada durante un año o envejecida artificialmente calentándola en corriente de aire o calentados rápidos a razón de 100°C durante 1 hora. La droga presenta olor característico, aunque no muy marcado, y sabor amargo, mucilaginoso y nauseabundo.

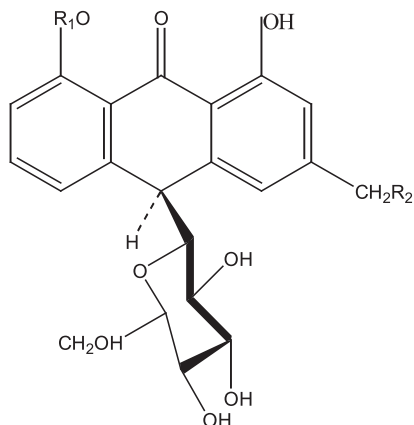
HISTORIA

El nombre con el que se conoce este árbol fue asignado por primera vez por los conquistadores españoles al observar como los indios americanos de California aprovechaban la corteza como tónico y laxante. La primera descripción botánica fue realizada por Pursh en 1814 (de ahí *purshiana*). Su uso medicinal fue recomendado recién en 1877 por el médico ecléctico J. Bundy. Un año más tarde se comercializaba libremente en farmacias y dispensarios, y posteriormente fue exportado a Europa. Al respecto, decía el investigador francés Fournier: «... la corteza de este árbol iguala las virtudes de la corteza del arraclán (*Rhamnus frangula*) sin otra ventaja que la de venir del extranjero». Fue incluida en la Farmacopea Norteamericana a partir de 1890. El primer laboratorio que comercializó el producto fue Parke-Davis & Co, en forma de extracto fluido alcohólico.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos Antraquinónicos o Antracénicos (6-9%): Se forman en las hojas y se almacenan en la corteza, principalmente como C-heterósidos, estando en mayor concentración en las cortezas más viejas. Se trata de una mezcla de derivados hidroxiantracénicos de los cuales el 60-70% son cascarósidos A, B, C, D y F. Entre 10-30% corres-

ponden a aloínas A y B con crisaloínas A y B. Un 10-20% corresponden a una mezcla de antraquinonas-O-glicósidos y antraquinonas libres (aloe-emodina, frángula-emodina, isoemodina, crisofanol y fisción). La Real Farmacopea Española exige un contenido mínimo del 8% de heterósidos hidroxiantracénicos, de los cuales al menos un 60% debe estar conformado por cascarósidos, expresados como cascarósido A. Según la USP el contenido en heterósidos hidroxiantracénicos no debe ser inferior al 7%.



	R ₁	R ₂
Cascarósido A	β-D-Glucosa	OH
Cascarósido C	β-D-Glucosa	H
Aloína A	H	OH
Crisaloína A	H	H

Otros: taninos, sales minerales, principio amargo, alcoholes (ramnol), ácidos grasos (ácidos linoleico, mirístico, siríngico), resinas, grasa, almidón, glucosa, ácido málico, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La cáscara sagrada es considerada un laxante irritativo del tracto intestinal, siendo empleada principalmente en pacientes post-quirúrgicos, en limpieza intestinal previa a un estudio radiológico y en estreñimiento ocasional. El abuso con este tipo de productos puede provocar severos cuadros de descompensación hidroelectrolítica.

Actividad Laxante

Las antraquinonas están clasificadas dentro del grupo de sustancias laxantes por contacto. Intervienen en el flujo intestinal de electrolitos y agua generando una mayor permeabilidad de la mucosa y un gradiente retrógrado de pasaje a través de la misma, de agua y electrolitos hacia la luz. De esta manera generan un aumento coordinado de la frecuencia de movimientos periódicos de masa y una disminución de la absorción de agua y electrolitos (Goodman L. & Gilman A., 1986).

Especie	Antranoides Principales
<i>Aloe barbadensis</i> - <i>Aloe ferox</i> (aloe)	Aloínas A y B
<i>Cassia angustifolia</i> (sen)	Senósidos A y B
<i>Rhamnus frangula</i> (frángula)	Frangulinas A y B
<i>Rhamnus purshiana</i> (cáscara)	Cascarósidos A, B, C y D
<i>Rheum palmatum</i> (rubarbo)	Senósidos A y B, aloe-emodin-glicósidos

Tabla 1: Comparación entre compuestos antranoides de diferentes especies

El efecto purgante es considerado superior al de la frángula o el sen, acompañándose de dolores cólicos y evacuaciones diarreas. El efecto colerético es mayor cuando se administran extractos de boldo en forma conjunta (Marchesi M. et al., 1982; Salati R. et al., 1984; Arteche García A. et al., 1998).

Se ha comprobado que la corteza cruda presenta un efecto purgante muy superior a cualquier otro preparado comercial obtenido de ella. Por ejemplo, el extracto seco oficial soluble sólo presenta un 15% de potencia respecto a la corteza sin manipular. Por lo tanto se deberá tener mucho cuidado en las formas galénicas que se prescriban (Stuart M., 1981). Se han realizado algunos estudios que evidenciaron su utilidad como método de limpieza colónica previo a estudios radiológicos de contraste y colonoscopías (Hangartner P. et al., 1989; Phillip J. et al., 1990). Asimismo fue considerado como satisfactorio su empleo (en días alternados) en pacientes ancianos con constipación funcional crónica (Petticrew M. et al., 1997).

Cuando se prescribe en casos de estreñimiento, conviene hacerlo por la noche a efectos que las bacterias colónicas liberen las antraquinonas activas de los glicósidos, lo cual proporciona una evacuación al cabo de 8 horas aproximadamente. Cuando los cascarósidos son colocados en cultivos *in vitro* de *Streptococcus sp.* son hidrolizados a barbaloina (aloina) o desoxialoina. Esto puede ser importante cuando se administre cáscara sagrada en condiciones patológicas entéricas en que predomine dicha bacteria (Dressen M. & Lemli J., 1988).

Otros

El zumo de la planta total ha sido empleado en oncología, encontrándose que el contenido en aloe-emodinas ha sido efectivo, *in vitro*, en modelos de leucemia linfocítica y sarcomas de Walker en ratas (Rombi M. & Lecomte A., 1992). En animales sometidos a un régimen hiperlipídico, la administración de cáscara sagrada junto a extractos de raíz de *curcuma* (al 0,1-0,5 y 1% de la dieta) provocó reducciones en la colesterolemia, del orden del 4, 10 y 20%, respectivamente. La dosis menor provocó una reducción del 20% del colesterol hepático, que no aumentó con las dosis más elevadas. Cuando se administró dicha asociación (1% de la dieta), se pudo observar una disminución en la eliminación fecal de ácidos biliares (Beynen A., 1987).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una dosis oral, los glicósidos de las antraquinonas no son absorbidos a nivel del intestino delgado. Al ser heterósidos (una aglicona más un azúcar reductor), llegan inactivos al intestino grueso. Pero allí las bacterias liberan la aglicona (antrol) y el azúcar (L-ramnosa) produciendo un efecto irritativo de las terminaciones nerviosas de la pared intestinal que promueven un aumento del peristaltismo y una secreción de agua a la luz. Como la acción catártica se limita fundamentalmente al intestino grueso, ello hace que pocas veces hagan efecto antes de las seis horas de suministradas, lo cual depende de la facilidad de liberación de los principios activos sobre sus glucósidos, como así también de sus precursores inactivos y de la microflora intestinal. Finalmente el material absorbido luego puede ser excretado por la bilis (pudiendo provocar efectos secundarios sobre intestino delgado), por la saliva, la leche y la orina (Goodman L. & Gilman A., 1986; Bradley P., 1992a).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

A los efectos adversos conocidos de las antraquinonas por tratamientos prolongados o dosis elevadas (irritabilidad, constipación paradójica, nefritis, destrucción de plexos nerviosos intramurales del colon) se

le debe sumar el efecto emetizante y espasmogénico producido por la *rammotoxina* cuando se consumen productos elaborados con la corteza fresca.

En realidad, el efecto laxante de vegetales como cáscara sagrada, sen y frángula se debe al contenido de heterósidos HO-antracénicos; mientras que otros compuestos como antraquinonas libres, resinas y taninos serían responsables de los efectos secundarios y de la inestabilidad física que se encuentra en preparados comerciales hechos con extractos totales. De tal manera que los preparados elaborados únicamente con heterósidos HO-antracénicos pueden garantizar la eficacia del producto sin producir efectos secundarios.

Los resultados observados a través de un estudio rectocolonoscópico efectuado sobre 1.095 pacientes con constipación crónica y abuso de laxantes, arrojó en una primera lectura un mayor riesgo de cáncer rectocolónico, coincidente con la aparición de una pigmentación marrón oscura (denominada *pseudomelanosis coli*) la cual suele presentarse con mayor incidencia en pacientes con carcinoma colorrectal. Luego de 4-12 meses de suspendida la medicación dicha pigmentación desaparece (Siegers C., 1992).

Si bien existen evidencias de una potencial genotoxicidad de algunos glicósidos antranooides en diferentes tests *in vitro* realizados con roedores, bacterias y linfocitos humanos, los resultados aún son contradictorios como para aseverar una directa relación con cáncer colónico (Murimoto I. et al., 1982; Wölflé D., 1989). Se han observado cuadros de rinitis y/o asma ocupacional mediado por IgE en personal farmacéutico que manipulaba materia prima de cáscara sagrada (Giavina Bianchi P. Jr. et al., 1997). La cáscara sagrada suele formar parte de ciertos productos laxantes como coadyuvante de tratamientos adelgazantes. El empleo de los mismos sólo debe quedar facultado al estricto control médico (evitando así la automedicación) y el mismo no debe superar la semana de tratamiento. En ocasiones, la orina puede presentar un tinte marrón amarillento.

CONTRAINDICACIONES

Teniendo en cuenta que algunas antraquinonas se absorben después de su hidrólisis en el colon, y que la excreción se produce por orina, heces y leche materna, se recomienda no suministrar esta planta durante la lactancia (aunque serían necesarias dosis muy altas para que afecte al bebé) y embarazo (efecto oxitócico de los derivados antracénicos), como así tampoco en niños menores de 12 años, salvo precisa indicación clínica. Se desaconseja su uso en procesos ulcerosos del tracto digestivo, esofagitis por reflujo, abdomen agudo, trastornos hidroelectrolíticos, íleo paralítico, colon irritable, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, apendicitis, diverticulitis y enfermedad diverticular (Newall C. et al., 1996; Arteche García A. et al., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se ha hecho mención a una menor absorción de determinadas drogas durante la toma de derivados hidroxiantracénicos (Fugh Berman A., 2000). La ingesta simultánea de glucósidos cardiotónicos puede provocar un efecto potenciador de estos últimos debido a la pérdida de potasio evidenciada durante las deposiciones. Los déficits de potasio pueden incrementarse por administración simultánea de diuréticos tiazídicos, corticoides o raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*). (Bisset N., 1994; Newall C. et al., 1996; Blumenthal M., 2000).

STATUS LEGAL

La cáscara sagrada se encuentra aprobada por la FDA norteamericana como suplemento alimentario y producto OTC (Mac Caleb R., 1993). También se encuentra registrada por

las siguientes Farmacopeas: Argentina (6ª Ed.), Alemania, Austria, Bélgica, Brasil, Egipto, Europea (2ª Edic), EE.UU (National Formulary, 14th Ed.), Francia, Gran Bretaña (BHC, 1973; BHP 1990), Grecia, Holanda, Italia, México, Noruega, Portugal, Suiza y Turquía (Newall C. et al., 1996). Figura en el 2º tomo de las Monografías de la OMS.

En Argentina, Suecia y en muchos otros países la venta de esta especie vegetal debe realizarse únicamente contra entrega de receta médica. Por ello no se autoriza su registro como suplemento dietario. La corteza se encuentra dentro del listado de hierbas aprobadas para uso humano en Bolivia y Venezuela (García González M., 2000). La Comisión E de Monografías de Alemania autoriza el empleo en humanos de cáscara sagrada, indicándose en afecciones en las cuales esté indicada una defecación fácil con heces blandas, como sucede en casos de cirugía anorrectal, grietas anales y estreñimiento ocasional (Blumenthal M. et al., 2000).

ADULTERACIONES

Ocasionalmente con cortezas de otras especies de *Rhamnus*, por ejemplo *Rhamnus catharticus* L. y *Rhamnus alpinus* L. subsp. *fallax* (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Se utiliza popularmente la corteza seca como laxante (a dosis altas) o como estomáquico amargo (a dosis bajas). En caso de constipación aconsejan una taza antes de acostarse. Algunos preparados laxantes compuestos asocian la cáscara sagrada al regaliz (*Glycyrrhiza glabra*) o al cilantro (*Coriandrum sativum*) ya que estos últimos disminuyen las contracciones intestinales. En el noreste mexicano aconsejan dos tazas diarias de cáscara sagrada (una en ayunas y otra después de cenar) en casos de leucemia.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 2,5%. Como laxante se emplean 50-100 ml/día. Como purgante 200 ml/día..

Extracto Seco: Relación 5:1, en base a 50-100 mg/cápsula, 1-2 veces al día. La Comisión «E» de Monografías de Alemania recomienda una dosis diaria equivalente a 20-30 mg/día de derivados hidroxiantracénicos calculados como *casarósido A*.

Extracto Fluido: Relación 1:1, se administran 25-50 gotas diarias. Según la USP se emplea el extracto acuoso en relación 1:1 con raíz de regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), preservado en 20% de alcohol.

Tintura: Relación 1:5, como laxante se administran 1-10 ml/día. Como purgante 15-25 ml/día. .

Homeopatía: Según la USP se prepara en una relación 1:10 (W/V) de tintura alcohólica de la corteza en alcohol 65% v/v. Figura como producto OTC en clase C.

Polvo: Como laxante 250-750 mg/día, en forma de cápsulas (100-200 mg/unidad). Como purgante de 1-2 g/día.

CURIOSIDADES

En ciertas comunidades es costumbre teñir las uñas de los niños con tintura de cáscara sagrada a efectos de evitar que se las coman debido al amargor del preparado.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Rhamnus catharticus* L.:** Se trata de un arbusto que alcanza una altura no mayor a los 4 metros y que se lo conoce con el nombre popular de *espino cerval* o *cervispina*. Es originario de Europa noroccidental, Asia septentrional y oeste de Norteamérica. Caracteriza por presentar hojas caducas, opuestas, aovadas, ligeramente dentadas; fruto carnoso (drupa) de color negro y flores pequeñas amarillas. Las ramas son espinosas, de ahí su denominación popular. Este

arbusto ya era conocida por los anglosajones en el siglo IX (mucho antes que *R. purshiana*) y por los médicos galeses en el siglo XIII. El jarabe de esta planta fue incorporado a las Farmacopeas Alemana (1560) y Londinense (1650). Entre los principios activos más importantes destacan: heterósidos hidroantracénicos (1-2%) tales como *emodina*, *glucofrangulina*, *frangulina* y *emodina-antranol*.

También contiene flavonoides (*catarticosido*, *quercetol*, *ramnetol* y *pigmentos antocianicos*), *vitamina C*, *crisofanol* y *shes-terina*. La corteza y sobretodo los frutos (en decocción) se emplean popularmente como laxante y en menor medida como diurético y vermífugo. El zumo de los frutos prensados son empleados como purgantes, pero suelen dar cólicos intestinales muy dolorosos e incluso hemorragias. Los efectos colaterales y contraindicaciones están dados por las antraquinonas siendo semejantes a las señaladas para *R. purshiana*. Tanto de la corteza como del fruto se obtienen colorantes pardo-dorados para uso familiar.

Rhamnus infectoria L.: Conocido como *espino de tintes*, este arbusto es aún más pequeño que *R. catharticus*. Los frutos, al

igual que los del espino cervical, son utilizados popularmente como laxantes. Antiguamente se extraía de ellos un colorante amarillento que servía para teñir vestidos. Presenta heterósidos antracénicos entre los que destaca la xantoramina, aislada de las semillas y un flavonoide: quercetina. La *xantoramina* ha sido patentada en Asia debido a sus probadas propiedades antiinflamatorias, las cuales son empleadas tanto en reumatología como en oftalmología (Handa S. & Chawla A., 1992).

Rhamnus myrtifolius Willk.: Conocida en España con el nombre de *carrasquilla*. Como el resto de la familia Rhamnaceas presenta como principios activos derivados antraquinónicos. Se la emplea popularmente como «depurador sanguíneo» e hipoviscozante, sobretodo en la región de Cataluña, donde la denominan por esa razón, *herba de la sang*. También le confieren propiedades antisépticas y analgésicas en odontalgias. Se prepara en decocción (2-3%), a razón de media cucharada por taza. Se tendrán los mismos recaudos que con el resto de la famil

BIBLIOGRAFÍA

- Adame J. and Adame H.: *Plantas Curativas del Noreste Mexicano*. Edic. Castillo. México. 1ª Ed. (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J. L.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. (1981).
- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Ed. Masson S.A. España. (1994).
- Beynen A.: Lowering of serum cholesterol by Temoe Lawak Singer, a Curcuma mixture. *Artery*. 14 (4): 190-197 (1987).
- Bisset N. (Ed.), Wichtl M. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis*. Boca Raton: CRC Press. (1997).
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.: *Herbal Medicines. Expanded Commission E Monographs*. ABC Ed. USA. (2000).
- Bradley P.: *British Herbal Compendium*. Vol. 1. Bournemouth, British Herbal Medicine Association. (1992).
- Dressen M. and Lemli J.: Studies in the field of drugs containing anthraquinone derivatives. P: 36. Metabolism of cascarosides by intestinal bacteria. *Pharm. Acta Helvetica*. 63 (9-10): 287-9 (1988).
- Fairbairn J., Simic S. A new dry extract of cascara (*Rhamnus purshiana* D.C.) bark. *J Pharm Pharmacol* 22 (10):778-80 (1970).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S.A. 7ª Edición. Barcelona. (1981).
- Fugh Berman A.: Herb Drug Interactions. *Lancet*. 355 (9198): 134-8 (2000).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Giavina-Bianchi P. Jr, Castro F, Machado M., Duarte A: Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 79 (5):449-54 (1997).
- Goel R.; Pandey V.; Dwivedi S. and Rao Y. Flavonoids of *Rhamnus procumbens* and pharmacological actions of kaempferol-4-O-methyl-ether. *Fitoterapia*. 61 (3): 243-245 (1990).
- Goodman L. & Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 7ª Ed. Edit. Panamericana. (1986).
- Handa S. and Chawla A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia*. 63 (1): 3-31 (1992).
- Hangartner P.; Munch R.; Meier J.; Ammann R. and Buhler H.: Comparison of three colon cleansing methods: evaluation of a randomized clinical trial with 300 ambulatory patients. *Endoscopy*. 21 (6): 272-5 (1989).
- Kinget R.: Studies of the drugs of anthraquinone principles. XVI. Determination of the structure of anthracene derivatives reduced from the bark of *Rhamnus purshiana* DC. *Planta Med*. 15 (3):233-9 (1967).
- Longo R: Distinctive chromatographic identification of the bark of *Rhamnus frangula* L., *Rhamnus purshiana* DC., *Rhamnus alpina* L., *Rhamnus fallax* Boiss. *Boll Chim Farm* 104 (12):828-33 (1965).
- McCaleb R.: Herb Safety Report. *Herbalgram*. May 24. (1993).
- Murimoto I.; Watanabe F.; Osawa T. and Okitsu T.: *Mutation Res*. 97: 81-102 (1982).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio de Farmacéuticos de Valencia. (1995).
- Petticrew M.; Watt I. and Sheldon T.: Systematic review of the effectiveness of laxatives in the elderly. *Health Technol Assess*. 1 (13): 1-52 (1997).
- Phillip J.; Schubert G.; Thiel A.; Wolters U.: Preparation for colonoscopy using Golytely, a sure method?. Comparative histological and clinical study between lavage and saline laxatives. *Med. Klin*. 85 (7): 415-20 (1990).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Salati R.; Lugli R. and Tamborino E.: Valutazione delle proprietà coleretiche di due preparati contenenti estratti di boldo e cascara. *Minerva Dietol. Gastroenterol*. 30 (3): 269-272 (1984).
- Siegers C.: Anthranoids laxatives and colorectal cancer. *TIPS*. 13: 229-231 (1992).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. Barcelona, España. (1981).
- Vidal Ortega C.: Las plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales. *Natura Medicatrix*. 37: 68 - 71 (1995).
- Wolffe D. et al.: Anthranoid laxatives in mammalian test systems. *Process. American Assoc. Cancer Res*. 30: 142 (1989).

CASTAÑO DE INDIAS



NOMBRE CIENTÍFICO

Aesculus hippocastanum L.

NOMBRES POPULARES

Español: castaño de Indias.

Portugués: castanheiro, castanha da Índia.

Inglés: horse chestnut (Ingl).

Otros: marronnier d'Indie (Francés), castagno d'India (Italiano), Rosskastanie (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Hippocastanaceas que puede alcanzar los 20-30 metros de alto. Presenta una corteza blanda cuando el ejemplar es joven y de tipo escamosa a medida que el árbol envejece. La hoja, caduca, se divide en 5 ó 7 folíolos dentados de manera desigual, oscilando entre 8 y 20 cm su longitud. A principios de verano genera unas flores de corola irregular, compuestas de cinco pétalos oblongos, con varias tonalidades: blancas, amarillas o rosado-rojizas, dispuestas en forma de espiga

de hasta 30 cm de alto. El cáliz es acampanado, con siete estambres que hacen de soporte a unas anteras color marrón-rojizo. El fruto es una gran cápsula espinosa verde, con tres valvas, conteniendo semillas globosas de tegumento marrón brillante con manchas blanquecinas provistas de dos grandes cotiledones.

HÁBITAT

Originario del Cáucaso y la península Balcánica (más específicamente del norte de Grecia donde aún hoy existe en estado silvestre), el castaño de Indias presenta una distribución cosmopolita, habiéndose adaptado muy bien en los países de clima templado.

PARTES UTILIZADAS

Según la Comisión "E" de monografías de Alemania la droga vegetal debe estar constituida por las semillas secas, a ser empleadas en forma de extracto hidro-alcohólico, ajustadas a un contenido del 16-20% de glucósidos triterpénicos calculados como *escina anhidra* (DAB, 1996). Si bien la corteza y las hojas son mencionados también como partes a emplear medicinalmente (de acuerdo con su contenido en principios activos), las semillas son las más reconocidas en la mayoría de las farmacopeas. Por lo general suelen recogerse del suelo, cuando caen tras la maduración (Blumenthal M., 1998). Se ha constatado que los niveles de *escina* (uno de los principales componentes activos) contenidos en los cotiledones de las semillas se incrementa en el período precedente a la dehiscencia del fruto (Profumo P. et al., 1987). Asimismo, bajo condiciones normales de almacenaje, los constituyentes de la semilla han demostrado ser biodegradables (Khan L. et al., 1993). Para el aprovechamiento de la corteza se requieren ejemplares no mayores a los tres años. La mayor parte de la droga vegetal empleada en Europa procede de Polonia, siendo la *escina* extraída principalmente de las semillas donde encuentra su máxima expresión.

HISTORIA

La denominación botánica con la que se conoce a esta especie tendría un origen incierto. Con el nombre de *Aesculus* se designaba antiguamente a ciertos robles que tendrían similitud con este árbol. El término *hippocastanum* se refiere a la denominación antigua empleada cuando el fruto de esta especie servía de alimento a los caballos. A su vez, el agregado popular «de Indias» traduce una modalidad de diferenciación con el árbol de castaño comestible: *Castanea sativa*. Dicho nombre surgió en la creencia que esta especie provendría de la India, aunque en realidad su origen se encuentra en las montañas griegas de Epiro y Tesalia, lugar donde posteriormente fueron trasladadas a Estambul (Turquía). Las primeras menciones sobre usos medicinales que se hacen de este árbol aparecen en 1565 a través de la obra de Mattioli tomada precisamente de esos ejemplares que se hallaban en Estambul. En el siglo XVI es introducido por Cluvius en Europa occidental. Lentamente comenzó a cultivarse también en Europa oriental y a partir del siglo XIX se extendió al resto del mundo merced a los estudios que sobre esta especie realizaron Artaud en Francia y Naegeli en Alemania. Vogel en 1820 describe por primera vez la *escina* siendo clasificada recién en 1936 como flavonoide por el investigador húngaro Szent Giorgy, aunque más tarde Foldi en 1973 lo reclasifica como benzopirona. Finalmente en 1977 Félix logra sintetizarla.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Semillas

Pericarpio: saponinas (β -escina o escina, afrodescina, argirescina, criptoescina), taninos catéquicos, d-catecol,

pectina, leucoantocianina (desaparece durante el desecado), potasio, aceite volátil, calcio y fósforo. Las saponinas son responsables del sabor acre y amargo. La β -escina (principal saponina triterpenoide componente) por hidrólisis produce: ácido glucurónico, 2 moléculas de glucosa, ácido tíglico, ácido acético y una genina denominada: protoescigenina. La escina es soluble en agua y poco soluble en solventes lipídicos.

Cotiledones: En estado seco presentan 5% de agua, 3-4% de materia mineral, 8-10% de azúcar, 40-50% de almidón y 6-8% de aceite. Entre sus principios activos más importantes destacan derivados flavónicos (glucósidos del quercetol y kampferol), un 10% de saponinas triterpénicas (escina, proescigenina, escigenina) y aminoácidos: adenina, adenosina, guanina, L (+) lisina, L (-) triptofano.

Corteza

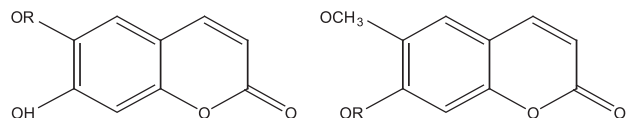
Heterósidos cumarínicos (2-3%): esculina (esculósido), fraxina (fraxósido) y escopolina, con sus correspondientes aglicones esculetina, fraxetina y escopoletina.

Otros: taninos catéquicos (proantocianidina A2), ácido esculánico, escina, alantoína, quercetina, quercitrina y esteroides.

Hojas

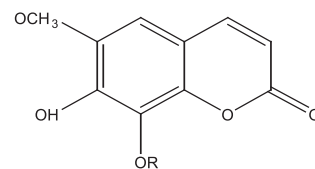
Heterósidos cumarínicos: esculina, escopolina y fraxina.

Otros: quercetina, rutina, quercitrina, taninos, trazas de escina, aminoácidos, polifenoles, ácidos grasos, esteroides y leucoantocianos. En las hojas frescas se ha aislado vit. C (163 mg%) y vit. K (800 U. Dam en 1 g. de droga seca).



Esculósido: R = Glucosa
Esculetina: R = H

Escopolina: R = Glucosa
Escopoletina: R = H



Fraxósido: R = Glucosa
Fraxetina: R = H

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad del castaño de Indias radica en su potencial antiinflamatorio, anti edematoso y flebotónico sobre la circulación periférica. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Flebotónica, Anti edematosa y Antiinflamatoria

Se ha tratado de investigar en diferentes modelos experimentales la actividad anti edematosa, antiinflamatoria, anti exudativa y flebotónica (lo que se conoce como efecto vitamínico P) de las semillas del castaño de Indias. En estudios sobre venas safenas aisladas de humanos la *escina* demostró aumentar el tono venoso, siendo este efecto no bloqueado por fentolamina y no mediado por receptores adrenérgicos. La prostaglandina E (PGE) ha sido señalada como agente relajante del tono venoso, mientras que las PGF α producen contracción. En vista de ello, la administración de extractos de *escina*, ejercen *in vitro* un efecto favorecedor del tono venoso asociado a un incremento de las PGF2 α (Longiave D.

et al., 1978; Annoni F. et al., 1979). También se menciona una actividad antagonista de 5-hidroxitriptamina e histamina, reduciendo el catabolismo de mucopolisacáridos a nivel tisular (Sirtori C., 2001).

La actividad antiedematosa de la *escina* (evaluada a través de edema plantar en ratones inducido por formalina, dextran u ovoalbúmina) es bastante duradera, observándose una persistencia de varios días tras la administración endovenosa de 0,5 mg/k, siendo su actividad y espectro terapéutico muy superior al del flavonoide rutina. Esta actividad antiedematosa, no obstante, no impide el paso de líquidos en sentido inverso, es decir, desde los tejidos hacia los capilares venosos (Tschelche R., 1982).

Extractos totales de castaña de Indias desprovistas de *escina* también demostraron poseer efectos antiinflamatorios, lo cual implica que en dicho mecanismo intervendrían otras sustancias (Tsutsumi S. & Ishizuka S., 1967). En ese sentido, estudios posteriores realizados con corteza de castaña de Indias evidenciaron el rol antiinflamatorio de los constituyentes esteroidales tales como el *stigmasterol* y *α -spinasterol* (Senatore F. et al., 1989). La actividad antiinflamatoria estaría vinculada a un mecanismo mixto: por un lado sobre la vía del complemento y por el otro sobre la inhibición de productos derivados de la vía del ácido araquidónico (Ríos Cañavate J., 1995; Kubelka W., 1996).

La *escina*, a su vez, presenta junto a su actividad antiedematosa una discreta estimulación sobre la corteza suprarrenal. Dicha actividad no estaría presente en animales suprarrenalectomizados quirúrgicamente o químicamente a través del bloqueo en la producción de glucocorticoides provocado por triparanol (Handa S. & Chawla A., 1992). Asimismo, en forma experimental, la *escina* inhibe los procesos exudativos derivados de estados inflamatorios causados por cuerpos extraños, como así también del edema flogístico observado en las reacciones anafilácticas (Vogel G. & Uebel D., 1991). Estos mismos autores sostienen además que el mecanismo de acción de la *escina* y de los extractos totales de castaña de Indias no interferirían con una eventual acción antihialuronidásica o contra enzimas lisosomales destructoras de proteoglicanos admitida por otros autores (Steiner M., 1991; Sirtori C., 2001).

Al respecto, un estudio posterior determinó la acción inhibitoria de la *escina* sobre la hialuronidasa aunque no sobre la elastasa, enzima esta que sí sería sensible frente a *Ruscus aculeatus* (Facino R. et al., 1995). Estudios cromatográficos en HPLC pudieron identificar diferentes tipos de *escinas* a partir de las semillas de esta especie, las cuales fueron identificadas como Ia, Ib, IIa, IIb y IIIa. También se pudieron aislar *desacil-escinas* obtenidas por hidrólisis alcalina de *escina* (Matsuda H. et al., 1997; Yoshikawa M. et al., 1999). En ensayos en ratas con inflamación inducida por carragenina, ácido acético e histamina, las *escinas* Ia, Ib, IIa y IIb en dosis de 50-200 mg/k inhibieron el incremento de la permeabilidad vascular generado por dichas sustancias, no ocurriendo lo mismo con las *desacil-escinas*. En tanto, en la inflamación inducida por serotonina a igual dosis, no demostraron efectos inhibitorios la fracción Ia y las *desacil-escinas*. El hecho que la fracción *escina* Ia presente un grupo 21-tigloil y 2'-O-glucopiranosil en lugar del 21-angeloil y 2'-O-xilopirasonil (presentes en Ib, IIa y IIb) le restaría potencia antiinflamatoria (Matsuda H. et al., 1997).

En cuanto a ensayos clínicos, las propiedades circulatorias del castaño de Indias fueron corroboradas científicamente por primera vez a través de las observaciones de Artault de Vevey con varios pacientes varicosos y hemorroidales entre los años 1896 y 1909. Posteriores estudios (Manca P. & Passarelli E., 1965; Von Hampel H. et al., 1970; Bonacina F. & Pachiano F., 1974; Bonati A., 1977) determinaron que la

escina presenta comprobadas propiedades antiinflamatorias, venotónicas (aumento de la resistencia capilar), antiexudativas y antiedematosas (actividad vitamínica P) lo cual puede vislumbrarse a los 15-30 minutos de una toma oral (Tarayre J. & Lauressergues H., 1975).

En un estudio llevado a cabo sobre 142 personas con trauma craneo-encefálico víctimas de accidentes de tránsito, la administración i.v. de *escina* durante una determinada cantidad de días, demostró efectos antiedematosos superiores a los de la terapia corticoidea, disminuyendo el índice de morbimortalidad en estos casos (Put T., 1979). Un ensayo realizado sobre 15 pacientes afectados de várices de diferentes tipos, a los cuales se les suministró 900 mg diarios de extractos de castaña de Indias durante doce días, se comprobó una disminución de la acción deletérea de determinados sistemas enzimáticos (glicosaminoglicanasas) sobre los proteoglicanos constituyentes de la pared venosa (Bombardelli E. et al., 1996).

Debe recordarse que los proteoglicanos junto al colágeno, evitan el pasaje de macromoléculas a través de las paredes tisulares, determinando la rigidez y el tamaño capilar. En este sentido, el castaño de Indias produce una acción estabilizadora sobre las membranas lisosomales, evitando el escape de enzimas perjudiciales (Kreysel H. et al., 1983). En un estudio doble ciego controlado con placebo sobre 240 pacientes (divididos en tres grupos) con insuficiencia venosa crónica efectuado a lo largo de doce semanas, fueron evaluados los efectos de las medias de compresión y el extracto de castaña de Indias sobre el edema debido a insuficiencia venosa (Diehm C. et al., 1996):

El primer grupo (99 pacientes) fue tratado con vendaje compresivo terapéutico; el segundo (95 pacientes) con extracto de β -*escina* en una dosis de 50 mg. dos veces al día y el tercero (46 pacientes) con placebo a igual dosificación que el segundo grupo. Al finalizar la prueba se midieron los volúmenes de edema (estimados en 220 ml. de promedio en este tipo de patología) y los síntomas asociados: dolor, cansancio, pesadez, etc. Los resultados arrojaron una mejoría significativa en los dos primeros grupos, donde se pudo constatar un edema residual de 56.5 ml. y 53.6 ml. respectivamente. Teniendo en cuenta la incomodidad para el paciente y la compliance disminuida provocada por el tratamiento con vendaje compresivo, los autores estimaron que la administración de β -*escina* resulta una alternativa eficaz en la insuficiencia venosa crónica

Un meta-análisis de revisión sobre cinco trabajos efectuados con extractos orales de castaña de Indias en caso de insuficiencia venosa crónica, reveló un efecto comparativamente similar al logrado con otras terapias tales como O- β -HO-etilrutósidos y medias compresivas; y significativamente superior al placebo (Pittler M. & Ernst E., 1998). Otra revisión más reciente que abarcó 13 estudios controlados y randomizados sobre 1.051 con insuficiencia venosa crónica, demostró la eficacia y seguridad del empleo de extractos de las semillas de castaña de Indias (Siebert U. et al., 2002).

Un estudio llevado a cabo con 71 pacientes voluntarios, procuró demostrar la eficacia del gel de *escina* (versus placebo) en casos de sensibilidad alérgica por hematomas post-inyectables (por transfusiones, medicamentos, etc). Una vez finalizado el mismo, los autores concluyeron que la eficacia de esta prueba puede ser traspolada a otros modelos en donde la sangre extravasada ocasione inflamación y sensibilidad, como ser los hematomas por impacto o golpe (Calabrese C. & Preston P., 1993). En un estudio multicéntrico no controlado efectuado sobre 71 pacientes con insuficien-

cia venosa crónica y edema demostró los beneficios del gel de castaño de Indias con un contenido de *escina* del 2% a lo largo de seis semanas de tratamiento (Geissbühler S. & Degenring F., 1999).

Por su parte la corteza, ligeramente astringente por el contenido en taninos, debe su acción vitamínica P a los derivados cumarínicos, en especial al *esculósido*. Los derivados cumarínicos actúan aumentando la resistencia de la membrana basal, participando a nivel de la estructura mucopolisacáridica y de la sustancia intercelular del endotelio. Debido a estos mecanismos algunos autores han señalado su utilidad en casos de eczemas (Salvia de Villota M., 1992). Otro elemento flebotónico importante es la *rutina*, siendo su potencia farmacológica menor a la de la *escina* como ya fuera señalado anteriormente. Si bien se encuentra en las hojas, las fuentes de *rutina* y *traxerrutina* suelen obtenerse de las Rutáceas y Mirtáceas en donde se encuentran en mayor cantidad. Por último cabe señalar de acuerdo a experiencias clínicas que los efectos flebotónicos benéficos del castaño de Indias se hacen extensivos al tratamiento de cuadros hemorroidales, mejorando significativamente los síntomas asociados (MacKay D., 2001).

Otros

Diferentes extractos de castaña de Indias demostraron acción antirradicalar *in vitro* e *in vivo*, inhibiendo la peroxidación lipídica debido a su concentración en *proantocianidina A-2*. Esta misma sustancia (presente mayoritariamente en la corteza) ejercería un efecto protector frente a la inducción de eritema por radiaciones UV (Guillaume M. & Padioleau F., 1994; Cañigual S. et al., 1998) y un efecto trófico sobre músculos denervados en ratas (Ambrogini P. et al., 1995). Asimismo los extractos de castaño de Indias demostraron acción hipotensora arterial transitoria en gatos y sobre corazón aislado de conejillos de Indias, lo cual obedecería a la presencia en dichos extractos de derivados purínicos, sustancias tánicas y productos similares a la colina (Van Ginkel A., 1996).

La fracción saponínica del castaño de Indias, también produce una hipotensión arterial pasajera para luego transformarse en hipertensión en animales anestesiados (Vogel G. et al., 1970). Dicha fracción ha exhibido actividad analgésica y antigranulativa en ratas, colaborando así a reducir la permeabilidad capilar (Cebo B. et al., 1976). En el área infectológica, la *escina* presentó en ensayos *in vitro* una actividad inhibitoria frente al virus de la influenza A2/Japan 305 (Rao S., 1974). A partir de la hidrólisis ácida de fracciones saponínicas crudas de los frutos de castaño de Indias se han podido aislar dos saponógenos citotóxicos conocidos como *hipoesculina* y *barringtonol-C21-angelato* los cuales serían, según algunas experiencias, potenciales agentes antitumorales (Konoshima T. & Lee L., 1986). Las *escinas* Ia, Ib, IIa y IIb exhibieron sobre absorción en etanol, efecto hipoglucemiante en test de tolerancia a la glucosa en ratas (Yoshikawa M. et al., 1996).

FARMACOCINÉTICA

Una vez administrada la *escina* por vía oral es parcialmente absorbida, con una biodisponibilidad menor al 1% respecto a la administración intravenosa. En sujetos que tomaron una cápsula con 50 mg de *escina*, los máximos niveles plasmáticos (aproximadamente 20-30 ng/ml) fueron medidos a las 2-3 horas posteriores. Demostró poseer una vida media de eliminación de cerca de 20 horas (Hänsel R. et al., 1992).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: La administración oral diaria a lo largo de un mes de 1,1 mg/k de *escina* a conejos, no altera el

comportamiento de los animales ni ha provocado cambios estructurales en sus diferentes tejidos. La administración intravenosa de *escina* produce hemólisis con la consiguiente hipoxia y anoxia de tejidos, por lo que debe evitarse esta vía en caso de utilizar ese principio activo. Dosis altas de *escina* por vía endovenosa a animales de experimentación (conejos, topes, ratones) provoca la muerte de los mismos, observándose en la autopsia lesiones necróticas en diferentes tejidos, sobretodo en riñón (Rothkopf M. et al., 1977). También se ha hallado hepatotoxicidad en algunos estudios realizados en animales tras inyección intramuscular de extractos con las hojas de esta especie (Blumenthal M., 2000).

La fracción saponínica administrada por vía intraperitoneal en ratones ha sido reportada como menos tóxica que la *escina*, siendo la DL50 de 46,5 mg/k para la primera y 9,5 mg/k para la segunda (Cebo B. et al., 1976). Asimismo, el índice hemolítico de extractos totales de castaño de Indias es de 6.000 comparado con el de la *escina* sola que alcanza los 12.500 (Wagner H. et al., 1983). La DL50 de la fracción soluble en agua de los extractos alcohólicos de semillas de castaño de Indias fue calculada en 10,6 mg/g de peso corporal en polluelos y de 10,7 mg/g en hámsters (Williams M. & Olsen J., 1984). La DL50 para la *escina* por vía oral en ratas, ratones y cobayos ha sido estimada entre 134 y 720 mg/k; mientras que por vía intravenosa oscila entre 1,4 y 15,2 mg/k (Mills S., 1985).

La DL50 del extracto total de las semillas ha sido valorado en 990 mg/k en ratones, 2.150 mg/k en ratas, 1.530 mg/k en conejos y 130 mg/k en perros (Blumenthal M. et al., 2000). Los estudios de toxicidad crónica a lo largo de 34 semanas en ratas y perros no evidenciaron efectos tóxicos acumulativos ni evidencias de embriotoxicidad ni teratogenicidad. No se han publicado ensayos de mutagenicidad o carcinogenicidad, aunque las varias décadas de uso por parte de la población de esta especie nunca denunciaron problemas de esta índole (Hänsel R. et al., 1992).

Estudios en Humanos: Las semillas, al ser confundidas con las del castaño común, pueden resultar tóxicas si se ingieren sin pelar, causando cefalea, incoordinación motora, vómitos, enterocolitis, midriasis, parálisis facial y somnolencia. Muy rara vez puede ocasionar la muerte, ya que la saponina responsable (*esculina* principalmente) presenta una absorción muy lenta y en pequeñas cantidades. En todos los casos se procederá a realizar lavado gástrico y provocar el vómito entre otras medidas.

Las diferentes formas galénicas aceptadas a altas dosis pueden causar irritación del tracto digestivo, náuseas y vómitos. A dosis normales por lo general es bien tolerada, aunque la *esculina* ocasionalmente puede provocar gastritis cuando se administra en forma de infusión o extracto fluido. El sabor áspero y amargo de las semillas se deben a los saponósidos triterpénicos, los cuales también pueden ser irritantes gástricos. La *escina* en muy altas dosis ha sido reportada como el principio activo responsable de dos casos de nefropatía observados en la década del '70 (Grasso A. & Corvaglia E., 1976).

La administración intramuscular de preparados de castaño de Indias en pacientes (muy común en Japón) ha mostrado diferentes grados de daño hepático y afección en médula ósea. También se han reportado estados de shock, urticaria, náuseas y vómitos (Takegoshi K. et al., 1986). La *escina* aplicada localmente en forma de pomada para masajes (en altas concentraciones) provoca irritación dérmica. A tal fin, se han ideado pomadas con el complejo *escina-colesterol* o fosfolípidos que además de mantener el efecto antiinflamatorio evita el fenómeno irritativo local. Se ha encontrado un caso de dermatitis de contacto atribuido al

esculósido, evidenciado por prueba epicutánea (Comaish J. & Kersey P., 1980).

En un informe redactado por el Centro de Información Toxicológico de Suiza, el castaño de Indias a lo largo del período 1966-1994 sólo registró tres casos de alergia, dos de los cuales resultaron en shock anafiláctico (Jaspersen Schib R. et al., 1996). Se han encontrado en Austria casos de alergias en niños de poblaciones urbanas con el polen del castaño de Indias, lo cual fue evidenciado por síntomas característicos y por la constatación de altas tasas de IgE respecto a la de niños de zonas rurales (Popp W. et al., 1992).

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda administrar durante el embarazo, lactancia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, episodios de sangrado por hemofilia y lesiones de la mucosa digestiva en actividad. No utilizar formas inyectables que contengan saponinas de esta planta debido a la probabilidad de efectos hemolíticos. No administrar geles sobre heridas abiertas (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El castaño de Indias puede interferir con tratamientos coagulantes o anticoagulantes debido a la presencia de cumarinas. La capacidad de unión con proteínas plasmáticas de la *escina* puede interferir con el metabolismo de otras drogas. Por ese motivo se recomienda no asociarla con sales alcalinas, hierro, yodo y taninos (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

El castaño de Indias se encuentra registrado por las farmacopeas de Alemania, Francia, Portugal, ESCOP (Fascículo 6) y España, entre otras. La semilla figura en el fascículo n° 2 de las monografías de la Organización Mundial de la Salud. La Comisión E de Monografías de Alemania contempla las semillas para la farmacopea, no así la corteza, flores ni hojas (Blumenthal M. et al., 2000). Asimismo, las semillas se encuentran aprobadas para uso medicinal por las autoridades sanitarias de Bolivia, Colombia y México (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Prácticamente no existen adulteraciones.

USOS MEDICINALES

El castaño de Indias está indicado en la prevención y en el tratamiento de todos aquellos casos que cursen con insuficiencia venosa crónica, várices, pesadez de piernas, edemas de distintos orígenes, secuelas de flebitis, estados hemorroidales y como tratamiento coadyuvante en celulitis y procesos reumáticos acompañados de edemas. También se ha visto su utilidad en casos de equimosis, diátesis hemorrágicas, síndrome de Raynaud, metrorragias y fragilidad capilar. A tal fin se emplean las semillas en forma de infusión o extracto (Rombi M. & Lecomte J., 1995; DAB, 1996; Alonso J., 1998; Robbers J. et al., 2000).

La *escina* comercial es una mezcla de heterósidos de la *protoescigenina* y del *barringtonofenol* (ambos de esqueleto oleánico) que se diferencian entre sí por un cambio entre sus azúcares (xilosa o galactosa en reemplazo de glucosa) o por reemplazo del ácido tíglico por el ácido angélico.

USOS ETNOMEDICINALES

Más allá de su empleo como flebotónico, ciertos pueblos europeos han utilizado las diferentes partes de este árbol con otros usos. Por ejemplo, las semillas (frescas y sin la piel) junto a la corteza son recomendadas como medica-

ción tónica general, antifebril y narcótica. La corteza sola en decocción (30-50 g/litro) se administra para tratar fiebres intermitentes y malaria en dosis de 250 a 500 cc diarios. También como astringente en caso de diarrea y hemorroides. Los frutos en forma de cataplasma son utilizados para el tratamiento de fibromas mamarios. Las hojas en forma de decocción (2,5 g por taza) en casos de constipación: 2-3 tazas diarias.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión o Decocción: Al 1%. Tomar 50 a 200 ml diarios.

Extracto seco: En una concentración 5:1 (donde 1 g equivale a 5 g de planta seca) en dosis de 300 a 600 mg/diarios.

Extracto Estandarizado: La OMS y la Comisión E recomiendan 250-312,5 mg, 2 veces al día, equivalente a 100 mg de *escina*, conteniendo entre 16-20% de saponinas triterpénicas calculadas en *escina*. También suelen presentarse con 50 mg de *escina* por tableta o cápsula. Los geles estandarizados para uso tópico contienen 2% de *escina*.

Extracto fluido: 0,5 a 2 ml diarios.

Tintura madre: Se prepara con 20 g de extracto fluido y 80 g de alcohol de 60°, en base a 40-60 gotas, 3 veces/día.

Cremas - Pomadas: Para uso externo se preparan pomadas a partir del extracto al 20%, aplicándose dos veces al día, como así también champúes y espumas para baño (extracto glicólico) al 1-3%. Debido a las propiedades protectoras de la pared vascular y a la capacidad de absorber radiaciones UV-B nocivas, el *esculósido* se ha empezado a utilizar al 1-3% (en forma de extracto glicólico) en preparados cosméticos emulsionados o lociones antisolares de aplicación local.

Cosmética: En forma de máscaras de belleza, cremas para cutis normales, secos o grasos. No obstante, existen dudas acerca de la efectividad de las formas tópicas en base a estos productos ya que no se han registrado niveles significativos de principios activos que pudieran traspasar la barrera dérmica (Schultz V. et al., (2000).

Supositorios: A partir del extracto blando de castaña de Indias (0,01 g) más extracto de *belladonna* (0,01 g) y manteca de cacao, para un supositorio de 3 g.

OTROS USOS

En la actualidad como especie ornamental. En el pasado el extracto se empleaba en el curtido de pieles.

CURIOSIDADES

Las flores que conforman el racimo espigado presentan una adaptación ecológica curiosa que hace que sólo en las manchas amarillas se pueda detectar el néctar (no así en las manchas rojas). Es por ello que los insectos polinizadores (abejas y abejorros) pasan de largo ante racimos florales rojizos.

En muchos países tienen la costumbre de guardar las semillas de este árbol como "protección" de ataques de reumatismo.

VARIETADES

***Castanea sativa* Miller (*Castanea vesca* G.):** Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Fagáceas que puede alcanzar los 30 metros de altura. Presenta corteza marrón oscura con fisuras espiraladas; hojas lanceoladas de 10-25 cm de largo, aserradas, color verde claro y glabras por el envés. Se emplean medicinalmente las hojas y en menor medida la corteza. Esta especie es originaria de Asia occidental, Europa meridional y Norteamérica.

Las hojas (droga vegetal) son ricas en taninos gálicos y eláglicos (9%), flavonoides (quercetina y kempferol), hamamelilosa, resina, pectina y vitamina E. La corteza en

cambio sólo presenta taninos (4-12%) y pectina. Las hojas en infusión se emplean como expectorantes, antitusivas, antidiarreicas, febrífugas y antirreumáticas. La corteza, en decocción, como astringente en uso interno y externo. La Comisión «E» de Monografías de Alemania menciona que su eficacia aún no ha sido demostrada científicamente (Blumenthal M., 1998).

Sin embargo en Alemania son numerosos los preparados en forma de extracto (en especial para aparato respiratorio) elaborados con las hojas de esta especie solas o asociadas. Las castañas son comestibles (asadas y molidas se utilizan en la preparación de tartas y sopas) y la madera se emplea en carpintería.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina; Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Ambrogini P.; Cappini R.; Bruno C. and Bombardelli E.: Effects of proanthocyanidin on normal and reinnervated rat muscle. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 71 (7-8): 227-34 (1995).

- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinkmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. Boston, Massachusetts. (2000).

- Bonacina F. y Pacchiano F.: *Bolletín Chímico. Farmac.* 113: 540 (1974).

- Bonati A.: *Aesculus hippocastanum*. *Plantas Méd. Pythotherapie.* 11: 174 (1977).

- Calabresse C. and Preston P.: Report of the results of a double-blind, randomized, single-dose trial of a topical 2% escine gel versus placebo in the acute treatment of experimentally induced hematoma in volunteers. *Planta Med* 59: 394-397 (1993).

- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional. (1998).

- Comaish J. and Kersey P.: *Contact Dermatitis*. 6: 150 (1980).

- Cebo B. et al.: *Pharmacological properties of saponins fractions from Polish crude drugs: Saponaria officinalis, Primula officinalis and Aesculus hippocastanum*. *Herba Pol.* 22: 154-62 (1976).

- Diehm C.; Trumpsch H.; Lange S. and Schmidt C.: *Comparison of leg compression stocking and oral horse chestnut seed extract in patients with chronic venous insufficiency*. *The Lancet.* 347:292-4 (1996).

- Facino R.; Carini M.; Stefani R.; Aldini G. and Saibene L.: *Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and saponinogens from Hederia helix, A. hippocastanum and Ruscus aculeatus*. *Arch. Pharm (Weinheim)*. 328 (10): 720-4 (1995).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).

- Geisbühler S. and Degenring F.: *Treatment of chronic venous insufficiency with Aesculaforce® vein gel*. *Schweiz Zschr Ganzheits Medizin.* 11: 82-87 (1999).

- Grasso A. and Corvaglia E.: *Two cases of suspected toxic tubulonephrosis due to escine*. *Gazzetta Medica Ital.* 135: 581-4 (1976).

- Guillaume M. and Padiouan F.: *Venotonic effect vascular protection, anti-inflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract*. *Arzneimittelforschung.* 44 (1): 25-35. (1994).

- Handa S. and Chawla A.: *Plants with anti-inflammatory activity*. *Fitoterapia.* 73 (1): 3 - 31 (1992).

- Hänsel R.; Keller K.; Rimpler H. and Schneider G.: *Hagers handbuch der pharmazeutischen praxis*. 5ª Ed. Drogen A-D Springer Verlag, Berlin. (1992).

- Hänsel R.; Keller K.; Rimpler H. and Schneider G.: *Hagers handbuch der pharmazeutischen praxis*. 5ª Ed. Drogen A-D Springer Verlag, Berlin. (1992).

- Jaspersen Schib R.; Theus L.; Guirguis M.; Gosweiler B. and Meier Abt P.: *Seroioid plant poisonings in Switzerland 1966-1994*. *Schweiz Med. Wochenschr.* 126 (25): 1085-98 (1996).

- Khan L.; Ahmad F.; Ahmad K and Wadood S.: *Biodegradation of the cellular and acellular constituents of A. indica seeds under normal storage conditions*. *Fitoterapia.* 64 (1): 31-34 (1993).

- Konoshima T.; Lee K.: *Antitumor agents, 82. Cytotoxic saponinols from Aesculus hippocastanum*. *J. Natural Prod.* 49 (4): 650-6 (1986).

- Kreysel H. et al.: *A possible role of lysosomal enzymes in the pathogenesis of varicosis and the reduction in their serum activity by Venostasiná*

- Kubelka W.: *Biological activity and active compounds in horse chestnut (Aesculus hippocastanum)*. *Univers. of Vienna. In: European Phytomedicines: Research Updates on Chemistry, Pharmacology and Clinical Appl.* *Herbal Gram.* 39: 62 (1996).

- Longiave D. et al.: *The mode of action of escin on isolated veins: Relationship with PGF a*

- MacKay D.: *Hemorrhoids and varicose vein: a review of treatment options*. *Altern. Med. Rev.* 6 (2): 126-40 (2001).

- Manca P. y Pasarelli E.: *Revista de Clínica y Terapéutica.* 32: 297 (1965).

- Matsuda H.; Li Y.; Murakami T.; Nino-miya K. et al.: *Effects of escins Ia, Ib, Iia, and Iib from horse chestnut, the seeds of Aesculus hippocastanum L., on acute inflammation in animals*. *Biol. Pharm. Bull.* 20 (10): 1092-5 (1997).

- Mills S.: *The dictionary of modern herbalism*. *Wellingborough: Thorsons.* (1985).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. 1996.

- Pittler M. and Ernst E.: *Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. A criteria-based systemic review*. *Arch. Dermatol.* 134 (11): 1356-60 (1998).

- Popp W.; Horak F.; Jager S.; Reiser K.; Wagner C. and Zwüick H.: *Horse chestnut pollen: a frequent cause of allergic sensitization in urban children*. *Allergy.* 47: 380-3 (1992).

- Profumo P.; Gastaldo P. and Martinucci R.: *Variations in escin content in A. hippocastanum seeds during the year*. *Fitoterapia.* 58 (3): 184-187. (1987).

- Put T.: *Advances in the conservative treatment of acute traumatic cerebral edema*. *Münch. Medizinische Wochenschrift.* 121 (31): 1019-22 (1979).

- Rao S. and Cochran K.: *Antiviral activity of triterpenoid saponins containing acylated b*

- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflammation*. *Natura Medicatrix.* 37-8: 80 - 85 (1995).

- Robbers J. and Tyler V.: *Herbs of Choice. The Therapeutic Use of Phytomedicinals*. The Haworth Herbal Press. 7ª Ed. (2000).

- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).

- Rothkopf M. et al.: *Animal experiments on the question of the renal toleration of the horse chestnut saponin escin*. *Arzneimittelforschung.* 27: 598-605 (1977).

- Salvia de Villota M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Castaño de Indias*. *Farmacía Profesional.* Pp. 81-82. Noviembre de 1992.

- Schultz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer. 4ª Ed. (2000).

- Senatore F.; Mscisz A.; Mrugasiewicz K. and Gorecki P.: *Steroidal constituents and anti-inflammatory activity of the horse chestnut (Aesculus hippocastanum L.) bark*. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 65 (2): 137-41 (1989).

- Siebert U.; Bruch M.; Sroczynski G. and Berla K.: *Efficacy, routine effectiveness, and safety of horsechestnut seed extract in the treatment of chronic venous insufficiency. A meta-analysis of randomized controlled trials and large observational studies*. *Int. Angiol.* 21 (4): 305-15 (2002).

- Sirtori C.: *Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile*. *Pharmacol. Res.* 44 (3): 183-93 (2001).

- Steiner M.: *Konservative therapie der chronisch venösen insuffizienz*. *Vasa Suppl.* Pp. 217 (1991).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S.A. Barcelona. (1981).

- Takegoshi K. et al.: *A case of Venoplantá*

- Tarayre J. and Laurensbergues H.: *Aesculus Hippocastanum*. *Annales Pharmac. Franc.* 33: 467 (1975).

- Tschesche R.: *Cultivation and Utilization of Medicinal Plants*. Kapur B. M., Edit., pp. 30. N. Delhi. (1982).

- Tsutsumi S. and Ishizuka S.: *Anti-inflammatory effects of the extract Aesculus hippocastanum and seed*. *Shikw. Gakuto.* 67: 1324-8 (1967).

- Van Ginckel A.: *Castaño de Indias*. *Monografía. Fitomédica.* 2: 64 -77. Savia Edit. España. (1996).

- Vogel G. et al.: *Untersuchungen zum mechanismus der therapeutischen und toxischen wirkung des Rosskastanien-saponins aescin*. *Arzneimittelforschung.* 20: 699-705 (1970).

- Von Hampel H. et al.: *Antiinflammatory effect of A. hippocastanum*. *Arzneimittelforschung.* 2: 209 (1970).

- Wagner H. et al.: *Plant Drug Analysis*. Berlin: Springer-Verlag. (1983).

- Williams M. and Olsen J.: *Toxicity of seeds of three Aesculus spp. to chicks and hamsters*. *Am. J. Veter Res.* 45 (3): 539-42 (1984).

- Yoshikawa M.; Murakami T.; Matsuda H.; Yamahara J.; Murakami N. and Kitagawa I.: *Bioactive saponins and glycosides. III. Horse chestnut. The structures, inhibitory effects on ethanol absorption, and hypoglycemic activity of escins Ia, Ib, Iia, Iib and Iiia from the seeds of Aesculus hippocastanum*. *Chem. Pharm. Bull.* 44 (8): 1454-64 (1996).

- Yoshikawa M.; Murakami T.; Oyuki K.; Yamahara J. and Matsuda H.: *Bioactive saponins and glycosides. XIII. Horse chestnut*. *Yakugaku Zasshi.* 119 (1): 81-7 (1999).

CATUABA



NOMBRE CIENTIFICO

Anemopaegma mirandum (Cham.) Mart. ex DC.

No hay referencias de sinonimias.

NOMBRES POPULARES

Español: catuaba.

Portugués: catuaba, catuiba, tatuaba, pau-de-resposta, folha-boá, marapuana.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perteneciente a la familia de las Bigoniáceas, que puede alcanzar una altura de 40 cm.; tallo cuadrangular o subcilíndrico, velloso, de rizoma blanco y duro, de hasta 15 mm de diámetro; hojas compuestas trifoliadas, sésiles; con foliolos estrecho-lineares u oblongos, en número de 6 a 8; flores grandes axilares, solitarias, pe-

dunculadas, corola amarilla en forma de embudo, con cara blanca o sulfúrea según la variedad; y fruto capsular, ocráceo, alargado y elíptico, con valvas leñosas y semillas elípticas con alas hialinas.

El género *Anemopaegma* cuenta con alrededor de 45 especies, siendo una de las más difíciles de clasificar botánicamente. En Brasil se conocen como catuaba especies tales como *Phyllanthus nobilis* Muell., *Anemopaegma glaucum* DC., *Erythroxylum catuaba* Mart., *Trichilia catigua* Adr. Juss. e *Ilex conocarpa* Reiss. Entre las más empleadas, sin dudas *Erythroxylum catuaba* (Erythroxylaceae) es la que mayores problemas de confusión genera. Esta última crece abundante en los estados del norte y nordeste de Brasil, y se emplea con fines similares a *Anemopaegma mirandum*.

HÁBITAT

La catuaba es originaria de Brasil, creciendo especialmente en la zona rural de Minas Gerais, donde abundan las variedades puberula y fluribunda.

PARTE UTILIZADA

Corteza.

HISTORIA

La catuaba es una planta brasileña que inicialmente fue identificada desde el punto de vista botánico como perteneciente al género *Erythroxylum*. Es muy utilizada a nivel popular, especialmente como afrodisíaca, aunque desgraciadamente existe mucha confusión con otras especies también denominadas de la misma manera. Los indios Tupi fueron quienes descubrieron las virtudes tónico-afrodisíacas atribuidas a esta especie, denominándola *folha-boa*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Principio amargo: catuabina.

Alcaloides: Similares a la atropina y yohimbina.

Otros: materias aromáticas, taninos, resinas, grasas.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La catuaba es una especie con actividad dual sobre el SNC, es decir actúa tanto estimulando el tono del sistema nervioso simpático como el parasimpático. Ensayos realizados en conejos con extractos de corteza, evidenciaron actividad muscarínica y estimulante adrenérgica. El descubrimiento de alcaloides similares a la *yohimbina* (Altman R., 1958) permitió presuponer la

presencia de actividad afrodisíaca (Charam I., 1986).

El aumento en el tono de actividad parasimpática sobre los ganglios pélvicos puede contribuir a la dilatación de la arteria peniana, lo cual podría relacionarse con su indicación para impotencia sexual, aunque no existen en la actualidad datos concluyentes al respecto (Markus R., 1980). La presencia de alcaloides similares a la *yohimbina* provocarían un efecto antagonista del PAF (Factor de Agregación Plaquetario), reduciendo la adhesividad plaquetaria. Para ampliar datos de los efectos de la *yohimbina* remitirse a la monografía de Yohimbo.

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Dosis elevadas de catuaba pueden producir, debido a la presencia de alcaloides de tipo atropínico, parálisis periférica de las fibras musculares lisas de la pupila causando intensa midriasis. Ello suele observarse, por ejemplo, con dosis mayores a 21 g diarios del polvo en forma de cápsulas (Teske M. & Trentini A., 1995).

CONTRAINDICACIONES

No emplear durante el embarazo, lactancia y niñez.

ADULTERANTES

En el mercado brasileño la especie más frecuentemente encontrada con el nombre de catuaba es *Trichilia catigua* A. Juss., la cual no tiene suficientes estudios terapéuticos que justifiquen su empleo (Teske M. & Trentini A., 1995)..

USOS ETNOMEDICINALES

Se indica en casos de sueño agitado, neurastenia, inestabilidad emocional, impotencia sexual, trastornos de memoria y concentración, gastralgias, como expectorante y pectoral, tónico general y antisifilítico.

OTROS USOS

Planta empleada también como ornamental

FORMAS GALÉNICAS

Infusión o Decocto: Al 5%, administrándose entre 50-200 ml/día.

Polvo: 2-10 g/día.

Extracto Seco: 0,40 a 2 g/día.

Extracto Fluido: 2-10 ml/día.

Tintura: 10-50 ml/día.

BIBLIOGRAFÍA

- Almeida E. de: *Plantas Mediciniais Brasileiras: Conhecimentos populares e científicos*. Pp. 341. São Paulo. Hemus. (1993).
- Altman R.: A presença de *yohimbina* na Catuaba. INPA. *Ser. Quim. Publ1*: 1958 (1958)
- Carneiro Martins J.: *Plantas Mediciniais de Uso na Amazônia*. Cultural CEJUP. 2ª Edic. (1989).
- Charam I.: *Possibilidades terapêuticas das plantas do Brasil con alegado efeito afrodisíaco*. IXº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Rio de Janeiro. (1986).
- Correa M.: *Dicionário das plantas uteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. Pp. 150-2. Rio de Janeiro. Imprensa Nacional. (1984).
- Gupta M. et al.: *270 Plantas Mediciniais Iberoamericanas*. Cytel. Colombia. (1995).
- Jorge L.; Ferro V.; Sakuma A.: Deter-

- minação das principais características estruturais e químicas da droga *Anemopaegma arvensis*. XIº Simposio de Plantas Mediciniais do Brasil. J. Pessoa, PB. Pp. 722. (1990).
- Lemos de Arruda Camargo M.: As plantas do Catimbó em Meleagro de Luís da Câmara Cascudo. Humanitas Publicações. FAPESP, Brasil (1999).
- Markus R.; Gonçalo M. do C.; Lapa A.; Souza L. De; Valle J. do; Pinto A.: *Atividade farmacológica dos extratos da catuaba (Anemopaegma arvensis)*. VIº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Fortaleza, CE. Pp. 130 (1980)..
- Teske M. y Trentini A.: *Compêndio de Fitoterapia*. Lab. Herbarium. 3ª Ed. Revisada. (1995).

CAYENA



NOMBRE CIENTÍFICO

Capsicum annuum L. Se citan 14 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: cayena, pimiento, ají, cápsico, chile, chili, guindilla.

Portugués: pimentão, cápsico, pimenta-da-Cayena.

Inglés: spanish piper, piper red, hot pepper, Cayenne pepper.

Otros: paprika (Húngaro), peperone (Italiano), Cayennepeffer (Alemán), piment de cayenne (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual o bienal, perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizada por presentar una altura entre 30 y 90 cm; hojas acuminadas, alternas, delgadas, que se estrechan hacia el pecíolo; flores blancas, solitarias y pequeñas, que terminan originando un fruto de unos 10 cm de largo, color variable, al principio verde y al madurar rojizo, de forma alargada y colgante, con 2-5 lóbulos. Las semillas son arriñonadas y blanco-amarillentas.

HÁBITAT

El género *Capsicum* cuenta con alrededor de 30 especies de las cuales sólo 5 han podido ser domesticadas. De origen americano, la cayena fue luego introducida en Europa y el resto de países de clima templado o tropical. Se piensa que el centro de origen de las especies de *Capsicum* corresponde al área ubicada en el sur de Brasil, este de Bolivia, oeste de Paraguay y norte de Argentina. Actualmente se cultiva en Hungría, existiendo gran cantidad de variedad, siendo muy raros los ejemplares silvestres. Las aves (insensibles al ardor o pungencia de sus frutos) son la principal fuente de dispersión de la cayena: luego de comerla evacúan las semillas a varios kilómetros de distancia.

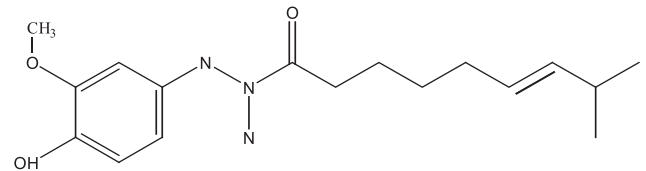
PARTE UTILIZADA

Fruto fresco o seco. Lo que comúnmente se conoce como *chile* es la forma seca y en polvo de la cayena. El fruto presenta olor característico y sabor ligeramente adulado y ardiente. La pungencia del fruto es variable, dependiendo del área de crecimiento: de 0-100.000 unidades Scoville.

HISTORIA

La palabra *Capsicum* proviene del latín *capsa*, que significa "caja", en alusión a la forma de la fruta. En tanto *chili* es el nombre azteca atribuido a esta especie. Existen referencias arqueológicas que la cayena ha sido utilizada por el ser

humano desde hace más de 7.000 años. Se han encontrado por ejemplo restos de semillas en Tehuacán (México) y Huaca Prieta (Perú). El conocimiento de la cayena en Europa fue obra del Dr. Chanca, médico de la flota de Colón en su segundo viaje a América en 1494, quien recomendó el uso que le conferían los nativos americanos, tanto desde el punto de vista culinario como medicinal. Su introducción en Hungría, país de mayor consumo y popularización (paprika), data del siglo XVI. Existen indicios que fue incorporado por los horticultores y criados búlgaros durante el dominio turco de la nación, siendo muy empleado por las clases pobres y posteriormente por la nobleza en el siglo XIX.



capsaicina

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Los frutos maduros secados y pulverizados contienen:

Capsaicinoides (hasta 1,5%): Compuestos principalmente por una amida aromática que presenta reacciones alcaloides (capsaicina) alcanzando la misma una concentración del 48,6%. Otros capsaicinoides mayoritarios serían: 6,7-dihidrocapsaicina (36%), nor-dihidrocapsaicina (7,4%), homodihidrocapsaicina (2%) y homocapsaicina (2%). La reducción de nitrógeno en cultivos de *Capsicum sp.* permite incrementar la concentración de capsaicina.

Pigmentos carotenoides: capsantina, capsantina, capsorrubina, criptocantina, casantina 5,6-epóxido, casantina 3,6-epóxido, cucurbitaxantina A, 11-cis-capsantina, zeaxantina, apocarotenoides, α y β -caroteno, y tetrol.

Otros: vitamina C (hasta 0,2%), proteínas (12-15%), grasas (9-17%), glucósidos esteroidales (capsicósidos A, B, C, D, E, F y G), aceite esencial (trazas). En otras partes de la planta se han aislado alcaloides esteroidales (solasodina, solanidina y solanina) y una cumarina (escopoletina).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se relacionan fundamentalmente con la presencia de los principios pungentes denominados capsaicinoides. Hasta el momento se llevan realizados más de 700 trabajos sobre la *capsaicina*, de los cuales 130 fueron hechos en humanos. Las principales propiedades están referidas a la actividad de la *capsaicina* como analgésico, antiinflamatorio y antioxidante. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

La mayoría de los estudios están centrados en la capacidad analgésica de la *capsaicina* la cual tiene un mecanismo de acción peculiar. La irritación y el calor que se experimenta en la boca tras comer o masticar cayenas se debe a la liberación de la denominada sustancia P (pain substance) de las terminales nerviosas aferentes sensitivas, las cuales se encargan de transmitir las señales dolorosas hacia los centros superiores, a manera de un intermediario en la transmisión de impulsos dolorosos de los nervios periféricos hacia la médula espinal. Un mecanismo similar se produce cuando se frota o inyecta cayena sobre la piel, en donde provoca una sensación de quemazón e hiperalgesia, acompañada de vasodilatación local, que disminuye posteriormente (Simone D. et al., 1987). A medida que mayor cantidad de *capsaicina* ingrese en el

organismo, existe mayor liberación de esta sustancia P, la que a partir de un momento determinado comienza a mermar, lo cual coincide con la sensación de analgesia que experimenta la persona debido a la falta de llegada de las sensaciones dolorosas al encéfalo (Lembeck F. et al., 1970; Gamse R. et al., 1979; Robbers J. et al., 1997).

Las sucesivas aplicaciones de *capsaicina* sobre la piel la tornan insensible (analgesia), recuperándose la sensibilidad al finalizar las aplicaciones. La sensación irritativa inicial se debe a la alta excitabilidad selectiva de unas subclases de aferentes somatoviscerales con axones desmielinizados, llamados fibras C. Estas fibras están implicadas en la aparición de dolor y en la sensación de comezón. En la piel, las fibras C nociceptivas son excitadas en todos los mamíferos testeados con *capsaicina*, incluyendo gatos, conejos y ratas (Buck S. & Burks T., 1986; Holzer P., 1988; Calixto J. et al., 2001).

Sin embargo, otros tipos de fibras C, como mecanorreceptores o termorreceptores, no son excitados o lo son escasamente. El mecanismo de acción íntimo se centraría en la despolarización selectiva de estas fibras C seguidas de un incremento no específico en la permeabilidad de diversos cationes, entre los cuales se destacan el sodio y el calcio (Marsch S. et al., 1987). Al parecer, la *capsaicina* también disminuye los niveles de otros péptidos, como CGRP (Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina), somatostatina y el VIP (Polipéptido Intestinal Vasoactivo). En general, el nivel de todos los péptidos encontrados en los pequeños aferentes neuronales establecidos en los tejidos somáticos y viscerales son disminuidos por la *capsaicina* (Holzer P., 1988).

Se pudo observar que además de reducir la transmisión del dolor, la *capsaicina* también interviene en el mecanismo de la inflamación provocando una reducción de la misma. En tal sentido presenta una conformación estructural muy similar a la del ácido araquidónico, actuando por ello a través de mecanismos competitivos como bloqueante de las enzimas que metabolizan a dicho ácido, como ser la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa. En ese sentido se ha propuesto que la naturaleza antioxidante del anillo metoxifenólico de la *capsaicina* puede interferir con el mecanismo de transferencia del radical oxígeno común a la lipooxigenasa y ciclooxigenasa (Leung A. & Foster S., 1996). Un reciente estudio pudo confirmar estos hallazgos, demostrando una actividad específica de la *capsaicina* en la vía de la COX2. Recordemos que esta enzima está regulada por el factor NF-kappa-B, relacionado con procesos antitumorales (Surh Y. et al., 2002).

Además, la *capsaicina* aumenta la producción de la enzima colagenasa, lo cual sumado al agotamiento de la sustancia P y los factores previamente señalados, logra intervenir tanto en el mecanismo de la analgesia como en el de la inflamación. Se acepta que la *capsaicina* produce una depleción neuronal de neuropéptidos y somatostatina a nivel de las terminales nerviosas amielínicas (Matucci-Cerinic M. et al., 1990; Partsch G. et al., 1991; Cañavate J., 1995).

En consecuencia son numerosos los estudios relacionados con la actividad analgésica de la *capsaicina*. En un estudio a doble ciego se pudo constatar una disminución significativa del dolor post-herpético en el 75% de los 32 pacientes a los que se les aplicó un preparado en forma de crema con 0,025% a 0,075% de *capsaicina*, a ser aplicado 4 veces al día, durante varias semanas (Bernstein J. et al., 1989). A similares resultados se llegó en un estudio a doble ciego que abarcó 143 pacientes con dolor neurálgico post-herpético, a quienes se les aplicó *capsaicina* al 0,075% en forma de crema para uso tópico. La seguridad y eficacia del producto pudo ser demostrada tras un seguimiento a dos años (Bucci F. et al., 1988; Watson C. et al., 1993).

Otro estudio a doble ciego efectuado en el hospital de Cleveland (USA), las cremas elaboradas con esta sustancia

lograron reducir el dolor en un 50% de pacientes con artritis reumatoidea y en un 33% de aquellos aquejados de osteoartritis (Deal C. et al., 1991). También se ha visto útil la aplicación de *capsaicina* al 0,025%, 4 veces al día durante 4-6 semanas, en casos de algias cicatrizales post-mastectomías y neuropatías diabéticas (Aronin N. et al., 1987; Watson C. et al., 1989; Lynn B., 1990). Otros casos efectivos reportados fueron los pruritos por eczemas urticarinos (Wallengren J. & Moller H., 1986), neuropatías diabéticas (Basha K. & Whitehouse F., 1991; Tandan R. et al., 1992) y las neuralgias idiopáticas del trigémino. En este último caso, se pudo comprobar la eficacia sobre 12 pacientes a quienes se les aplicó 1 g de *capsaicina* tres veces al día durante varios días. El 50% de los mismos tuvieron una mejoría significativa, mientras que un 30% la obtuvieron en forma parcial y el 20% restante no observó efectos beneficiosos (Fusco B. & Alessandri M., 1992).

Los diferentes estudios han establecido como tiempo máximo de aplicación de *capsaicina* en seis meses. Algunos casos excepcionales, como ser un dolor postherpético facial, pueden llevar varios meses de tratamiento (Hawk R. & Millikan L., 1988). También se ha demostrado la utilidad clínica (fase 3) de cremas en base a extractos de *capsaicina* en el alivio del dolor neuropático postquirúrgico en pacientes con cáncer (Ellison N. et al., 1997). Derivados semisintéticos de la *capsaicina* y *norhidrocapsaicina* también demostraron efectos antiinflamatorios importantes en modelos animales (Sancho R. et al., 2002).

Actividad Digestiva

A nivel digestivo existen varias evidencias sobre la utilidad de extractos de cayena en gastritis y enfermedad ulcerosa gástrica, en contraposición con algunos ensayos que habían mencionado lo contrario. Uno de los primeros informes sobre actividad antiulcerosa en humanos, determinó que la ingesta de 10 g de cayena durante las comidas no producía cambios significativos en la secreción ácido-péptica, ni en las concentraciones de sodio, cloro o potasio, como así tampoco en las lesiones de la mucosa gástrica (Pimparkar B. et al., 1972). Un informe reciente efectuado sobre ratas albinas anestesiadas sin lesión gástrica da cuenta que la ingesta de cayena incrementa la secreción ácida gástrica por un mecanismo de tipo colinérgico. Pero cuando se administra en animales con gastritis, la secreción ácida se reduce drásticamente (Vasudevan K. et al., 2000).

En pacientes con úlcera duodenal los datos serían algo contradictorios. Por un lado se ha observado que la cayena incrementa la concentración ácida y de ADN lo cual indicaría esfacelación de las células epiteliales de la mucosa intestinal (Locock R., 1985). Incluso en dos estudios poblacionales realizados en sur de India y México (país con un consumo de chile de aproximadamente 40 g/día), se pudo constatar una mayor incidencia de cáncer gástrico respecto a otras poblaciones no consumidoras (López Carillo L. et al., 1994; Mathew A. et al., 2000). Este último dato se contraponen con la comprobada actividad antimutagénica y anticarcinogénica evidenciada por los carotenoides del chile en ensayos *in vitro* frente a nitroarenos (González de Mejía E. et al., 1998).

Por otro lado la administración de cayena a pacientes con úlcera duodenal no reveló diferencias sintomatológicas ni lesionales respecto al grupo control que no consumió la especie (Kumar N. et al., 1984). Un estudio realizado bajo videoendoscopia determinó que la administración de chile como especia en altas cantidades a personas normales no producían daño gástrico (Graham D. et al., 1988). De igual modo otro estudio en 103 pacientes con úlcera péptica y 83 personas no arrojó mayor incidencia de lesiones gástricas (Kang J. et al., 1995). Asimismo, investigadores de la Uni-

versidad de Kyoto (Japón) demostraron en animales que la *capsaicina* protege al estómago de los daños producidos por el alcohol, a la vez que disminuye las contracciones musculares e incrementa la secreción mucosa en dicho órgano (Takeuchi K. et al., 1990).

En otro estudio se pudo constatar el papel gastroprotector de la cayena contra el daño provocado por aspirina en casos de gastritis humanas. La administración oral de 20 g de cayena junto a 200 ml de agua reducían significativamente el riesgo de producción de lesiones en la mucosa gástrica en comparación al grupo placebo. Las pruebas fueron realizadas con control endoscópico (Yeoh K. et al., 1995; Van Wick C. et al., 1995). Al respecto, se ha podido determinar en un estudio *in vitro* que la *capsaicina* inhibe el crecimiento en cultivos del *Helicobacter pylori*, agente asociado a las úlceras gastroduodenales (Jones N. et al., 1997). Sin embargo, un posterior estudio *in vivo* no pudo corroborar dicha inhibición (Graham D. et al., 2000).

Finalmente, un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, sobre 30 pacientes con síntomas de dispepsia funcional (sin reflujo gastroesofágico ni colon irritable), demostró que el suministro durante 5 semanas de polvo de cayena (2,5 g/día) antes de las comidas principales, mejoraba significativamente los síntomas dispépticos, en especial náuseas y epigastralgias (60% versus 30% del grupo placebo), debido a la capacidad de la *capsaicina* de desensibilizar las fibras nociceptivas gástricas de tipo C (Bortolotti M. et al., 2002).

Área Metabólica

La administración prolongada del fruto o la oleoresina de cayena a animales de laboratorio produce una disminución en los niveles plasmáticos de urea, glucosa, fosfolípidos, triglicéridos, colesterol total, ácidos grasos libres, GOT y fosfatasa alcalina (Sambaiah K. & Satyanarayana M., 1980; Gupta R. et al., 2002). A su vez, la administración de *capsaicina* a ratas en concentraciones del 0,014% en una dieta con alto tenor de grasas, logra disminuir los niveles de triglicéridos plasmáticos pero sin provocar cambios significativos en el colesterol o pre- β -lipoproteínas (Kawada T. et al., 1986; Srinivasan J. et al., 1987). Un reciente estudio demostró que la *capsaicina* administrada a perros logra disminuir los niveles de glucemia (4.91 +/- 0,52 mmol/dl) e incrementa la tasa de insulina (5.78 +/- 0,76 microIU/ml) respecto al grupo control, a las 2.5 horas de su administración (Tolan I. et al., 2001).

Otros

En la actualidad se elaboran caramelos con *capsaicina*, los cuales logran disminuir las inflamaciones bucales causadas por quimioterapia. Asimismo, el poder rubefaciente local que produce la *capsaicina* es aprovechado para la elaboración de lociones capilares en base a tintura de cápsico. Infusiones de *capsaicina* administradas por vía intravenosa en ratas anestesiadas con pentobarbital, en dosis de 200 mg/kg, demostraron promover una elevación (dosis-dependiente) de adrenalina y noradrenalina en la médula adrenal de los animales (Watanabe T. et al., 1987).

En el corazón aislado de ratas, la *capsaicina* produce una respuesta bifásica, es decir, inicialmente incrementa de manera transitoria la fuerza contráctil y la presión sistólica del ventrículo izquierdo, para luego comenzar a disminuirla en forma duradera (Kaygisiz Z. et al., 1990). A nivel dermatológico, un estudio clínico a doble ciego versus placebo reveló que la administración de cremas con *capsaicina* (0,025%) resultó superior al placebo en el abordaje de 197 pacientes con psoriasis de moderada intensidad a lo largo de 6 semanas de tratamiento (Ellis C. et al., 1993).

Es importante señalar la actividad antioxidante de la *cap-*

saicina, *capsinoides* y los *carotenoides* (Asai A. et al., 1999; Rosa A. et al., 2002) y su proyección como agentes quimiopreventivos, en concordancia con la baja incidencia de cáncer intestinal observada en las comunidades indígenas que consumen a diario esta especie (Gardinali C. et al., 1996; Sein G. et al., 1997). Se ha señalado además actividad antiagregante plaquetaria (por inhibición de la síntesis de tromboxano y aumento de la fibrinólisis) y antibacteriana de la *capsaicina*, la cual está relacionada con un poder fluidificante de membranas comparable al geraniol y al etilfenol (Visudhiphan S. et al., 1982; Wang J. et al., 1984; Tsuchiya H., 2001).

En ese sentido extractos acuosos de *Capsicum annum* y otras variedades de *Capsicum* demostraron efectos inhibitorios sobre *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium tetani* y *Streptococcus pyogenes*. Entre los principales componentes inhibitorios figuran *capsaicina* y *dibidrocapsaicina* (Cichewicz R. & Thorpe P., 1996). Las saponinas derivadas del furostanol (*capsicosidos* E, F y G) obtenidas de las semillas de *C. annum* var. *acuminata* demostraron actividad antifúngica *in vitro* (Iorizzi M. et al., 2002).

A nivel neurológico, la incorporación en la dieta de ratas seniles de Chile (polvo liofilizado) en una proporción del 20% de la ingesta total, mejora las condiciones de aprendizaje y desarrollo de tareas, respecto al grupo control (Suganuma H. et al., 1999). En cuanto a oncología experimental, la *capsantina* y otros carotenoides aislados de los frutos de cayena demostraron *in vitro* actividad antitumoral al bloquear la activación del primer antígeno del virus de Epstein Barr por el promotor tumoral acetato de 12-O-tetradecanoilforbol. De igual modo dichos carotenoides inhibieron *in vivo* dos estadios de carcinogénesis de piel en ratones promovido por el iniciador tumoral 12-dimetilbenzantraceno (Park K. et al., 1998; Maoka T. et al., 2001).

FARMACOCINÉTICA

Estudios en ratas han determinado que la *capsaicina* es rápidamente transportada hacia el tracto gastro-intestinal y allí absorbida y trasladada a través del sistema portal. Durante la fase de absorción es parcialmente hidrolizada (originando *dibidrocapsaicina*) y la mayor parte eliminada por la orina dentro de las 48 horas, en forma de conjugados glucurónicos (Kawada T. & Iwai K., 1985).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Durante la primer semana de aplicación tópica de *capsaicina* en humanos puede observarse una sensación de quemazón y eritema en el lugar de aplicación, que desaparece al continuar el tratamiento (Bernstein J., 1988). La manipulación de cremas conteniendo *capsaicina* puede provocar cuadros de dermatitis de contacto, dando un síndrome denominado "Hunan Hand". Esta dermatitis es más frecuente en pacientes alérgicos al látex (Foti C. et al., 1997; Williams S. et al., 1995; Gallo R. et al., 1997). Asimismo la inhalación del producto puede desencadenar broncoespasmos y alveolobronquitis (Mitchell J. & Rook A., 1979; Sastre J. et al., 1996). Al respecto, se han detectado varios casos de alergias respiratorias ocupacionales debido a alérgenos localizados en el polen de esta especie (Groenewoud G. et al., 2002).

Luego de manipular los frutos no deben tocarse los ojos ya que puede provocar irritación intensa en los mismos. Se han observado lesiones abrasivas en córnea luego de aplicar aerosoles de cayena en los ojos como método de defensa personal (Brown L. et al., 2000). Las semillas de los frutos conviene no ingerirlas atento a que pueden resultar tóxicas para el aparato digestivo. La cayena, en altas dosis, aumenta la secreción parietal de pepsina, acompañada de una pérdida de potasio y una exfoliación de células parietales de la mucosa gástrica, pudiendo producir con el consu-

mo habitual, una fibrosis de la submucosa gastrointestinal (Lockok R., 1985)..

La DL50 para la *capsaicina* por vía oral en ratas es de 190 mg/k; por vía intravenosa de 0,56 mg/k; por vía intraperitoneal de 7,56 mg/k y por vía subcutánea de 9 mg/k. La toxicidad producida por altas dosis de *capsaicinoides* es causal de fallos respiratorios, bradicardia e hipotensión arterial en animales de laboratorio (Kawada T. & Iwai K., 1985). La administración crónica de 0,5 mg/k de extractos de *capsaicina* diarios en hamsters ha sido altamente tóxica, no sobreviviendo a los 17 meses ninguno de los animales testeados. En todos los casos se pudo observar lesiones en las córneas, debido a la depleción de la sustancia P en las neuronas aferentes primarias (Agrawal R. et al., 1985). Otro estudio en cambio no reveló alteraciones histopatológicas o clínicas en ratones macho cuando les fue administrada a lo largo de cuatro semanas una dieta con niveles variables de chile en concentraciones de entre 0,5-10% del peso (Jang J. et al., 1992).

CONTRAINDICACIONES

Las hojas y corteza de cayena han sido reportadas como agentes útero-estimulantes en animales de experimentación, debiéndose evitar la administración de productos o extractos de estas partes de la planta durante el embarazo. En cambio no existirían problemas con el consumo del fruto (Farnsworth N., 1975). Se desconoce si los *capsaicinoides* pasan a leche materna, por lo que se recomienda cautela a la hora de su consumo durante este período. No se recomienda la administración oral de *capsaicina* a personas con asma bronquial o vejiga irritable (Brinker F., 1998). No aplicar sobre heridas abiertas en piel o en personas alérgicas al látex (Gallo R. et al., 1997; Blumenthal M. et al., 2000). Según datos epidemiológicos, existe una mayor relación de patologías vesiculares (incluyendo los raros casos de cáncer de vesícula) en consumidores habituales de cayena, lo cual implicaría evitar este tipo de productos en pacientes con antecedentes de patología vesicular (Serra I. et al., 2002; Pandey M. et al., 2002).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a interferencia de la *capsaicina* con el sistema microsomal hepático de la citocromo P450 pueden verse alterados el metabolismo de varias drogas. Al respecto, el suministro en dosis única de cayena a ratas por vía intraperitoneal ha demostrado incrementar el tiempo de sueño provocado por hexobarbital. En cambio con el uso crónico, el período de sueño por hexobarbital se acorta (Kong Y. et al., 1979). El cápsico puede interferir con inhibidores de la MAO y con drogas antihipertensivas (por incremento de la secreción catecolaminérgica). También puede incrementar el metabolismo de determinadas drogas a nivel hepático, ya que se ha observado una elevación en la actividad de las enzimas glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y lipoproteinlipasa, lo cual altera, por ejemplo, la correcta metabolización de la vitamina A (Mabey R., 1988).

Asimismo, se ha observado en conejos que la absorción de teofilina es incrementada cuando se administra de forma concomitante o anterior a *capsaicina* (Bouraoui A. et al., 1988). Se ha documentado un caso de exacerbación del efecto tusígeno de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) durante el empleo de cremas con *capsaicina* (Stockley I., 1996). La actividad antiagregante de la *capsaicina* habrá de ser considerada frente a pacientes anticoagulados. Estudios en humanos han demostrado que la administración previa de polvo de cayena (chile) media a una hora antes de la administración de aspirina, reduce significativamente el daño en mucosa gástrica producido por esta última sustancia (Yeoh K. et al., 1995). Al respecto,

un estudio en ratas determinó que la ingesta diaria de chile (100 mg/g de *capsaicina*) durante 4 semanas reduce la biodisponibilidad del ácido salicílico administrado posteriormente (Cruz L. et al., 1999).

STATUS LEGAL

La cayena se encuentra registrada por la FDA norteamericana en calidad de suplemento dietario, encontrándose en el circuito comercial cremas con *capsaicina* (0,075%) como producto OTC. De igual modo acontece en Canadá (Robbers J. et al., 2000). En Argentina existen preparados de aplicación tópica con *capsaicina* siendo su registro como especialidad medicinal. Los frutos de cayena están incorporados en varias Farmacopeas: Alemania (DAB, 1997), Austria, Bélgica (incluye la oleoresina), Egipto, Estados Unidos (USP y N.F), Gran Bretaña (BHP, 1996), Hungría, Italia, Japón y Suiza. El Council of Europe la ha catalogado en la categoría N2, correspondiente a alimentos y saborizantes naturales (Council of Europe. 1981). La Comisión "E" de Alemania ha aprobado su uso humano recomendándose en forma externa en casos de dolor y espasmos musculares (Blumenthal M. et al., 2000).

USOS MEDICINALES

La *capsaicina* en forma de cremas o ungüentos para fricción externa se emplea en el tratamiento de herpes zoster, neuropatías diabéticas, dolores postquirúrgicos y neuralgias del trigémino, en una concentración del 0,025-0,075%.

También en casos de alopecia y como coadyuvante de cremas analgésicas. De acuerdo con la Comisión "E" de Alemania, la *capsaicina* debería aplicarse hasta 4 veces diarias y no más allá de 2 días seguidos. Para un nuevo esquema de aplicación, recomiendan esperar unos 14 días. Sin embargo, varios estudios indican que la aplicación continúa a lo largo de 10-14 días demuestra mejores resultados, especialmente en herpes (Huff B. 1989; McCaleb R. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Con los frutos se preparan tinturas, emplastos y linimentos para ser aplicados por vía externa en casos de reumatismo, artritis y dolores en general. Las infusiones (hojas, frutos) se emplean en dispepsias, gastritis, como gargarismos (5-10 gotas de la tintura en medio vaso de agua templada) en anginas y faringitis. En la región Amazónica (etnias Cofán, Quechua, Siona-Secoya y Shuar de Ecuador, Bora del Perú o Panares de Venezuela) se emplea además en trastornos respiratorios, mordeduras de serpientes, dolor de muelas y dolores de parto.

En México presenta gran cantidad de empleos a nivel popular. En casos de tos persistente emplean la raíz de *Arundinella hispida*, agua de cal y chile. En otitis elaboran unas gotas tibias de resina de *Bomarea birtela* con chile. Para el dolor de muelas colocan un chile caliente el cual debe ser mordido y tenerse apretado sobre el diente afectado. A su vez, emplean el chile como inductor del parto, de modo similar al empleado en Malasia. En China es empleado como estimulante digestivo y sudorífico. En Medicina Ayurvédica elaboran una pasta en base a cayena, mostaza y liquidámbar usado como contrairritante. En Japón la tintura de cayena se emplea tópicamente en casos de sarna.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión- Decocción: Al 1%. Infundir 10 minutos o decoccionar 1 minuto. Se administran 50-200 ml diarios.

Polvo: En base a 15 mg por cápsula, se dosifica a razón de 45 mg diarios, en casos de trastornos digestivos.

Oleoresina: Por vía oral se dosifica a razón de 1,2-1,8 mg diarios y en uso externo, al 2,5% como máximo.

Tintura: Relación (1:3, en alcohol de 60°) se emplea en base a 0,06-0,2 ml diarios.

Loción capilar: Hasta el 5% del extracto fluido ó 0,25% de *capsaicina*.

Crema: Preparados semilíquidos conteniendo 0,02-0,05% de *capsaicina* en una emulsión base. La Comisión "E" de Alemania recomienda no superar los 2 días de tratamiento, con un intervalo de 14 días antes de volver a aplicar.

USOS CULINARIOS

Los cultivos de las dos especies más importantes de *Capsicum* (*C. annuum* y *C. frutescens*) se realizan tanto para la producción de pimientos como para la obtención de productos derivados, en especial el pimentón y oleorresinas. Las oleorresinas, a su vez, pueden emplearse como saborizantes o colorantes. La obtención de variedades hortenses pobres en *capsaicina* permite utilizar los pimientos verdes o rojos como alimento; en cambio, las ricas en *capsaicina* se emplean para la obtención de productos fuertemente saborizados (Cabieses F., 2000).

OTROS USOS

En Guatemala tiene uso también como repelente de insectos en granos almacenados y como conservante de carne de cerdo. En otras regiones emplean el chile como alimento de aves ponedoras con el fin de aumentar el color amarillo de las yemas de huevo. En la actualidad está muy popularizado el empleo de aerosoles con oleorresina de cayena para defensa personal (Dewitt D. & Bosland P., 1993).

CURIOSIDADES

El gran bioquímico húngaro Albert Szent-Györgyi, conoció por casualidad la *paprika* en sus almuerzos, mientras trabajaba en la Universidad de Szeged. En realidad detestaba este condimento, pero su esposa insistía en que lo comiera porque consideraba que era bueno para su salud. Su sabor ardiente le hacía desistir de ingerirlo, hasta que un día decide

conocer qué sustancia tenía en su interior. De esta manera descubre que la *paprika* contenía Vitamina C lo cual le hizo ganar el Premio Nobel de Química al año siguiente.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Capsicum frutescens* L. (*Capsicum minimum* Roxb.):** Originaria de la ciudad de Cayenna (Guayana Francesa), esta especie perenne conocida como *pimiento de tabasco*, *picho de mono*, *chiltepin*, *piquin*, *alacrán* (Guatemala) y *pimenta-malagueta* (Portugués), actualmente se encuentra muy difundida en países tropicales y subtropicales. Crece en forma silvestre en varias zonas sudamericanas y en la región meridional de la India. La pungencia del fruto oscila entre 30.000 y 50.000 unidades Scoville (Dewitt D. & Bosland P., 1993).

Entre sus principios activos figuran *capsaicina* (0,5-1%), la cual se encuentra en mayores concentraciones que en la especie anterior; *capsaicina*, *vitamina C* (en menores proporciones), trazas de alcaloides, ácido palmítico, etc. Las aplicaciones farmacológicas de la *capsaicina* son iguales a las observadas con *Capsicum annuum*. El fruto seco en polvo es empleado como espasmolítico, rubefaciente, antineurálgico y antiséptico. Por vía interna combate la flatulencia y se comporta como eupéptico. En Jamaica lo emplean para combatir la diabetes. Las altas dosis pueden ser irritativas para el tracto gastrointestinal, causar hipotermia y por vía externa puede irritar la piel y mucosas (Alonso J., 1998).

Una saponina esteroideal obtenida del fruto presentó actividad fungicida *in vitro*, frente a la germinación de conidias de *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. parasiticus* y *A. niger* y en cultivos de *Pneumocystis carinii* y *Candida albicans* (De Lucca A. et al., 2002). La adición de frutos de *Capsicum frutescens* (5%) junto a las partes aéreas de *Citrullus colocynthis* (5%) en la ración diaria de ratas, produjo a lo largo de seis meses, anemia, leucopenia e incremento en el número de muertes y de lesiones histopatológicas producidas por *C. colocynthis* (solo), tales como nefropatía y diarrea (Al Qarawi A. & Adam S., 2003).

BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal R. et al.: Chill extract treatment and induction of eye lesions in hamsters. *Toxicol. Lett.* 28: 1-7 (1985).
- AL-Qarawi A., Adam S.: Effect of combination of *Capsicum frutescens* and *Citrullus colocynthis* on growth, haematological and pathophysiological parameters of rats. *Phytother Res* 17 (1):92-5 (2003).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Aronin N.; Leeman S. and Clements Jr. R.: Diminished flare response in neuropathic diabetic patients. *Diabetes*. 36: 1139. (1987).
- Asai A.; Nakagawa K. and Miyazawa T.: Antioxidative effects of turmeric, rosemary and capsicum extracts on membrane phospholipid peroxidation and liver lipid metabolism in mice. *Bioci. Biotechnol. Biochem.* 63 (12): 2118-22 (1999).
- Basha K. and Whitehouse F.: Capsaicin: a therapeutic option for painful diabetic neuropathy. *Henry Ford Hosp. Med. J.* 39 (2): 138-40 (1991).
- Bernstein J.; Bickers D.; Dahl M. and Roshal J.: Treatment of chronic postherpetic neuralgia with topical capsaicin. *J. Amer Acad Dermatol.* 17: 93-96 (1987).
- Bernstein J.: Capsaicin in dermatologic disease. *Semin. Dermatol.* 17: 304-309 (1988).
- Bortolotti M., Coccia G., Grossi G., Miglioli M.: The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther* 16 (6):1075-82 (2002).
- Bouraoui A.; Toumi A.; Mustapha H. and Brazier J.: Effects of Capsicum fruit on theophylline absorption and bioavailability in rabbits. *Drug Nutrient Interaction*. 5: 345-50 (1988).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Medical Eclectic Publications. USA. (1998).
- Brown L.; Takeuchi D. and Challoner K.: Corneal abrasions associated with pepper spray exposure. *Am. J. Emerg. Med.* 18 (3): 271-2 (2000).
- Bucci F.; Gabriels C. and Krohel G.: Successful treatment of postherpetic neuralgia with capsaicin. *Amer. J. Ophthalmol.* 106 (6): 758-759. (1988).
- Buck S. and Burks T.: The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. *Pharm. Review*. 38: 179-226 (1988).
- Cabieses F.: *Antropología del ají*. INMETRA. Ministerio de Salud de Perú. (2000).
- Calixto J.; Beirith A.; Ferreira J.; Santos A.; Filho V. and Yunes R.: Naturally occurring antinociceptive substances from plants. *Phytother. Res.* 14 (6): 401-18 (2000).
- Cañavate J.: Fitoterapia de la Inflamación. *Natura Medicatrix*. 37: 80-86 (1995).
- Cichevich R. and Thorpe P.: The antimicrobial properties of chile peppers (*Capsicum* species) and their uses in Mayan medicine. *J. Ethnopharmacol.* 52 (2): 61-70 (1996).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Ed. Strassbourg. (1981).
- Cruz L.; Castañeda Hernández G. and Navarrete A.: Ingestion of chilli pepper (*Capsicum annuum*) reduces salicylate bioavailability after oral aspirin administration in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 77 (6): 441-6 (1999).
- Deal C.; Schnitzer T.; Lipstein T.; Seibold J.; Stevens R.; Levy M.; Albert D. and Renold F.: Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double blind trial. Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio. *Clinical Ther.* 13 (3): 383-95. (1991).
- De Lucca A., Bland J., Vigo C., Cushion M., Selitrennikoff C., Peter J., Walsh T.: CAY-I, a fungicidal saponin from *Capsicum* sp. fruit. *Med Mycol* 40 (2):131-7 (2002).
- Dewitt D. and Bosland P.: The pepper garden, from the sweetest bell to the hottest habanero. Ten Speed Press. Berkeley-California. (1993).
- Don P.: Topical capsaicin for treatment of neuralgia associated with herpes zoster infection. *J. Amer. Acad. Dermatol. Correspondence*. Pp. 1135-6. (1990).
- Ellison N.; Loprinzi C.; Kugler J. et al.: Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 15 (8): 2974-80 (1997).
- Ellis C.; Berberian B.; Sulica V. et al.: A double blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 29: 438-42 (1993).
- Etoh H.; Utsunomiya Y.; Komori A.; Murakami Y.; Oshima S. and Inakuma T.: Carotenoids in human blood plasma after ingesting paprika juice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64 (5): 1096-8 (2000).
- Gamse R.; Molnar A. and Lemberck F.: *Life Science*. 25: 629 (1979).
- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents. I. *J. Pharmac. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Foti C.; Carino M.; Cassano N.; Panebianco R.; Vena G. and Ambrosi L.: Occupational contact urticaria from paprika. *Contact Dermatitis*. 37 (3): 135 (1997).
- Fusco B. and Alessandri M.: Analgesic effect of capsaicin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Anesthes. Analges.* 74: 375-7 (1992).
- Gallo R.; Cozzani E. and Guarrera M.: Sensitization to pepper (*Capsicum annuum*) in a latex-allergic patients. *Contact Dermatitis*. 37 (1): 36-7 (1997).
- Gardinali C.; Scín G.; Cafferata L. y Mandrile E.: VIª World Conference on Clinical and Therapeutics. March. (1996).
- Gonzalez G.; Ferreira F.; Moyna P.; Pastor A.; Cajahuanca M. et al.: Estudio comparativo y desarrollo de métodos de cuantificación de capsaicinas en Capsicum y productos derivados. WOCMAP IIª. Abstract P-468. Mendoza, Argentina. (1997).
- González de Mejía E.; Quintanar Hernández A. and Lorca Pina G.: Antimutagenic activity of carotenoids in green peppers against some nitroarenes. *Mutat. Res.* 416 (1-2): 11-9 (1998).
- Graham D.; Smith J.; Opekun A.: Spicy food and the stomach: evaluation by videoendoscopy. *J. Amer. Med. Association.*

260 (23): 3473-5 (1988).

- Graham D; Anderson S. and Lang T: Garlic or jalapeno peppers for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 95 (3): 820-1 (2000).

- Groenewoud G, de Jong N, van Oorschot-van Nes A, Vermeulen A, van Torenenbergen A, Mulder P, Burdorf A, de Groot H, van Wijk R: Prevalence of occupational allergy to bell pepper pollen in greenhouses in the Netherlands. *Clin Exp Allergy* 32 (3): 434-40 (2002).

- Gupta R, Dixit V, Dobhal M: Hypocholesterolaemic effect of the oleoresin of *Capsicum annuum* L. in gerbils (*Meriones hurrianae* Jerdon). *Phytother Res* 16 (3):273-5 (2002).

- Iorizzi M, Lanzotti V, Ranalli G, De Marino S, Zollo F: Antimicrobial furostanol saponins from the seeds of *Capsicum annuum* L. var. *acuminatum*. *J. Agric Food Chem* 50 (15):4310-6 (2002).

- Jones N; Shabib S; Sherman P: Capsaicin as an inhibitor of the growth of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *FEMS. Microbiol. Lett.* 146: 223-7 (1997).

- Hawk R. and Millikan L.: Treatment of oral post-herpetic neuralgia with topical capsaicin. *Internal J. Dermatol.* 27: 336 (1988).

- Holzer P: Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience Lett.* 56: 69-75. (1988).

- Huff B.(Ed.): Physicians' Desk Reference. 43rd. Ed. Oradell, N.J. Medical Economics Company (1989).

- James L.: *Paprika y Palinka*. Budapest: Thomas Cook Viajeros. Ed. Granica S. A. (1996).

- Jang J; Devor D; Logsdon D. and Ward J: A 4-week feeding study of ground red chilli (*Capsicum annuum*) in male B6C3F1 mice. *Food Chem. Toxicol.* 30 (19): 783-7 (1992).

- Kang J; Yeoh K; Chia H. *et al.*: ¿Chili protective factor against peptic ulcer?. *Digest. Dis. Sci.* 40 (3): 576-9 (1995).

- Kawada T. *et al.*: In vivo and in vitro metabolism of dihydro-capsaicin, a pungent principle of hot pepper in rats. *Agricol. Biol. Chem.* 49: 441-8 (1985).

- Kawada T. *et al.*: Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *J. Nutrition.* 116: 1272-8 (1986).

- Kaygisiz Z.; Cingi E. and Cingi M.: Effect of capsaicin on contractility, left ventricular systolic pressure and rate of isolated perfused rat heart. *Fitoterapia.* 61 (3): 266-269. (1991).

- Kong Y; Kin C; Kim N. and Chough Y: Effect of capsicum components on liver microsomal cytochrome P450 in rat. *Saeng. Hakhoe Chi.* 10 (1): 17-22 (1979).

- Kumar N; Vij J; Sarin S. *et al.*: ¿Do chilies influence healing of duodenal ulcer?. *British Medical J.* 288: 1803-4 (1984).

- Lembeck F. and Gamse R.: Substance P in the nervous system. *Ciba Foundation Symposium* 91°. London, Pp. 35-54 (1970).

- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Edition. John Wiley & Sons. N. York. (1996).

- Locoock R.: Capsicum. *Canad. Pharm. J.* 118: 517-9 (1985).

- Lynn B.: Capsaicin: actions on nociceptive C-fibres and therapeutic potential. *Pain.* 41: 61-69 (1990).

- Mabey R.: *The complete new herbal*. London. Elm Tree Books. (1988).

- Mathew A.; Gangadharan P; Varghese C. and nair M.: Diet and stomach cancer: a case-control study in South India. *Eur. J. Cancer Prev.* 9 (2): 89-97 (2000).

- Maoka T; Mochida K; Kozuka M; Ito Y. *et al.*: Cancer chemopreventive activity of carotenoids in the fruits of red paprika *Capsicum annuum* L. *Cancer Lett.* 172 (2): 103-9 (2001).

- Matucci-Cerinic M.; Marabini S; Jantsch S; Cagnoni M. and Partsch G.: Effects of capsaicin on the metabolism of rheumatoid arthritis synovocytes in vitro. *Ann. Rheumatol. Dis.* 49 (8): 653 (1990).

- Mc Caleb R.; Leigh E. and Morien K.: *The Encyclopedia of Popular Herbs*. Prima Health Ed. (2000).

- Marsch S.; Stanfeld C.; Brown D; Davey R. and Mc. Carthy D.: The mechanism of action of capsaicin on sensory C-type neurons and their axons in vitro. *Neuroscience.* 23: 275-289 (1987).

- Mitchell J. and Rook A.: *Botanical dermatology. Plant and plants products injurious to the skin*. Vancouver, Greengrass. (1979).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Pandey M., Shukla V.: Diet and gallbladder cancer: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 11(4):365-8 (2002).

- Park K.; Chun K.; Yook J. and Surh Y.: Lack of tumor promoting activity of capsaicin, a principal pungent ingredient of red pepper, in mouse skin carcinogenesis. *Anticancer Res.* 18 (6A): 4201-5 (1998).

- Partsch G.; Matucci-Cerinic M.; Marabini S; Jantsch S; Pignone A. and Cagnoni M.: Collagenase synthesis of rheumatoid arthritis synovocytes: dose-dependent stimulation by substance P and capsaicin. *Scand. J. Rheumatol.* 20 (2): 98-103 (1991).

- Pimparkar B. *et al.*: Effects of commonly used spices on human gastric secretion. *J. Assoc. Phys. India.* 20: 901-10 (1972).

- Robbers J; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Biotecnologia*. Edit. Premier. Brasil. (1997).

- Robbers J; Tyler V.: *Herbs of Choice*. The therapeutic use of phytomedicines. Haworth Herbal Press. (2000).

- Rosa A., Deiana M., Casu V., Paccagnini S., Appendino G., Ballero M., Dessi M.: Antioxidant activity of capsinoids. *J. Agric Food Chem* 50 (25):7396-401 (2002).

- Sambaiah K. and Satyanarayana M.: Hypocholesterolemic effect of red pepper and capsaicin. *Indian J. Exper. Biol.* 18 (8): 898-899 (1980).

- Sancho R., Lucena C., Macho A., Calzado M., Blanco-Molina M., Minassi A., Appendino G., Muñoz E.: Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent anti-inflammatory compound in vivo. *Eur J Immunol* 32 (6):1753-63 (2002).

- Sastre J; Olmo M.; Novalvos A.; Ibañez D. and Lahoz C.: Occupational asthma due to different spices. *Allergy.* 51 (2): 117-20 (1996).

- Seín G; Gardinali C. y Mandrile E.: Capsaicinoides y Carotenoides en Capsicum especies.: Cuantificación y Actividad Antioxidante. Xº Congreso Nac. de Recursos Naturales, Aromáticos y Medicinales. Abstract pp.58 (1997).

- Serra I, Yamamoto M, Calvo A, Cavada G, Baez S, Endoh K, Watanabe H, Tajima K.: Association of chili pepper consumption, low socioeconomic status and longstanding gallstones with gallbladder cancer in a Chilean population. *Int J Cancer* 102(4):407-11 (2002).

- Simone D; Baumann T. and La Motte R.: Dosedependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain.* 38: 99-107. (1989).

- Srinivasan J. *et al.*: *J. Biosci.* 12 (2): 143-52 (1987).

- Stanberry L.: Capsaicin interferes with the centrifugal spread of virus in primary and recurrent genital herpes simplex virus infections. *J. Infectious Dis.* 162: 29-34 (1990).

- Stockley I.: *Drug Interactions*. 4th Ed. Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. 1981.

- Suganuma H.; Hirano T. and Inakuma T.: Amelioratory effect of dietary ingestion with red bell pepper on learning impairment in senescence-accelerated mice (SAMP8). *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 45 (1): 143-9 (1999).

- Surh Y.: Anti-tumor promoting potential of selected spice ingredients with antioxidative and anti-inflammatory activities: a short review. *Food Chem Toxicol* 40 (8):1091-7 (2002).

- Tandan R.; Lewis G.; Krusinski P; Badger G. and Fries T.: Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care.* 15 (1): 8-14 (1992).

- Takeuchi K. *et al.*: Effects of capsaicin in stomach damage induced alcohol in rats. *Japan. J. Pharm.* 55: 147-155 (1990).

- Tolan I; Ragoobirsingh D. and Morrison E.: The effect of capsaicin on blood glucose, plasma insulin levels and insulin binding in dog models. *Phytother. Res.* 15 (5): 391-4 (2001).

- Tsuchiya H.: Biphasic membrane effects of capsaicin, an active component in Capsicum species. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 295-9 (2001).

- Van Wick C.; Olivier A.; de Miranda C.; Van der Bijl P.; Grobler Rabie A. and Chalton D.: Effect of chilli extract on proliferation of oral mucosal fibroblasts. *Indian J. Exper. Biol.* 33 (4): 244-8 (1995).

- Vasudevan K.; Vembar S.; Veeraraghavan K. and Haranath P.: Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J. Gastroenterol.* 19 (2): 53-6 (2000).

- Visudhiphan S; Poolsupattit S; Pibonukarintr O. *et al.*: The relationship between high fibrinolytic activity and daily capsaicin ingestion in Thais. *Am. J. Clin. Nutr.* 35: 1452-8 (1982).

- Wallengren J. and Moller H.: The effect of capsaicin on some experimental inflammations in the human skin. *Acta Dermatol.-Vener.* 66: 375-80. (1986).

- Wang J; Hsu M.; Teng M.: Antiplatelet effect of capsaicin. *Thrombosis Res.* 36: 497-507 (1984).

- Watson C.; Evans R. and Watt V.: Post-mastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain.* 38: 177-186. (1989).

- Watson C.; Tyler K.; Bickers D; Millikan L.; Smith S. and Coleman E.: A randomized vehicle controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical Therap.* 15 (3): 510-26 (1993).

- Watanabe T. *et al.*: Capsaicin, a pungent principle of hot red pepper, evokes catecholamine secretion from the adrenal medulla of anesthetized rats. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 142: 259-64 (1987).

- Williams S; Clark R. and Dunford J.: Contact dermatitis associated with capsaicin: Human Hand Syndrome. *Ann. Emergenc Med.* 25 (5): 713-5. (1995).

- Yeoh K.; Kang J; Guan R.; Wee A. and Teng C.: Chilli protects against aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in humans. *Dig. Dis. Sci.* 40 (3): 580-3 (1995).

CEBOLLA



NOMBRE CIENTÍFICO

Allium cepa L.

NOMBRES POPULARES

Español: cebolla, cebollín (Rep. Dominicana), escaluña.

Portugués: cebola

Inglés: onion

Otros: oignon (Francés), cipolla (Italiano), Zwiebel (Aleman), besla (Árabe).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta bienal o perenne (según las condiciones de cultivo), perteneciente a la familia de las Liliáceas, caracte-

rizada por presentar una altura de 100 - 120 cm; hojas cilíndricas basales, aromáticas, huecas o envainadoras, agrupadas de a 4 o 6, color verde oscuro; bulbo comestible de hasta 10 cm de diámetro, conformado por capas superpuestas internas, con una base común llamada cogollo. Las flores son blanquecinas o blanco-verdosas (ocasionalmente aparecen ejemplares sin flores), pequeñas, dispuestas en una especie de umbela grande con 2 ó 3 brácteas, haciendo su aparición hacia finales del verano. Los frutos se presentan en cápsulas conteniendo semillas aplanadas, de color negro.

HÁBITAT

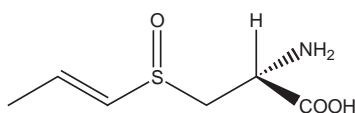
Al género *Allium* pertenecen unas 450 especies, casi todas originarias del hemisferio norte. De origen asiático (probablemente del suroeste de la India, Afganistán, Irán y zona del Turkeistán) la cebolla presenta en la actualidad una distribución cosmopolita. Raramente silvestre, es cultivada en suelos profundos y ricos en minerales. Los países que mayor cantidad de cultivos poseen son: China, India, Estados Unidos, Japón, ex-URSS y España. Dentro de los cultivares sobresalen tres variedades: *aggregatum*, *proliferum* y *cepa*, siendo este último el que se utiliza culinaria y medicinalmente.

PARTES UTILIZADAS

Bulbo y jugo frescos.

Historia

El nombre genérico *Allium* provendría del celta *all* = «picante». El empleo de la cebolla ya sea como alimento o medicamento, se remonta a épocas muy antiguas. Fue mencionada en escritos y obras pertenecientes a los sumerios, caldeos, egipcios, chinos y griegos. Se cita en la Biblia en Números 11, 4-6. En algunos papiros, según narra el historiador griego Herodoto, aparece la cebolla y el ajo como alimentos de primerísimo orden en la nutrición de los esclavos que construyeron las pirámides. En el año 70 d.C., Plinio describió en detalle su cultivo y las distintas variedades. Suele aparecer representada en frescos funerarios debido quizás a un sentido ritualista. Dioscórides mencionaba que la cebolla podía hacer crecer el cabello atacado por la tiña. Con la llegada de los conquistadores a América se privilegió su cultivo en estas latitudes, siendo comercializada desde el siglo XVI.



trans-S-(1-propenil)-cisteína sulfóxido

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Compuestos sulfurados (cepaenos): Destacan: *trans*-S-(1-propenil)-cisteína sulfóxido (isómero posicional de la aliína), S-metil-cisteína sulfóxido, S-propilcisteína sulfóxido y cicloaliína. Salvo esta última, el resto de los componentes se convierten en simples compuestos sulfurados por acción de la enzima aliinasa durante el corte o masticado del bulbo. Entre los compuestos formados tras el corte se encuentra el factor lacrimógeno S-óxido de propanetial.

La inestabilidad de estos compuestos sulfurados simples hace que sean descompuestos en disulfuros, trisulfuros, etc, responsables de su sabor, destacando entre ellos el metilpropil-disulfuro, metilpropil-trisulfuro y dipropil-trisulfuro (presentes en el aceite esencial). Cuando el bulbo es cocido, los sulfóxidos son degradados por la enzima aliinasa produciéndose la liberación de ácido pirúvico y alkiltiosulfínatos, los cuales rápidamente se transforman en disulfuros.

Aceite esencial (0,015%): Compuesto principalmente por compuestos sulfurados siendo el principal el dipropil-disulfuro (no contribuye demasiado en el sabor) y en menor medida metilpropil-disulfuro, metilpropil-trisulfuro, dimetil-trisulfuro, alilpropil-disulfuro (proveniente de la aliína y su antecesor, aliína), dimetil-disulfuro, 3,4-dimetiltiofeno, metil-cis-propenil-disulfuro, aliína, etc.

Flavonoides: quercetina y derivados.

Otros: fructosanos (10-40%), agua (87%), sacarosa (trazas), glucoquinina, pectina, inulina, acroleína, adenosina (autacoide), compuestos alicíclicos derivados de la ciclopentadiona, arbutina (benzenoide), oxalato de calcio, ácidos fenólicos (ácidos cafeico, sinápico, p-cumárico, protocatéquico), antocianinas, ácido tri-HO-octadecanoico, sales minerales, vitaminas, aminoácidos (leucina, metionina, fenilalanina, glutamil-isoleucina, glutamil-metilcisteína, glutamilvalina), saponinas (aliofurósido A, aliospirósido A), enzimas (diastatas, peroxidasas, oxidasas, fosfatasas, pectinesterasas), fitosteroles (stigmasterol, colesterol, beta-sitosterol), difenilamina, aldehído tiopropiónico, 2-carboxipropil-glutación (proteína), etc. Las hojas también contienen vitamina C (3 veces más que en el bulbo).

Composición Alimentaria por 100 gramos (bulbo): calorías 33 (cocida 17, frita 300), proteínas 1,3 g; grasas totales 0,3 g; hidratos de carbono metabolizables 6,2g; fibra 3,1g; agua 87 %; potasio 175 mg; sodio 9 mg; calcio 27 mg; fósforo 42 mg; magnesio 11 mg; hierro 0,5 mg; flúor 0,04 mg; azufre 68 mg; provitamina A 33 µg; vit. E 0,1 mg; complejo B 0,40 mg; vitamina C 24 mg; purinas 9 mg; nitratos 20 mg; yodo 2 µg; cinc 1400 µg; cobre 80 µg; manganeso 230 µg; cromo 16 µg y selenio 1 µg (Elmadfa I. et al., 1994).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los componentes órgano-sulfurados de la cebolla le brindan un amplio espectro de propiedades terapéuticas, aunque de menor potencia que las evidenciadas por el ajo. Destacan sus cualidades hipoglucemiantes, hipocolesterolemiantes, antiagregantes y antiespasmódicas en árbol respiratorio. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con las actividades terapéuticas propuestas.

Aparato Respiratorio

El flavonoide *quercetina* ha demostrado poseer propiedades estabilizantes de la membrana del mastocito evitando así su posterior degranulación. Dicha propiedad le confiere un espectro antialérgico y antiespasmódico, similar al del cromoglicato de sodio, en patología bronquial (Johri R. et al., 1985). El extracto en etér de la cebolla (100 mg/k), demostró un efecto antiasmático *in vivo* cuando fue administrado oralmente en cobayos con asma inducida por diferentes alérgenos y por el factor activador de plaquetas. En cambio el resultado fue negativo en presencia de asma inducida por histamina y acetilcolina. Entre los compuestos propuestos como antiespasmódicos bronquiales figuran *isotiocianatos* y *cepaenos*, los cuales *in vitro*, exhibieron un efecto inhibitorio sobre las enzimas 5-lipooxigenasa y la ciclooxigenasa (Wagner H. et al., 1990).

Por su parte, el extracto etanólico de *Allium cepa* ha demostrado poseer actividad broncodilatadora en humanos, ejerciendo su acción a través de la mediación del sistema nervioso autónomo. No hay que olvidar tampoco que la *acroleína* contenida en la cebolla ejerce una acción antiinflamatoria y coadyuvante de la función de barrido de las cilias bronquiales (Dorsch W. & Wagner H., 1991).

Respecto al autacoide *adenosina*, ejercería una acción regu-

latoria entre la disponibilidad y utilización del oxígeno en diferentes sectores del organismo, evitando focos anóxicos por medio de mecanismos adrenérgicos mediados por el AMP cíclico y segundos mensajeros del nucleósido G. Si bien existen algunas evidencias respecto a la actividad benéfica de los autacoides en el asma bronquial, el mecanismo de acción aún no está del todo dilucidado (Goodman & Gilman A., 1991).

Actividad Antimicrobiana

El aceite de cebolla ha resultado activo frente a gérmenes fitopatógenos del género *Alternaria sp.*, *Botrytis sp.*, *Claviceps sp.*, *Fusarium sp.* y *Pieris sp.* entre otros (Grainge M. & Ahmed S., 1988). Otros hongos que resultaron sensibles al aceite de cebolla son: *Candida albicans*, *Candida lipolytica*, *Cladosporium werneckii*, *Geotrichium candidum*, *Brettanomyces anomalus* y *Aspergillus niger* (OMS, 2000). Tanto el extracto acuoso como el etanólico no evidenciaron actividad inhibitoria en cultivos de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Planter 1989).

El extracto acuoso elaborado a partir del jugo demostró inhibir el crecimiento de *Serratia marcescens*, *Streptococcus sp.*, *Lactobacillus odontolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella typhi*. A su vez, el extracto éter-petrólico del bulbo demostró inhibir el crecimiento *in vitro* de *Clostridium paraputrificum* y *Staphylococcus aureus* (OMS, 2000). El extracto etanólico no evidenció actividad antiviral *in vitro* frente al *Herpes simplex-1*, agente responsable de la estomatitis vesicular, observándose además ausencia de inducción de interferón (Abou M. & Shier W., 1990).

Por su parte, el jugo fresco de cebolla ha demostrado poseer propiedades bacteriostáticas sobre estafilococos y estreptococos (Schauenberg P. & Paris F., 1980; Elnima E. et al., 1983; Cáceres A., 1996). Frente a gérmenes patógenos orofaríngeos, diferentes extractos de cebolla han demostrado efectos inhibitorios en cultivos de *Streptococcus mutans* y *Porphyromonas gingivalis* (Kim J., 1997). Recientemente se ha descubierto que el jugo de cebolla como el de ajo resultan tóxicos para *Biomphalaria alexandrina*, un huésped intermedio del *Schistosoma mansoni* (Mantawy M., 2001).

Actividad Hipoglucemiante

Por su contenido en *glucoquinina* la cebolla es recomendable para activar la función pancreática, siendo útil por ello en el tratamiento de la diabetes. Tanto el extracto éterico, clorofórmico y petrólico de *Allium cepa* a través de sus componentes *S-metilcisteína-sulfóxido*, *S-allil-cisteína-sulfóxido*, *disulfuro de alil-propilo* y *difenilamina*, han demostrado poseer actividad hipoglucemiante en modelos animales de diabetes inducida por aloxano, estreptozotocina o adrenalina, así como en animales normoglicémicos. Dicha actividad fue comparable en eficacia con tolbutamida y glibenclamida (Jain R. et al., 1971; Mathew P. & Augusti K., 1975; Atal C. et al., 1982; Sheela C. et al., 1994; Kumari K. et al., 1995; Groover J. et al., 2002).

En ensayos en humanos, extractos de *alicina* administrados por vía oral a pacientes diabéticos (tipo II) demostraron normalizar la curva de tolerancia a la glucosa en ayunas. No obstante, habrá que tener en cuenta los menores niveles de *alicina* en la cebolla respecto al ajo (Atal C. et al., 1982). Un estudio llevado a cabo en India determinó que el consumo normal de 50 g diarios de cebolla reduce los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos tipo I, disminuyendo las necesidades de 40 U. a 20 U. diarias (Mathew P. & Augusti K., 1975; Handa S. & Chawla A., 1989).

Oncología Experimental

El aceite esencial (en dosis de 1, 2 y 5 mg/diarios) ha demostrado poseer actividad inhibitoria carcinogénica en modelos tumorales dérmicos realizados *in vivo* sobre ratas, observándose principalmente una acción inhibitoria de la síntesis

de ADN (Perchellet J. et al., 1990). A su vez, los derivados azufrados de la cebolla han exhibido un efecto citoprotector en piel e hígado de ratas frente a la inducción de sustancias promotoras tumorales como la dietilnitrosamina, dimetilbenzantreno y acetato de tetradecanoilforbol (Dwivedi C. et al., 1992). Por su parte el aceite esencial ha demostrado *in vitro* actividad antimutagénica (Miller J. et al., 1984; Mahmoud I. et al., 1992), antiproliferativa e inductora de diferenciación de células leucémicas promielocíticas humanas HL-60 hacia líneas granulocíticas (Seki T. et al., 2000).

Extractos de cebolla demostraron *in vitro* efectos inhibitorios del crecimiento de células de la línea celular de cáncer hepático HepG-2 (Chu Y. et al., 2002). Un estudio estadístico llevado a cabo en Holanda que abarcó 120.852 hombres y mujeres entre 55 y 69 años consumidores cotidianos de cebolla, no halló una menor incidencia de cáncer de pulmón respecto al resto de la población (Dorant E. et al., 1994). En cambio sí se constató una menor incidencia de cáncer de estómago en consumidores habituales de cebolla tras el análisis realizado sobre más de 150.000 personas. En ese sentido los compuestos sulfurados demostraron modular la actividad de la glutatión-S-transferasa, actuando a la vez como principios antimicrobianos y barredores de nitratos en mucosa gástrica (You W., 1988; Dorant E. et al., 1996; Ernst E., 1997).

Actividad Antiagregante Plaquetaria

Estudios en conejos con arteriosclerosis experimental determinaron un efecto antiagregante y lipolítico del aceite de cebolla (Bordia A. et al., 1977). Al respecto, el consumo fresco de cebollas y en especial su componente metilalil-trisulfuro ha evidenciado *in vitro* e *in vivo* propiedades antiagregantes plaquetarias por medio de inhibición en la síntesis de tromboxano A2 y B2 (Makheja A. et al., 1979; Srivastava K., 1986; Goldman I. et al., 1996; Moon C. et al., 2000) y fibrinolíticas (Augusti K. et al., 1975; Ariga T. & Kase H., 1986; Thomson M. et al., 2000). La actividad inhibitoria sobre el tromboxano B2 también fue constatada en ratas diabéticas bajo inducción con estreptozotocina. Es de tener en cuenta que en presencia de diabetes los niveles de tromboxano B2 suelen estar elevados (Jung Y. et al., 2002). La cocción de una cebolla a 100°C durante 30 minutos como así también la incubación en medio ácido (pH 2) durante 4 horas, no le priva de sus propiedades anticoagulantes evidenciadas en estado fresco. Sólo el sometimiento a diálisis ha evidenciado mermar la capacidad anticoagulante (Kim G. et al., 2002). Estudios en perros con estenosis de arterias coronarias determinaron que el jugo de cebolla administrado por vía endovenosa o intragástrica reduce la agregación plaquetaria. El efecto antiagregante *in vitro* resultó mayor sobre muestras de sangre de perros que en muestras de sangre humana (Briggs W. et al., 2001). De igual modo la administración de un macerado de aceite de oliva y aceite de cebolla en cápsulas, administrado a sujetos sanos en un estudio doble ciego controlado con placebo, determinó a las 5 horas de la ingesta una menor adhesividad de las plaquetas, especialmente en aquellos pacientes con fluidez sanguínea reducida (Kalus U. et al., 2000). La Comisión E de Monografías de Alemania recomienda una dosis diaria de 50 g de cebollas frescas, como preventivo de trombosis y arteriosclerosis (Blumenthal M. et al., 2000).

Actividad Hipolipemiante

La administración del extracto acuoso de cebolla en conejos alimentados con una dieta rica en sucrosa produjo disminución de los niveles de triglicéridos en aorta respecto a un grupo placebo (Sebastian K. et al., 1979). El compuesto *metil-alil-trisulfuro* ha demostrado poseer propiedades hipolipemiante

colesterolemiantes en modelos animales (Ariga T. & Kase H., 1986). Esta actividad pudo ser también constatada en humanos alimentados con una dieta hipergrasa luego de medio día de ayuno (Sharma K., 1987).

Incluso se pudo comprobar que el consumo de cebollas frescas o cocidas presenta mayor actividad hipocolesterolemiantes que la administración de extractos. Al respecto, el consumo de 2 cebollas diarias a lo largo de un mes de tratamiento demostró incrementar significativamente los niveles de HDL-colesterol (Lata S. et al., 1991). El efecto hipolipemiente de una alimentación rica en cebollas (5%) en la dieta hipergrasa diaria de ratas resultó ser algo inferior a las demostradas por las especies *Allium sativum* y *Emblica officinalis* (Augusti K. et al., 2001).

Actividad Antioxidante

Se considera que la actividad antioxidante de la cebolla juega un papel importante en la detoxificación hepática de sustancias cancerígenas (Chu Y. et al., 2002). El aceite de cebolla ha demostrado en un modelo de peroxidación lipídica inducida por nicotina efectos antioxidantes similares a la vitamina E (Helen A. et al., 2000). El flavonoide *quercetina* sería responsable de dicha actividad (Johri R. et al., 1985; Griffiths G. et al., 2002). Sin embargo, experiencias clínicas realizadas en sujetos sanos con flavonoides de cebolla y té verde (ricos en *quercetina*) no demostraron efectos inhibitorios sobre la peroxidación lipídica y oxidación de LDL-colesterol, medidos a través de marcadores plasmáticos de lipoperoxidación (F2-isoprostanos) y anticuerpos hacia el malonil-aldehído, un modificador oxidativo del LDL-colesterol (O'Reilly J. et al., 2001).

Otros

Estudios efectuados en animales de laboratorio con extractos crudos y purificados del bulbo de cebolla evidenciaron un mayor flujo coronario, aumento de la peristalsis intestinal y estimulación del flujo biliar (Morton J., 1981). Respecto a la presión arterial, estudios clínicos preliminares confirmaron su utilidad en pacientes con grados leves a moderados de hipertensión arterial (Louria D. et al., 1985). Al respecto, un estudio clínico a doble ciego controlado con placebo realizado sobre sujetos sanos, determinó que la administración de un macerado de aceite de oliva y aceite de cebolla en cápsulas produce a las 5 horas de su suministro, un descenso moderado de la presión arterial (por vasodilatación) acompañado de una reducción del hematocrito y una menor viscosidad sanguínea (Kalus U. et al., 2000). Los *isotiocianatos* demostraron *in vitro* un efecto inhibitorio sobre las enzimas 5-lipoxygenasa y ciclooxigenasa involucradas en los procesos inflamatorios (Wagner H. et al., 1990). Sin embargo el extracto metanólico de cebolla no demostró inhibir el edema inflamatorio en oreja de ratón producido por tetradecanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1993). Por su parte, el extracto acuoso del bulbo administrado por vía oral a ratas macho en dosis de 100 mg/k durante 3 meses, produjo un aumento significativo en el número de espermatozoides respecto a grupos control, demostrando un virtual efecto androgénico. No se observaron anomalías en la conformación de los espermatozoides ni señales de genotoxicidad (Al Bekairi A. et al., 1991).

El *ácido tri-hidroxi-octadecanoico* ha evidenciado poseer propiedades similares a la prostaglandina E al demostrar experimentalmente los siguientes efectos: vasodilatador arteriolar y venoso, dilatador esfinteriano, antiácido, estimulante paratiroideo (estimula la osteólisis y la movilización del calcio), inhibidor de la lipólisis, movilizador de los hidratos de carbono e inhibidor de la movilización de los linfocitos en las reacciones de hipersensibilidad retardada (Hostettmann K. et al.,

1987; Ali M. et al., 1990; Goodman & Gilman A., 1991).

La abundante cantidad de agua y fructosanos en combinación con los flavonoides (*quercetina*) le proporcionan a la cebolla un efecto diurético suave. Su alto contenido en vitamina C (alrededor de 24 mg cada 100 g) la hace útil como preventivo de enfermedades estacionales y, a la misma vez, como fuente antioxidante junto al selenio. El tenor en minerales resulta muy útil en el sistema músculo-esquelético (calcio), trabajo intelectual (fósforo) y como regenerador de piel y sistema nervioso (azufre) (Ip C & Lisk D., 1994).

Un estudio realizado en India señaló que los proteoglicanos ubicados en la membrana de la raíz de la cebolla ejercen un efecto sacietógeno en modelos experimentales. Es sabido que estas glucoproteínas naturales también se encuentran formando parte de membranas pertenecientes a los tejidos hepáticos, cerebrales e intestinales de algunos mamíferos. En su composición intervienen entre un 70-85% de carbohidratos y entre un 15-30% de proteínas. De esta manera se abre una nueva vía de investigación para el tratamiento de la obesidad (Upreti R. et al., 1994). Respecto a las propiedades de la *alicina* (ver monografía del ajo), se puede inferir que de los estudios realizados *in vitro* y en animales se han constatado acciones antimicrobianas, hipolipemiantes, antitrombóticas, antioxidantes, antitumorales e hipoglucemiantes. Su contenido en la cebolla, se reitera, es menor que en el ajo (Lawson L., 1996).

A nivel dermatológico la aplicación de geles elaborados con extractos de cebolla resultaron inefectivos en el abordaje de pacientes con escaras por decúbito post-quirúrgicas (Jackson B. & Shelton A., 1999). En cambio, en un estudio clínico efectuado en 46 pacientes (divididos en dos grupos) se pudo observar que la aplicación tópica de jugo de cebolla crudo en zonas de alopecia areata (2 veces por día, durante 2 meses) produjo un crecimiento capilar del 86,9% a las 6 semanas de tratamiento, respecto al 2% observado en el grupo placebo. El mayor índice de crecimiento capilar fue observado en el grupo de hombres (Sharquie K. et al., 2002). La adición de cebolla (20%) en la dieta diaria de ratas a lo largo de 9 días, produjo alteraciones enzimáticas importantes en hígado. Por ejemplo indujo la actividad de isoenzimas de la citocromo P450 (CYP-1A y CYP-2B) en cambio la actividad de CYP-2E1 fue disminuida. Se observó además un incremento en la actividad de glutatión S-transferasa y UDP-glucuronosil-transferasa, ambas enzimas relacionadas con procesos de detoxificación de carcinógenos (Teyssier C. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: Estudios de toxicidad aguda en 18 gatos con administración por vía oral de extractos acuosos de bulbos de cebolla en dosis de 1k/día durante 5 días, determinaron la aparición de taquicardia, anorexia, inyección conjuntival, anemia hemolítica, hemoglobinuria, leucocitosis y colapso cardiovascular. En 17 de los casos los síntomas cedieron al suspender la medicación; y sólo un caso resultó fatal (Verhoeff J. et al., 1985). El suministro del extracto acuoso de cebolla a ratas por vía oral o peritoneal en dosis de 50 mg/k produjo muy leves modificaciones tisulares en hígado y pulmón, respecto al grupo control. En cambio en altas dosis (500 mg/k) produjo cambios histológicos importantes, siendo la forma de administración intraperitoneal la más dañina, generando un 25% de mortalidad en el grupo tratado (Thomson M. et al., 1998). La administración del mismo extracto en dosis de 100 mg/k por vía oral en ratones no demostró señales de genotoxicidad (Al Bekairi A. et al., 1991). Los estudios de mutagenicidad efectuados en el test de *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-102 resultaron negativos, siendo la CL50 inferior a 1000 μ g/ml (Mahmoud I. et al., 1992).

Estudios en Humanos: El consumo de cebolla en forma fresca o a través de extractos por lo general es bien tolerada. Cuando se ingieran cebollas crudas, conviene hacerlo recién cortadas, ya que el estacionamiento por largo tiempo hace que el contacto con el aire las oxide y las pueda tornar nocivas. Las dosis recomendadas para tratamientos convencionales con extractos elaborados con bulbos de cebolla, es de 1 g/día en estado seco y de 2 g/día para el extracto fluido, según la farmacopea china. De acuerdo a algunas observaciones clínicas, un consumo de cebolla muy prolongado puede conducir a la anemia (Morton J., 1981). Ante la posibilidad de consumos muy prolongados debe tenerse en cuenta que la dosis máxima diaria de *difenilamina* no debe superar los 0,035 g (Blumenthal M. et al., 2000). Se han detectado algunos casos de dermatitis de contacto, reacciones alérgicas o anafilácticas (asma, rinoconjuntivitis, urticaria) durante la manipulación o consumo de cebollas (Valdiviesq R. et al., 1994; Arena A. et al., 2000; Asero R. et al., 2001). Algunos casos de úlcera corneal han sido detectados en el sur de Taiwán en cosechadores que han sufrido la entrada de partículas del bulbo dentro de los ojos (Hwang Y. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No han sido señaladas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración de importantes cantidades de cebolla pueden interferir con tratamientos anticoagulantes e hipoglucemiantes (Alonso J., 1998).

STATUS LEGAL

En forma comestible la cebolla forma parte de los Códigos Alimentarios de todo el mundo. En forma medicinal está registrado por el Ministerio de Sanidad de Cuba y por la Farmacopea de la República Popular de China (contempla además a otras especies como *Allium macrostemon*), recomendándose en casos de angor pectoris, resfríos, gripe, disnea, tenesmo anal o vesical y disenterías (Tu G., 1992; García González M., 2000). En USA está incorporado al listado GRAS (seguro para consumo humano), figurando además en la Farmacopea Homeopática, como producto OTC clase C. La Comisión E de Monografías de Alemania ha registrado a la cebolla dentro del grupo de especies aprobadas para uso medicinal, indicándose en casos de pérdida de apetito y prevención de arteriosclerosis. Estos usos están sustentados por la O.M.S (Leung A. & Foster S., 1996; Blumenthal M. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La aplicación del bulbo (macerado en agua) o del jugo fresco de cebolla, es empleado popularmente a efectos de obtener propiedades antibióticas, diuréticas, expectorantes, hipoglucemiantes, antiprostáticas y antiespasmódicas. Tanto en Haití como en República Dominicana se emplea la maceración del bulbo, por vía oral, en el tratamiento de neumatías. En la India es empleado, además de los usos comunes, como afrodisíaco. Una forma de prepararlo es a partir de la decocción al 5% administrándose 3 tazas al día. Es muy recomendado en procesos de infección intestinal, estreñimiento e inapetencia. Su paso por los riñones, antes de ser eliminado, estimula la diuresis por lo que se lo emplea como diurético y antiinflamatorio.

Ante el zumo como las rodajas del bulbo, aplicados localmente, se emplean para el tratamiento del acné, cicatrización de heridas, picaduras de insectos, forúnculos, sabañones y para fomentar el crecimiento capilar. En Perú combaten los callos aplicando una cebolla cruda cortada

en rodajas con un poco de vinagre sobre un recipiente, dejando hervir. Cuando esté tibia, se exprime la pulpa para recolectar el jugo, el cual se aplica en forma de compresas con una gasa sobre los callos. En ciertas comunidades sudamericanas se prepara un jarabe con el zumo de cebolla, para ser ingerido en casos de anginas y faringitis. Asimismo, se recomienda masticar cebolla durante cinco minutos a efectos de prevenir infecciones orofaríngeas.

En Ecuador y Perú combaten los resfríos y las alergias bronquiales haciendo ingerir la decocción de una rodaja de cebolla con leche y miel, bebiendo la infusión antes de acostarse. Su consumo junto con lechuga en ensaladas por la noche lo recomiendan para combatir el insomnio. El zumo por vía oral es reputado como un excelente digestivo, antiflatulento, expectorante y antiparasitario. En Marruecos mastican cebollas crudas varias veces al día para combatir estomatitis y aftas bucales. En los lugares del cuerpo donde hayan picado insectos es costumbre marroquí fricciónar la zona con cebollas. La ingesta de cebollas cocidas es recomendada en Albania como galactogoga. En Camerún emplean la decocción (200 g de bulbos finamente cortados en 1 litro de agua) en casos de hipertensión arterial y en enfermedades de transmisión sexual.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 5%. Se administran 1-4 tazas diarias.

Extracto seco: Relación 10:1, en donde 1 g es equivalente a 10 de la planta seca. Se administran 0,5-1 g/día.

Tintura: Relación 1:10. Se administran 20 a 40 gotas, 1-3 veces al día.

Decocción: Al 5%, se administran 1-4 tazas al día.

Extracto fluido: (1 g= 54 gotas) se prescriben 20-35 gotas tres veces al día.

Jugo: 1 cucharada (5 ml) de jugo fresco exprimido del bulbo, 3-4 veces al día.

Jarabe: Se prepara con 10 g del extracto fluido, 10 g de glicerina, alcohol de 96°, jarabe simple c.s.p. 100 g. Se administran 2-3 cucharadas diarias.

Enolado Melífero: Se prepara con 30 g de extracto fluido, 10 g de miel y 60 g de vino blanco. Se administran 2-3 cucharadas diarias.

Polvo: Hasta 20 g/día.

USO CULINARIO

La cebolla puede ingerirse asada, guisada, salteada o cruda. Si se asa a fuego lento se endulza y se torna melosa. Sin embargo, hay que tener en cuenta que durante la cocción se reduce a la mitad el contenido en hidratos de carbono, proteínas y vitaminas. Los azúcares almacenados en el bulbo son responsables del oscurecimiento o doramiento que sufre el vegetal cuando se la fríe o coce. El propio calor esteriliza ciertas enzimas como las diastasas y oxidasas neutralizando su alcalinidad y haciendo más tolerable su digestión. Para atenuar el aroma intenso se colocan las cebollas en agua fría o 1/4 de hora en el congelador. El enfriar la cebolla hace disminuir la volatilidad del factor lacrimógeno. Mientras se pela o corta la cebolla conviene hacerlo abriendo un grifo con agua, ya que el factor lacrimógeno es hidrosoluble, siendo por ello arrastrado (Block E., 1998).

CURIOSIDADES

Los sacerdotes egipcios convirtieron a la cebolla en planta sagrada, llegando a prohibir su consumo por parte de la plebe. Alegaban que quienes la consumieran tendrían intensas crisis de llanto, despertando un hambre y sed intensas por su acto. Asimismo, estaba prohibida en determinadas fiestas debido a que las lágrimas que produce podían empañar el carácter festivo de las mismas. Por otra parte

fueron prohibidas en los días de ayuno por sus propiedades orexígenas.

Los historiadores norteamericanos cuentan que su primer presidente, George Washington, trataba sus continuos resfriados ingiriendo una cebolla asada caliente antes de acostarse.

La fama de especie afrodisíaca hizo que el sultán marroquí Muley Ismail, para poder complacer a todo su séquito de esposas, hiciese preparar todos sus platos con cebollas.

ESPECIES EMPARENTADAS

Allium schoenoprasum L.: Conocido popularmente como *ajo moruno* o *cebollino* en el ámbito europeo de donde es originario. Presenta una composición fitoquímica similar a la cebolla aunque con menores concentraciones en sus principios activos más importantes. Es muy empleado como condimento, aunque presenta un aroma y sabor más delicado. Prácticamente no es empleado desde el punto de vista medicinal.

BIBLIOGRAFÍA

- Abou M. and Shier W.: A simplified plaque reducing assay for antiviral agents from plants. *J. Nat. Prod.* 53 (2): 340-4. (1990).
- Al Bekairi A.; Qureshi S and Shah A.: Toxicity studies on *Allium cepa*, its effect on estradiol treated mice and on epididymal spermatozoa. *Fitoterapia.* 62 (4): 301-5 (1991).
- Ali M.; Afzal M.; Hassan R.: Comparative study of the in vitro synthesis of prostaglandins and thromboxanes in plants belonging to Liliaceae family. *Gen. Pharmacol.* 21 (3): 273-6 (1990).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arena A.; Cislighi C. and Falagiani P.: Anaphylactic reaction to the ingestion of raw onion. A case report. *Allergol Immunopathol.* 28 (5): 287-9 (2000).
- Ariga T. and Kase H.: Composition of essential oils of the genus *Allium* and their inhibitory effect on platelet aggregation. *Bull. Coll. Agric. Veter. Med.* 43: 170-5 (1986).
- Arteche García A.; Vanaeloch B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.* Masson Ed. España. 3ª Ed. (1998).
- Asero R.; Mistrello G.; Roncarolo D. and Amato S.: A case of onion allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108 (2): 309-10 (2001).
- Atal C.; Kapur B.: *Cultivation and Utilization of Aromatic Plants.* Pp. 815. Jammu-Tawi. Reg. Res. Lab. (1982).
- Augusti K.; Benaim M.; Dewar H.; Viriden R.: Partial identification of the fibrinolytic activators in onion. *Atherosclerosis.* 21(3): 409-16 (1975).
- Augusti K., Arathy S., Asha R., Ramakrishnan J., Zaira J., Lekha V., Smitha S., Vijayasree V.: A comparative study on the beneficial effects of garlic (*Allium sativum* Linn), amla (*Embellica officinalis* Gaertn) and onion (*Allium cepa* Linn) on the hyperlipidemia induced by butter fat and beef fat in rats. *Indian J Exp Biol* 39(8):760-6 (2001).
- Block E.: Química del ajo y la cebolla. *Temas. Investigación y Ciencia.* 14: 98-104 (1998).
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberger A.: *Herbal Medicines. Expanded German Commission E Monographs.* American Botanical Council. USA. (2000).
- Bordia A.; Verma S.; Vyas A.; Khabya B.; Rathore A.; Bhu N. and Bedi H.: Effect of essential oil of onion and garlic on experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis.* 26: 379-86 (1977).
- Briggs W.; Folts J.; Osman H. and Goldman I.: Administration of raw onion inhibits platelet-mediated thrombosis in dogs. *J. Nutr.* 131 (10): 2619-22 (2001).
- Cabezón Martín M.: Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí. Edit. Noesis. España. (1997).
- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala.* Univ. San Carlos de Guatemala. Edit. Universitaria (1996).
- Chu Y., Sun J., Wu X., Liu R.: Antioxidant and antiproliferative activities of common vegetables. *J. Agric Food Chem* 50(23):6910-6 (2002).
- Dorant E.; Van den Brandt P. and Goldbohm R.: A prospective cohort study on *Allium* vegetable consumption garlic supplement use and the risk of lung carcinoma in The Netherlands. *Cancer Res.* 54 (23): 6148-53 (1994).
- Dorant E.; Van den Brandt P.; Goldbohm R. and Sturmans F.: Consumption of onions and a reduced risk of stomach carcinoma. *Gastroenterology.* 110 (1): 12-.20 (1996).
- Dorsch W. and Wagner H.: New antiasthmatic drugs from traditional medicine. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 94 (1/2): 262-5 (1991).
- Dwivedi C.; Rohlf S.; Jarvis D. et al.: Chemoprevention of chemically induced skin tumor development by diallyl sulfide and diallyl disulfide. *Pharmacol. Res.* 9 (12): 1668-70 (1992).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. and Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos.* Edit. Integral. 3ª Edición. España. (1994).
- Elnima E.; Ahmed S.; Mekki A. et al.: The antimicrobial activity of garlic and onion extracts. *Pharmazie.* 38 (11): 747-8 (1983).
- Ernst E.: Can *Allium* vegetables prevent cancer?. *Phytotherapy.* 4: 79-83 (1997).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales.* Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña.* Edit. TRAMIL VII. Enda-Caribe, Santo Domingo. (1996).
- Goldman I.; Kopelberg M.; Debaene J.; Schwartz B.: Antiplatelet activity in onion (*Allium cepa*) is sulfur dependent. *Thromb. Haemost.* 76 (3): 450-2 (1996).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Ed. Panamericana. 8ª Ed. (1991).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of plants with pest-control properties.* John Wiley & Sons. New York. (1988).
- Griffiths G., Trueman L., Crowther T., Thomas B., Smith B.: Onions, a global benefit to health. *Phytother Res* 16 (7):603-15 (2002).
- Grover J., Yadav S., Vats V.: Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J Ethnopharmacol* 81(1):81-100 (2002).
- Helen A.; Krishnakumar K.; Vijayamal P. and Augusti K.: Antioxidant effect of onion oil on the damages induced by nicotine in rats as compared to alpha-tocopherol. *Toxicol. Lett.* 116 (1-2): 61-8 (2000).
- Hostettmann K. and Lea P.: *Biologically active natural products.* Oxford Science Public. Oxford. (1987).
- Hwang Y., Chou E., Chang C., Chen C., Ho C., Chou C., Lee Z., Tseng C.: Suspended onion particles and potential corneal injury in onion harvesters. *Arch Environ Health* 57 (1): 78-84 (2002).
- Ip C. and Lisk D.: Characterization of tissue selenium profiles and anticarcinogenic responses in rats fed natural sources of selenium rich products: garlic, onion and Brazil nut. *Carcinogenesis.* 15 (4): 573- 6 (1994).
- Jackson B. and Shelton A.: Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. *Dermatol. Surg.* 25 (4): 267-9 (1999).
- Jain R.; Sachdev K.: A note on hypoglycemic action of onion in diabetes. *Current Medical Practice.* 15: 901-2 (1971).
- Johri R. et al.: Effect of quercetin and Albizzia saponins on rat mast cell. *Indian J. Physiol Pharmacol.* 29 (1): 43-46. (1985).
- Jung Y., Kim M., Lee S., Baik E., Park S., Moon C.: Antithrombotic effect of onion in streptozotocin-induced diabetic rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66 (4):453-8 (2002).
- Kalus U.; Pindur G.; Jung F.; Mayer B.; Radtke H.; Bachmann K.; Mrowietz C.; Koscielny J. and Kiesewetter H.: Influence of the onion as an essential ingredient of the Mediterranean diet on arterial blood pressure and blood fluidity. *Arzneimittelforschung.* 50 (9): 795-801 (2000).
- Kim G., Lee M., Park I.: Acid and heat stability of the anticoagulative activity of an onion extract. *Biosci Biotechnol Biochem* 66 (4):859-61 (2002).
- Kim J.: Anti-bacterial action of onion extracts against oral pathogenic bacteria. *J. Nippon Univ. Sch. Dent.* 39 (3): 136-41 (1997).
- Kumari K.; Augusti K.: Antidiabetic effects of S-methylcystein sulphoxide on alloxan diabetes. *Planta Med.* 61 (1): 72-4 (1995).
- Lata S.; Saxena K.; Bhasin V. et al.: Beneficial effects of *Allium sativum*, *Allium cepa* and *Commiphora mukul* on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis. *J. Postgr. Med.* 37 (3): 132-5 (1991).
- Lawson L.: *Garlic: The Science and Therapeutic Application of Allium sativum L. and Related Species.* Will and Wilkins Ed. (1996).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients.* 2ª Ed. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Lourida D. et al.: Onion extract in treatment of hypertension and hyperlipidemia: A preliminary communication. *Curr. Ther. Res.* 37 (1): 127-31 (1985).
- Mahmoud I.; Alkofani A. and Abdelaziz A.: Mutagenic and toxic of several spices and some jordanian medicinal plants. *Int. J. Pharmacogn.* 30 (2): 81-5 (1992).
- Mantawy M.: Potential effect of *Allium cepa* and *Allium sativum* on haemolymph of *Biomphalaria alexandrina*, the intermediate host of *Schistosoma mansoni*. *J. Egypt. Soc. Parasitol.* 31 (3): 711-23 (2001).
- Martínez Alfaro N.: La cebolla. *Fitomedicina.* 3: 69-71. (1996).
- Mathew P. and Augusti K.: Hypoglycemic effects of onion on diabetes mellitus. A preliminary report. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 19: 213 (1975).
- Miller J.; Harris M. and Breznak J.: Search for potent attractants of onion flies. *J. Chem. Ecol.* 10 (10): 1477- 88 (1984).
- Moon C.; Jung Y.; Kim M.; Lee S.; Baik E. and Park S.: Mechanism for antiplatelet effect of onion. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids.* 62 (5): 277-83 (2000).
- Morton J.: *Atlas of Medicinal Plants of Middle America.* Pp. 1420. Springfield. Charles C. Tomas. Ed. (1981).
- Noumi E.; Houngue F. and Lontsi D.: Traditional medicines in primary health care: plants used for the treatment of hypertension in Bafia, Cameroon. *Fitoterapia.* 70 (2): 134-9 (1999).
- OMS: *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants.* Bulbus Alii cepae. Ginebre, Swiss (2000).
- O'Reilly J.; Mallet A.; McAnlis G.; Young I.; Halliwell B.; Sanders T. and Wiseman H.: Consumption of flavonoids in onions and black tea: lack of effect on F2-isoprostanes and autoantibodies to oxidized LDL in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (6): 1040-4 (2001).
- Ortega Mata M.: Alimentación y Cáncer. *Anales Real Academia Española de Farmacia.* 60: 5 - 62. (1994).
- Perchellet J.; Perchellet E. and Belman S.: Inhibition of DMBA induced mouse skin tumorigenesis by garlic oil and inhibition of two tumor promotion stages by garlic and onion oils. *Nutr. Cancer.* 14 (3/4): 183-193. (1990).
- Peris J.; Stübing G. and Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada.* Edit. Micof S. A. España. 1ª Ed. (1995).
- Planter: *Obtención y aprovechamiento de extractos vegetales de la flora salvadoreña.* Univ. de El Salvador. (1989).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales.* Edit. Omega S. A. Barcelona. 4ª Ed. (1980).
- Sebastian K.; Zacharias N.; Philip B. and Augusti K.: The hypolipidemic effect of *Allium cepa* in sucrose fed rabbits. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 23 (1): 27-30 (1979).
- Seki T.; Tsuji K.; Hayato Y.; Moritomo T. and Ariga T.: Garlic and onion oils inhibit proliferation and induce differentiation of HL-60 cells. *Cancer Lett.* 160 (1): 29-35 (2000).
- Sharquie K., Al-Obaidi H.: Onion juice (*Allium cepa* L.), a new topical treatment for alopecia areata. *J Dermatol* 29(6):343-6 (2002).
- Sharma K.: Efecto hipocolesterolemizante de la cebolla en regímenes hipergrasos. En: *El colesterol y su control natural.* Artigas García J. *Medicina Holística.* 6 (1): 46-9 (1987).
- Sheela C.; Kumud K. and Augusti K.: Antidiabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino - acids in rats *Planta Med* 61 (4): 356-7. (1994).
- Srivastava K.: Onion exerts antiaggregatory effects by altering arachidonic acid metabolism in platelets. *Prostaglandins Leukotr. Med.* 24 (1): 43-50 (1986).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega S. A. España. (1981).
- Teyssier C.; Amiot M.; Mondy N.; Auger J.; Kahane R. and Siess M.: Effect of onion consumption by rats on hepatic drug-metabolizing enzymes. *Food Chem Toxicol.* 39 (10): 981-7 (2001).
- Thomson M.; Alnaqeb M.; Bordia T.; Al-Hassan J.; Afzal M. and Ali M.: Effects of aqueous extract of onion on

the liver and lung of rats. *J. Ethnopharmacol.* 61: 91-9 (1998).
 - Thomson M.; Mustafa T. and Ali M.: Thromboxane-B2 levels in serum of rabbits receiving a single intravenous dose of aqueous extract of garlic and onion. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 63 (4): 217-21 (2000).
 - Tu G.: *Pharmacopoeia of the People's Republic of China.* English Edition. Beijing, 1994.

94: 928-30 (1994).
 - Verhoeff J.; Hajer R. and Van den Ingh T.: Onion poisoning of young cattle. *Veterinary Rec.* 117 (19): 497-8 (1985).
 - Wagner H.; Dorsch W.; Bayer T. et al.: Antiasthmatic effects of onions. *Prostagl Leukot. Essent Fatty Acids.* 39 (1): 59-62 (1990).
 - Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.;

Sakurai S.; Ikeda A.; Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear edema in mice. *Phytother. Res.* 7: 185-9 (1993).
 - You W.: A study on the relationship between consumption of Allium vegetables and gastric cancer. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih.* 22 (6): 321-3 (1988).

CELIDONIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Chelidonium majus L.

NOMBRES POPULARES

Español: celidonia, celidonia mayor, golondrineria, hierba verruguera.

Portugués: celidónia, cedronha, erva andorinha.

Inglés: greater celandine.

Otros: chélideine (Francés), Schöll, Warzen (Alemán), chelidonia, celidonia (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta vivaz, perteneciente a la familia de las Papaveráceas, caracterizada por presentar una altura entre 50-90 cm; tallos velludos, reticulados; hojas verdes por la faz y glaucas en el envés, irregularmente pinnadas, con lóbulos dentados; flores pequeñas dispuestas en umbelas poco tupidas, de 1,5-2,5 cm de diámetro, de color amarillo intenso, con dos sépalos y cuatro pétalos cada una, que hacen su aparición entre invierno y verano (según las latitudes); y fruto capsular, verde, estrecho, de unos 3,5 cm de diámetro.

HÁBITAT

La celidonia es originaria de las zonas templadas y subárticas de Eurasia, estando naturalizada posteriormente en otros continentes. En Estados Unidos ocupa prácticamente toda la zona este. Crece en terrenos baldíos, a la vera de caminos, sobre los pies de muros, márgenes de bosques, jardines, parques, y muy cerca de lugares habitados, prefiriendo sitios no muy soleados. En estado fresco la planta desprende un aroma fétido a partir de su látex.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por las partes aéreas de la planta recolectadas durante la floración.

HISTORIA

Dioscórides le dio el nombre de *chelidonium* (del griego *chelidon* = «golondrina»), pues decía que la planta florecía

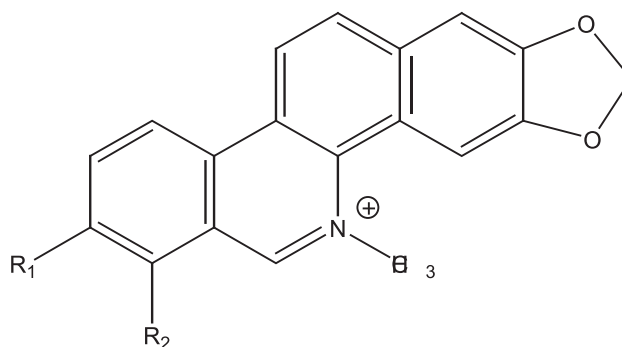
cuando emigraban las golondrinas. Otras versiones dicen que el nombre de golondrina le fue atribuido debido al hábito de estas aves de fregar las hojas de celidonia sobre los ojos de los pichones recién nacidos, para su apertura y desinfección. Fue por ello que en Europa se creía que la celidonia tenía la posibilidad de mejorar la visión. El color amarillento de la raíz inspiró a los antiguos alquimistas para a partir de ella poder obtener oro.

A propósito de ello decían que el nombre *celidonia* derivaba de *caeli* = «cielo» y *doneum* = «don». De acuerdo a la teoría de las signaturas, el látex al presentar un color similar al de la bilis, o la raíz por ser de color amarillento, hizo que se empleara en ictericias y en todo tipo de dolencia hepática. En muchos pueblos se empleó como purga para la limpieza interna del organismo de animales y hombres enfermos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Látex: De color anaranjado brillante, contiene alrededor de 30 alcaloides bencilisoquinolínicos (0,4-1,5%) de características opiáceas entre los que destacan: quelidonina (principal), α -homoquelidonina, queleritrina (celeritrina), sanguinarina, protopina, berberina, estilopina y coptisina. En la raíz la concentración es mayor (2-3%) a predominio de quelidonina y coptisina. También presenta enzimas proteolíticas y ácidos orgánicos como el ácido quelidónico, ácido málico, ácido cítrico y ácido l-ascórbico. Según la Farmacopea Alemana (DAB 9), el contenido en alcaloides isoquinolínicos debe ser como mínimo del 0,6%, calculado como quelidonina.

Resto de la planta: aceite esencial, flavonoides, resina, saponina, carotenoides (quelidoxantina), ésteres del ácido caféico.



	R ₁	R ₂
Queleritrina	OCH ₃	OCH ₃
Sanguinarina	-O-CH ₂ -O	

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La misma está principalmente centrada en la acción de los alcaloides, los cuales han demostrado actividad colerética, colagoga, antiespasmódica y antimicrobiana. Recientemente se ha hemisintetizado un producto basado en sus alcaloides más ácido tiofosfórico, con probadas actividades inmu-

noestimulante y antitumorales, tanto *in vitro*, *in vivo* como en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antitumoral

Dos trabajos clínicos independientes fueron llevados a cabo con 63 pacientes oncológicos (diferentes tipos de tumores malignos, 36 de ellos en estadio III) a efectos de evaluar la actividad inmunoestimulante de un extracto semisintético (Ukrain®) conteniendo alcaloides derivados de la celidonia con ácido tiofosfórico (alcaloides + thio-tepa). Al respecto, la administración i.v. de 10 mg cada 2-3 días de dicho extracto demostró incrementar la totalidad de linfocitos T, NK y T-helpers, con disminución de células T-supresoras, normalización del índice helper/supresores y disminución del índice de consumo de oxígeno celular y síntesis de ADN, ARN y proteínas. Sólo en el caso de pacientes con cáncer de pulmón no se pudo evidenciar un aumento o activación de NK y T-helpers. (Nowicky J. et al., 1991; Nowicky J. et al., 1992; Staniszewski A. et al., 1992) En una revisión bibliográfica sobre más de 400 pacientes oncológicos en diferentes estadios de evolución tratados con Ukrain® se pudo evidenciar un alto índice de casos de regresión del tumor y de las metástasis, prolongando la vida media de supervivencia en muchos casos (Lohninger A. & Hamler F., 1992). Estudios posteriores llevados a cabo en ratones demostraron la efectividad del extracto Ukrain® en el tumor ascítico de Ehrlich, observándose entre otros parámetros, un incremento en la capacidad citolítica de los macrófagos (Bruller W., 1992; Sotomayor E. et al., 1992).

En un reciente estudio (fase II clínica) llevado a cabo sobre 90 pacientes con cáncer de páncreas inoperable se pudo demostrar que la combinación de Ukrain® con gemcitabina (una aplicación semanal) producen una mayor tasa de sobrevida respecto al grupo tratado con gemcitabina sola (Gansauge F. et al., 2002). En cuanto a su mecanismo de acción, Ukrain® ha demostrado en cultivos de carcinoma epidermoide humano ME-180 y A-431 como así también en la línea celular LNCaP (carcinoma de próstata), actuar inhibiendo la polimerización de la tubulina alterando principalmente la dinámica microtubular y los niveles de ciclinas mitóticas A y B1, y kinasas CDK1 y CDK2 ciclina-dependientes. Todo eso conlleva a un control sobre el huso mitótico con bloqueo de la metafase en G2/M, produciendo la apoptosis celular (Roublevskaia I. et al., 2000a; Roubleskaia I. et al., 2000b; Panzer A. et al., 2000).

Las lectinas de celidonia demostraron experimentalmente inhibir el crecimiento de cultivos de células tumorales CHO y R2C, a través de mecanismos de apoptosis celular. Esta actividad no fue observada sobre cultivos de fibroblastos (Fik E. et al., 2001). En cambio, Ukrain® demostró proteger los cultivos de fibroblastos frente a radiaciones ionizantes (Cordes N. et al., 2002). Por otra parte, del extracto acuoso de celidonia se ha aislado una proteína ligada a polisacáridos (CM-Ala) con probada actividad inmunoestimulante, determinada por estimulación de esplenocitos, macrófagos y células natural killer activadas, produciendo un efecto citotóxico en el crecimiento de cultivos de células tumorales Yac-1 (Song J. et al., 2002). Incluso las diluciones homeopáticas (30 C y 200 C) demostraron inhibir la actividad carcinogénica de sustancias promotoras de cáncer hepático en ratas (Biswas S. & Khuda Bukhsh A., 2002).

Actividad Hepato-Digestiva

Los derivados isoquinoleínicos en general exhiben acciones coleréticas y espasmolíticas sobre músculo liso (similares a la papaverina), especialmente a nivel del tracto hepatobiliar,

lo cual ha podido ser demostrado en modelos animales (Vahlensieck U. et al., 1995; Hiller K. et al., 1998). La *berberina* presenta acciones colagogas. Dichas acciones permiten que se preparen extractos de celidonia en forma conjunta a otras especies con actividad colerética y colagoga, como *alcachofa*, *boldo*, *combreto* o *diente de león*. No obstante, el potencial tóxico de la celidonia limita bastante su empleo oral (Zhang B., 1985; Vahlensieck U. et al., 1995; Benninger J., 1999). La celidonia es una de las 9 hierbas que conforman la fórmula del extracto Iberogast®, el cual ha demostrado propiedades antiulcerogénicas en modelos de úlcera gástrica inducidos por indometacina en ratas (Khayyal M. et al., 2001).

Actividad Antimicrobiana

El extracto hidroalcohólico de celidonia ha demostrado actividad inhibitoria, *in vitro*, contra gérmenes de la flora patógena de piel, en especial sobre bacterias presentes en comedones acnéicos: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Staphylococcus epidermidis* (Molochko D. et al., 1990). Por su parte, el extracto acuoso ha demostrado inhibición, *in vitro*, sobre el virus de la encefalitis, aumentando la resistencia frente a la infección experimental (Fokina G. et al., 1993). La fracción alcaloidea del extracto metanólico de celidonia ha demostrado *in vitro* actividad fungitóxica (frente a *Fusarium sp* y *Cladosporium herbarum*) y antiviral frente al *herpes virus* y *pox virus* (Lozjuk R. et al., 1996; Matos O. et al., 1999; Ma W. et al., 2000). Finalmente las lectinas de celidonia evidenciaron actividad inhibitoria en cultivos de enterococos y estafilococos multirresistentes a drogas (Fik E. et al., 2001).

Actividad en S.N.C.:

La *quelidonina* presenta actividad sedante y antidepresiva en animales de laboratorio (Zhang B., 1985). Al respecto la administración del producto Ukrain® administrado en forma i.p. en dosis de 9,5 y 19 mg/k demostró disminuir la actividad motora espontánea, disminuir la temperatura corporal y prolongar el efecto hipnótico del hexobarbital en ratas y ratones. En cambio no demostró ejercer efectos protectores contra electroshok ni inhibir la presión inducida por pentetazol. La administración i.p. a ratas en dosis de 14 y 28 mg/k demostró potenciar la actividad de anfetaminas y apomorfina, aunque no demostró ser efectiva en contrarrestar la catalepsia inducida por haloperidol. Sólo en la dosis de 19 mg/k demostró proporcionar actividad analgésica en el test del platillo caliente. El producto no demostró producir cambios en los neurotransmisores nora-drenalina, dopamina y 5-hidroxitriptamina en el cerebro de ratas (Kleinrok Z. et al., 1992).

Actividad Antiverrucosa

La *coptisina* presenta efecto antimitótico y cáustico, lo cual hizo que se extendiera su uso en casos de verrugas (por aplicación directa del látex), siendo esta acción sinergizada por el extracto fluido de *Thuya occidentalis* o *Cupressus sempervirens*. (Peris J. et al., 1995). En ensayos sobre cultivos de células HaCaT, una línea de queratinocitos de rápida capacidad de multiplicación, un extracto de celidonia ha demostrado inhibir dicho crecimiento, en especial por la actividad del alcaloide *sanguinarina*. Si bien se ha observado un ligero efecto irritativo en la membrana celular, el mismo es inferior al provocado por antralina, un fármaco usado contra la psoriasis (Vavreckova C. et al., 1996). En consecuencia la *sanguinarina* (inhibidora de la acetilcolinesterasa) y la *queleritrina* (en ese orden) poseen propiedades revulsivas locales, lo cual hace que pueda ser empleada como callicida, junto con glicerina en partes iguales (Arteche García A. y col., 1998; Cañigueral S. et al., 1998).

Otros

Extractos de celidonia en uso tópico demostraron mejorías significativas en pacientes afectados de dermatosis pruriginosa (Fomin K. et al., 1975). En ensayos en ratas con diabetes experimental inducida por 200 mg/k de estreptozotocina i.p., tanto las decocciones como partes trozadas de la planta administrados por vía oral, no demostraron ser efectivas en el control de parámetros humorales ni en contrarrestar los síntomas propios del cuadro (Swanston Flatt S. et al., 1990). La administración i.p. de 28 mg/k (equivalente al 0,1% de la DL50) a lo largo de 6 meses en ratas hembras ovariectomizadas con señales precoces de osteoporosis, ha evidenciado un efecto preventivo y reductor de la pérdida de masa mineral ósea en húmero y fémur. En el mecanismo de acción se ha postulado una mayor producción de estrógenos a nivel gonadal (Jagiello Wojtowicz E. et al., 1996; Jablonski M., 2000).

Los alcaloides de celidonia han sido ensayados como agentes antiinflamatorios en los tests de edema plantar en animales bajo inducción de carragenina. En este sentido, los resultados han sido contradictorios, ya que una experiencia confirmó la acción antiinflamatoria (Lenfeld J. et al., 1981), en tanto otra no registró actividad (Tunon H. et al., 1995). Por su parte los alcaloides *sanguinarina* y *queleritrina* han demostrado ser potentes agentes inhibitorios de la enzima 5-lipooxigenasa en leucocitos polimorfonucleares y sobre 12-lipooxigenasa en epidermis de ratón. También inhibieron *in vitro* la actividad de la enzima acetilcolinesterasa (Vavreckova C. et al., 1996; Kuznetsova L. et al., 2001). Las lectinas de celidonia han demostrado estimular significativamente la proliferación de linfocitos humanos y su actividad hemaglutinante sobre eritrocitos humanos del grupo B (Fik E. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los mismos están relacionados con la actividad de los alcaloides por vía oral. En dosis normales los extractos de celidonia son bien tolerados. La intoxicación aguda suele aparecer por sobredosificación, estando representada por estados narcóticos, irritación del tracto respiratorio con tos violenta, disnea, bradicardia, dolor gástrico, cólicos intestinales, parestesias y crisis tetaniformes. La orina puede aparecer de color amarillo brillante e incluso presentar hematuria (Schulz V. et al., 2001). Se ha mencionado que el uso continuo de extractos orales de celidonia podrían resultar carcinogénicos y ulcerogénicos (Stuart M., 1981). Dosis mayores a 500 g/día de celidonia han producido efectos tóxicos en caballos y ganado vacuno (Frone D. & Pfänder H., 1983).

El uso del látex o la infusión de flores y tallos de celidonia en infecciones oculares simples de animales ha sido motivo de efectos adversos mucho más importantes que la propia patología que se quería tratar. Los animales intoxicados con la ingesta de celidonia exhiben somnolencia, salivación, marcha vacilante, éstasis intestinal y poliuria. La muerte del animal tiene lugar a las dos horas de comenzado el proceso, en medio de fuertes convulsiones (Forsyth A., 1968).

El uso tópico del látex en casos de verrugas puede resultar muy cáustico, por lo que se recomienda pincelar las zonas circundantes con pasta Lassar o vaselina filante (Stübing J. et al., 1995). Respecto a los efectos adversos por presencia de *berberina*, sírvase el lector remitirse a la monografía de *Hydrastis canadensis*. No obstante, el contenido en *berberina* es muy inferior al hallado en dicha especie o en el agracejo (*Berberis vulgaris*). Los estudios teratológicos efectuados con el producto Ukrain® llevados a cabo en hámsters (6-11 días) y ratas (6-15 días) gestantes, tras la administración intramuscular de 0,1, 1,67 y 28 mg/k diarios, no demostró generar

efectos embriotóxicos (Juszkiewicz T. et al., 1992). En una revisión de pacientes oncológicos tratados con el producto semisintético Ukrain® durante varios meses, se ha mencionado una buena tolerancia de la droga y muy poca incidencia de efectos colaterales (Uglyanitsa K. et al., 2000).

Ha sido reportado un caso humano de anemia hemolítica por ingestión de un extracto acuoso de celidonia en dosis normales, observándose citólisis hepática, trombocitopenia y fallo renal (Pinto V. et al., 1990). Asimismo han sido reportados 10 casos de hepatitis colestásica (reversibles entre 2-6 meses de suspendido el tratamiento) en personas que habían consumido preparados de celidonia (Benninger J. et al., 1999; Crijns A. et al., 2002). Por otra parte se han documentado algunos casos de dermatitis de contacto en personas hipersensibles (Etxenagusia M. et al., 2000). Los estudios de toxicidad corroborados a través del bioensayo de *Artemia salina* arrojaron una LC50 (ppm) > 1000 (para los extractos etanólico y acuoso, al 6,9% y 20,1%, respectivamente); 319,53 (*chelidonina*) y 49,70 (*protopina*). Estos resultados indicarían, según los autores, una baja toxicidad para ambos extractos (Saglam H. & Arar G., 2003).

CONTRAINDICACIONES

El empleo oral de celidonia se haya contraindicado durante la lactancia y embarazo. No administrar a niños. No aplicar el látex sobre los ojos. No consumir durante períodos prolongados ni en presencia de hepatitis o insuficiencia hepática.

STATUS LEGAL

La celidonia está aprobada por la Comisión «E» de Monografías de Alemania indicándose en casos de trastornos espasmódicos de las vías biliares y del tracto gastrointestinal (Blumenthal M., 1998). En Canadá no está permitido su registro como alimento (Blackburn J., 1993). En Australia se recomendó la inclusión en los prospectos de preparados con celidonia el hecho que esta especie puede afectar o interactuar con los tratamientos para glaucoma (Baker C., 1990). Finalmente, la planta se encuentra dentro del listado de hierbas recomendadas para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Bolivia y España (García González M., 2000).

ADULTERACIONES

Muy raras. La Farmacopea Alemana (DAB 9) admite hasta 10% de materias extrañas (Cañigüeral S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El jugo o látex fresco es popularmente utilizado para tratar verrugas. La decocción o infusión de la planta entera o la raíz se emplea en casos de colecistitis, afecciones hepáticas diversas, como analgésico y antiespasmódico. En menor medida como antidepresivo, antihelmíntico, contra el herpes zóster (látex) y como laxante. En aplicación externa se ha recomendado para tratar las lesiones psoriásicas de piel.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 10 g/l. Infundir 10 minutos, y tomar 1-3 tazas diarias.

Polvo: 200-300 mg/día.

Tintura: Relación 1:5. Se administran 30-50 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto seco: Relación 7:1, se dosifica a razón de 70-300 mg diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g = 53 gotas), a razón de 15-20 gotas, dos a tres veces al día.

Uso Tópico: En caso de verrugas conviene aplicar el látex con guantes, y proteger las zonas aledañas con pasta Lassar o vaselina filante. Como callicida se aplica el extracto fluido más glicerina a partes iguales, por la noche.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. Barcelona. (1998).

- Baker C.: Report of the South Australian Working Party on Natural and Nutritional Substances. South Australian Health Commission. (1990).

- Beninger J.; Schneider H.; Schuppan D.; Kirchner T. and Hahn E.: Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). *Gastroenterology*. 117 (5): 1234-7 (1999).

- Biswas S.; Khuda Bukhsh A.: Effect of a homeopathic drug, Chelidonium, in amelioration of p-DAB induced hepatocarcinogenesis in mice. *BMC Complement Altern. Med.* 2 (1): 4 (2002).

- Blackburn J.: 2nd Report of the Expert Advisory Committee on Herbs and Botanical Preparations to the Health Protection Branch. Ministry of Health Canada. (1993).

- Cordes N.; Plasswilm L.; Bamberg M. and Rodemann H.: Ukrain, an alkaloid thiophosphoric acid derivative of *Chelidonium majus* L. protects human fibroblasts but not human tumour cells in vitro against ionizing radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 78 (1): 17-27 (2002).

- Crijns A.; De Smet P.; Van den Heuvel M.; Schot B. and Haagsma E.: Acute hepatitis after use of a herbal preparation with greater celandine (*Chelidonium majus*). *Ned. Tijdschr Geneesk.* 146 (3): 124-8 (2002).

- Etsenagusia M.; Anda M.; González Mahave I.; Fernández E. and Fernández de Corres L.: Contact dermatitis from *Chelidonium majus* (greater celandine). *Contact Dermatitis*. 43 (1): 47 (2000).

- Fik E.; Wolun Cholewa M.; Kistowska M.; Warchol J. and Gozdzička Jozefiak A.: Effect of lectin from *Chelidonium majus* L. on normal and cancer cells in culture. *Folia Histochem. Cytobiol.* 39 (2): 215-6 (2001).

- Fokina G.; Roikhel V.; Frolova M. et al.: The antiviral action of medicinal plant extracts in experimental tick-borne encephalitis. *Vopr. Virusol.* 38 (4): 170-3 (1993).

- Fomin K.; Nikolaeva V.; Alekseeva L.; Panina Z. and Sviatenko B.: Use of *Chelidonium majus* for the treatment of pruritic dermatoses. *Vestn. Dermatol. Venerol.* 6: 60-2 (1975).

- Forsyth A.: *Iniciación a la Toxicología Vegetal*. Ed. Acríbia S. A. (1968).

- Frone D. and Pfänder H.: *A Colour Atlas of Poisonous Plants*. London. Wolfe Publishing. (1983).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).

- Gansauge F.; Ramadani M.; Pressmar J.; Gansauge S.; Muehling B.; Stecker K.; Cammerer G.; Leder G. and Beger H.: NSC-631570 (Ukrain) in the palliative treatment of pancreatic cancer. Results of a phase II trial. *Langenbecks Arch. Surg.* 386 (8): 570-4 (2002).

- Hiller K.; Ghobani M. and Schilcher H.: Antispasmodic and relaxant activity of chelidonine, protopine, coptisine, and *Chelidonium majus* extracts on isolated guinea-pig ileum. *Planta Med.* 64 (8): 758-60 (1998).

- Jablonski M.: Ukrain influences on bone status: a review. *Drugs Exp. Clin. Res.* 26 (5-6): 317-20 (2000).

- Jagiello Wojtowicz E.; Kleinrok Z.; Nowicky J.; Jablonski M. et al.: Effect of six-month treatment with Ukrain on early osteoporosis induced by ovariectomy in rats. Part I: Preliminary studies of bone parameters. *Drugs Exp. Clin. Res.* 22 (3-5): 173-6 (1996).

- Juszkiewicz T.; Minta M.; Wlodarczyk B. and Biernacki B.: Teratological evaluation of Ukrain in hamsters and rats. *Drug Exp. Clin. Res.* 18 (Suppl): 23-9 (1992).

- Khayyal M.; El Ghazaly M.; Kenawy S.; Seif-el-Nasr M.; Mahran L. and Kafafi Y.: Antitumorogenic effect of some gastrointestinal acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung*. 51 (7): 545-53 (2001).

- Kleinrok Z.; Jagiello Wojtowicz E.; Matuszek B. and Chedkowska A.: Basic central pharmacological properties of thiophosphoric acid alkaloid derivatives from *Chelidonium majus* L. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 44 (3): 227-39 (1992).

- Kuznetsova L.; Nikoľskaia E.; Sochilina E. and Faddeeva M.: The inhibition enzymatic hydrolysis of acetylthiocholine by acetylcholinesterase using principal alkaloids isolated from celandine and macleya and their derivatives. *Tsitologiya*. 43 (11): 1046-50 (2001).

- Lenfeld J.; Kroutil M.; Marsálek E. et al.: Antiinflammatory activity of quaternary benzophenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus*. *Planta Med.* 43: 161-5 (1981).

- Lohninger A.; Hamler F.: *Chelidonium majus* L. (Ukrain) in the treatment of cancer patients. *Drugs Exp. Clin. Res.* 18 (Suppl): 73-7 (1992).

- Lozjuk R.; Lisnyak O. and Lozjuk L.: Theoretical grounds and experimental confirmation of the antiviral effect of the preparation Ukrain. *Drugs Exp. Clin. Res.* 22 (3-5): 213-7 (1996).

- Ma W.; Fukushi Y.; Tahara S. and Osawa T.: Fungitoxic alkaloids from Hokkaido Papaveraceae. *Fitoterapia*. 71 (5): 527-34 (2000).

- Matos O.; Baeta J.; Silva M.; Pinto Ricardo C.: Sensitivity of Fusarium strains to *Chelidonium majus* L. extracts. *J. Ethnopharmacol.* 66 (2): 151-8 (1999).

- Mességué M.: *Hombres, Plantas, Salud*. Edit. Plaza y Janés. (1975).

- Molochko D.; Lastochkina T.; Krylov I. et al.: The antistaphylococcal properties of plant extracts in relation to their prospective use as therapeutic and prophylactic formulations for the skin. *Vestn. Dermat. Venerol.* 8: 54-6 (1990).

- Nowicky J.; Staniszevski A.; Zbroja Sontag W.; Slesak B.; Nowicky W. and Hiesmayr W.: Evaluation of thiophosphoric acid alkaloid derivatives from *Chelidonium majus* L. ("Ukrain") as an immunostimulant in patients with various carcinomas. *Drugs Exp. Clin. Res.* 17 (2): 139-43 (1991).

- Nowicky J.; Manolakis G.; Meijer D.; Vatanasapt V. and Brzosko W.: Ukrain both as an anti cancer and immunoregulatory agent. *Drugs Exp. Clin. Res.* 18 (Suppl): 51-4 (1992).

- Panzer A.; Hamel E.; Joubert A.; Bianchi P. and Seegers J.: Ukrain (TM), a semisynthetic *Chelidonium majus* alkaloid derivative, acts by inhibition of tubulin polymerization in normal and malignant cell lines. *Cancer Lett.* 160 (2): 149-57 (2000).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOFS. A. Col. Farmac. Valencia. (1995).

- Pinto García V.; Vicente P.; Barez A.; Soto I.; Candas M. and Coma A.: Anemia hemolítica inducida por *Chelidonium majus*. Observación clínica. *Sangre (Barc)*. 35 (5): 401-3 (1990).

- Roubleskaia I.; Polevoda B.; Ludlow J. and Haake A.: Induced G2/M arrest and apoptosis in human epidermoid carcinoma cell lines by semisynthetic drug Ukrain. *Anticancer Res.* 20 (5A): 3163-7 (2000a).

- Roubleskaia I.; Polevoda B.; Ludlow J. and Haake A.: Induced apoptosis in human prostate cancer cell line LNCaP by Ukrain. *Drug Exp. Clin. Res.* 26 (5-6): 141-7 (2000).

- Saglam H. and Arar G.: Cytotoxic activity and quality control determinations on *Chelidonium majus*. *Fitoterapia*. 74 (1-2): 127-9 (2003).

- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).

- Schulz V.; Hånsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer-Verlag. Berlin. (2001).

- Song J.; Yang H.; Pyo S.; Jung I.; Yi S. and Yun Y.: Immunomodulatory activity of protein-bound polysaccharide extracted from *Chelidonium majus*. *Arch. Pharm. Res.* 25 (2): 158-64 (2002).

- Sotomayor E.; Rao K.; López D. and Liepins A.: Enhancement of macrophage tumoricidal activity by the alkaloid derivative Ukrain. In vitro and in vivo studies. *Drugs Exp. Clin. Res.* 18 (Suppl): 5-11 (1992).

- Staniszevski A.; Slesak B.; Kolodziej J.; Harlozinska Szmyrka A. and Nowicky J.: Lymphocyte subsets in patients with lung cancer treated with thiophosphoric acid alkaloid derivatives from *Chelidonium majus* L. (Ukrain). *Drugs Exp. Clin. Res.* 18 (Suppl): 63-7 (1992).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Swanston Flatt S.; Day C.; Bailey C. and Flatt P.: Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia*. 33 (8): 462-4 (1990).

- Taborska E.; Bochorakova H.; Dostal J. and Paulova H.: The greater celandine (*Chelidonium majus* L.). Review of present knowledge. *Ceska Slov. Farm.* 44 (2): 71-5 (1995).

- Tunón H.; Olavsdotter C. and Bohlin L.: Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 48: 61-76 (1995).

- Uglyanitsa K.; Nefyodov L.; Doroshenko Y.; Nowicky J.; Volchek I.; Brzosko W. and Hodysh Y.: Ukrain: a novel antitumor drug. *Drugs Exp. Clin. Res.* 26 (5-6): 341-56 (2000).

- Vahlensieck U.; Hahn R.; Winterhoff H.; Gumbinger H.; Nahrstedt A. and Kemper F.: The effect of *Chelidonium majus* herb extract on cholestasis in the isolated perfused rat liver. *Planta Med.* 61 (3): 267-71 (1995).

- Vavreckova C.; Gawlik I. and Muller K.: Benzophenanthridine alkaloids of *Chelidonium majus*. I. Inhibition of 5- and 12-lipoxygenase by a non-redox mechanism. *Planta Med.* 62 (5): 397-401 (1996).

- Vavreckova C. et al.: Alcaloidi benzofenantridinici da *Chelidonium majus*. Potente azione inibitrice della crescita di cheratinociti umani. *Planta Med.* 62: 491-4 (1996).

- Zhang B.: The pharmacological actions of *Chelidonium majus*. *Zhong Yao Tong Bao*. 10 (1): 41-4 (1985).

CENTAURA MENOR



NOMBRE CIENTÍFICO

Centaureum umbellatum Gilib.

No se mencionan sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: centaurea menor, hiel de la tierra

Portugués: centáurea menor, fel-da-terra.

Inglés: centaury, minor centaury, small centaury.

Otros: petit centaurée (Francés), centaurea minore, piccola centaurea, biondella (Italiano), Tausendgülden (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual o bianual, perteneciente a la familia de las Gencianáceas, caracterizada por

presentar una roseta basal de hojas ovales y sésiles; tallo erguido cuadrangular y ramificado únicamente en la parte superior, con un par de ramas en cada entrenudo conteniendo hojas opuestas o lineares, decusadas y sésiles; inflorescencia terminal más o menos densa, de color rosado o violáceo-blanquecino, con el cáliz dentado y la corola en tubo abierto. El fruto es de forma capsular y alargado, con semillas minúsculas de color pardo en su interior.

HÁBITAT

Las Gentianáceas constituyen una familia cosmopolita que abarca unos 80 géneros con cerca de 900 especies. El género *Centaurium* abarca una docena de especies, la mayoría provenientes del hemisferio norte. La centaura menor es originaria del norte de Europa (hasta la zona oeste de Siberia), sudoeste de Asia y naturalizada en América. Crece espontánea en prados húmedos, pastizales poco permeables, a la sombra de pinos y claros de bosques, a orillas de algunas acequias de riego, entre los 830-1400 metros de altitud. Es una planta que no tolera muy bien el sol directo. Se cultiva comercialmente en el norte de África, Estados Unidos y en Europa central. En Argentina se conoce como centaura menor a *Centaurium pulchellum* (Swartz) Druce, la cual es adventicia en Mendoza y Buenos Aires.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la sumidad florida. Según las Farmacopeas de Alemania y Austria, el índice de amargor no debe ser inferior a 2.000.

HISTORIA

El nombre popular hace referencia al centauro Quirón, famoso por sus conocimientos herbarios, quien según la mitología, se curó con esta planta una herida producida por una flecha envenenada. En tanto el nombre botánico *Erythraea* deriva del griego *erythros* = "rojo", por el color de sus flores. Los celtas consideraban la centaura hierba de buena suerte, siendo muy cultivada en Europa durante la Edad Media. Creían que colocada en una bolsa podía multiplicar el dinero. Al igual que con otras plantas de flores rojizas, se creía que la centaura menor protegía contra los rayos, demonios y brujas. Su sabor amargo (de ahí su mote de *huel de la tierra*) permitió que fuera empleada en trastornos digestivos. Al respecto, Nicolas Culpeper en 1653 refería "Es muy sana hierba, más no muy sabrosa". Popularmente fue muy empleada contra la malaria, lo cual le valió el nombre de "quina europea".

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Compuestos polifenólicos: Se trata de ácidos fenólicos (libres o combinados) derivados en su mayoría de los ácidos benzoico y cinámico (ácidos siringico, β -cumárico, ferúlico, sinápico, *p*-cumárico, protocatéquico, vanílico).

Principios amargos: Se trata de secoiridoides heterocíclicos que se presentan como heterósidos: genciopicrosido o genciopirina (2%), centaurósido, swerósido, swertiamarina. También los derivados ésteres: centapicrina (índice de amargor aprox. 4.000.000), des-acetil-centapicrina, eritrocantaurina. El genciopicrosido (presente también en la genciana), genera por hidrólisis una lactona (genciogenina) y glucosa.

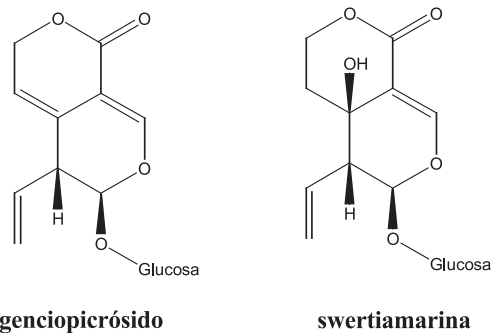
Otros: Trazas de alcaloides (gencianina, gencianidina, gencioflavina), fitoesteroides (β -sitosterol, estigmasterol, campesterol, brasicasterol, delta-7-estigmasterol), flavonoides (0,4%), compuestos derivados del ácido nicotínico, aceite esencial (trazas), resina, ácido oleánico (0,1%), ácido valérico, xantonas metoxiladas (metilbelidifolina), ácidos grasos, triterpenoides.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades farmacológicas de esta especie están centradas en su acción orexígena y eupéptica, debidas principalmente a sus principios amargos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva

Los secoiridoides, en especial la *genciopirina*, por sus características amargas ejercen un efecto orexígeno y estimulante de las secreciones salivares, gástricas, hepatobiliares y pancreáticas (Peris J. et al., 1995; Newall C. et al., 1996). Esta especie ejerce un efecto más suave que otras drogas análogas como la raíz de *genciana* (Blumenthal M., 1998; Cañigual S. et al., 1998).



Actividad Analgésica - Antiinflamatoria - Antipirética

El extracto acuoso demostró experimentalmente en ratas efecto antipirético (aunque no preventivo) y antiinflamatorio, probablemente atribuido a los ácidos fenólicos y los principios amargos respectivamente (Lacroix R. et al., 1973). Al respecto, las *xantonas* demostraron ejercer un efecto antiinflamatorio local, lo cual es aprovechado en la elaboración de pomadas y ungüentos. El efecto antiinflamatorio (evaluado en modelos en ratas con los tests de carragenina y granuloma de algodón) fue estimado en un 19% en comparación al 45% demostrado por indometacina (Mascolo N. et al., 1987). Las pruebas en animales para actividad analgésica (plato caliente y test de torsión) resultaron negativas (Berkan T. et al., 1991).

Otros

Por otra parte la *genciopirina* ha sido mencionada como agente antimalárico (Rahway N., 1989). La *swertiamarina* luego de su absorción en intestino presenta un metabolito el cual ha demostrado ejercer en ratas una acción sedante sobre SNC (Risco M., 1996). En aplicación tópica los taninos ejercen un efecto cicatrizante y antiséptico (Arteche García A. et al., 1998). Por su parte el extracto acuoso de centaura menor ha demostrado propiedades diuréticas en ratas (Haloui M. et al., 2000).

En cuanto a actividad hipoglucemiante, la misma sólo se ha podido constatar sobre ratas alloxanizadas a través del extracto etanólico de una mezcla herbal del cual uno de sus 9 componentes era *Centarium umbellatum* (Petlevski R. et al., 2001). Los compuestos polifenólicos demostraron *in vitro* ejercer una fuerte actividad antioxidante, la cual estaría determinada principalmente por los ésteres derivados del ácido hidroxicinámico tales como los ácidos *p*-cumárico, ácido sinápico y ácido ferúlico (Valentao P. et al., 2001). En cambio, la *genciopirina* ha demostrado una actividad antioxidante débil comparado con la *quercetina* (Kumarasamy Y. et al., 2003).

La *swertiamarina* ha demostrado poseer *in vitro* propiedades antibacterianas en cultivos de gérmenes Gram positivos. De igual modo las lactonas de algunas variedades

españolas también demostraron dicha actividad (Barrero A. et al., 1995). En ese sentido, el extracto metanólico de las semillas de centaura menor ha demostrado *in vitro* actividad inhibitoria sobre *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (Kumarasamy Y. et al., 2002).

Por su parte el *gentiopicrósido* obtenido del extracto metanólico de las partes aéreas demostró *in vitro* actividad antibacteriana frente a *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus hominis*. En el caso de *Serratia marcescens* la actividad inhibitoria evidenciada demostró ser superior al antibiótico *ciprofloxacina* empleado como control (Kumarasamy Y. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general, y en las dosis terapéuticas, la centaura menor tiene una buena tolerancia. Como toda droga que contenga alcaloides, se recomiendan tratamientos discontinuos. En aplicación externa puede ser irritante de la piel en personas sensibles (Ivie A. & Witzel D., 1983). Extractos de centaura menor han demostrado, *in vitro*, una fuerte acción mutagénica en el test de Ames sobre *Salmonella typhimurium* TA-98, TA-100 y TA-102. En principio, los componentes responsables serían los derivados xantónicos metoxilados *eustomina* y *demetileustomina* (Schimmer O. et al., 1994; Schimmer O. & Mauthner H., 1996). Estudios de toxicidad sobre *Artemia salina* demostraron una LC50 para el secoiridoide *gentiopicrina* de 24×10^{-3} mg/ml, en tanto el conocido lignano citotóxico *podofilotoxina* demostró una LC50 de 2.7×10^{-3} mg/ml (Kumarasamy Y. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en presencia de gastritis o úlcera gastroduodenal. Los principios amargos alteran el sabor de la leche materna, de ahí que no se recomiende durante la lactancia. La presencia de alcaloides contraindica su empleo en el embarazo (Newall C. et al., 1996; Arteché García A. et al., 1998).

.STATUS LEGAL

La centaura menor se encuentra registrada en las Farmacopeas de Alemania, Argelia, Austria, España, Francia, Gran Bretaña, Hungría, Polonia, Rep. Checa, Rumania, Suiza y ex-Yugoslavia. El Council of Europe la ha catalogado como alimento o saborizante en categoría N2. (Newall C. et al., 1996). En algunos países de Europa se encuentra como especie protegida. La FDA norteamericana autoriza su registro únicamente como ingrediente de amargos, bebidas alcohólicas y no alcohólicas (Leung A. & Foster S., 1996). Se encuentra dentro del listado de hierbas aprobadas por la Comisión "E" de Monografías de Alemania, recomendándose en casos de pérdida de apetito y dispepsia (Blumenthal M., 1998).

ADULTERANTES

Si bien son raras, la droga se puede adulterar con otras especies del género *Centaurium*, tal es el caso de *Centaurium pulchellum* (Sw.) Druce (Cañigüeral S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular en forma de infusión le confiere propiedades eupépticas, tónico-amargas, coleréticas, antidiabéticas y antigripales. Puede combinarse con corteza de naranjo amargo para contrarrestar en parte el exceso de amargor. También como sedante, antianémico y en dismenorreas. La decocción de las partes aéreas por vía interna como antihelmíntico y antídoto de venenos en Marruecos y como antihipertensivo en Italia y Egipto. En uso externo se recomiendan ungüentos de esta especie mezclados con *aceite de oliva*, a ser aplicados en procesos dolorosos reumáticos, golpes y blefaroconjuntivitis. La decocción en forma de fricciones sobre el cuero cabelludo en casos de alopecia. También como compresa en presencia de hemorroides.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 3%, a razón de 2-3 tazas preferentemente antes de las comidas.

Extracto fluido: Relación 1:1. Se administran 2-4 ml diarios, divididos en 2-3 tomas, media hora antes de las comidas.

Extracto seco: Relación 5:1, se dosifica en cápsulas a razón de 1-3 g diarios antes de las comidas principales.

Tintura: Relación 1:10. Se administran 30-50 gotas antes de las comidas.

Uso Externo: Se puede emplear la infusión (30-50 g/l) o la decocción (60-100 g/l). En el primer caso se infunde unos 10 minutos y se aplica en forma de colirio (isotonizar); en el segundo caso se hierve durante 10 minutos y se aplica en forma de lavados, compresas y fricciones capilares.

OTROS USOS

La centaura menor se suele emplear en la elaboración de vermouths, fernets, licores y bebidas amargas de tipo herbal. El máximo permitido como ingrediente de vermouths y bebidas amargas es del 0,0002% lo que equivale a 2.29 ppm (Leung A. & Foster S., 1996).

ESPECIES EMPARENTADAS

Centaurium pulchellum (Sw.) Druce: Se trata de una especie originaria de Europa, pero muy difundida en Argentina donde además de llamarle *centaura menor* también se la conoce con el nombre de *canchalagua*. Es rica en principios amargos y como ya fuera señalado, suele ser adulterante de *Centaurium erythraea* (Fariñas G. & Brutti O., 1998). Del extracto etanólico de la planta entera han sido aisladas dos lactonas triterpénicas conocidas como *centauriol* y *centauriona* (Bibi H. et al., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- Ahumada F.: Valoración farmacológica de plantas con efecto hipotensor o antihipertensivo. P-23. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. El Canelo de Nos. Chile. (1999).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Aquino R.; Behar I.; Garzarella P.; Dini A. and Piza C.: Chemical composition and biological properties of *Erythraea centaurium* Rafn. *Boll. Soc. Ital. Sper.* 61 (2): 165-9 (1985).
- Arteché García A.; Vanaclócha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson. España. (1998)
- Barrero A.; Oltra J.; Rodríguez I.; Barragán A.; Gravalos D. and Ruiz P.: Lactones from species of *Centauria*. Cytotoxic and antimicrobial activities. *Fitoterapia*. 66 (3): 227-8 (1995).
- Berkan T.; Ustunes L.; Lermioglu F. et al.: Antiinflammatory, analgesic, and antipyretic effects of an aqueous extract of *Erythraea centaurium*. *Planta Med.* 57 (1): 34-7 (1991).
- Bibi H.; Anwer S.; Miana G.; Ahmad S. and Atta-ur-Rahman: Two new triterpene lactones from *Centaurium pulchellum*. *Fitoterapia*. 71: 130-3 (2000).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Ed. USA. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo S. A. (1996).
- Cabezón Martín C.: Diccionario de Plantas Medicinales según la Medicina Tradicional Marroquí. Edit. Noesis. España. (1997).
- Cañigüeral S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. Edit. OEMF Internacional S.R.L. España. (1998).
- Fariñas G. and Brutti O.: Especies denominadas "canchalagua". *Raíces*. 9 (20): 16-17 (1998).
- Haloui M.; Louedec L.; Michel J. and Lyoussi B.: Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythrae*. *J. Ethnopharmacol.* 71 (3): 465-72 (2000).
- Hatjimanoli M. and Debelmas A.: Study of *Centaurium umbellatum* Gil. Identification of phenolic acids. *Ann. Pharm. Fr.* 35 (3-4): 107-11 (1977).
- Hoffmann A.; Farga C.; Lastra J. y Veghazzi E.: *Plantas Medicinales de Uso Común en Chile*. Ediciones Fundación Claudio Gay. Chile. (1992).
- Ivie A. and Witzel D.: *Handbook of Natural Toxins*. Keeler R. & Dekker T. (Ed). Pp. 543. New York. (1983).
- Kumarasamy Y.; Cox P.; Jaspars M.; Nahar L. and Sarker S.: Screening seeds of Scottish plant for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacology*. 83 (1-2): 73-7 (2002).
- Kumarasamy Y.; Nahar L. and Sarker S.: Bioactivity of gentiopicroside from the aerial parts of *Centaurium erythraea*. *Fitoterapia*. 74 (1-2): 151-4 (2003).
- Lacroix R.; Merad M.; Lacroix J.; Abtroun N. and Schoebel M.: Algerian

pharmacopeia. 2 plants with antypiretic properties: *Ptychotis ammoides* and *Erythraea centaureum*. *Tunis Med.* 51 (5): 327-31 (1973).
 - Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. John Wiley & Sons. New York. (1996).
 - Lipp F.: *Herborismo*. Círculo de Lectores. 1ª Edición. (1996).
 - Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
 - Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micoff. 1ª Edición. España. (1995).

- Petlevski R.; Hadzija M.; Slijepcevic M. and Juretic D.: Effect of "antidiabetic" herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 181-4 (2001).
 - Rahway N.: *The Merck Index*. 11º Edit. (1989).
 - Risco M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Centaurea menor. *Farmacía Profesional.* 5 (10): 15-6 (1996).
 - Sakina K. and Aota K.: Studies on the constituents of *Erythraea centaureum* (Linne) Persoon. I. The structure of centapicrin, a new bitter secoiridoid glucoside. *Yakugaku Zasshi.* 96 (6): 683-8 (1976).

- Santos S.; Brito Palma F. and Grande M.: Constituents of *Centaurea rothmalerna*. *Fitoterapia* 66 (3): 285 (1995).
 - Schimmer O.; Kruger A.; Paulini H. et al.: An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames test mutagenicity. *Pharmazie.* 49 (6): 448-51 (1994).
 - Schimmer O. and Mauthner H.: Polymethoxylated xanthones from the herb of *Centaureum erythrae* with strong antimutagenic properties in *Salmonella typhimurium*. *Planta Med.* 62 (6): 561-4 (1996).
 - Schmidt W.; Peters S. and Beerhues L.: Xanthone 6-hydroxylase from cell cultures of *Centaureum erythrae* Rafn. And *Hypericum androsaemum* L. *Phytochemistry.* 53

(4): 427-31 (2000).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
 - Valentao P.; Fernandes E.; Carvalho F.; Andrade P.; Seabra R. and Bastos M.: Antioxidant activity of *Centaureum erythrae* infusion evidenced by its superoxide radical scavenging and xanthine oxidase inhibitory activity. *J. Agric. Food Chem.* 49 (7): 3476-9 (2001).
 - Van der Sluis W. and Labadie R.: Secoiridoids and xanthones in the genus *Centaureum*. Part III. *Planta Med.* 41: 150-60 (1981).

CENTELLA ASIÁTICA



NOMBRE CIENTÍFICO

Centella asiatica (L.) Urb.

Se citan 35 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: centella, centella asiática, gotu-kola, hidrocotile.

Portugués: centela

Inglés: Indian navelwort, Indian pennywort, water pennywort.

Otros: pegaga (Malasia), fo ti tieng (China), hidrocotile (Italiano), Asiatischer wassernabel (Alemán), centelle, hydrocotyle (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba trepadora perenne, perteneciente a la familia de las Apiáceas (Umbelíferas), no mayor a un palmo de altura, caracterizada por presentar largos estolones, tallos postrados rojizos, de cuyos nudos parten 1-3 pecíolos que pueden alcanzar hasta 15 cm de alto. Las hojas son glabras, enteras o crenadas, con forma de riñón, pudiendo alcanzar entre 7 y 15 cm de largo. Presenta inflorescencias con 3 ó 6 flores rojizas sésiles y ocasionalmente blanquecinas. El fruto es un diaquenio discoide muy comprimido y sin estrías.

HÁBITAT

La *centella asiática* es originaria de zonas subtropicales de la India (en zonas alejadas de Calcuta y Bombay), Indonesia, Pakistán, Sri Lanka, Madagascar, Irán, Malasia, Laos, Vietnam, Europa Oriental y zona meridional de Estados Unidos. Crece espontáneamente en lugares húmedos, orillas de lagunas, zonas pantanosas y regiones propias de climas tropicales y subtropicales, hasta los 2.000 metros de altitud.

Tiende a arrastrarse o trepar gracias a sus tallos a partir de los cuales parten las raíces. En Brasil aparece espontánea (como maleza) en el litoral de la región sur.

PARTE UTILIZADA

Planta entera, aunque frecuentemente suele emplearse la parte aérea seca. La disminución de peso durante el desecado es casi cinco veces el peso de la planta fresca. La droga es de sabor amargo o acre al paladar.

HISTORIA

Esta hierba fue empleada desde hace unos 3.000 años por la medicina tradicional hindú (conocida allí con el nombre de *brahmi*) y por los indígenas africanos en el tratamiento de la lepra, lo cual pudo ser corroborado científicamente años más tarde. Esta hierba goza además de una buena reputación como planta tónica-estimulante aunque esto último aún no se pudo demostrar. En Europa del este se vendía como purgante y vomitivo (por su sabor acre). Fue incorporada a la Farmacopea Francesa en 1884. Recién en 1941 se pudo dilucidar su composición química, a partir de las investigaciones del bioquímico francés Jules Lépine.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Saponósido triterpénico: asiaticoside (asiaticósido) el cual por hidrólisis da una genina derivada de la α -amirina llamada ácido asiático, más dos moléculas de ramnosa y 1 de glucosa unidas al grupo COOH. Según la Real Farmacopea Española, la droga debe contener al menos un 2% de asiaticósido.

Ácidos triterpénicos: ácido indocentoico y ácido madecásico.

Flavonoides: kampferol, quercetina, 3-glucosil-quercetina, 3-glucosil-kampferol.

Ácidos grasos: ácidos linoleico, lignocérico, linolénico, oleico, palmítico, eláidico y esteárico.

Otros: resina, ácido péctico, taninos (9-24%), aceite volátil (0,04% con presencia de cineol, alcanfor, farnesol, felandreno, germacreno D, n-dodecano, p-cimol, α -pineno, n-dodecano, β -cariofileno), glucósido (indocentelósido), β -caroteno, vitamina C (13,8 mg/100 g), sales de potasio, alcaloide (hidrocotilina), principio amargo (vallerina), azúcares (ramnosa, arabinosa, glucosa, fructosa, sucrosa, rafinosa y el oligosacárido centellosa), ácido brámico y bramósido (saponinas glicosidadas), fitosteroles (stigmasterol, β -sitosterol, campesterol), mucílagos, aminoácidos (ácido glutámico, serina, alanina), poliacetilenos (partes subterráneas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

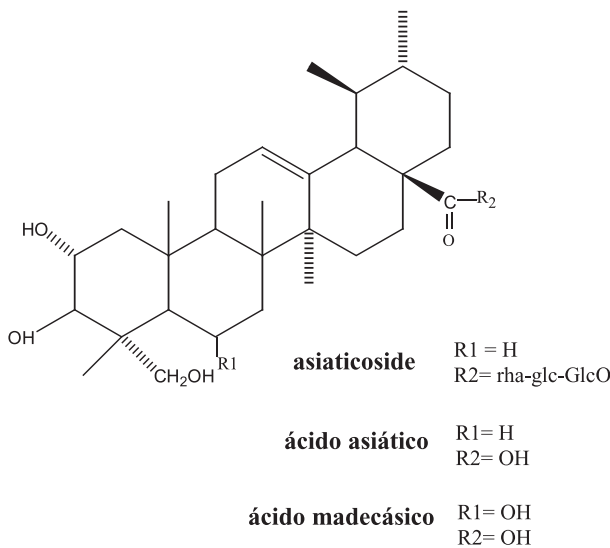
Las mismas se centran en su actividad anticelulítica y estimulante circulatoria. El efecto benéfico de la centella asiática en los casos de celulitis estaría relacionado con su

capacidad para potenciar la estructura del tejido conectivo con reducción de la esclerosis, mientras que su acción en la insuficiencia venosa está determinada por una combinación de sus efectos sobre el tejido conectivo y su capacidad para mejorar el flujo sanguíneo en los miembros afectados. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Circulatoria

La fracción triterpénica total de la *Centella asiatica* (FTTCA) ha demostrado sus beneficios en casos de hipertensión venosa crónica, alteraciones de la microcirculación, síndrome postflebítico, prevención de edemas y en microangiopatías diabéticas. En todos los casos, el mecanismo de acción sobre el endotelio estaría determinado por una mayor síntesis de colágeno, fibronectina y proteoglicanos (Tenni R. et al., 1988; Belcaro G. et al., 1990; Montecchio G. et al., 1991; Cesarone M. et al., 2001a).

Un estudio clínico-farmacológico realizado durante un mes sobre 30 pacientes con insuficiencia venosa (15 presentaban síndrome post-flebítico y antecedentes de trombosis de la vena poplíteofemoral; y otros 15 presentaban incontinencia de la vena gran safena debido a alteraciones en la unión safeno-femoral) demostró los beneficios de la fracción triterpénica total de *Centella asiatica* comparado con los flavonoides *diosmina* y *hidroxi-etilrutósidos*, lo cual fue constatado a través de estudios de capilaroscopia. En principio la combinación *hidroxi-etilrutósidos* con *diosmina* ejercerían primordialmente una acción protectora capilar, de tipo vitamina P, pero no inducen vasomovilidad. Según los autores, esto confirma la hipótesis de la importancia que los factores metabólicos, bioquímicos y tensionales ejercerían en la corrección de la descompensación hemodinámica acaecida por éstasis venoso. (Allegra C. & Giuseppe P., 1981).



En un estudio multicéntrico, doble ciego, versus placebo, que abarcó 94 pacientes con insuficiencia venosa de miembros inferiores, la administración del extracto titratado de *Centella asiatica* (TECA) en dosis de 60-120 mg/día, evidenció beneficios clínicamente significativos en cuanto al alivio sintomatológico medido por pruebas de distensibilidad venosa y pletismografía (Pointel J. et al., 1987). En el caso de pacientes con síndrome post-flebítico, la administración oral de la FTTCA a lo largo de 3 semanas, demostró disminuir el número de células endoteliales circulantes respecto a un grupo control (Montecchio G. et al., 1991).

Recientemente se ha comprobado a través de un estudio

clínico doble ciego, controlado con placebo, que la fracción triterpénica total de *Centella asiatica* es efectiva en proteger y mejorar las alteraciones de la pared venosa derivadas de procesos de hipertensión venosa crónica y microangiopatías por hiperperfusión. Asimismo dicha fracción demostró ejercer un efecto positivo sobre la estabilización de placas hipoecoicas ateroscleróticas ubicadas en la bifurcación femoral. Ello se debe a la actividad estimulante de la síntesis de colágeno a través de un efecto modulador sobre los fibroblastos en la pared venosa. Este tipo de acción disminuye la posibilidad de ruptura de las placas con el consiguiente peligro de embolización y accidente cerebrovascular (Incandela L. et al., 2001; De Sanctis M. et al., 2001).

Por otra parte también se han comprobado los beneficios de la fracción FTTCA en 50 casos de microangiopatía diabética, lo cual fue corroborado a través de un estudio a doble ciego, con control por flujometría Doppler y medición de gases (PO2 y PCO2) transcutáneo. El estudio se realizó a lo largo de 6 meses de tratamiento con dosis de 60 mg, dos veces al día. Los parámetros de microcirculación fueron notoriamente superiores en el grupo tratado con FTTCA, observándose paralelamente una disminución de la permeabilidad capilar (Cesarone M. et al., 2001b).

En diferentes pruebas a doble ciego *versus* placebo, se ensayaron extractos purificados de *Centella asiatica* en pacientes con insuficiencia venosa crónica y en úlceras tróficas venosas de miembros inferiores, señalándose en todos los casos la utilidad generada por los extractos purificados de *Centella asiatica* administrados tanto en forma local como por vía parenteral. En la mayoría de los casos se evidenció una mejoría en las reacciones eczematoides que periféricamente suelen acompañar a estas lesiones, sumado a una mejoría en la éstasis venosa crónica y una intensa formación y proliferación del tejido de granulación, que determina una epitelización más rápida que la producida por los tratamientos convencionales (Arpaia M. et al., 1990; Brinkhaus B. et al., 2000). Por su parte, la asociación (por vía oral) de *α-tocoferol*, *rutina*, extracto de *Melilotus officinalis* e *Hydrocotyle asiatica*, también demostró ser efectiva en la resolución de síntomas asociados a insuficiencia venosa crónica (Cataldi A. et al., 2001).

Actividad Anticelulítica

Debido a la particular situación observada en el tejido colágeno en casos de celulitis, a mediados de la década del '70 se realizaron las primeras investigaciones anatomopatológicas a efectos de evaluar los mecanismos de generación de esta lipodistrofia localizada. En ese sentido, los triterpenos de *Centella asiatica* han demostrado ser una de las armas más eficaces contra los casos de celulitis leves a moderadas, de acuerdo con varias experiencias realizadas en humanos. Uno de los primeros trabajos realizados en esta área fue por medio de un ensayo doble ciego con un extracto purificado de *Centella asiatica* (60 mg/día, vía oral durante 3 meses) mediante estudios comparativos de muestras de biopsias de deltoides y trocánter tomados antes y después del tratamiento con *Centella asiatica*. Los exámenes histológicos revelaron una reducción en la tendencia a la esclerosis por parte de los fibroblastos en los focos celulíticos, respecto a los grupos control. El *ácido madecásico* fue identificado como el principal componente antiinflamatorio, mientras que el *asiaticósido* fue el principio activo trófico-cicatrizante (Tsurumi K. et al., 1973).

En otro trabajo efectuado a mediados de la década del '70 se ensayó un extracto purificado de *Centella asiatica* en 65 mujeres con diferentes grados de celulitis, durante dos meses en forma oral. El tratamiento fue eficaz en 48 pacientes, habiéndose observado pocos resultados en los

casos más severos (Bourguignon A., 1975). En un ensayo similar efectuado al año siguiente, se pudo evidenciar una respuesta favorable en 22 de las 30 pacientes evaluadas (Barheon J., 1976).

Entre los mecanismos de acción propuestos para esta patología, se pudo determinar en medios de cultivo de células embrionarias humanas, que los extractos purificados de *Centella asiatica* producen un estímulo en la síntesis de lípidos y glucosaminoglicanos, en especial ácido hialurónico y condroitín sulfato. De esta manera dichos extractos logran estimular a los componentes amorfos glucosaminoglicanos, en menor medida a los componentes fibrilarios y con efecto nulo sobre el crecimiento celular. También se pudo observar una reducción marcada en los niveles de ácido urónico y de las enzimas lisosomales relacionadas con el metabolismo de los mucopolisacáridos (*beta-glucuronidasa*, *beta-N-acetil-glucosaminidasa* y *arilsulfatasa*). Todo esto implicaría el desarrollo de un tejido conectivo normal y un correcto proceso de reepitelización (Del Vecchio A. et al., 1984).

Área Dermatológica

En uno de los primeros ensayos efectuados con extractos de *asiaticósido* sobre modelos de quemaduras experimentales en ratas, se intentó comprobar el comportamiento de dicha sustancia sobre la síntesis de mucopolisacáridos y colágeno, no observándose al finalizar el estudio mejoras sustanciales en los procesos de reparación tisular, respecto a un grupo control. No obstante, hay que tener en cuenta que en este tipo de lesiones existe un contenido anormal de colágeno con su consiguiente alteración en su metabolismo, lo que puede dificultar la actividad de estos extractos y generar una malinterpretación de los resultados (Dutta T. & Basu U., 1968).

En modelos de lesión dérmica experimental (no quemaduras) sobre ratas, la administración local de un extracto purificado elaborado con la fracción triterpénica de las hojas (*asiaticósido*, *ácido asiático* y *ácido madecásico*) demostró estimular la acumulación de la matriz extracelular. De los compuestos citados, el *ácido asiático* y el *asiaticósido* resultaron ser los más activos en estimular la síntesis de glucosaminoglicanos (Maquart F. et al., 1999). De igual modo, en otro modelo de lesión dérmica experimental en ratas, la aplicación de *asiaticósido* (solución al 0,2%) produjo un 56% de incremento en los niveles de hidroxiprolina, 57% de aumento de la fuerza tensil de la herida, mayor contenido de colágeno, actividad antioxidante local, angiogénesis y mejor capacidad reepitelizante. En aplicación tópica al 0.4% demostró mejorar la cicatrización de heridas en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina (Shukla A. et al., 1999).

Las mejoras observadas en las heridas experimentales también han sido puestas en evidencia cuando se administran los extractos alcohólicos de *Centella asiatica* por vía oral (Suguna L. et al., 1996; Shukla A. et al., 1999). Por otra parte, se ha demostrado el efecto antiinflamatorio y protector de extractos de *madecacosol* obtenidos de las hojas de centella asiática, aplicados a ratas sometidas a altos índices de radiación (Chen Y. et al., 1999). En escaras por decúbito se ensayó una crema que contiene en su formulación extracto de *Bulbine frutescens* y extractos de *Centella asiatica*. En el primer caso, el extracto demostró mejorar la hidratación zonal y ejercer un efecto antibacteriano, en tanto los terpenoides de la *Centella asiatica* (*ácido asiático*, *ácido madecásico* y *asiaticósido*) demostraron estimular la maduración de la escara por medio de la producción de colágeno tipo 1, lo que lleva a una reducción del proceso inflamatorio y de la producción de miofibroblastos (Widgerow A. et al., 2000).

Se ha reportado a través de lo observado con la aplicación de extractos alcohólicos sobre piel humana, el beneficio que puede aportar el *asiaticósido* en el abordaje de escaras

hipertróficas y queloides (Morriset R. et al., 1987). En un ensayo realizado en 100 mujeres con estrías post-gravídicas, la aplicación de una crema conteniendo extractos de centella asiática, alfa-tocoferol e hidrolizado de colágeno y elastina evidenciaron un efecto preventivo y protector (más marcado en mujeres con antecedentes de estrías) en relación al grupo placebo (Young G. & Jewell D., 2000). Finalmente, el extracto acuoso de *Centella asiatica* demostró *in vitro* una actividad antiproliferativa del crecimiento de queratinocitos, con una IC₅₀ de 209,9 +/- 9.8 mg/ml. Este tipo de actividad abre las puertas para un futuro ensayo de esta especie en casos de psoriasis (Sampson J. et al., 2001).

Actividad Antimicrobiana

El uso popular conferido a esta hierba sobre lesiones leprosas y tuberculosas cutáneas, llevó a diferentes investigadores a ensayar extractos de *asiaticósido* tanto *in vivo* como *in vitro* principalmente sobre estas dos enfermedades. De esta manera se pudo constatar que las inyecciones subcutáneas de 0,25 g del extracto de *asiaticósido* habían arrojado resultados altamente satisfactorios en la resolución de las manifestaciones dermatológicas de la lepra (Boiteau P. & Ratismamanga A., 1956).

Por otra parte, las pruebas con extractos alcohólicos aplicados localmente sobre lesiones leprosas cutáneas en ratas arrojaron resultados muy alentadores, ya que los animales tratados mostraban cicatrizaciones más rápidas y con menores complicaciones respecto a los animales control. De esta manera los autores concluyeron que el *asiaticósido* estimula electivamente el sistema reticuloendotelial, de manera similar a como lo hacen las bioestimulinas de Filatov (Ali S. et al., 1986; Das A. & Mallick R., 1991).

En ensayos clínicos realizados sobre pacientes con lesiones leprosas en piel, la administración de *asiaticósido* y cloruro de potasio en cápsulas por vía oral, demostró arrojar similares resultados a los observados con dapsona (Chakrabarty T. et al., 1976). Respecto a las lesiones tuberculosas se realizó una prueba doble ciego (*versus* estreptomycin) a efectos de observar porcentajes de inhibición sobre el bacilo de Koch, arrojando resultados poco significativos (Chopra R. et al., 1956). Otro estudio *in vitro* más reciente tampoco pudo demostrar actividad inhibitoria significativa del extracto seco de *Centella asiatica* frente a cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* (Herbert D. et al., 1994).

Diferentes ensayos *in vitro* determinaron la ausencia de actividad de los extractos acuoso y hexánico sobre cultivos de *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Protens vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella typhi*. Únicamente el extracto etanólico demostró ser activo frente a *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* (Valsaraj R. et al., 1997; Ahmad I. et al., 1998). En tanto la decocción de esta planta evidenció efectos inhibitorios *in vitro* sobre *Bacillus pyocyaneus* y *Staphylococcus aureus* (Van Truyen L. & Chan N., 1999). Sobre *Entamoeba histolytica* los extractos alcohólicos demostraron actividad tanto *in vivo* como *in vitro* (Van Truyen L. & Chan N., 1999). A nivel viral, el extracto acuoso evidenció actividad inhibitoria *in vitro* sobre el Herpes simplex virus (HSV). Dicha actividad estaría determinada por el compuesto *asiaticósido*, demostrando además junto con la *mangiferina* de *Mangifera indica*, actividad sinergizante con aciclovir en la inhibición de HSV-2 (Zheng M., 1989; Yoo-sook C. et al., 2000).

Área Gineco-Obstétrica

A comienzos de la década del '60, distintos autores habían ensayado los extractos purificados de centella asiática, tanto local como parenteralmente, en diferentes patologías ginecológicas cervicales no neoplásicas con algunos resultados alentadores. En ectopías, donde el objeto era favorecer el

reemplazo del epitelio columnar por el escamoso, los primeros resultados habían sido poco significativos (Alonso J., 1998). En cambio, los mejores logros se observaron en aquellos casos con trastornos tróficos de tipo ulcerativo, en donde los extractos de centella asiática provocaron una rápida cicatrización y epitelización, luego de efectuada la diatermocoagulación (Chowdhury A. & Jahirullash I., 1987). En 1964, Torre y col. demostraron los beneficios de administrar extractos de *Centella asiatica* tanto en forma local como intramuscular, en casos de desgarros perineales consecutivos a maniobras obstétricas. El seguimiento observado a los 60 días del tratamiento reveló una muy buena cicatrización. Respecto a dicha actividad cicatrizante, ensayos realizados con tinturas de *Centella asiatica* evidenciaron un incremento en la queratinización de la piel (Morisset T. et al., 1987). Otro ensayo demostró los beneficios cicatrizantes de la aplicación tópica de extractos de centella asiática sobre 131 casos de episiotomía, con muy buenos resultados (Castellani C. et al., 1981). Tanto el *asiaticósido* como el *ácido macedásico* fueron reportados como agentes antiinflamatorios, mientras que la fracción saponínica resultó activa en los test de edema plantar de ratas bajo inducción de carragenina (Jacker H. et al., 1982).

Área Neurológica

Estudios *in vivo* realizados en ratas determinaron un efecto depresor central del *ácido brámico* y del *bramósido* cuando fueron administrados en forma intraperitoneal. Asimismo produjeron un incremento del efecto hipnótico inducido por hexobarbital. Estos mismos compuestos producen hipertensión arterial en ratas pero sólo cuando son administrados en altas dosis (Ramaswamy A. et al., 1970). Por otra parte la administración i.p. a ratas del extracto etanólico (70%) produjo en los animales efecto anticonvulsivante (Adesina S., 1982). Estudios clínicos llevados a cabo en India, determinaron que la administración durante 3 meses de extractos de las hojas de *Centella asiatica* a niños con retraso mental de diferente grado, ejerce un efecto incrementador de la capacidad intelectual, conductual y de aprendizaje medido a través de diferentes tests, respecto a un grupo control que recibió placebo (Klich R., 1975; Appo R. et al., 1977).

En este sentido, otros estudios en ratas determinaron que el descenso en los niveles de aminos a nivel encefálico estaría correlacionado con un incremento en la capacidad de memoria y aprendizaje (Nalini K. et al., 1992). Un reciente estudio efectuado en ratas demostró que el suministro de un extracto acuoso de la planta entera de *Centella asiatica* (200 mg/k durante 14 días de tratamiento), produjo incremento de la memoria y aprendizaje confirmado en diferentes tests. Paralelamente se observó un significativo descenso en los niveles cerebrales de malonaldehído y un incremento en los niveles de glutatión, lo cual explicaría un mecanismo antioxidativo relacionado con el aumento de la memoria y aprendizaje demostrado por los animales (Veerendra Kumar M. & Gupta Y., 2002).

Por otra parte, el extracto acuoso de *Centella asiatica* administrado a ratas en dosis de 25 mg/k evidenció un descenso en la actividad motora espontánea, dilatando o disminuyendo la acción convulsivante de pentilene tetrazole, a la vez que potenciaba la acción inductora de sueño del pentobarbital. Esta actividad fue comparada a la que produce el diazepam en igual situación y estaría relacionada con una inhibición en la metabolización hepática de los barbitúricos (Diwan P. et al., 1991).

Estos efectos depresores estarían dados a través de una regulación en la secreción de neurotransmisores (noradrenalina, dopamina y serotonina) por parte de los extractos

de *Centella asiatica*, provocando descensos significativos en los niveles de los mismos. Se cree que la mayor capacidad de memoria mostrada por los animales se vincula especialmente con un descenso de serotonina (Foster S., 1996).

Una forma de evaluar el efecto ansiolítico de extractos de *Centella asiatica* en humanos sanos voluntarios, fue a través de la observación en la disminución de la respuesta de susto o alarma por estridencias acústicas (Bradwejn J. et al., 2000). Por último, diferentes compuestos semisintéticos derivados del *ácido asiático* demostraron efectos protectores en cultivos neuronales de ratas sometidas a productos neurotóxicos oxidantes como el glutamato. En ese sentido, dichos compuestos demostraron disminuir el descenso en los niveles de glutatión, glutatión peroxidasa y otras enzimas antioxidantes neuroprotectoras (Lee M. et al., 2000).

Oncología Experimental

Estudios sobre ratones con diferentes tumores (tumor ascítico de Ehrlich, linfoma ascítico), mostraron una mayor sobrevivencia (cercana al doble) en los animales tratados con la fracción purificada de extractos crudos de *Centella asiatica*, respecto a un grupo control. En ningún caso se observó toxicidad, incluso cuando fueron administradas dosis mayores a las requeridas para el tratamiento. Al parecer, la fracción ensayada actuaría directamente sobre la síntesis de ADN (Babu T. et al., 1995). Extractos de *Centella asiatica* demostraron una débil actividad antimutagénica en el test de *Salmonella typhimurium* TA-100 frente al inductor mutagénico 2-amino-3-metilimidazoquinolina. Este tipo de ensayo es considerado generalmente como un método indirecto de comprobación de actividad antitumoral (Yen G. et al., 2001).

Otros

Los extractos acuosos y alcohólicos de *Centella asiatica* aplicados sobre musculatura lisa de cobayos, evidenciaron un efecto antiespasmódico significativo atribuible al *asiaticósido* principalmente (Chowdhury A. & Jahirullash I., 1987). Otros ensayos no bien documentados reportan efectos insecticidas, anticonceptivos, antimicóticos y antipiréticos de diferentes extractos de esta hierba (Dutta T. & Basu U., 1968; Goh S. et al., 1995).

Por su parte, la administración del jugo obtenido de las hojas de *Centella asiatica*, administrado oralmente a ratas en dosis de 200-600 mg/k, dos veces al día durante 5 días, demostró producir un significativo efecto protector contra úlceras gástricas inducidas por etanol, estrés por congelamiento y ligadura pilórica. El principal mecanismo de acción fue determinado por un incremento de las glucoproteínas en células mucosas de la pared gástrica, con un incremento significativo de la secreción de mucus. En segundo término habría una actividad antirradicalar determinada por el descenso a nivel lesional en la concentración de mieloperoxidasas; y en tercer lugar tendría injerencia una actividad depresora central (úlceras por estrés) con incremento del neurotransmisor GABA (Ravokatra A. & Ratsimamanga A., 1974; Chatterjee T. et al., 1992; Cheng C. & Koo M., 2000; Sairam K. et al., 2001).

Estos resultados fueron confirmados en humanos a través de un ensayo clínico efectuados sobre 15 pacientes con úlcera péptica o duodenal tratados con 60 mg/día de un extracto titrado de *Centella asiatica* (hierba total). En el 93% de los casos se observaron mejorías sintomáticas y en el 73% se constató cicatrización de las lesiones a través de estudios endoscópicos (Shin H. et al., 1982).

A su vez la administración a ratas del extracto acuoso de *Centella asiatica* en base a 100 mg/k vía intraperitoneal, demostró ejercer efectos protectores frente a radiaciones gamma, en especial en lo concerniente a la pérdida de pe-

so y del sentido del gusto, los cuales son observados por ejemplo en pacientes oncológicos sometidos a aplicaciones de radioterapia (Shobi V. & Goel H., 2001).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una administración oral de la fracción triterpénica de centella asiática a ratas, se pudo constatar que el *asiaticósido* es hidrolizado por la microflora del intestino grueso en *ácido asiático*. El 90% del *ácido asiático* es excretado en las heces (36% del mismo en forma de glucuronato por la bilis), 2,1% en orina, 1,1% en el aliento y 2,6% permanecía aún en los tejidos del cadáver del animal luego de seis días. Por su parte, el *ácido madecásico* es excretado por las heces en un 94,7% (31% en forma de glucuronato por la bilis), 2,9% en orina y 0,4% por el aliento. Un 2,9% permanecía aún en los tejidos del cadáver del animal luego de cuatro días. En voluntarios sanos se determinó que la tasa plasmática de *ácido asiático*, luego de una administración prolongada de la fracción triterpénica total de *Centella asiatica*, era superior a la producida tras el suministro único de la dosis total. Ello explica la existencia de una interacción metabólica entre el *ácido asiático* y el *asiaticósido*, que en el organismo se transforma en *ácido asiático* (Grimaldi R. et al., 1990; Peris J. et al., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general, la *Centella asiatica* es muy bien tolerada en dosis adecuadas. En algunos pacientes se observó una elevación del colesterol total, por lo que deberá prescribirse con mucha cautela en casos de hipercolesterolemia familiar (Newall C. et al., 1996). A altas dosis por vía oral en humanos puede provocar cefaleas, vértigos, hipotensión arterial, gastritis y estados narcóticos leves a moderados. Respecto a esto último los componentes de la fracción triterpénica, en especial el *bramosido*, produjo depresión del S.N.C. en animales (Ramaswamy A. et al., 1970).

En la mayoría de los casos de reacciones adversas, se observó que su aceite esencial sería el responsable, prefiriéndose por ello administrar la fracción triterpénica separadamente por vía oral debido a su menor toxicidad. El *asiaticósido* ha sido señalado como un probable agente carcinógeno cuando fue aplicado en forma tópica reiteradas veces sobre piel de ratas. No obstante, se requerirán nuevas experimentaciones para sustentar este estudio preliminar (Laerum O. et al., 1972).

Estudios de toxicidad en ratas no observaron efectos adversos ni tóxicos en ninguna de las dosis ensayadas: 0,1 - 16 g/k (Nalini K. et al., 1992). En el test de toxicidad sobre *Artemia salina*, la administración del extracto etanólico de la planta entera de *Centella asiatica* en concentraciones de 100-500-1000 µg/ml no demostró efectos citotóxicos (Padmaja R. et al., 2002).

En uso interno se recomienda no sobrepasar las dosis de 500-600 mg del polvo de la droga, o diez gotas del extracto, tres veces al día. La fracción triterpénica por vía oral no debe sobrepasar los 60 mg diarios. No se recomienda su suministro oral más allá de las 6 semanas sin hacer un descanso (Bartram T., 1995). Aplicado el polvo sobre las úlceras dérmicas puede provocar sensación urente debido a la resina y al aceite esencial que lo contienen (Hausen B., 1993). Se han descrito algunos fenómenos de hipersensibilidad al extracto hidroalcohólico y a sus constituyentes triterpénicos por vía tópica (Bilbao I. et al., 1995; Garijo G. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

La presencia de taninos contraindica su empleo a largo plazo por vía oral en casos de gastritis o úlcera gastroduodenal. Tampoco se recomienda en epilepsia, hiperlipidemia y durante el embarazo (Bartram T., 1995; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tanto fenilbutazona como dexametasona interfieren en la velocidad de reparación inducida por *asiaticósido* en heridas experimentales en ratas, siendo más pronunciada la interferencia dada por fenilbutazona ya que esta droga normalmente disminuye la capacidad de reparación tisular orgánica. Al parecer el sitio de interacción estaría a nivel de las membranas lisosomales, ya que es sabido que las drogas antiinflamatorias actúan estabilizando las mismas impidiendo la liberación de las enzimas correspondientes (Luo S. & Jin H., 1980). Dosis altas de centella asiática pueden interferir con terapias hipoglucemiantes o incrementar la concentración de colesterol sérico (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

La *Centella asiatica* se encuentra incorporada en las Farmacopeas de Alemania, Brasil (Fascículo 2), China, España, India, Italia, Francia (desde 1884), Gran Bretaña (BHP, 1983), Holanda, Martindale (30th Ed.), México y Venezuela (Leung A. & Foster S., 1996). En Canadá se expende bajo receta como agente cicatrizante. Ello se debe al hallazgo de un estudio en ratas donde se constató una muy leve incidencia tumorigénica con la aplicación de un extracto tópico de *asiaticósido* bajo solución bencénica, sin tener quizás en cuenta que la aplicación de cualquier solvente bencénico en reiteradas dosis ya de por sí es tumorigénico (Awang D., 1998).

En Estados Unidos en cambio se encuentra como Suplemento Dietario (Leung A. & Foster S., 1996). La planta entera se encuentra aceptada por el Ministerio de Sanidad de Bolivia para uso en humanos (García González M., 2000). La hoja de centella asiática figura en el anexo 1 (Disposición 1637/01) de drogas vegetales aceptadas como suplemento dietario en Argentina (ANMAT, 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Principalmente como anticelulítica, antivaricosa, antiséptica y cicatrizante sobre heridas postquirúrgicas. En Madagascar e India es empleado en forma de infusiones, cataplasma o baños, para el tratamiento de lesiones leprosas ulceradas, escrofulodermas (tuberculosis cutánea), escaras, eczemas, intertrigos, heridas, úlceras corneales, queratitis, cervicitis y vulvovaginitis. Junto al *Aloe vera* en caso de quemaduras y combinado con *Ginkgo biloba*, *Vitis vinifera*, *Aesculus hippocastanum* y *Hamamelis virginiana* por vía externa en insuficiencias venosas. En India también emplean el jugo de las hojas junto con leche en casos de diarrea.

En China y Malasia como antialérgica, antitumoral, antidiarreica, estimulante de la circulación y la diuresis, hipotensor y cicatrizante. También en casos de lepra, gonorrea, cálculos urinarios, úlcera péptica, reumatismo y vahídos. En Malasia emplean una pasta elaborada con las hojas de centella asiática más *arroz* y *cúrcuma*, para ser aplicada en casos de granos o pústulas en la cara. En Camerún utilizan las hojas frescas en decocción en úlceras gástricas. En Samoa se emplea para tratar migrañas, en tanto en Tonga (Oceanía) las hojas en infusión se aplican en ombligos infectados de neonatos y para acelerar el cierre de fontanelas.

En las islas de Seychelles la *Centella asiatica* se recomienda en forma de baño en casos de impétigo. En Vietnam emplean el jugo de la planta junto con el de *Portulaca oleracea* (50 g de cada uno) en el tratamiento de resfriados, gripe, cefalea, anorexia y constipación. En Europa asocian la *Centella asiatica* con *Fucus vesiculosus*, *Hedera helix* y *Melilotus officinalis* para tratar celulitis. Para cicatrizar llagas y heridas la asocian con lavanda, caléndula, rabo de gato, equinácea y consuelda. Para tratar vahídos los malayos hacen hervir hojas y semillas, dejándolas en remojo toda la noche. A la

mañana siguiente tanto las hojas como las semillas son comidas junto con un poco de azúcar. En reumatismo, toman la decocción de las hojas con trozos de cebolla, mientras que el producto de la decocción de las raíces es empleado como tónico-estimulante.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1%, a razón de tres tazas diarias.

Extracto fluido: relación 1:1. Se administran 25 gotas tres

veces al día, después de las comidas.

Extracto seco: Relación (5:1) se administra en cápsulas a razón de 100-300 mg diarios.

Polvo: la droga pulverizada en forma de cápsulas se administra hasta 600 mg, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10 (alcohol de 50°) 50 gotas 3 v/día. Como emplasto: 150 gotas en medio vaso con agua.

Uso tópico: Suele prepararse el extracto glicólico al 2-5% en forma de cremas, geles y hasta óvulos vaginales.

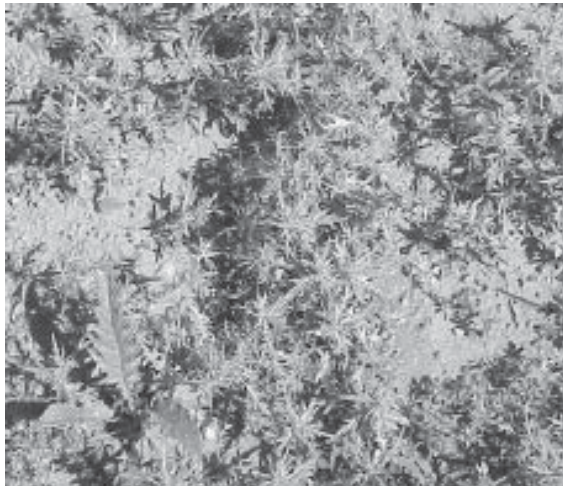
BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad I.; Mehmood Z. and Mohammad F.: Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 183-93 (1998).
- Ali S.; Khan A.; Khaleque A. et al.: *Centella asiatica* Linn in the treatment of leprosy. *Banglad. Med. Res. Comm. Bull.* 12 (2): 74-7. (1986).
- Allegra C. and Giuseppe P.: *Centella asiatica* extract in venous disorders of the lower limbs: comparative clinico-instrumental studies with placebo. *Clinical Ter.* 99: 507 - 514 (1981).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yiyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales.* Editorial Fin de Siglo. Montevideo. Uruguay. (1993).
- ANMAT: Disposición 1637 de Suplementos Dietarios. Anexo I. Boletín Oficial. 3 de abril (2001).
- Appo R. et al.: The effect of *Centella asiatica* on the general mental ability of mentally retarded children. *Indian J. Psych.* 19: 54-9 (1977).
- Arpaia M.; Ferrone R.; Amitrano M. et al.: Effects of *Centella asiatica* extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins. *Int. J. Clinical Pharmacol. Res.* 10 (4): 229-33 (1990).
- Awang D.: The health of the Canadian Herbal Medicinal Market. *HerbalGram.* 44: 24-5 (1998).
- Babu T.; Kuttan G. y Padikkala J.: Cytotoxic and antitumor properties of certain taxa of Umbelliferae with special reference to *Centella asiatica* (L.) Urban. *J. Ethnopharmacol.* 48: 53 - 57 (1995).
- Barghech J.: *Vie Med. Can. Fr.* 10: 597-601 (1976).
- Bartram T.: *Encyclopedia of Herbal Medicine.* 1ª Ed. Dorset England. (1995).
- Belcaro G.; Grimaldi R. and Guidi G.: Improvement of capillary permeability in patients with venous hypertension after treatment with TIFCA. *Angiology.* 41 (7): 533-40 (1990).
- Bilbao I.; Aguirre A.; Zabala R.; González R.; Raton J.; Díaz Pérez J.: Allergic contact dermatitis from butoxyethyl nicotinic acid and *Centella asiatica* extract. *Contact Dermatitis.* 33 (6): 435-6 (1995).
- Boiteau P. and Ratismamanga A.: *Therapie.* 11: 125 (1956).
- Bourguignon A.: *Gaz. Med. Fr.* 38: 4579-83 (1975).
- Bradwejn J.; Zhou Y.; Koszycki D. and Shlik J.: A double-blind placebo-controlled study on the effects of Gotu Kola (*Centella asiatica*) on acoustic startle response in healthy subjects. *J. Clin. Psychopharmacol.* 20 (6): 680-4 (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* 2ª Edition. Eclectic Medical Publications. Oregon, USA (1998).
- Brinkhaus B.; Lindner M.; Schuppan D. and Hahn E.: Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medicinal plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine.* 7 (5): 427-48 (2000).
- Cabrera A.: *Flora de la Provincia de Buenos Aires.* Colección Científica del INTA. Parte IV. Pp. 380-1 (1965).
- Castellani C.; Marai A. and Vacchi P.: *Boll. Chim. Farmac.* 120: 570 - 605 (1981).
- Cataldi A.; Gasbarro V.; Viaggi R.; Soverini R.; Gresta E. and Mascoli F.: Effectiveness of the association of alaphatocopherol, rutin, melilotus, and centella asiatica in the treatment of patients affected by chronic venous insufficiency. *Minerva Cardioangiol.* 49 (2): 159-35 (2001).
- Cesarone M.; Belcaro G.; Rulo A.; Griffin M. et al.: Microcirculatory effects of total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous hypertension: measurement by laser Doppler, TcPO₂-CO₂, and leg volumetry. *Angiology.* 52 (Suppl. 2): S45-8 (2001a).
- Cesarone M.; Incandela L.; De Sanctis M.; Belcaro G.; Bavera P.; Bucci M. and Ippolito E.: Evaluation of treatment of diabetic microangiopathy with triterpenic fraction of *Centella asiatica*. A clinical, prospective, randomized trial with a microcirculatory model. *Angiology.* 52 (Suppl. 2): S49-54 (2001b).
- Chakrabarty T.; Deshmukh S.: *Centella asiatica* in the treatment of leprosy. *Science and Culture.* 42: 573 (1976).
- Chatterjee T.; Chakrabarty A.; Pathak M. et al.: Effects of plant extract *Centella asiatica* on cold restraint stress ulcer in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 30 (10): 889-91 (1992).
- Chen Y.; Dai Y.; Chen B.; Chang A.; Chen H.; Lin Y. et al.: The effect of tetrandine and extracts of *Centella asiatica* on acute radiation dermatitis in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (7): 703-6 (1999).
- Cheng C. and Koo M.: Effects of *Centella asiatica* on ethanol induced gastric mucosal lesions in rats. *Life Sci.* 67 (21): 2647-53 (2000).
- Chowdhury A. and Jahirullah I.: Actividad Biológica del Extracto Alcohólico y de los Glicósidos de *Centella asiatica*. *J. Bangladesh Acad. Sciences.* 11 (1): 75 - 82 (1987).
- Chopra R.; Nayar S. and Chopra I.: Glossary of Indian Medicinal Plants. Council of Scientific and Industrial Res. New Delhi. Pp. 56. (1956).
- Das A. and Mallick R.: Correlación entre Diversidad Genómica y Contenido de Asiaticoside en *Centella asiatica*. *Bot. Bull. Academ. Sci.* 32 (1): 1 - 8 (1991).
- Del Vecchio A.; Senni I.; Cossu G. et al.: Effetti della *Centella asiatica* sull'attività biosintetica di fibroblasti in coltura. *Farmac. Prat.* 39 (10): 355-64 (1984).
- De Sanctis M.; Belcaro G.; Incandela L.; Cesarone M.; Griffin M.; Ippolito E. and Cacchio M.: Treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension with total triterpenic fraction of *Centella asiatica*. A clinical, prospective, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Angiology.* 52 (2): S55-9 (2001).
- Diwan P.; Karwande I. and Singh A.: Anti-anxiety profile of Manduk Parni (*Centella asiatica*) in animals. *Fitoterapia.* 62 (3): 253 - 257 (1991).
- Dutta T. and Basu U.: *Indian J. Exper. Biol.* 6: 181 - 2 (1968).
- Foster S.: Memory Power: Don't forget rosemary, gotu-kola and ginkgo. *Herbs for Health.* March (1996).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Garijo G.; Revenga Arranz F.; Bobadilla González P.: Allergic contact dermatitis due to *Centella asiatica*. A new case. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 24 (3): 132-4 (1996).
- Goh S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian medicinal plants for the treatment of cardiovascular diseases.* Pelanduk Public. Kuala Lumpur. (1995).
- Granda Vega E.: Best-Sellers de la Naturaleza. *Farmacía Profesional.* 5 (8): 23 - 28 (1995).
- Grimaldi R.; De Ponti F.; D' Angelo L. et al.: Pharmacokinetics of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* after single and multiple administration to healthy volunteers. *J. Ethnopharmacol.* 28 (2): 235-41 (1990).
- Hausen B.: *Centella asiatica*, an effective therapeutic but a weak sensitizer. *Contact Dermatitis.* 29 (4): 175-9 (1993).
- Herbert D.; Paramasivan C.; Prabhakar R. and Swaminathan G.: In vitro experiments with *Centella asiatica*: investigation to elucidate the effect of an indigenously prepared powder of this plant on the acid-fastness and viability of *M. tuberculosis*. *Indian J. Lepr.* 66 (1): 65-8 (1994).
- Incandela L.; Cesarone M.; Cacchio M.; De Sanctis M.; Santavenero C.; D'Auro M.; Bucci M. and Belcaro G.: Total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous insufficiency and in high-perfusion microangiopathy. *Angiology.* 52 (2): S9-S13 (2001).
- Klich R.: Behavioral disorders of childhood and their treatment. *Medizinische Welt.* 26 (25): 1251-4 (1975).
- Laerum O.; Iversen O.: Reticulosos and epidermal tumors in hairless mice after topical skin applications of cantharidin and asiaticoside. *Cancer Res.* 32: 1463-9 (1972).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. y Mehlretter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses.* LOLA Edic. Buenos Aires. (1998).
- Lee M.; Kim S.; Sung S.; Lim D.; Kim H.; Choi H.; Park H.; Je S. and Ki Y.: Asiatic acid derivatives protect cultured cortical neurons from glutamate-induced excitotoxicity. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 108 (1-2): 75-86 (2000).
- Lopes Consolaro M.; Marques L. y Palazzo de Mello J.: Análisis farmacognóstico de *Centella asiatica* (L.) Urban. Aspectos botánicos, físico-químicos y enfoque químico preliminar. *Acta Farm. Bonaerense.* 18 (2): 115-20 (1999).
- Luo S. and Jin H.: Aislamiento e identificación de Asiaticoside en *Centella asiatica*. *Chung Ts' Ao Yao.* 11 (6): 244-6. (1980).
- Maquart F.; Chastang F.; Simeon A.; Birembaut P.; Gillery P.; Wegrowski Y.: Triterpenes from *Centella asiatica* stimulate extracellular matrix accumulation in rat experimental wounds. *Eur. J. Dermatol.* 9 (4): 289-96 (1999).
- Mc. Calleb R.: Investigación Actual en Fitoterapia: Funcionamiento Mental y Gotu Kola. *Rev. Medicina Complementaria.* 37: 51 (1992).
- Montecchio G.; Samaden A.; Carbone S.; Vigotti M.; Siragusa S. and Piovella F.: *Centella asiatica* triterpenic fraction (CA-TTF) reduces the number of circulating endothelial cells in subjects with post phlebotic syndrome. *Haematologica.* 76 (3): 256-9 (1991).
- Morriset R. et al.: Evaluation of the healing activity of Hydrocotyle tincture in the treatment of wounds. *Phytother. Res.* 1: 117 (1987).
- Nalini K. et al.: Effect of *Centella asiatica* fresh leaf aqueous extract on learning and memory and biogenic amine turnover in albino rats. *Fitoterapia.* 63 (3): 232 - 237 (1992).
- Padmaja R.; Arun P.; Prashanth D.; Deepak M.; Amit A. and Anjana M.: Brine shrimp lethality bioassay of selected Indian medicinal plants. *Fitoterapia.* 73 (6): 508-10 (2002).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaoclocha G.: *Fitoterapia Aplicada.* Col. Farmac. Valencia. Ed. MICOE. (1995).
- Pointel J.; Boccalon H.; Cloarec M.; Ledevhat C. and Joubert M.: Titrated extract of *Centella asiatica* (TECA) in the treatment of venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology.* 38 (1): 46-50 (1987).
- Sairam K.; Rao C. and Goel R.: Effect of *Centella asiatica* Linn. on physical and chemical factors induced gastric ulceration and secretion in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 39 (2): 137-42 (2001).
- Sampson J.; Raman A.; Karlens G.; Navsaria H. and Leigh I.: In vitro keratinocyte antiproliferant effect of *Centella asiatica* extract and triterpenoid saponins. *Phytomedicine.* 8 (3): 230-5 (2001).
- Shin H. et al.: Clinical trials of madecassol (*Centella asiatica*) on gastrointestinal ulcer patients. *Korean J. Gastroenterol.* 14: 49-56 (1982).
- Shobi V. and Goel H.: Protection against radiation-induced conditioned taste aversion by *Centella asiatica*. *Physiol. Behav.* 73 (1-2): 19-23 (2001).
- Shukla A.; Rasik A.; Jain G.; Shankar R.; Kulshrestha D. and Dhawan B.: In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *J. Ethnopharmacol.* 65 (1): 1-11 (1999).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega S.A. Barcelona. (1981).
- Suguna L.; Sivakumar P. and Chandrakasan G.: Effects of *Centella asiatica* extract on dermal wound healing in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 34 (12): 1208-11 (1996).
- Tenni R.; Zanaboni G.; De Agostini M.; Rossi A.; Bendotti C. and Cetta G.: Effect of the triterpenoid fraction of *Centella asiatica* on macromolecules of the connective matrix in human skin fibroblast cultures. *Ital. J. Biochem.* 37 (2): 69-77 (1988).
- Tsurumi K.; Hiramatsu Y.; Hayashi M. and Fujimura H.: Efecto del Madecassol como Curativo de Heridas. *Oyo Yakuri.* 7 (6): 833 - 43 (1973).

- Valsaraj R.; Pushpangadan P.; Smitt U.; Adersen A. and Nyman U.: Antimicrobial screening of selected medicinal plants from India. *J. Ethnopharmacol.* 58: 75-81 (1997).
 - Van Truyen L. and Chan N.: Selected Medicinal Plants in Vietnam. Science and Technology Publishing House. Vietnam. (1999).
 - Veerendra Kumar M. and Gupta Y.: Effect of different extracts of *Centella asiatica* on cognition and markers of oxidative stress in rats. *J. Ethnopharmacol.* 79 (2): 253-60 (2002).
 - Yen G.; Chen Y. and Peng H.: Evaluation of the cytotoxicity, mutagenicity and antimutagenicity of emerging edible plants. *Food Chem. Toxicol.* 39 (11): 1045-

53 (2001).
 - Yoosook C.; Bunyapraphatsara N.; Boonyakiat Y. and Kantasuk C.: Anti-herpes simplex virus activities of crude water extracts of Thai medicinal plants. *Phytomedicine.* 6 (6): 411-9 (2000).
 - Young G. and Jewell D.: Creams for preventing stretch marks in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2: CD-066 (2000).
 - Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants*. Penerbit Fajar Bakti SDN. K. Lumpur. (1995).
 - Zheng M.: An experimental study of the anti-HSV-2 action of 500 herbal drugs. *J. Tradit. Chin. Med.* 9 (2): 113-6 (1989).

CEPA CABALLO



NOMBRE CIENTÍFICO

Xanthium spinosum L.
 Sinonimias: *Acanthoxanthium spinosum* (L.) Fourr.; *X. catharticum* Kunth.

NOMBRES POPULARES

Español: cepa caballo, abrojo chico, abrojito, pegote (Argentina), cachurrera menor y floraria (España), espina de perros (Bolivia), clonqui, clonque (Chile), hierba de Juan Alonso (Perú), casha marusha (Ecuador).
Portugués: espinho de carneiro, carrapicho de carneiro, carrapicho de Santa Helena, carrapicho bravo, espinho-de-carneiro.
Inglés: spiny cocklebur, spiny clot-bur, bathurst bun.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual, perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteráceas), caracterizada por presentar una altura de hasta 60 cm, provista de un tallo erecto con espinas trifurcadas de color amarillo. Las hojas son alternas, lanceoladas, con pecíolos cortos, ápice agudo y márgenes enteros o provistos de un par de lóbulos en la base. Los capítulos florales son unisexuados, presentándose los masculinos en forma de espigas terminales, y los femeninos por un involucro cerrado, ovoideo, cubierto de espinas en forma de gancho con dos picos superiores, por donde asoman los estilos de sus dos únicas flores. Florece desde principios de verano hasta principios de otoño.

HÁBITAT

La cepa caballo es originaria de las zonas cálido-templadas de Sudamérica, estando muy difundida en Europa, creciendo entre los 1.800 y 3.200 metros s.n.m., especialmente en suelos modificados, baldíos, potreros, a la vera de caminos, terrenos cultivados, setos y arcanes. En Argentina llega hasta las provincias de Neuquén y Río Negro, mientras que en Uruguay es una maleza extendida en todo el país.

PARTE UTILIZADA

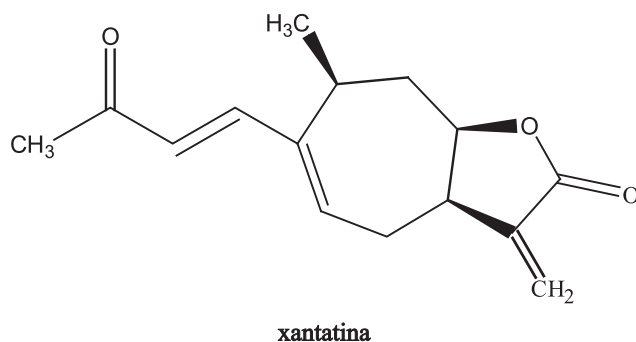
Tallos y hojas. Ocasionalmente la raíz.

HISTORIA

El término *Xanthium* proviene del griego y significa “amarillo”, en alusión al color de sus espinas. Precisamente en la antigüedad se conocía como *Xanthium* a una planta de flores amarillas. Para Dioscórides los capítulos femeninos de esta planta tornaban rubia la cabellera, de ahí que podría atribuirse también a este hecho la denominación de *Xanthium*. El término “clonque” asignado por de los mapuches chilenos hace referencia al carácter espinoso de esta maleza. Los nativos sudamericanos utilizaban la *cepa caballo* como diurética y protectora hepática. Se difundió a Europa a través de Portugal, de ahí que se la llamó en principio *Xanthium lusitanicum spinosum*. En el siglo XVIII comenzó a cultivarse en Portugal y en Montpellier (Francia). Hyeronimus en 1882 refería usos antipalúdicos, emolientes, antihelminéticos y diuréticos. Lallemand en 1894 le agregó empleos como antihemorroidal y purgante.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Lactonas sesquiterpénicas: xantatina, xantinina, stizalicina, acetato de douglanina, santamarina, dihidrosantamarina, reynosina, solstitialina, ziniólido y su éster daucánico.
Flavonoides (en estado de glicósidos): pendulina, jacéina, centaurina, xantoestrumarina, quercetina y patuletina (presentes en el extracto metanólico de la planta total).
Ácidos fenólicos: ácidos cafeico y cumarínico.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La cepa caballo es una planta muy empleada en medicina popular, no obstante, son muy pocos los estudios científicos llevados a cabo con la misma, destacando especialmente su actividad sobre sistema digestivo. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva

En pruebas de excreción biliar, el extracto acuoso de las partes aéreas al 5% demostró en ratas un efecto similar a la droga de referencia (ácido taurocólico). En administración conjunta con un extracto acuoso de *mastuerzo* (*Coronopus didymus*) se evidenció un aumento de la motilidad intestinal en conejos (Sosa A. et al., 2000). En tanto, por medio

de hidrólisis ácida (O-glicósidos) se han aislado de la parte aérea tres geninas: *reina*, *ácido crisofánico* y *emodina*; mientras que por hidrólisis oxidativa (C-glicósidos) se obtuvo una genina: *emodina*. La presencia de antraquinonas justificaría su actividad sobre aparato digestivo, en especial respecto al efecto laxante atribuido por la medicina popular (Salinas A. et al., 2000b).

Actividad Antimicrobiana

Los extractos etanólicos y acuosos demostraron actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* y *Klebsiella pneumoniae*, bajo control con gentamina y nistatina (Fernández J. et al., 1996). Asimismo, el *ziniólido* en forma aislada presentó un débil efecto acaricida y antibacteriano frente a *Micrococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (Gupta M., 1995).

Otros

Entre los primeros trabajos experimentales realizados con esta especie en animales de laboratorio, se pudo observar que el extracto acuoso de las hojas (0,25 mg/ml) exhibió inhibición en la degradación de insulina (William R. et al., 1959). A su vez, el extracto acuoso de las partes aéreas demostró inhibir el consumo de oxígeno en homogenatos de mitocondrias hepáticas y renales (Petcu P. et al., 1981). Por otra parte el mismo extracto administrado por vía intraperitoneal en ratas demostró actividad antitumoral en la leucemia experimental P-388, señalándose a las lactonas sesquiterpénicas: *xantinina*, *stizalicina* y *solstitialina* como las responsables de dicha actividad (Naidenova E. et al., 1988). En cuanto a los flavonoides, los mismos presentan *in vitro* acción antiséptica, emoliente y diurética (Salinas A. et al., 1996).

La estructura química de la saponina aislada hace presuponer una actividad diurética de la misma, en tanto el *ácido oleánico* presentó experimentalmente actividad antiinflamatoria (Salinas A. et al., 2000a). Respecto a ello, el extracto metanólico de las partes aéreas (200 µg/ml) demostró *in vitro* inhibir (100%) la producción de leucotrieno B4 a partir de leucocitos de peritoneo de ratas, correspondiéndole a la fracción hexánica la mayor actividad (IC50= 5.6 µg/ml). De dicha fracción se ha aislado la lactona sesquiterpénica *ziniólido* la cual demostró una importante actividad inhibidora de la enzima 5-lipo-oxigenasa (Prieto J. et al., 2002). Finalmente, las semillas demostraron ser una muy buena fuente de magnesio, lo cual resulta útil en casos de calambres y trastornos musculares (Chirigui L. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Hasta el momento se desconocen ya que no se han realizado pruebas de toxicidad aguda y crónica como así tampoco pruebas de mutagenicidad. La medicina popular señala que dosis altas de esta planta pueden provocar estados depresivos y anticonceptivos. Como toda especie de la familia Compositae, puede provocar cuadros alérgicos en personas sensibles (Brinker F., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No administrar durante el embarazo y lactancia debido a la presencia de alcaloides, aunque su tenor en la planta es sumamente bajo.

STATUS LEGAL

Los frutos, hojas y raíz se encuentra dentro del listado de plantas aprobadas para uso humano en Bolivia (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular le atribuye fundamentalmente propiedades

coleréticas hepáticas, laxantes suaves, cicatrizante de heridas, antiinflamatorio y diuréticas. A tales fines se emplea la raíz en forma de infusión o las partes aéreas, incluso colocándolas en el tradicional mate (Uruguay, Argentina, sur de Brasil). Otros usos menos difundidos hacen referencia a su empleo como antiespasmódico, anticonceptivo, antidisentérico y antifebril. También se indica la planta entera como antiséptica y en cataplasmas para los dolores de cabeza y erupciones cutáneas. Las raíces en infusión como antimalárico. En el noroeste argentino aconsejan la toma del cocimiento de la raíz tres veces al día en casos de tos convulsa, y de una taza de té en ayunas, en caso de cólicos en los niños. Con los frutos torrefactados en la provincia argentina de Río Negro preparan una bebida similar al café.

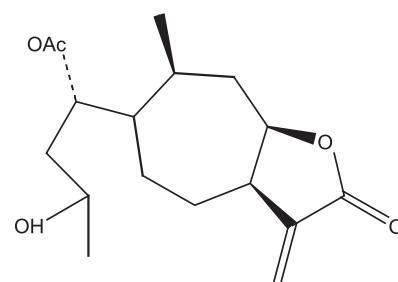
La etnia Pilagá de Formosa (Argentina) prepara una decocción con las hojas como tratamiento de afecciones venéreas. La etnia Guaraní de Paraguay emplea la decocción de la hierba entera contra la malaria. En Ecuador se emplean las semillas y la raíz como diuréticas, antiinflamatorias y antisépticas en afecciones de garganta y vías urinarias. Tradicionalmente la contraindican en las mujeres porque podría perjudicar su fecundidad. Las semillas machacadas se infunden a razón de 100 g/l de agua, en cambio las raíces, a razón de 100 g en medio litro de agua.

En Bolivia, además de sus usos tradicionales, se recomienda en casos de blenorragia y en enfermedades del bazo, ovario, huesos y riñones. A tales fines emplean la infusión de las hojas o el cocimiento de la raíz. En Perú emplean la decocción de hojas y semillas en casos de prostatitis y adenoma benigno de próstata. En las Islas Canarias, emplean las partes aéreas para tratar desórdenes hepáticos, estados febriles, como diurético y antidisentérico. En el sur de Italia la decocción de las semillas tiene uso como antidiarreica. En Oltenia (Rumania) utilizan las semillas maduras en forma de tisana para tratar problemas cardíacos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: La raíz al 5%, o las partes aéreas al 2%. Se administran 2-3 tazas diarias.

Decocción: 30 g/l de la planta seca. Cocimiento de 5 minutos. Tomar 1 taza tres veces al día.



xantumanol

ESPECIES EMPARENTADAS

***Xanthium strumarium* L. (*Xanthium occidentale* B.):** Esta variedad conocida como *abrojo grande*, *bardana menor*, *cachurro* o *cadillo* y morfológicamente diferente a *X. spinosum*, crece en la zona de las Antillas, más precisamente en los territorios de Cuba, Bahamas y sur de los Estados Unidos, como así también en las regiones tropicales y subtropicales de Asia (Japón, Taiwan, China, Corea, India), Europa y Sudamérica (Río Grande do Sul). Antiguamente se la empleaba en casos de bocio, escrófulas y cáncer. Popularmente es utilizada en Cuba la decocción de las raíces, por vía oral, para expulsar cálculos renales y en transtornos hepáticos. También para eliminar manchas en la piel. Allí se la conoce como *guisazo de caballo* o *cadillón* (Chirinos D., 1992).

En la India es muy empleada la decocción como antimalárica (Mukherjee T., 1991), mientras que en el resto de Asia los frutos se emplean en casos de gripe, cefaleas y dolores reumáticos; y la corteza y las hojas en casos de sarampión (Chin W. & Keng H., 1990). En el sur de Europa las hojas, frutos y raíces son muy empleadas en el tratamiento de la lepra, cáncer, disentería y patologías de vesícula biliar. La infusión de las hojas se prepara en base a 20-30 g/l.

El tamizaje fitoquímico de las raíces revela la presencia de *flavonoides*, *aminas*, *fitosteroles* (β -sitosterol, estigmasterol, campesterol), *lignanos*, *alcanos*, *carbohidratos*, *sales de potasio* y *fenoles*. En las hojas, además de las sustancias citadas, se encontraron *alcaloides*, *vitamina C* (47 mg/%), *xantinina*, *di-HO-xantinina*, *lípidos* y *lactonas sesquiterpénicas* (constituyentes mayoritarios). En los tallos se han encontrado *fitoesteroles* y *sales de potasio*. De las partes aéreas se han aislado las siguientes lactonas sesquiterpénicas: *cloroxantanolido*, *2-hidroxitomentosina*, *xantatína*, *xantumanol* y *xantanolido-8-epixantatína* (Saxena V. & Mishra M., 1995). Finalmente los frutos son ricos en *diterpenos*, *vitamina C*, *estigmasterol*, *azúcares*, *estrumarósido* y *tetrabidroxiflavona*; y las semillas en *xantosturmina*, *aceite* (38,6%), *sacarosa*, *hidroquinona*, *colina*, *iodo*, *ácido oxálico* y *nitratos* (Bisht N. & Singh R., 1979; Cutler H., 1983).

A partir de entonces fue incluida en la lista de plantas a ser ensayadas por el Instituto Nacional del Cáncer, en Maryland, Estados Unidos, considerándose a las lactonas sesquiterpénicas como las principales responsables de dicha actividad (Chirinos D., 1992; Saxena V. & Mishra M., 1995). En un modelo de estudio antitumoral *in vitro* efectuado con extractos de las partes aéreas aplicados sobre tumores o agallas provocadas por *Agrobacterium tumefaciens* (en la unión del tallo y raíz de la patata), demostró un efecto inhibitorio del 15.15% en comparación al 100% evidenciado por la sustancia control vincristina (Haque N. et al., 2000).

El extracto acuoso de la planta entera ha demostrado *in vitro* propiedades inmunoestimulantes (Moon Y. et al., 1991). El extracto fluido en solución hidroalcohólica al

65% de *Xanthium strumarium* ha demostrado en ratas actividad diurética (dosis-dependiente) en todos los niveles de dosis ensayados: 100, 200 y 400 mg/k. La exfoliación de potasio fue muy inferior a la demostrada por la droga control furosemida (la planta a su vez es rica en sales de potasio), en tanto la excreción de sodio fue similar. El volumen urinario eliminado presentó una curva similar a la de furosemida, con un pico máximo a las 2 horas y una disminución de la actividad hacia la 6ª hora de administrado (Jiménez Nieves L. et al., 1999). La *xantumina* demostró en ratas efectos sedantes (Van Truyen L. et al., 1999).

La dosis máxima del extracto hidroalcohólico (1:1) tolerada para el ratón se ha calculado en 100 mg/k (Dhar M. et al., 1968). Estudios de toxicidad aguda en ratas con el extracto fluido en solución hidroalcohólica al 65% demostraron la inocuidad del preparado al no observarse signos clínicos de toxicidad ni muertes con megadosis de 2000 mg/k (Jiménez Nieves L. et al., 1999). Se han encontrado algunas reacciones de sensibilidad cruzada con otras plantas de la familia Compuestas, a través de cuadros de dermatitis de contacto (Nandakishore T. & Pasricha J., 1994).

A nivel veterinario se ha reportado que las semillas y hojas tiernas de esta especie son tóxicas para ciertos animales de granja, como el cerdo. Al respecto se ha encontrado un glicósido tóxico (*carboxil-atractolisida*) en los cotiledones, que por el hecho de estar presente en las plantas pequeñas, las hace virtualmente peligrosas para cerdos, vacas y ovejas. La dosis letal para cerdos fue establecida en 1.5% del peso corporal del animal, lo que equivale a unas 500 plántulas consumidas por un cerdo de 18 kilos. Los síntomas aparecen a las pocas horas de la ingesta y caracterizan por la presencia de vómitos, ataxia, hipotermia, debilidad, contracturas en miembros y cuello, pudiendo sobrevenir la muerte a las 48 horas. En intoxicaciones agudas el animal puede morir a las 3-4 horas de la ingesta. Los bovinos serían más resistentes que los cerdos, aunque en ellos son frecuentes convulsiones y ceguera (González Stuart A., 1989).

BIBLIOGRAFÍA

- Abdallah A.; Ehashidy E.; Ghazy N. et al.: Xanthanolides from *Xanthium spinosum*. *Phytochemistry*. 23 (4):85 (1984).
- Abdeí Mogib M.; Dawidar A.; Metwally M. and Abou Elzab M.: *Xanthanolides from Xanthium spinosum L.* *Phytochemistry*. 30 (10): 3461-3462 (1991).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yiyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Facultad de Química de Uruguay. Edit. Fin de Siglo. (1993).
- Amorín J. y Orfila E.: *Xanthium spinosum L.* Maleza utilizada en la medicina popular argentina. *Revista de la Facultad de Agronomía*. 3ª Época. 48 (2): 155-169. (1972).
- Bisht N. and Singh R.: Chemical constituents of the stem and roots of *Xanthium strumarium*. *J. Indian Chem. Soc.* 56: 108-9 (1979).
- Brinker E.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Malaysia. (1990).
- Chirigü L.; Tita I.; Radu S. and Capitanescu C.: Content of metals in the seeds of *Xanthium spinosum* and *Xanthium italicum*. *Fitoterapia*. 74 (1-2): 168-9 (2003).
- Cutler H. and Cole R.: Carboxyatractyloside: a compound from *Xanthium strumarium* and *Atractyles gummifera* "inhibitor A". *J. Natural Prod.* 46 (5): 609-613 (1983).
- Dhar M. L.; Dhar M.M.; Ohavain B.; Mehrotra B. and Ray C.: Screening of Indian plants for biological activity Part I. *Indian J. Exp. Biol.* 6: 232-247 (1968).
- Fernández J.; Olano I.; Vázquez A.; Ferrreira F.; Bassagoda M.; Vero S.; Soubes M. y Cerdeiras M.: Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas III. VIIIº Simposio de Farmacobotánica. Uruguay. (1993).
- Filipov A.: La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. *Parodiána*. 10 (1-2): 35-74 (1997).
- Font Quer P.: *El Diccionario Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1981).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- González Stuart A.: Plantas tóxicas para el ganado. Edit. Limusa-Noriega. México. (1989).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, UNESCO. Colombia. (1996).
- Handa S and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 218 (1989).
- Haque N.; Chowdhury S.; Nutan M.; Rahman G.; Rahman K. and Rashid M.: Evaluation of antitumor activity of some medicinal plants of Bangladesh by potato disk bioassay. *Fitoterapia*. 71: 547-552 (2000).
- Jiménez Nieves L.; León Padilla M.; Herrera Rodríguez R.; García Simón G. y Cadenas Freixas J.: Efecto diurético del *Xanthium strumarium L.* *Rev. Cubana Plantas Med.* 1 (4): 22-5 (1999a).
- Jimenez Nieves L.; León Padilla M.; Herrera Rodríguez R.; García Simón G.; Cadenas Freixas J. y López Gómez C.: Toxicidad aguda del *Xanthium strumarium*. *Rev. Cubana Plant. Med.* 1 (4): 40-3 (1999b).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Edic. L.O.L.A. Buenos Aires. (1998).
- Mehta P.; Chopra S. and Mehta A.: Antimicrobial properties of some plant extracts against bacteria. *Folia Microbiol.* 28 (6): 467-9 (1983).
- Metwally A.; Khafagy S.; El-Naggars: Phytochemical investigation of *Xanthium spinosum L.* *Pharmazje*. 29 (6): 415-7 (1974).
- Moon E. et al. *Arch Pharm Res.* 3: 217-24 (1991).
- Mukherjee T.: Antimalarial herbal drugs. A review. *Fitoterapia*. 62 (3): 197-203 (1991).
- Mukerji S.; Banerjee A. and Mitra B.: Plant antitumor agents. *Indian J. Pharm.* 32 (2): 48-9 (1970).
- Naidenova E.; Kolarova Pavlova F.; Popov D. et al.: Isolation and obtaining of sesquiterpene lactones with antitumor properties. *L. Doklady Bolgarskoi Akademii Nank.* 41 (4): 105-6. (1988).
- Nandakishore T. and Pasricha J.: Pattern of cross-sensitivity between 4 Compositae plants, *Parthenium hysterophorus*, *Xanthium strumarium*, *Helianthus annuus* and *Chrysanthemum coronarium*, in Indian patients. *Contact Dermatitis*. 30 (3): 162-7 (1994).
- Palmese M.; Uncini Manganeli E. and Tomei P.: An ethno-pharmacobotanical survey in the Sarrabus district (south-east Sardinia). *Fitoterapia*. 72 (6): 619-43 (2001).
- Petcu P.; Andronescu E.; Bedeleanu D. and Borza V.: Phytochemical studies on *Xanthium spinosum L.* *Biochimie*. 24: 85-90. (1981).
- Pérez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino*. Ed. Del Sol. (1988).
- Phillips R.: *Flores Silvestres*. Edit. Blume. (1986).
- Prieto J.; Martini F.; Bader A.; Braca A.; Morelli I. and Ríos J.: Identification of a 5-LOX inhibitor from *Xanthium spinosum L.* 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-056. Barcelona, Spain. 8-12 Sept. (2002).
- Roig F.: *Flora Medicinal Mendoquina*. Edit. Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina. (2001).
- Roussakis C.; Chinou I.; Vayas C.; Harvala C.: Activity of Xanthin and the crude extracts of *Xanthium strumarium*. *New York. Planta Med.* 60: 144 (1994).
- Salinas A.; López de Ruíz R. y Ruíz S.: Aislación de lactonas sesquiterpénicas de *Xanthium spinosum (L.) Cronquist*. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Abstract P-59. Chile '99. 23-26 de octubre. (1999).
- Salinas A.; L. de Ruíz R. y Ruíz S.: *Estudio Fitoquímico del Xanthium spinosum*. Xº Congreso de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Pp. 30. Abstract. La Plata, Argentina. (1996).
- Salinas A.; Barcia C.; López de Ruíz R. y

Ruiz S.: Saponinas del *Xanthium spinosum* (L.) Cronquist. Abstract P-95. 1° Congreso Internacional Fito 2000. 27-30 de setiembre de 2000. Lima, Perú. (2000a).
 - Salinas A.; Barcia C.; López de Ruiz R. y Ruiz S.: Antraquinonas del *Xanthium spinosum* (L.) Cronquist. 1° Congreso Internacional Fito 2000. Lima, Perú. Abstract P-105. 27-30 de setiembre. (2000).
 - Saxena V. and Mishra M.: *Xanthanolides from Xanthium strumarium*. *Fitoterapia*. 66 (2): 159 (1995).
 - Sosa A.; López de Ruiz R.; Fusco M.; Barcia C.; Salinas A.; Ruiz S. y Juárez A.: Estudio farmacológico preliminar de infusiones de *Xanthium spinosum* (L.) Cron-

quist (Asteraceae) y de *Coronopus didymus* (SM). 1° Congreso Internacional Fito 2000. Abstract P-157. 27-30 de setiembre de 2000. Lima, Perú. (2000).
 - Talakal T.; Dwivedi S. and Sharma S.: In vitro and in vivo antitypanosomal activity of *Xanthium strumarium* leaves. *J. Ethnopharmacol.* 49 (3): 141-5 (1995).

- Van Truyen L. and Gia Chan N.: Slected Medicinal Plants in Vietnam. Tomo II. Science & Technology Publishing House. Hanoi, Vietnam (1999).
 - William R.; Martin F.; Henley E. and Swanson H.: Inhibitors of insulin degradation. *Metabolism*. 8 (2): 99-113. (1959).

CERRAJA



NOMBRE CIENTÍFICO

Sonchus oleraceus L. Sinonimia: *S. ciliatus* Lam.; *S. mairei* H. Lév.

NOMBRES POPULARES

Español: cerraja, lechecillo, lechuguilla, canapaco (Bolivia).

Portugués: serralha, leitaruga.

Inglés: sowthistle.

Otros: lactucella (Italiano), rauriki (Maorí), qarasapi (Quechua), llamp'u (Aymará), nilhue (Mapuche).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual, perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteraceae), caracterizada por presentar una altura de 40-90 cm; tallo redondo, hueco, con savia lechosa en su interior; poco ramosa, con hojas alternas, runcinadas y con lóbulos dentados las inferiores, y sésiles las superiores, auriculadas en la base. Las flores son liguladas, de color amarillo, se agrupan en cimas umbeliformes, con involucreo acampanado de 10-12 mm de alto. El fruto es un aquenio lanceolado, comprimido, glabro, de 3,5 mm de largo. Florece en verano y fructifica en otoño.

HÁBITAT

La cerraja es una especie de origen norafricano, europeo y del oeste asiático. Actualmente es adventicia en todo el mundo. Crece en terrenos modificados de zonas templadas del planeta, entre los 760 y 1880 metros s.n.m.

HISTORIA

La denominación genérica *Sonchus* provendría del latín y sería el nombre que le asignó Teofrasto a esta planta por su similitud con el cardo. Para otros el término derivaría del griego cuyo significado es «hueco», en alusión al tallo. En tanto *oleraceus* hace referencia a su carácter perfumado. Dioscórides le designó el nombre de *Sonco*, recomendándolo para dolores de estómago y para estimular la secreción de leche. Los italianos la denominaron *lactucella* ya que si se le corta el tallo, emana un látex lechoso. Existen referencias que el navegante inglés J. Cook llevaba esta planta en sus navíos para evitar el escorbuto. Se piensa que fue introducida en América a partir de los primeros años de la conquista,

de acuerdo con escritos sobre la flora chilena de Gerónimo de Bibar de 1558.

PARTE UTILIZADA

En Europa emplean la parte aérea. En Sudamérica preferentemente la planta entera incluyendo el látex.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Látex: fitosterina.

Flavonoides: apigenina, kaempferol, luteolina.

Otros: oxidasas, terpenoides, linarina, orisanthemina, cinarina, isocinarina, cosmosiína, crepidiásido A., vitamina C, glucosaluzanina C, pírísidos B y C, taraxasterol, macroclínísido A.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

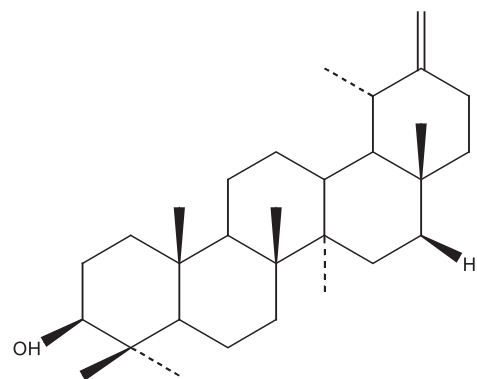
Si bien es una planta muy empleada popularmente en los cinco continentes, hasta la fecha no se han realizado trabajos clínicos en humanos en ningún tóxico. Las supuestas bondades antimicrobianas y diuréticas señaladas por el uso popular no han encontrado aún suficiente sustento desde el punto de vista científico.

Actividad Antimicrobiana

Distintos extractos (etanólico, acuoso y hexánico) elaborados con las hojas de cerraja no evidenciaron actividad antimicrobiana frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Diplococcus pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella sp.* y *Candida albicans* (Cáceres A. et al., 1987; Naqvi S. et al., 1991). La actividad antifúngica frente a hongos productores de micosis superficiales y dermatomicosis tales como *Piedraia hortae*, *Microsporum canis* y *Trichophyton mentagrophytes* resultó moderada, señalándose al *taraxasterol* como el elemento inhibitorio principal. En tanto frente a hongos productores de micosis subcutáneas como *Phialophora jeanselmei* resultó negativa (Naqvi S. et al., 1991).

Otros

Extractos de la planta entera de cerraja no evidenciaron actividad diurética en modelos animales (Hammouda F. et al., 1985). El extracto acuoso ácido de la planta entera ha demostrado actividad antitumoral en el modelo animal de



taraxasterol

sarcoma 37, con la administración subcutánea de 0,015 g/k (Hammouda F. et al., 1985).

La presencia de *cinarina* (presente también en *Cynara scolymus* y aislada en 1931 por el francés C. Chabrol) e *isocinarina* le confiere a esta planta propiedades coleréticas, colagogas, hepatoprotectoras e hipocolesterolemiantes (Schilcher H. & Heil B., 1992; Alonso J., 1998). La infusión oral de las partes aéreas de *S. oleraceus* demostró en conejos que tanto esta planta como la tolbutamida disminuyen de manera significativa ($P < 0.05$) el pico hiperglucémico y el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa con respecto al grupo de animales control que recibieron únicamente agua (Alarcón Aguilar F. et al., 1996).

Finalmente, dentro del plano agronómico, la cerraja presenta una resistencia natural a algunos tipos de herbicidas como el clorsulfuron, a la vez que también presenta resistencia cruzada a herbicidas conocidos como *ALS inhibitors* (inhibidores de la acetolactato-sintetasa). El mecanismo de acción por el cual ofrece esta resistencia es aún desconocido (Bontsalis P. et al., 1995; Adkins S. et al., 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El látex de la planta fresca puede ocasionar dermatitis de contacto (Arteche García A. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No existen referencias sobre su inocuidad durante el embarazo y lactancia, por lo que no se recomienda su empleo en estas circunstancias hasta tanto se obtengan datos fidedignos de seguridad.

STATUS LEGAL

Esta especie cuenta con el reconocimiento del Ministerio de Sanidad de España para ser empleada medicinalmente en humanos (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

En Brasil emplean la planta entera en infusión como diges-

tivo y diurético. Con la misma infusión se hacen aplicaciones externas para el lavado de heridas. En Bolivia emplean el cocimiento de la planta entera (o las hojas y tallos) para tratar cólicos hepáticos y alteraciones de la menstruación. También como depurador del organismo, sedante, colágo y diurético. En menor medida como analgésico y antiinflamatorio en casos de gota (tanto por vía interna como externa). Las hojas frescas aplicadas en forma de cataplasma, como antiséptico en casos de heridas de piel. En tanto las hojas en decocción se recomiendan durante episodios de cefalea y constipación.

En Guatemala las hojas en infusión se emplean como depurativo y antiséptico urinario. La infusión de la planta entera como febrífugo, antirreumático y hepatoprotector. Por vía externa en casos de erisipela, urticaria y heridas de piel. En Perú la infusión de las hojas se recomienda en casos de úlceras, como digestivo, antiflatulento, antiespasmódico hepático e intestinal y como depurador sanguíneo. En Argentina el cocimiento de las hojas se bebe durante accesos de tos, en inflamaciones renales y hepáticas, y por vía externa en la cura y cicatrización de úlceras varicosas.

Los Mapuches emplean la infusión de la raíz como refrescante y digestiva. En Tobago utilizan la infusión de las hojas en casos de gripe y resfríos. En Europa, además de su empleo como digestivo, también se le recomienda en presencia de ascitis. En India las hojas en decocción se emplean como antiinflamatorias. En Tanzania utilizan la infusión en forma oral para tratar parásitos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 1 cucharada de postre por taza. Infundir 10 minutos. Tomar 3 tazas diarias, preferentemente después de las principales comidas.

USOS CULINARIOS

Se emplean los brotes tiernos y las hojas para ser ingeridos en ensaladas o sopas.

BIBLIOGRAFÍA

- Adkins S.; Wills D.; Boersme H. et al.: Weeds resistant to chlorsulfuran and atrazine on the north-east grain region of Australia. *Weed. Res.* 37: 343-49 (1997).
- Alarcón Aguilar F.; Ramos R.; Flores Sáenz J.; Contreras Weber C. y Balderas Barajas R.: Efecto antihiperglucémico de 24 plantas usadas como anti-diabéticas. 1er. Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. Tlaxcala, México. Abstract 96. (1996).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Alcañafes. Pp. 222-226. (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B.; Güenechea Salazar J.; Cobo R.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson S. A. (1998).
- Bondarenko V.; Glycin V.; and Shelyuto V.: Flavonoids of the flowers of *Sonchus oleraceus*. *Chem. Nat. Comp.* 19 (2): 228-29 (1983).
- Bontsalis P. and Powles S.: Inheritance and mechanism of resistance to herbicides inhibiting acetolactate synthase in *Sonchus oleraceus*. *Theoretical Appl. Gen.* 91: 242-47 (1995).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S. y Torres M.: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20 (3): 223-37 (1987).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1995).
- Hammouda F.; Rizk A.; Seif El-Nasar M.; Hassan R.; Ghaled N.; Madkour M.; Pohland A. and Wood G.: Phytochemical and pharmacological investigations of *Sonchus oleraceus*. Abstrac n° 164. International Res. Congress Natural Products. Univ. North Carolina. USA. (1985).
- Harish Kumar N.; Saluja A.: Traditional treatment through herbs in Kutch district, Gujarat State, India. *Fitoterapia*. 65 (5): 427-29 (1994).
- Khan M.; Varshney I.: Phytochemical investigation of *Sonchus oleraceus*. *J. Indian Chem. Soc.* 47 (9): 923 (1970).
- Lahitte H.; Hurrel J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Edic. L.O.L.A. Argentina. (1998).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina, Indígenas y Exóticas*. Orientación Gráfica Editora. Argentina (1997).
- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: Antibacterial, antifungal and anthelmintic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*. 3: 221-28 (1991).
- Roig F.: Flora medicinal mendocina. Ediunc. Universidad de Cuyo, Mendoza (2001).
- Saravia A.: *Validación del Uso Popular de Plantas Medicinales en Guatemala*. 1º Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1996).
- Schilcher H. and Heil B.: Artichokenextrakt: eine aktuelle standorthestimmung. *Zeitsch Naturheilkunde Therap.* 6: 410-17 (1992).
- Seaforth C.; Ballah S.; Rollocks S. and Craig James S.: Medicinal plants used in Tobago. *Fitoterapia*. 69 (6): 523-27 (1998).

CHAÑAR



NOMBRE CIENTÍFICO

Geoffroea decorticans (Gillies ex Hook & Arm.) Burkart.
Se han citado 13 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Chañar, chañarillo, chañar brea.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Fabáceas (Leguminosas), caracterizado por presentar una altura de hasta 7 metros; tronco tortuoso y ramificado, de 30-35 cm de diámetro, corteza grisácea fácilmente desprendible en tiras longitudinales; ramas grisáceas terminadas en espinas; hojas caedizas, pecioladas, imparipinnadas, alternas o agrupadas, con 5-11 folíolos; flores con corola amarillo-anaranjada y estrías rojizas, agrupadas en racimos de 2-4 cm de largo y que hacen su aparición antes que las hojas; y un fruto drupáceo, redondeado, de 2-3 cm de diámetro, glabro, color pardo a rojizo, el cual contiene una sola semilla en su interior. La floración ocurre durante la primavera.

HÁBITAT

El género *Geoffroea* está conformado por tres especies sudamericanas. El chañar crece en Argentina (desde Jujuy y Formosa hasta Río Negro), Bolivia, sur de Perú, Chile (desde la 1ª a la 4ª Región), oeste de Paraguay y Uruguay. Lo hace desde los 400 hasta los 2.300 metros s.n.m. sobre suelos secos, arenosos, arcillosos, salobres o alcalinos.

HISTORIA

Es una especie que fue muy empleada por las distintas etnias sudamericanas, en especial para el abordaje de trastornos respiratorios y también como alimento. El nombre científico *Geoffroea* fue asignado en honor del botánico francés Claude Geoffroy (1685-1752). En tanto *decorticans* hace alusión a lo sencillo del desprendimiento de la corteza. En 1878 Lemos señaló su utilidad como laxante, en tanto Hyeronimus en 1882 hizo referencia a propiedades antiasmáticas y emolientes. A partir de los escritos de Lallemand de 1884 el arropo del fruto fue considerado un excelente remedio contra la tos.

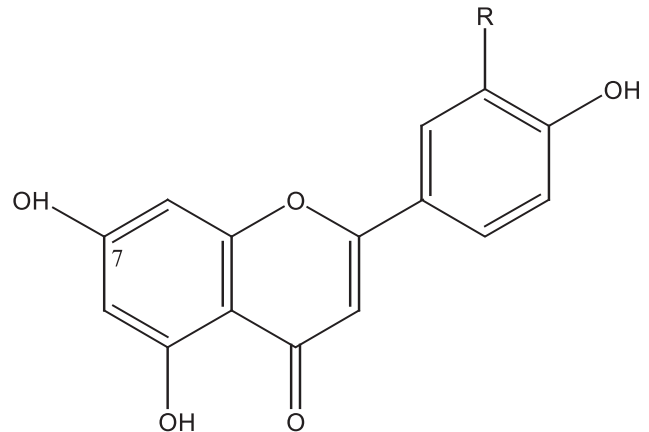
PARTE UTILIZADA

Corteza y frutos (principalmente). Secundariamente la flor y las hojas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides: En estado de heterósidos (frutos) y en estado de geninas (flores). Los flavonoides identificados hasta el momento son: acacetina, apigenina, apigenina-7-O-glucósido, baicalina, diosmetina, gossipetina, kaempferol, luteolina, miricetina, patuletina, penduletina, quercetagenina, quercetrina, quecetrina, ramnetina, tricina y zapotina.

Otros: oxidasas y taninos (tallos foliáceos), glucorresinas (corteza y frutos), esteroides (campesterol, estigmasterol, β -sitosterol), α -amirina, azúcares (extracto metanólico de flores desecadas): glucosa 61%, fructosa 35% y sacarosa 4%.



apigenina: R = 11

luteolina: R = OH

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A pesar de tratarse de una especie muy empleada en medicina popular, aún no se han publicado trabajos científicos con extractos de la misma, ya sea *in vitro*, *in vivo* o en humanos. Únicamente existen referencias de ensayos farmacológicos con principios activos aislados, los cuales son comunes a otras especies. La constatación de azúcares en las flores justificaría su actividad emoliente-demulcente (útil como antiinflamatorio en piel y mucosa respiratoria), en tanto algunos de los flavonoides presentes tendrían efectos antitusígenos (Duke J., 1985). La presencia de β -sitosterol y estigmasterol en la corteza le proporcionarían una actividad antiinflamatoria y analgésica (Santos A. et al., 1995).

La apigenina, presente en especies del género *Passiflora* sp. (pasionaria) y *Matricaria recutita* (manzanilla), posee efecto sedante al interactuar con receptores GABA-A (Paladini A., 1996; Alonso J., 2000). Sin embargo aún no se ha cuantificado la cantidad de apigenina presente en esta especie, aunque es de pensar que sería muy escasa para suponer un efecto ansiolítico no comunicado por la medicina popular.

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No reportados hasta el momento.

CONTRAINDICACIONES

En virtud de no existir información sobre inocuidad durante el embarazo y lactancia, no se recomienda el empleo de esta especie en tales circunstancias.

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas y flores poseen propiedades emolientes. La infusión de la corteza, flores, frutos u hojas se emplean para combatir trastornos del aparato respiratorio (tos, asma, resfriados, etc). En forma de arropo (jarabe) también se emplea para afecciones de las vías respiratorias. En todos los casos puede asociarse al *ambay* (*Cecropia pachystachya*). La corteza y hojas en infusión (con azúcar quemada) es recomendada

en casos de tos convulsa. La corteza del tallo se utiliza para combatir hemorroides. En Santiago del Estero (Argentino) emplean además la infusión de la corteza para tratar hemorragias menstruales.

Martínez Crovetto cita la utilización de la infusión de la corteza «del lado del sob», por parte de los indios tobas del este de Chaco (Argentina), a efectos de calmar la tos. La corteza molida mezclada con grasa o sebo se utiliza para sacar espinas clavadas en la piel. Las agallas producidas por las larvas del insecto *Allodiplosis crassus* sobre los brotes del chañar son empleados por la etnia Pilagá de Formosa (Argentina) como contraceptivo. Se prepara a tal fin una decocción, se mezcla con un té de chañar y se bebe durante una semana. Por último las yemas de chañar se aplican como emplasto para la consolidación de fracturas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 3 %. Infundir 10 minutos. Se administra 1 taza cada 4-6 horas.

Jarabe (arope): Se trata de un método tradicional empleado por campesinos de Sudamérica. Se prepara con los

frutos, los cuales se machacan en mortero y se mezclan con agua. Luego se hacen hervir en una paila. Se cuele, se vuelve a hervir (sin azúcar) hasta la consistencia deseada. Se toman 2-3 cucharadas diarias.

Tintura: Se prepara con 30 g de corteza en 100 cc. de alcohol de 70°. Se toman 25-40 gotas, 2-3 veces al día.

USOS ALIMENTICIOS

El fruto es comestible, ya que contiene una pulpa dulce que se prepara hervido, tostado, en forma de miel, arrope, o se consume fresco. El fruto también se emplea para la elaboración de una bebida fermentada conocida como «aloja de chañar».

OTROS USOS

La madera se emplea en utensilios caseros, muebles rústicos, cabos de herramientas y como combustible en fogones de cocina. Este árbol, podado como arbusto, forma cercos vivos impenetrables. El fruto, además de ser comestible, se emplea como forrajero.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Monografía: Pasionaria. *Fitociencia*. 3 (2): 33-41 (2000).
- Cabrera A.: Flora de la Provincia de Buenos Aires. INTA. Tomo III°. Buenos Aires. (1967).
- Delhey R.: El chañar (*Geoffroea decorticans*): Etnobotánica y utilización. *Parodianna*. 6: 337-362 (1991).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton, Florida (USA). CRC Press. (1985).
- Filipov A.: La Farmacopea Natural en los Sistemas Terapéuticos de los Indígenas Pilagá. *Parodianna*. 10 (1-2): 35-74 (1997).
- Malla L.; Mujica M.: Hojas de *Geoffroea decorticans*. *Bol. Soc. Arg. Bot.* 25 (3-4): 277-89 (1988).
- Martínez Crovetto R.: Las plantas utilizadas en medicina popular en el noroeste de Corrientes. *Miscelánea*. 69: 5-139 (1981).
- Marzocca A.: Vademécum de Malezas Medicinales de la República Argentina. Orientación Gráfica Editora. Buenos Aires. 1ª Edición. (1997).
- Muñoz Schick M.: Flores del norte chico. 2ª Edición. Dirección de Bibliotecas, Archivos y Museos. Chile. (1991).
- Paladini A.: Cómo se descubre o inventa un medicamento. *Ciencia Hoy*. 6 (34): 32-43 (1996).
- Ratera E. y Ratera M.: Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
- Roig F.: Flora Medicinal Mendocina. Ediunc (Universidad Nacional de Cuyo), Mendoza. (2001).
- Santos A. et al. *Planta Med*. 61: 329-32 (1995).
- Silva R.; López de Ruíz R. y Sohar Ruíz O.: Aislamiento de flavonoides en las flores de chañar (*Geoffroea decorticans*). Parte I. VIII° Congreso Italo-latinoamericano de Etnomedicina. Valparaíso, Chile. 27-29 de setiembre. (1999).
- Silva R.; Ruíz R. de; Ruíz S.: Estudio fitoquímico de frutos de *Geoffroea decorticans* (Gill ex Hook et Arn) Burk. Leguminosae (Fabaceae). *Acta Farm. Bonaerense*. 18 (3): 217-9 (1999).
- Silva R.; López de Ruíz R. y Sohar Ruíz O.: Aislamiento de flavonoides en las flores de chañar (*Geoffroea decorticans*). Parte II. X° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-75. Comodoro Rivadavia (Chubut), Argentina. 10-13 de Abril. (2001).

CHAPARRAL



NOMBRE CIENTÍFICO

Larrea tridentata (Sessé & Moc. ex DC) Coville.

NOMBRES POPULARES

Español: chaparral, gobernadora, creosota.

Portugués: chaparral.

Inglés: creosote bush.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto resinoso siempreverde perteneciente

a la familia de las Zigofiláceas, caracterizado por presentar una altura entre 1-3 metros; hojas discretamente aromáticas, lanceolado-curvadas de 18 mm de largo y 8.5 mm de ancho; flores solitarias de 2,5 cm de ancho, dispuestas en axilas de color amarillas, con cinco pétalos, con forma retorcida o helicoidal.

HÁBITAT

Este arbusto crece en zonas áridas de Norteamérica tales como el sudoeste de Estados Unidos (Utah, California, Texas) y norte de México (especialmente en los desiertos de Sonora, Chihuahua y Mojave). Se piensa que es una de las especies más antiguas de la región, ya que se han encontrado restos fósiles de alrededor de 11.000 años de antigüedad en las cercanías de la ciudad de Victorville (USA). Existen en América del Sur congéneres como *Larrea divaricata* (jariilla) muy similares.

PARTE UTILIZADA

Hojas (preferentemente) y corteza.

HISTORIA

El chaparral ha sido empleado por indígenas de la región sudoeste de Norteamérica para tratar diversas dolencias, entre ellas diabetes, reumatismo y trastornos menstruales. A pesar de ser una planta muy antigua, su uso recién se popularizó en el siglo XX a partir de la década del '60.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Lignanos: ácido nordihidroguayarático (2 %), ácido dihidroguayarático, norisoguayacina, 3'-demetoxisoguayacina,

3'-metoxiisoguayacina, 6,3'-di-O-demetilisoguayacina, larreatricina, 4-epi-larreatricina. El ácido nordihidroguayarético es conocido con el nombre de masoprocol y se encuentra presente en las hojas, corteza y resina.

Aceite volátil: Compuesto por varios componentes terpénicos tales como calameno, canfeno, eudesmol, limoneno, linalool, borneol, alcanfor, bornil-acetato, α y β pinenos, δ -3-careno y 2-rosaleno.

Flavonoides: Se han reportado más de 20, destacando isorhamnetina, glucopiranosil-apigenina, kempferol, quercetina, gossipetina, herbacetina y sus respectivos derivados.

Resina (20%): Constituida principalmente por compuestos fenólicos, glicósidos flavónicos, flavonólicos y lignanos. Los constituyentes fenólicos de la superficie externa de la hoja fueron reportados como idénticos entre *Larrea divaricata* y *Larrea tridentata*.

Otros: aminoácidos (arginina, cistina, ácido glutámico, glicina, isoleucina, leucina, fenilalanina, triptofano, tirosina, valina), triterpenos (larreagenina A, ácido larreico, eritrodio-3- β -4-HO-cinnamdiol); saponinas y larreantina (un derivado naftoquinónico citotóxico aislado de la raíz).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado estudios *in vitro*, en animales y muy pocos en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los trabajos por actividad biológica ensayada.

Actividad Antioxidante

El ácido nordihidroguayarético presente en los tallos y hojas, ha demostrado propiedades antioxidantes (inhibición de la enzima lipooxigenasa) lo cual hizo que en Estados Unidos fuese empleado durante un tiempo como preservante de alimentos bajo la forma de suplemento dietario. Sin embargo la aparición de efectos tóxicos relacionados con esta sustancia (inhibición de la función microsomal hepática en animales) hizo que posteriormente se suspendiera su empleo (Pardini R. et al., 1970). Actualmente se ha patentado un método que permite eliminar la toxicidad de este ácido, a partir del agregado de sustancias reductoras tales como el ácido ascórbico o la vitamina E. Este método ha demostrado ser eficaz tanto *in vivo* como durante el proceso de procesamiento o de almacenamiento (Dean K., 1999).

Actividad Antimicrobiana

Los ensayos biológicos realizados *in vitro* con esta especie destacan una efectiva actividad antimicrobiana similar a la de *Larrea divaricata* (ver jarilla) y amebicida contra *Entamoeba histolytica* (Dimayuga R. & García S., 1991). En este último caso a partir de extractos al 0,01% (Segura J. et al., 1979). La actividad antimicrobiana del extracto etanólico de chaparral es debida a la presencia de los lignanos, en especial el ácido nordihidroguayarético (Verastegui M. et al., 1996). A nivel antiviral la administración de ácido nordihidroguayarético junto a ácido ascórbico ha permitido su aplicación en el tratamiento de enfermedades herpéticas (en algunos ensayos ha demostrado mayor efectividad que el aciclovir), en especial las correspondientes a aquellos virus que requieren la proteína Sp1 para iniciar su replicación; como así también en procesos inflamatorios mediados por los leucotrienos (Dean K., 1999).

Los lignanos del chaparral también demostraron *in vitro* actuar de manera inhibitoria sobre la transcripción y replicación del HIV-1 (Gnabre J. et al., 1996). A nivel micótico, los extractos alcohólicos (6%) elaborados con hojas y corteza secas de chaparral en alcohol (etanol 70% y metanol 70%), demostraron efectos inhibitorios *in vitro* (41.5-100%) frente a *Aspergillum flavus*, *A. niger*, *Penicillium chrysogenum*, *P. expansum*, *Fusarium moniliforme* y *F. poae* (Tequida Meneses M. et al., 2002).

Actividad Hipoglucemiante

La administración en ratas de un extracto elaborado con *masoprocol* (ácido nordihidroguayarético) en un modelo experimental de diabetes tipo II, a doble ciego, evidenció una significativa disminución de los niveles de glucosa en sangre sin afectar el nivel de insulinemia. Asimismo se evidenció una franca mejoría en los tests de tolerancia a la sobrecarga de glucosa y una mayor capacidad hipoglucemiante de la insulina en los grupos tratados con *masoprocol*. Esta sustancia ha demostrado ser un inhibidor de la enzima lipooxigenasa (Luo J. et al., 1998). En otro ensayo a doble ciego sobre ratas con una dieta rica en grasas y con diabetes inducida por estreptozotocina, el *masoprocol* por vía oral demostró provocar una reducción de la glucemia en sangre similar a la demostrada por metformina y una disminución de la triglicéridemia. Entre los mecanismos de acción se postula un aumento de la distribución de la glucosa en los tejidos y una disminución de la lipólisis (Reed M. et al., 1999). Asimismo, el *masoprocol* logró disminuir los niveles altos de triglicéridos en sangre en modelos de inducción por fructosa, asociado con una reducción de la secreción de triglicéridos en hígado e incremento del clearance de triglicéridos a nivel periférico (Scribner K. et al., 2000).

Otras

En animales (hámsters) sometidos a una dieta litogénica a lo largo de 70 días, el grupo que recibió un extracto hidroalcohólico de *Larrea tridentata* previno la colestiasis pigmentada bajo inducción de vitamina A, mientras que el grupo que no recibió el extracto observó un 63% de casos de colestiasis. La sustancia involucrada sería el ácido nordihidroguayarético (Granados H. & Cárdenas R., 1994).

Se ha documentado un caso de remisión de un melanoma localizado en la mejilla de un paciente de 85 años, durante un ensayo realizado entre 1968-69, que envolvió a 59 pacientes con tumores de diferentes etiologías y a los cuales se les administró un extracto en base a ácido nordihidroguayarético por vía oral. El estudio no arrojó resultados significativos en el resto de los pacientes (Smart C. et al., 1970). En estudios efectuados sobre queratinocitos humanos, el ácido nordihidroguayarético demostró efectos protectores frente a altas exposiciones de rayos U.V-B. En ese sentido dicho ácido demostró inhibir al factor de transcripción AP-1 involucrado en las alteraciones genéticas celulares condicionantes de tumores en piel (González M. & Bowden G., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El chaparral actualmente es motivo de controversia ya que mientras algunos investigadores aducen su seguridad para la ingesta humana, otros insisten en una eventual toxicidad (Stickel F. et al., 2000). Los primeros trabajos realizados en la década del '70 habían demostrado una baja toxicidad de esta especie. La inyección intramuscular de ácido nordihidroguayarético en humanos en dosis superiores a 400 mg/k durante 5-6 meses demostró escasa a nula toxicidad. Para este mismo lignano la DL50 por vía oral en ratones fue calculada en 4 g/k, y en conejillos de Indias en 830 mg/k (Oliveto E., 1972). En cambio, en administración intraperitoneal en ratones mostró una DL50= 75 mg/k, observándose incrementos en los niveles séricos de alanino-aminotransferasa indicativos de toxicidad hepática (Lambert J. et al., 2002).

La administración crónica de dicho ácido en el alimento de ratas (0,25-1% de la dieta) a lo largo de dos años, no arrojó anormalidades histopatológicas en hígado, bazo y riñones. Cuando los niveles se elevaron al 3% de la dieta, aparecieron quistes en la zona de corteza y médula renal (Oliveto E., 1972). Ello provocó la remoción del ácido nordihidroguayarético del listado GRAS (Generally Regarded As

Safe) en Norteamérica. Estudios preliminares dieron cuenta de una asociación entre lesiones hepáticas y renales y la toma de infusiones de chaparral. Un estudio había demostrado que la administración oral del extracto acuoso de chaparral al 2% en ratas, a lo largo de seis semanas, provocó en algunos animales desde hiperplasia epitelial en aparato genitourinario, trastornos de crecimiento hasta carcinoma de riñón (Smith B. et al., 1993; Smith A. et al., 1994; Granados H. & Cárdenas R., 1994).

La FDA norteamericana y el *Center of Disease Control* informaron en 1992 acerca de cuatro casos de hepatotoxicidad observados en personas que habían consumido té de chaparral. Todo ello hizo que dicho producto sea retirado de la venta en 1993 de manera voluntaria por los propios laboratorios (Mac Caleb R., 1993). Un estudio realizado sobre 18 casos de efectos adversos asociados con la ingestión de chaparral reportados a la FDA ocurridos entre 1992 y 1994, revelaron que 13 de los mismos reflejaron hepatotoxicidad entre las 3 y 52 semanas de toma diaria.

El patrón de injuria hepática predominante en dichos estudios fue el de hepatitis de tipo colestásica, en donde 4 pacientes involucionaron hacia un cuadro de cirrosis y en 2 se produjeron fallas fulminantes en el hígado que terminaron requiriendo trasplante (Alderman S. et al., 1994; Sheikh N. et al., 1997). Entre las hipótesis que se barajan como mecanismo de injuria hepático, se menciona la similitud estructural de los lignanos del chaparral con los estrógenos, en especial entre el *ácido nordihidroguayarático* y el *diethylstilbestrol* (Obermeyer W., 1995).

Sin embargo, otros estudios en humanos no pudieron corroborar firmemente una clara relación hepatotóxica con ninguno de los principios activos de esta hierba (ya en la década del '80 la OMS tampoco había hallado hepatotoxicidad, como así tampoco el profesor Norman Farnsworth, profesor de Farmacognosia de la Universidad de Illinois), a lo que debe sumarse la incertidumbre sobre adulteraciones o presencia de sustancias contaminantes en productos de venta libre de dudosa calidad y control sanitario (De Smet P. et al., 1993; McCaleb R. et al., 2000).

Uno de los casos en que se culpaba al chaparral de hepatotóxico no tomó en cuenta que el paciente estaba consumiendo concomitantemente un cóctel de drogas en base a atenolol, aspirina, parches de nitritos, Tylenol (N.R.) y diltiazem (este último de reconocida participación hepática). Asimismo el Dr. Clark Watt, perteneciente a un grupo de científicos encargados de evaluar la toxicidad del chaparral, señaló que no encontró una relación directa entre su consumo y daño hepático, concluyendo que la mayoría de los casos señalados como hepatotóxicos eran debidos a reacción alérgica o de hipersensibilidad (Hobbs C., 1997).

Vale la pena aclarar que un estudio clínico realizado entre 1968 y 1969 por la Universidad de Utah sobre 59 pacientes afectos de diferentes tipos de tumores malignos avanzados y considerados incurables a los cuales se les suministró extractos de chaparral, determinó que si bien no existían evidencias concluyentes sobre una eventual acción anticancerígena, por otra parte tampoco reveló alteraciones de la función hepática en los pacientes tratados (Foster S., 1997). Todo ello provocó que en el año 1996 se reviese toda la literatura médica y se levantara la prohibición de su venta (Dharmananda S., 1996). A partir de la incorporación

de sustancias reductoras tales como ácido ascórbico o vitamina E, se ha logrado transformar el *ácido nordihidroguayarático* en una sustancia inocua. El método se ha patentado en USA en noviembre de 1998 (Dean K., 1999).

En síntesis, se puede deducir que el verdadero peligro del consumo de esta especie radica en tomas muy prolongadas, dosis muy altas, reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas, o mezclas con otros fármacos con actividad hepática. Las tomas aisladas o con fines paliativos que duren no más de una semana no entrañarían peligro. Al respecto, una revisión reciente efectuada sobre pacientes que consumieron tintura de chaparral en bajas dosis como así también aquellos que se aplicaron cremas de esta planta en una base de aceite de ricino, no presentaron señales de hepatotoxicidad ni irritabilidad cutánea (Heron S. & Yarnell E., 2001).

CONTRAINDICACIONES

Debido a la actividad antiimplante demostrada *in vitro* del lignano *3'-demetoxiisoguayacina*, no se recomienda administrar extractos de chaparral en casos de embarazo (Konno C. et al., 1987). Se desaconseja preventivamente su empleo durante el curso (o antecedentes) de hepatitis, lactancia, niños y poliquistosis renal (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

De acuerdo con la American Herbal Products Association el chaparral está catalogado en clase 2d, recomendando no tomar esta hierba en casos de antecedentes de litiasis, hepatitis o cirrosis. Las autoridades de salud de Canadá no permiten productos de venta libre con esta hierba. (McGuffin M. et al., 1997). Desde 1940 hasta 1970 el *ácido nordihidroguayarático* figuraba como antioxidante en el código alimentario de USA, siendo posteriormente removido, aunque no en los productos alimenticios para animales. Por el momento el chaparral no se encuentra en ninguna farmacopea. Si bien la FDA levantó la prohibición sobre su venta, aún no figura en el listado de drogas seguras para uso humano.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El *ácido nordihidroguayarático* demostró inhibir la citocromo P-450 dependiente del metabolismo del ácido araquidónico en hígado. Ello puede incrementar el efecto tóxico de algunas drogas que se metabolizan en hígado (Capdevilla J. et al., 1988). Altas dosis de chaparral pueden interferir con inhibidores de la MAO, debido a la constitución amínica de esta hierba (Newall C. et al., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre sus usos populares destacan el empleo de las infusiones para combatir artritis, sífilis, tuberculosis, resfríos y gripes, espasmos intestinales y enfermedades oncológicas. Las hojas se emplean en México además de los usos ya descritos, como anticonceptivos.

FORMAS GALÉNICAS

No han sido suficientemente determinadas.

OTROS USOS

El *ácido nordihidroguayarático* exhibe propiedades insecticidas frente a la cucaracha *Periplaneta americana*.

BIBLIOGRAFÍA

- Alderman S.; Kailas S.; Goldfarb S.; Singaram C. and Malone D.: Cholestatic hepatitis after ingestion of chaparral leaf. *J. Clin. Gastroenterol.* 19: 242-7 (1994).
- Batchelos W.; Heathcote J.; Wanless I.: Chaparral-induced hepatic injury. *Am. J. Gastroenterol.* 90: 831-3 (1995).
- Capodevilla J.; Gil J.; Orellana M. et al.: Inhibitors of cytochrome P-450-dependent arachidonic acid metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.* 261: 257-63 (1988).
- Dean K.: *Larrea tridentata*. *Plant Patents. Herbalgram* 45: 28 (1999).
- De Smet P.: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. 2. New York. Springer-Verlag. (1993).
- Dharmananda S.: *Liver inflammation induced by herbs*. Inst. Trad. Medicine, Portland, Oregon. (1996).
- Dimayuga R. and García S.: Antimicrobial screening of medicinal plants from Baja California Sur, México. Univ. Autónoma de Baja California. *J. Ethnopharmacol.* 31 (2): 181-192 (1991).

- Foster S.: Battle weary in the quest to cure cancer, we look to alternatives. *Herbs for Health*. May/June (1997).
- Gnabre J.; Brady J.; Clanton D.; Ito Y.; Dittmer J.; Bates R. and Huang R.: Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 transcription and replication by DNA sequence-selective plant lignans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 92 (24): 11.239-43 (1995).
- González M. and Bowden G.: Nordihydroguaiaretic acid-mediated inhibition of U.V.-B induced activator protein-1 activation in human keratinocytes. *Mol. Carcinog.* 34 (2): 102-11 (2002).
- Granados H. and Cárdenas R.: Biliary calculi in the golden hamster. XXXVII. The prophylactic action of the creosote bush (*Larrea tridentata*) in pigmented cholelithiasis produced by vitamin A. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 59 (1): 31-5 (1994).
- Heron S. and Yarnell E.: The safety of low-dose *Larrea tridentata* (DC) Coville (creosote bush or chaparral): a retrospective clinical study. *J. Altern. Complement. Med.* 7 (2): 175-85 (2001).
- Hobbs C.: *The Herb Press*. Vol. 1, n° 1. Jan-Feb. (1997).
- Keller K.; Hänsel R. and Chandler R.: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Vol. 2: 231-240 / 316. (1997).
- Konno C. et al.: *Proceedings International Congress on Natural Products*. 2: 328 (1987).
- Konno C.; Lu Z.; Xue H.; et al.: Furanoid lignans from *Larrea tridentata*. *J. Nat. Prod.* 53 (2): 396-406 (1990).
- Lambert J.; Zhao D.; Meyers R.; Kuester R.; Timmermann B. and Dorr R.: Nordihydroguaiaretic acid: hepatotoxicity and detoxification in the mouse. *Toxicol.* 40 (12): 1701-8 (2002).
- Luo J.; Chuang T.; Cheung J.; Quan J. et al.: Masoprocol (norhidroguaiaretic acid): a new antihyperglycaemic agent isolated from the creosote bush (*Larrea tridentata*). *Eur. J. Pharmacol.* 346(1): 77-9 (1998).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- McCaleb R. et al.: *The Encyclopedia of Popular Herbs*. American Botanical Council. USA (2000).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Nauman E.: *Report of chaparral article*. Docbones@sedona.net. Aug. 9 (1997).
- Newall C.; Anderson L. y Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
- Obermayer W.; Musser S.; Betz J.; Casey R.; Pohland A and Page S.: Chemical studies of phytoestrogens and related compounds in dietary supplements: flax and chaparral. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 208: 6-12 (1995).
- Oliveto E.: Nordihydroguaiaretic acid. A naturally occurring antioxidant. *Chem. Ind.* 677-9 (1972).
- Pardini R. et al.: Inhibition of mitochondrial electron transport by nordihydroguaiaretic acid. *Biochem. Pharmacol.* 19: 2695-9 (1970).
- Reed M.; Meszaros K.; Entes L.; Clappool M.; Pinkett J.; Brignetti D.; Luo J.; Khandwala A. and Reaven G.: Effect of masoprocol on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type II diabetes. *Diabetologia*. 42 (1): 102-6 (1999).
- Scribner K.; Gadbois T.; Gowri M.; Azhar S. and Reaven G.: Masoprocol decreases serum tryglyceride concentrations in rats with fructose-induced hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 49(9): 1106-10 (2000).
- Segura J. et al.: In vitro amebicidal activity of *Larrea tridentata*. *Bol. Estudios Méd. y Biol.* 30: 267-8 (1979).
- Sheikh N.; Philen R. and Love L.: Chaparral-associated hepatotoxicity. *Arch. Intern. Med.* 157: 913 (1997).
- Smart C. et al.: *Rocky Mt. Med. J.* n° 7 (1970).
- Smith A.; Feddersen R.; Gardner K. and Davis Ch.: Cystic renal cell carcinoma and acquired renal cystic disease associated with consumption of chaparral tea. A case report. *J. Urology*. 152: 2089-91 (1994).
- Smith B.; Desmond P.: Acute hepatitis induced by ingestion of the herbal medication chaparral. *Aust. NZ. J. Med.* 23: 526 (1993).
- Stüchel F.; Egerer G. and Seitz H.: Hepatotoxicity of botanicals. *Public. Health Nutr.* 3 (2): 113-24 (2000).
- Tequida Meneses M.; Cortez Rocha M.; Rosas Burgos E.; López Sandoval S and Corrales Maldonado C.: Effect of alcoholic extracts of wild plants on the inhibition of growth of *Aspergillus flavus*, *A. niger*; *Penicillium chrysogenum*; *P. expansum*; *Fusarium moniliforme* and *Fusarium poae* moulds. *Rev. Iberoam. Micol.* 19 (2): 84-8 (2002).
- Tyler V.: *The Honest Herbal*. 3ª Edic. Philadelphia: Strickley. (1993).
- Verastegui M.; Sánchez C.; Heredia N. and García Alvarado J.: Antimicrobial activity of extracts of three major plants from the Chihuahuan desert. *J. Ethnopharmacol.* 52 (3): 175-7 (1996).

CHUCHUHUASI



NOMBRE CIENTÍFICO

Maytenus laevis Reissk.

Sinonimia: *M. gaudensis* Steyerem.

NOMBRES POPULARES

Español: chuchuhuasi, chuchuhuasha, chuchuguaza, chuchuhuasca, chuchuasos

Portugués: chuchuhuasi

Inglés: trembling back.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Celastráceas, caracterizado por presentar una altura entre 12-25 metros; tronco de 60 cm de diámetro con corteza de color rojiza y bien ramificado en su parte media superior; follaje verde claro vistoso con hojas persistentes, coriáceas, alternas, de 9-11.5 cm de largo por 3.5-4 cm de ancho, pecioladas y enteras, glabros el haz y el envés; flores unisexuales axilares y pequeñas y fruto ovoidal.

Cabe señalar que otras especies de *Maytenus* reciben también el nombre de chuchuhuasi tales como *M. kerukovii*, *M. colasii*, *M. ebenifolia*, *M. macrocarpa* y *M. chuchuhuasha*. Por otra parte hay que tener en cuenta que en Perú se conoce como chuchuhuasha a *Heisteria pallida*, todo lo cual genera una gran confusión taxonómica.

HÁBITAT

La familia Celastráceas comprende alrededor de 800 especies, en tanto el género *Maytenus* está representado por 200 especies distribuidas en ambos hemisferios. El chuchuhuasi crece en la región subandina de la hoya amazónica en Colombia (principalmente en el departamento de Putumayo), Ecuador y Perú. Crece hasta 300-400 metros s.n.m.

PARTE UTILIZADA

Corteza de la raíz y corteza del tronco.

HISTORIA

El chuchuhuasi es una especie empleada en la zona conocida como la hoya amazónica desde centurias por las distintas comunidades indígenas de la región. Su nombre significa «espalda temblorosa» en alusión a su extendido uso como remedio para tratar artrosis o dolores de columna. En la década del '60 comenzaron a realizarse las primeras investigaciones con esta especie.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

En la corteza de la raíz se han aislado proantocianidinas A y B, 4-metil(-)-epigalocatequina, β-sitosterol, triglicéridos, maitensina, mebeverina, fenoldionas (pristimerina, 22-hidroxi-tingenona, tingenona o mantenina), 6-bezoil-6-decacetilmaitena, friedelanos y alcaloides piridin-sesquiterpénicos en corteza (laevisinas A y B).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas han sido realizadas *in vitro*, en animales y en humanos. La actividad antiinflamatoria y antitumoral son la base de las acciones biológicas experimentadas con esta especie.

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

El extracto total de la corteza de *Maytenus laevis* ha demostrado una actividad analgésica y antiinflamatoria en modelos de edema plantar en ratas bajo inducción con carragenina, con una potencia equivalente a fenilbutazona e indometacina. Los autores comprobaron que la dosis efectiva resultó ser varias veces inferior a la dosis considerada tóxica (Moya S. & Olarte C., 1977). Estudios

posteriores determinaron que los compuestos *maiteína* y *6-benzoil-6-deacetyl-maiteína* presentes en *Maytenus kruckovii* presentan actividad antiinflamatoria actuando de manera inhibitoria sobre la producción enzimática de protein-C-kinasa (Sekar Kumara V. et al., 1995). Esta enzima tendría relación con la aparición de diversos procesos no sólo de índole articular, sino también en casos de asma, enfermedades cardiovasculares y tumores (Bradshaw D. et al., 1993). Un estudio más reciente empleando el modelo inflamatorio con carragenina (1%), demostró que el extracto metanólico de *Maytenus kruckovii*, en dosis de 1000 mg/k por vía oral, disminuye las contracciones dolorosas abdominales tras inyección de ácido acético. Esta actividad resultó ser de mayor potencial antinociceptivo que la demostrada por ibuprofeno (Liu B. et al., 2002).

Actividad Antitumoral - Inmunoestimulante

En la década del '60 se realizaron los primeros trabajos con esta especie hallándose en los extractos estudiados (metanólico y suspensión en polvo de la corteza), actividad estimulante del sistema retículo endotelial, con un incremento importante de la fagocitosis en ratones (Di Carlo F. et al., 1964). En la década siguiente investigadores italianos hallaron una interesante actividad antitumoral en piel y antileucémica *in vitro*, relacionando dicha actividad con la presencia de *tingenona*, *maitensina* y *pristimerina* (Martnod P. et al., 1976). En base a estos ensayos se realizaron estudios con pacientes oncológicos en Estados Unidos a los cuales se les trató con extractos de *maitensina*. Finalizadas las fases I y II clínica se concluyó que los extractos no demostraron ser efectivos, siendo considerada como tóxica la dosis empleada como probablemente efectiva (Cabanillas F. et al., 1978; Chabner B. et al. 1978, O'Connell M. et al., 1978).

Continuando en esta línea de investigación, en la década del '80 se pudo demostrar actividad antitumoral *in vitro* relacionada con la presencia de fenoldienonas triterpénicas, las cuales evidenciaron actuar inhibiendo la síntesis de proteínas y la incorporación de uridina al ADN (González J. et al., 1982). Nuevos ensayos clínicos realizados con pacientes oncológicos resistentes a quimioterapia, demostraron los beneficios de extractos de *maitensina* (dosis de 150 µg/k/día) en la reducción del tamaño tumoral de carcinomas epidermoides en pilares de amígdalas, en base de lengua y en laringe. La reducción promedio fue del 50% durante el período de prueba que abarcó entre 15 y 25 días (Villar López M. et al., 2002).

La actividad antitumoral del chuchuhuasi también fue corroborada experimentalmente en otras especies del género *Maytenus* del África, tales como *Maytenus buchananii* y *M. ovata*, relacionadas con un ansa-macrólido conocido como *maitancina* con actividad antileucémica *in vitro*, el cual ha resultado poco frecuente en plantas vasculares como metabolito secundario, aunque sí emparentado con metabolitos presentes en ciertos hongos. (Kupchan S. et al., 1972).

Compuestos triterpénicos aislados de *M. chuchubuasca* evidenciaron actividad citotóxica *in vitro* (Shirota O. et al., 1994). Investigadores japoneses aislaron de *M. ebenifolia* un compuesto al que denominaron *dulcitol* el cual al ser admi-

nistrado i.p. en dosis de 20 mg/k día, evidenció actividad inhibitoria del crecimiento de tumores implantados en ratas (Shirota O. et al., 1998). Respecto a los triterpenoides conocidos como friedelanos presentes en *M. macrocarpa*, no evidenciaron actividad antitumoral en modelos experimentales de linfoma P-388, carcinoma de pulmón A-549, carcinoma de colon HT-29 y melanoma humano Mel-28 (Chávez H. et al., 1998). En tanto la *macrocarpinas* A, B, C y D (triterpenos) demostraron citotoxicidad frente a algunas líneas de células tumorales con un IC50 valorado entre 0.4 y 5.2 microM. (Chávez H. et al., 2000).

Otras

Los extractos totales de *M. laevis* demostraron poseer propiedades antihistamínicas y depresoras del comportamiento motriz en ratas (Moya S. & Olarte C., 1977). Los taninos catéquicos y proantocianidinas constituyentes del extracto acuoso de la corteza de la raíz demostraron ejercer una acción antioxidante y dermatoprotectora frente a radiaciones de diferentes longitudes de onda (González J. et al., 1982).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis adecuadas no han sido reportados. No existen estudios sobre toxicidad aguda, subaguda y crónica, ni tampoco estudios teratogénicos y mutagénicos. Un estudio de actividad antinociceptiva efectuado en ratas a través de la administración oral de 1000 mg/k de extracto metanólico de *M. kruckovii* no reveló lesiones histopatológicas en mucosa digestiva (Liu B. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No se han señalado en los empleos asignados por la medicina popular. En virtud de la presencia de alcaloides en esta especie, no se recomienda su empleo durante el embarazo y lactancia, hasta tanto obtener estudios que indiquen su inocuidad en estos casos.

USOS ETNOMEDICINALES

La raíz de chuchuhuasi es empleada en la región de la hoyo del Amazonas por diversas tribus: Pastazas, Ticunas, Huitotos, Yahuas, Cocamas, Aguarunas y Jíbaros con diversos empleos medicinales. El polvo de la corteza roja de la raíz macerado en alcohol o aguardiente de caña se emplea como tónico reconstituyente, afrodisíaco, repelente de insectos, miorelajante, emenagogo y antirreumático. Por vía externa le atribuyen propiedades anticancerígenas, antiinfecciosas y antiulcerosas en piel.

Los indígenas Siona del río Putumayo en Colombia, realizan una decocción con 2 cm de la corteza en 2 litros de agua, dejando que hierva hasta que quede la mitad del volumen inicial. El resultante se toma a razón de dos tazas diarias como reconstituyente y antiartrítico.

FORMAS GALÉNICAS

Tintura: Relación 4:1, se administran 1-5 ml, 1-3 veces al día.

Decocción: 2 cucharaditas por taza, se administran 1-3 tazas al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Bradshaw D. et al.: Therapeutic potential of protein kinase C inhibitors. *Agents and Actions*. 38: 135-47 (1993).
- Cabanillas F. et al.: Phase I Study of maytansine using a 3-day schedule. *Cancer Treatment Reports*. 60: 429-33 (1978).
- Chabner B. et al.: Initial clinical trial of maytansine, an antitumor plant alkaloid. *Cancer Treatment Report*. 62: 429-33 (1978).
- Chávez H.; Estevez Braun A.; Ravelo A. and González A.: Friedelane triterpenoids from *Maytenus macrocarpa*. *J. Nat. Prod.* 61 (1): 82-5 (1998).
- Chávez H.; Rodríguez G.; Estévez Braun A.; Ravelo A.; Estévez Reyes R.; González A.; Fernández Puente J. and García Gravalos D.: Macrocarpins A-D, new cytotoxic nor-triterpens from *Maytenus macrocarpa*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (8): 759-62 (2000).
- Di Carlo F.: Reticuloendothelial system stimulants of botanical origin. *J. Reticuloendothelial Soc.* 224-232 (1964).
- García Barriga H.: *Maytenus laevis*. Memorias del 1er Simposio sobre Plantas Medicinales. Pp. 57-8. 1ª Ed. Univ. Javeriana Public. Bogotá, Colombia. (1992).
- González J.; Delle Monache G.; Delle Monache F. and Marini Bettolo G.: Chuchuhuasi, a drug used in folk medicine in the Amazonian and Andean areas. A chemical study of *Maytenus laevis*. *J. Ethnopharmacol.* 5 (1): 73-77 (1982).
- Gupta M. (Ed): 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia.

- (1995).
- Itokawa H. *et al.*: Oligo-nicotinated sesquiterpene polyesters from *Maytenus ilicifolia*. *J. Natural Products*. 56: 1479-85 (1993).
 - Liu B.; Salazar A.; Lengua L.; Rubio J. and Jara P.: Estudio fitoquímico, toxicológico y farmacológico del *Maytenus krukowii*. Abstract. IV° Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Colegio de Médicos del Perú. 5-8 de noviembre (2002).
 - Martinod P. *et al.*: Isolation of tingeneone and pristimerin from *Maytenus chububuasba*. *Phytochemistry*. 15: 562-3 (1976).
 - Moya S. and Olarte C.: Estudio fitoquímico y farmacológico de un antiartrítico de origen vegetal. *Rev. Colomb. Cs. Quím. Farmac.* 3 (2): 5-40 (1977).
 - O'Connell M. *et al.*: Phase II trial of maytansine in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer Treatment Reports*. 62: 1237-8 (1978).
 - Piacente S.; Tommasi N. and Pizzi C.: Laevisines A and B: two new sesquiterpene-pyridine alkaloids from *Maytenus laevis*. *J. Nat. Prod.* 62 (1): 161-3 (1999).
 - Sekar Kumara V.; Sneden A. and Flores F.: Mayteine and 6-benzoyl-6-deacetyl-mayteine from *Maytenus krukowii*. *Planta Med.* 61: 390 (1995).
 - Shirota O.; Morita H.; Takeya K. and Itokawa H.: Cytotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus chububuasca*. *J. Nat. Prod.* 57 (12): 1675-81 (1994).
 - Shirota O.; Morita H.; Takeda K. and Itokawa H.: Isolation of antitumor substance, dulcitol, from *Maytenus ebenifolia*. *Nature Med.* 52 (2): 184-6 (1998).
 - Villar López M. Fitoterapia para enfermedades oncológicas. Ponencia presentada en el 2° Curso Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Lima, Perú. 29 julio-3 de agosto (2002).

CICUTA



NOMBRE CIENTÍFICO

Conium maculatum L. (Umbelíferas).

Se han citado 16 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: cicuta, cicuta mayor, cicuta manchada, ciguta, perejil lobuno

Portugués: cegude

Inglés: hemlock, poison parsley.

Otros: grande ciguë, ciguie (Francés), cicuta maggiore (Italiano), gefleckter Schierling (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba bianual, perteneciente a la familia de las Umbelíferas, caracterizada por presentar una altura cercana al metro y medio; tallo erecto, hueco, muy ramificado, con manchas púrpuras características en la base; hojas bitetrapinnadas, verde oscuras y finamente recortadas; umbelas florales compuestas de color blanquecino, con 10-20 radios de longitud desigual que hacen su aparición desde mediados del verano hasta mediados del otoño. Los frutos son anchos y aovados, de 2-3 mm. de longitud por 2 mm de ancho, con costillas cospicuas y rugosas.

HÁBITAT

El género *Conium* está compuesto de sólo dos especies de bianuales. La cicuta es originaria de Europa y Asia occidental, pero presenta en la actualidad una distribución cosmopolita, sobretodo en las zonas templadas. Crece silvestre en lugares húmedos, cálidos, bordeando caminos, sobre terraplenes de ferrocarril o a la orilla de ríos. Los cultivos no deben estar cerca de cultivos de hierbas culinarias. La planta desprende un olor desagradable cuando se aplasta similar al de la orina de rata.

PARTE UTILIZADA

Fruto.

HISTORIA

La cicuta fue muy utilizada en la antigua Grecia para la

ejecución de personas, destacándose en ese sentido la ejecución de Sócrates (399 a.C), Foción y Termanes. He aquí cómo describió Platón los últimos minutos de Sócrates: «... Cuando le presentaron el veneno preguntó Sócrates qué debía hacer y el carcelero le respondió que únicamente debía pasear por la celda luego de bebido. Cuando las piernas comenzaron a flaquearle se acostó. El carcelero comenzó a apretarle los pies y le preguntó si sentía la compresión. Sócrates contestó que no. Después le oprimió las piernas y recorriendo todo el cuerpo comprobaba como éste se enfriaba y contraía. Cuando el frío llegue al corazón, Ud. morirá, dijo el carcelero. El vientre estaba ya frío cuando Sócrates pronunció sus últimas palabras. Le sobrevinieron unas convulsiones, sus ojos quedaron fijos y finalmente murió...».

El nombre *Conium* deriva del griego *koneion* y significa «desvanecimiento». En tanto *cicuta* es la traducción literal de la palabra hebrea *rosb*. Se hace mención a ella en la Biblia (Oseas 10,3-4). Dioscórides fue el primero en reconocer sus virtudes medicinales, recomendándola en primera instancia para uso externo, en casos de herpes o erisipelas. Asimismo, Plinio y Avicena la recomendaban para tratar tumores de piel. En la Edad Media se creía que la cicuta junto a la mandrágora, beleño negro y belladona conformaban un ungüento secreto que permitía a las brujas volar. En 1831 se aísla el primer alcaloide: la *coniina*, la cual fue posteriormente sintetizada hacia el año 1886 quedando en la historia como el primer alcaloide sintetizado en laboratorio. La toxicidad de la cicuta delimitó notablemente su uso, aunque en 1850 Carpenter sostenía que la especie que se cultivaba en Londres era completamente inofensiva. De hecho, las cicutas que crecen en climas fríos presentan menor cantidad de alcaloides.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides derivados de la piperidina (2%): Presentes mayormente en los frutos en maduración y en menor proporción en las raíces y hojas: coniina (cicutina), γ -coniceína, metilcicutina, coniceína, conhidrina, pseudoconhidrina, paraconina. Los dos primeros serían los más abundantes. Cuando la planta envejece el tenor en alcaloides disminuye. **Otros:** goma, pectina, resina, sales minerales, carotenos, ácido cafeico, ácido acético, ácido cónico, aceite de conio, glucósidos flavónicos y cumarínicos.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La cicuta tiene empleos medicinales únicamente en forma externa como analgésico o anestésico. Debido a la gran fluctuación en el contenido de alcaloides tóxicos entre idénticos ejemplares, no se recomienda el uso interno de formulaciones galénicas.

Actividad Analgésica - Anestésica

Los alcaloides presentan actividad antiespasmódica y analgésica, en especial por su acción sobre las terminales nerviosas sensitivas, lo cual ha hecho que se emplearan en pequeñas dosis en casos de tos espasmódica y cáncer gástrico (actuaría sobre el nervio neumogástrico). La *coniina*, su principal alcaloide, presenta una fácil penetración por

piel lo cual hace que se emplee como anestésico en casos de neuralgias intensas (Font Quer P., 1981; Artech García A. y col., 1998).

Otros

La administración a ratas de extractos de la planta en pequeñas dosis produce una disminución de la presión arterial en breve lapso de tiempo; en tanto en altas dosis la presión arterial se eleva. En gatos, pequeñas dosis producen un estímulo de la respiración, el cual va mermando a medida que las dosis se incrementan (Gruenwald J., 1998). En ileón aislado de cobayos la *coniina* ha demostrado producir efectos contráctiles, comprobándose su interacción con receptores nicotínicos (Forsyth C. et al., 1996; Williamson E. et al., 1996).

Esta misma sustancia produjo en corazón aislado de conejos efecto inotrópico negativo con latidos cardíacos estables. Experiencias en animales refieren que la *coniina* es absorbida a través de la piel y membranas mucosas, produciendo un efecto estimulante inicial, para luego provocar parálisis gradual de la médula espinal y cordones nerviosos, con parálisis muscular de tipo nicotínico (Williamson E. et al., 1996).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La cicuta es una planta sumamente peligrosa por vía interna. Los cuadros de intoxicación por lo general cursan con ardor en fauces, náuseas, vómitos, vértigos, sed, diarrea, parestesias, midriasis, disartria, parálisis muscular, sensación de frialdad, convulsiones y fallecimiento por parálisis respiratoria alrededor de las cuatro horas de haber consumido la droga (Biberici E. et al., 2002; Carod Artal F., 2003).

Sólo bastan entre 6 y 10 g de hojas para provocar la muerte de un adulto. Debe tenerse en cuenta que 10 g de frutos frescos equivalen a 30 g de hojas secas y se corresponden con unos 150 mg de *coniina* (Seeger R., 1991; Drummer O. et al., 1995). En casos de intoxicación se procederá al vaciado gástrico e intestinal (lavado gástrico y laxante de tipo sulfato sódico) y posterior administración de carbón activado, expansores de volumen plasmático e infusión de bicarbonato de sodio en casos de shock o para restaurar el pH. Si es necesario se procederá a intubar y administrar respiración artificial (Gruenwald J., 1998).

Entre las intoxicaciones observadas en animales se ha comprobado que algunos de ellos son más sensibles que otros. Por ejemplo las cabras y carneros parecen ser inmunes a sus tóxicos. En cambio, perros, bueyes, ovejas y conejos son muy sensibles. La dosis mortal para un caballo oscila entre 1,8 y 2,2 kg de planta fresca y para el ganado vacuno entre 4 y 5 kg (Forsyth A., 1968). Con el uso crónico los alcaloides piperidínicos (principalmente la *coniina*) han demostrado en animales efectos teratogénicos, en especial artrogrifosis y alteraciones palatinas. En ese sentido las ratas y conejos son poco afectados, no así las aves de corral y el ganado vacuno (Keeler R., 1974; Panter K. et al., 1988; Frohne D. et al., 1997). Esto se debería a una distinta afinidad y susceptibilidad de la *coniina* a los receptores nicotínicos de las diferentes especies (Forsyth C. et al., 1996; López T. et al., 1999).

Atento la semejanza entre los frutos de cicuta con los del anís, las hojas con las de perejil y las raíces con las de la pastinaca (*Pastinaca sativa*), se recomienda precaución a la hora de la recolección de estas especies para uso culinario. Debido a ello han ocurrido muertes por confusiones con otros vegetales (Heath K., 2001). Si bien la cocción hace perder buena cantidad del tenor de alcaloides, se recomienda no infundir o cocer esta especie para uso interno. Esta

planta ha de manipularse con cuidado pues puede ocasionar dermatitis de contacto (Bown D., 1996).

En África han aparecido algunos casos de personas que fallecieron por comer codornices intoxicadas con cicuta. Las investigaciones han demostrado que el ave no es sensible al veneno y que este tipo de intoxicación coincide únicamente con la llegada del año nuevo, cuando la codorniz emigra en el invierno hacia África donde se alimenta de semillas de cicuta. Por lo general esta intoxicación en humanos no es mortal (salvo los casos descritos) y los pacientes logran recuperarse (Van Veen A., 1966). En algunos países se ha observado que las hojas comidas por animales o personas en ciertas épocas del año, no causan toxicidad. Se ha constatado que los alcaloides tóxicos se desarrollan en la época de floración y llegan a su máxima expresión (hojas y semillas), antes que estas últimas maduren. Luego de ese período, los tóxicos se eliminan en forma de sales, quedando restos en los frutos que son tóxicos durante todo el año.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, niños y toda forma galénica de administración oral (excepto homeopatía).

USOS ETNOMEDICINALES

Antiguamente se empleaba la cicuta para tratar epilepsia, mal de San Vito, asma y estados maniacos. En la actualidad se usa por vía externa como analgésico. Las formulaciones homeopáticas de cicuta (conocidas como *Conium*) carecen de toxicidad y se emplean en casos de mareos, tensión premenstrual, ansiedad y depresión. No obstante se recomienda la toma únicamente de diluciones superiores a la 3ª decimal. Los extractos para mantener sus cualidades deben ser empleados antes del año debido a la volatilidad de los alcaloides. En medicina tradicional de la etnia Rifian de Marruecos, emplean el fruto mezclado con otras plantas como abortivo, colocando la mezcla directamente sobre la vagina. En dolores reumáticos hierven los granos con agua y con la mezcla friccionan las partes inflamadas.

FORMAS GALÉNICAS

Uso Oral: Dada su toxicidad no se recomiendan formas galénicas para uso oral. Para casos muy puntuales y por expresa indicación facultativa se preparan comprimidos de 5 mg en base a bromhidrato de *coniina* para ser administrados hasta tres veces al día en casos de neuralgias o dolores oncológicos muy intensos.

Uso Tópico: Cataplasmas con la planta fresca o el aceite de cicuta como analgésico y antitumoral (cáncer de mamas). Para ello mezclan 10 g de polvo de cicuta y 250 g de zanahoria triturada y se aplica en la zona afectada.

ESPECIES EMPARENTADAS

Cicuta virosa L.: Conocida como *cicuta acuática*, esta especie de poco más de un metro de altura habita en pantanos, turberas, prados o aguas estancadas. Las flores, blancas, se disponen en umbela. La planta entera posee compuestos polínicos tóxicos: *cicutoxina* (3-5%), *cicutina* y el *cicutol*. De estos compuestos la *cicutoxina* es el más tóxico, limitando así su empleo medicinal (Uwai K. et al., 2000). No obstante, la raíz pierde gran parte de la toxicidad al secarse. Fueron reportados numerosas intoxicaciones en animales, con convulsiones tetánicas, diarrea, parálisis respiratoria y colapso cardiovascular aún en pequeñas dosis (Panter K. et al., 1996; Cabezón Martín C., 1997; Berdonces I Serra J., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ediciones. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica de Plantas Medicinales con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Mayo. (1980).
- Arteche García A.; Vanaeloch B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Mason S. A. 3ª Edic. (1998).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Ed. Tikal. España. (1998).
- Biberči E.; Altuntas Y.; Cobanoglu A. and Alpinar A.: Acute respiratory arrest following hemlock (*Conium maculatum*) intoxication. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 40 (4): 517-8 (2002).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. S. A. (1996).
- Carod Artal F.: Neurological syndrome linked with the intake of plants and fungi containing a toxic component. I. Neurotoxic syndrome caused by the ingestion of plants. *Rev. Neurol.* 36 (9): 860-71 (2003).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Cabrera A.: Flora de la Provincia de Buenos Aires. INTA. IV Tomo. Colección Científica. Buenos Aires (1965).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia*. Edit. Tikal. (1997).
- Drummer O.; Roberts A.; Bedford P.; Crump K. and Phelan M.: Three deaths from hemlock poisoning. *Med. J. Austr.* 162 (11): 592-3 (1995).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª Edición. Edit. Labor S. A. (1981).
- Forsyth A.: *Iniciación a la Toxicología Vegetal*. Edit. Acribia S. A. (1968).
- Forsyth C.; Speth R.; Wecker L.; Gale F. and Frank A.: Comparison of nicotinic receptor binding and biotransformation of coniine in the rat and chick. *Toxicol. Lett.* 89 (3): 175-83 (1996).
- Frohne D.; Pfänder H.: *Giftpflanzen: Ein Handbuch für Apotheker, Toxikologen und Biologen*. IV. Aufl. Wiss. Verlagsges. Stuttgart. (1997).
- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey, USA (1998).
- Heath K.: A fatal case of apparent water hemlock poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.* 43 (1): 35-6 (2001).
- Keeler R.: Coniine, a teratogenic principle from *Conium maculatum* producing congenital malformations in calves. *Clin. Toxicol.* 7 (2): 195-206 (1974).
- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos*. Edit. Acribia S. A. (1995).
- López T.; Cid M. and Bianchini M.: Biochemistry of hemlock (*Conium maculatum* L.) alkaloids and their acute and chronic toxicity in livestock. A review. *Toxicol.* 37 (6): 841-65 (1999).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Moleiro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. Folk medicine in Ksar Lakbir district. (NW Morocco). *Fitoterapia.* 71 (3): 278-307 (2000).
- Panter K.; Bunch T. and Keeler R.: Maternal and fetal toxicity of poison hemlock (*Conium maculatum*) in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 49 (2): 281-3 (1988).
- Panter K.; Baker D. and Kechele P.: Water hemlock toxicoses in sheep: pathologic description and prevention of lesions and death. *J. Vet. Diagn. Invest.* 8 (4): 474-80 (1996).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina. (1980).
- Rengade D.: *Las Plantas que Curan y las Plantas que Matan*. Montaner y Simón, Editores. Barcelona, España. (1887).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S. A. 4ª Edic. (1980).
- Seeger R. and Neumann H. DAZ-Giftlexicon Coniin. In: *DAZ.* 131 (13): 720 (1991).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Van Veen A.: Toxic properties of some unusual foods. In: *Toxicants Occurring Naturally in Foods*. Nat. Acad. Sci. Nat. Res. Council. Washington DC. Pp. 174. (1966).
- Uwai K.; Ohashi K.; Takaya Y.; Ohta T.; Tadano T.; Kisara K.; Shibusawa K.; Sakakibara R. and Oshima Y.: Exploring the structural basis of neurotoxicity in C(17)-polyacetylenes isolated from water hemlock. *J. Med. Chem.* 43 (23): 4508-15 (2000).
- Williamson E.; Okpako D. and Evans F.: The effect of plant extracts on the peripheral nervous system. In: *Selection, preparation and pharmacological evaluation of plant material*. Pp. 174. John Wiley & Sons. USA. (1996).

CIMICÍFUGA



NOMBRE CIENTÍFICO

Cimicifuga racemosa (L.) Nutt. Sinonimia: *Actaea racemosa* L.

NOMBRES POPULARES

Español: cimicífuga, cimífuga.

Portugués: cimicifuga.

Inglés: black cohosh, rattleroot, black sanke root.

Otros: cimifuga (Francés), wanzenkraut (Alemán), cimifuga (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia de las Ranunculáceas, caracterizada por presentar una altura entre 1 y 3 metros; rizoma oscuro y grueso; tallos glabros provistos de surcos; hojas grandes, alternas, compuestas por 2 a 5 folíolos lobulados y dentados; inflorescencia conformada por flores blanco-cremosas brillantes de aroma fétido dispuestas en un racimo terminal, que aparecen entre el verano y el otoño. El género *Cimicifuga* comprende 18 especies, de las cuales una es nativa de Europa (*Cimicifuga europaea*), 6 de Norteamérica (*Cimicifuga americana*, *C. arizonica*, *C. laciniata*, *C. elata*, *C. racemosa* y *C. rubifolia*) y el resto del nordeste de Asia, entre las que destacan *Cimicifuga foetida* y *C. daburica*.

HÁBITAT

La *Cimicifuga racemosa* es originaria del Canadá (este de Ontario) y costa atlántica de Estados Unidos (Massachusetts, Ohio, Indiana y Georgia). Crece silvestre en bosques con suelos ricos en humus y en laderas con poca vegetación, requiriendo por lo general climas templados. Actualmente se encuentra dentro del plan de salvataje o conservación de especies en USA debido a la alta depredación que viene sufriendo en los últimos cinco años.

PARTE UTILIZADA

La droga vegetal está representada por el rizoma. El mismo presenta olor suave y sabor levemente amargo.

HISTORIA

La denominación genérica proviene del latín *Cimicis* = "insectos" y *fugio* = "fuga", en virtud de la creencia que su aroma repelía los insectos. Fue descrita en primera instancia por el botánico Plukenet en 1696 y posteriormente en el siglo XVIII por Linneo. Los nativos norteamericanos la empleaban con frecuencia para tratar las irregularidades menstruales, facilitar el parto y bajo la forma de cataplasma para tratar mordeduras de serpiente. En 1828 fue incorporada a la práctica médica siendo una de las plantas preferidas por la escuela fisiomédica de Turner, quienes también la recomendaban como antihipertensiva, sedante, febrífuga y antiinflamatoria en casos de procesos reumáticos. En 1860 es llevada a Europa por recomendación de Colden quien sugería su empleo como estimulante uterino. En el siglo XIX formaba parte de un muy popular un tónico femenino llamado "Compuesto Vegetal Lydia Pinkham".

La cimicífuga fue considerada droga oficial en la Farmacopea Norteamericana desde 1830 hasta 1936, año correspondiente a la revisión de la 11ª edición. Sin embargo, a partir de las primeras evidencias farmacológicas logradas en animales por Gizycki en 1944, la cimicífuga vuelve a ser tenida en cuenta por el ámbito médico. Entre 1950 y 1960 ya se habían reportado 1738 publicaciones científicas en revistas ginecológicas especializadas. En 1962 los pacientes evaluados fueron 1.500 a través de 14 estudios clínicos. De ahí hasta nuestros días continuaron las investigaciones

hasta corroborar la eficacia de este producto herbario. No obstante ello, es más reconocida aún en países europeos como Alemania, que en su propio país de origen.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides quinolizidínicos: N-metilcitisina y otros sin identificar aún.

Glucósidos triterpénicos: acteol, acetilacteol, 26-deoxiacteol, cimigenol, acteína, 12-acetil-acteína, 26-desoxiacteína, 9,19-ciclolanostano, cimicifugósido, cimiracematos A-D, cimicifugina (15-20%).

Otros: taninos, compuestos ácidos (acético, butírico, cafeico, ferúlico, fórmico, gálico, isoferúlico, oleico, palmítico, salicílico), principios amargos, metilcafeato, resina (acteína en complejo mixto), gliceril-l-palmitato, fitoesteroles (daucosterol-6'-linoleato), aceite esencial y derivados del ácido cafeico (ácidos cimicifúgicos A y B y ácidos dehidrocimicifúgicos A y B).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La cimicífuga presenta 3 actividades importantes desde el punto de vista farmacológico: reguladora hormonal en el climaterio (modula selectivamente a receptores estrogénicos = SERM, sin promover efectos estrogénicos en útero o mamas), hipotensora arterial y antiinflamatoria. De los estudios efectuados con extractos estandarizados de cimicífuga, surgen además, evidencias firmes de actividad antiestrogénica. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hormonal

Debemos recordar que durante la menopausia existe normalmente una reducción en la producción de estrógenos y un incremento en la secreción de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). Estos cambios hormonales serían responsables de la aparición de síntomas tales como "calores" (debidos fundamentalmente a picos de liberación de LH), insomnio y depresión principalmente, los cuales son tratados comúnmente con estrógenos. En vista de algunos reportes adversos y que existen mujeres que tienen contraindicada la toma de estrógenos, surge la necesidad de poder suministrar un tratamiento de reemplazo sin los efectos colaterales de éstos (Alonso J., 1998).

Los primeros estudios con base científica fueron realizados a fines de la década del '50, demostrándose entonces que el suministro de extractos alcohólicos del rizoma de cimicífuga inducían el estro en los animales (de manera dosis-dependiente) con incremento del peso del útero y sin cambios histológicos en los ovarios (Földes J., 1959). En la década del '60 fueron realizados casi 30 estudios clínicos que abarcaron a 1.738 pacientes, a los cuales se les suministró extractos de cimicífuga por vía oral tanto en pacientes menopáusicas como en premenopáusicas y jóvenes con disturbios hormonales, observándose resultados satisfactorios en casos de oligomenorrea, dismenorrea, síndrome premenstrual, síntomas neurovegetativos asociados, metrorragias y estados depresivos. En todos los casos se hizo hincapié en la casi ausencia de efectos colaterales (Brücker A., 1960; Lanfritz W., 1962; Schilge E., 1964).

Recién en la década del '80 comienza a dilucidarse el mecanismo de acción de esta especie, ya que si bien los resultados eran hasta entonces alentadores, su *modus operandi* aún traslucía algunas dudas. En un primer estudio realizado sobre animales se pudo demostrar que el extracto metanólico elaborado a partir del rizoma de cimicífuga ejercía un efecto reductor en la concentración de LH en ratas ovariectomizadas, observándose a la vez una afinidad

por los receptores estrogénicos en el útero aislado de esos animales. Dicha actividad se vio reducida por la hidrólisis enzimática de los compuestos glucósidos presentes. Entre los compuestos con actividad endócrina, se pudo aislar una sustancia (*formononetina*) que demostró ejercer un efecto competitivo con receptores estrogénicos, pero sin modificar los niveles de hormona luteinizante en sangre (Jarry H. & Hamischfeger G., 1985).

Sin embargo, estudios cromatográficos que analizaron 13 extractos de ejemplares de cimicífuga recolectados en EE.UU, evidenciaron que ninguno de ellos (extractos metanólicos al 80% las raíces) contiene *formononetina* ni *ononina* (*formononetina-7-glucósido*). Asimismo, la evaluación cromatográfica por HPLC de dos presentaciones comerciales norteamericanas de extracto seco de raíz de cimicífuga (Remifemim® y Cimipure®) tampoco evidenciaron la presencia de *formononetina* (Kennelly E. et al., 2002).

En 1982 se realizó un estudio abierto, multicéntrico que abarcó 704 pacientes en edad menopáusica y con sintomatología clásica, a las cuales se les suministró 40 gotas de un preparado comercial (Remifemim®) dos veces al día, con control a las 4, 6 y 8 semanas del tratamiento. Entre las 6 y 8 semanas el 80% de los casos evaluados demostraron mejorías clínicamente significativas (disminución de sofocos, palpitaciones, zumbidos, nerviosismo, insomnio y estados depresivos). Del total evaluado, 204 pacientes habían recibido previamente tratamiento hormonal. De esa cantidad, el 72% experimentó mejorías sintomatológicas con cimicífuga, en tanto sólo un 7% experimentó trastornos estomacales como principal efecto adverso (Stolze H., 1982).

Resultados similares fueron observados en otros estudios realizados con 86 mujeres con síntomas menopáusicos que rehusaban tomar tratamiento hormonal o donde el mismo estaba contraindicado (Daiber W., 1983; Vorberg G., 1984). También resultaron positivos estudios abiertos y controlados sobre 60 pacientes divididas en 3 grupos: uno con extractos de cimicífuga; el segundo con estrógenos conjugados y el tercero con diazepam. Tanto el extracto de cimicífuga como el tratamiento hormonal demostraron estimular el índice citológico de la mucosa vaginal de manera similar (Warnecke G., 1985). En todos los casos se tomaron como parámetros de las pruebas clínicas el I.M.K (Índice Menopáusicos de Kuperman), la I.G.C (Impresión Global Clínica), el Profile Mood State (Perfil de Estado Emotivo) y otros.

Un estudio clínico que abarcó 70 mujeres que previamente estaban bajo tratamiento hormonal inyectable y que reemplazaron el mismo por extractos estandarizados de cimicífuga (80 mg diarios), demostró en el 82% de los casos, que el extracto herbal constituía una excelente sustitución y el 56% no requirió tratamiento inyectable complementario (Pethö J., 1987). En otro estudio clínico randomizado, a doble ciego, la administración del extracto etanólico del rizoma de cimicífuga a un grupo de mujeres menopáusicas permitió observar una reducción de síntomas climatéricos, en especial los relacionados con calores y estados depresivos. En efecto, tras 8 semanas de tratamiento se constató una reducción en los niveles de LH pero sin constatarse cambios en los de FSH ni prolactina. Estudios posteriores pudieron determinar que las fracciones responsables provocaban los mismos cambios observados en los estudios previos en ratas ovariectomizadas, encontrándose una competencia con el 17-β-estradiol por el receptor estrogénico. El examen citológico reveló las mismas mismas modificaciones que se observan en pacientes tomadoras de estrógenos sintéticos (Lehmann Willenbrock E. et al., 1988).

Estudios cromatográficos determinaron que existirían en la cimicífuga 3 tipos de compuestos con actividad en-

dócrina. El primero de ellos no tendría afinidad por el receptor estrogénico pero disminuye de todos modos la concentración de LH, quizás actuando sobre la glándula pituitaria. El segundo presenta afinidad por el receptor y además disminuye los niveles de LH. Finalmente el tercero demostró afinidad por el receptor

pero no alteraría la concentración de LH. Todo ello nos lleva a pensar que existiría un mecanismo sinérgico entre los tres tipos de componentes que explicaría el efecto reductor sobre LH (Düker E. et al., 1990).

pero no alteraría la concentración de LH. Todo nos lleva a pensar que existiría un mecanismo sinérgico entre los tres tipos de componentes que explicaría el efecto reductor sobre LH (Düker E. et al., 1990).

Sin embargo, el promocionado efecto reductor de la LH se encuentra actualmente en discusión. Según un estudio en animales, no pudo ser confirmado un efecto estrogénico directo relacionado con una disminución en la concentración plasmática de LH (Einer Jensen et al., 1996; Liske E. & Wüstenberg P., 1998). Por ejemplo, los preparados etanólicos e isopropanólicos de cimicífuga no contienen *formononetina*, *kaempferol* o *genisteína*, con lo cual no promoverían supresión de LH ni efectos estrogénicos (Liske P., 1998; Blumenthal M., 2000). Un estudio efectuado *in vitro* con el extracto metanólico de cimicífuga no demostró afinidad por receptores α y β -estrogénicos, ni efectos estrogénicos en cultivos de células endometriales. Asimismo, no indujo actividad de fosfatasa alcalina en los cultivos, ni indujo estimulación en el ARNm de genes inductores estrogénicos como el p52 (preselina-2) en cultivos de cáncer de mama S-30 (Liu J. et al., 2001).

En tanto un ensayo reciente en ratas ovariectomizadas que recibieron estrógenos (un grupo) y extracto estandarizado de cimicífuga (otro grupo) evidenció la existencia de un efecto estrogénico de cimicífuga únicamente en huesos (particularmente los osteoblastos), sin afectar los receptores de útero y ovario. El efecto estrogénico en huesos demostró reducir los niveles de osteocalcina y la pérdida de masa mineral ósea de manera similar al estrógeno (Seidlová Wuttke D. et al., 2003).

Un reciente trabajo *in vitro* empleando cultivos de células de adenocarcinoma humano (MCF-7) demostró que el extracto isopropanólico de cimicífuga no produjo estímulo proliferativo de dichas células (medido por incorporación de timidina marcada con radioisótopo). Incluso cuando los cultivos fueron expuestos a inducción estrogénica, el extracto continuó inhibiendo la proliferación celular. A su vez, el extracto demostró un efecto sinérgico con tamoxifeno en cuanto al efecto antiproliferativo. De estos estudios se desprende una eventual seguridad en la administración de extracto isopropanólico de cimicífuga en pacientes con antecedentes de cáncer mamario hormono-dependiente (Bodinet C. et al., 2002). Prueba de ello, el extracto estandarizado de *Cimicifuga racemosa* demostró reducir los calores o sofocos derivados de la terapia con tamoxifeno en pacientes premenopáusicas mastectomizadas a lo largo de 12 meses de tratamiento en forma de terapia combinada, sin demostrar efectos adversos o tóxicos (Hernández Muñoz G. & Pluchino S., 2003).

Tampoco fue observado *in vitro* un efecto estimulante o inductor proliferativo sobre el gen de expresión del tumor mamario MCF-7, con dosis de 100-1000 $\mu\text{g/ml}$ del extracto isopropanólico (Sierau O. et al., 2002). Por su parte, y en una misma línea de investigación, el extracto isopropanólico de cimicífuga no produjo (al igual que el grupo con placebo) proliferación tumoral en ratas con cáncer de mama inducido por 7,11-dimetilbenzantraceno, que fueran ovariectomizadas a las 5-9 semanas de haberse inyectado el

promotor tumoral. Tanto el extracto de cimicífuga, como el mestranol y el placebo, fueron administrados a continuación de la ovariectomía. No fueron observadas alteraciones hormonales (FSH, Prol, LH) ni citológicas en endometrio de los grupos cimicífuga/placebo. En cambio, el grupo de ratas que recibió el estrógeno mestranol produjo proliferación tumoral en células endometriales (Freudenstein J., 2002).

De acuerdo con experiencias realizadas en ratas se pudo comprobar que la administración de 50-100 mg/k de extractos estandarizados de *Cimicifuga racemosa* (Menofem®) produce efectos antidepresivos equivalentes a 30 mg/k de imipramina, lo cual contribuiría también con la reducción sintomatológica de los sofocos o calores (Winterhoff H. et al., 2003). En principio existirían compuestos dopaminérgicos aún no identificados que contribuyen con los efectos sintomatológicos benéficos observados en extractos de cimicífuga (Jarry H. et al., 2003; Borrelli F. et al., 2003).

Un informe que evaluó el uso clínico de extractos de cimicífuga en los últimos 10 años, reveló que su empleo resulta apropiado como terapia de reemplazo hormonal durante el climaterio (Winterhoff H. et al., 2002). Otra revisión sobre 4 estudios clínicos randomizados, a doble ciego, encontró fallas metodológicas en los mismos. No habiéndose encontrado un mecanismo de acción definido, según refieren los autores de esta revisión, se sugiere profundizar aún más los ensayos clínicos y los estudios farmacológicos, a efectos de obtener conclusiones más firmes (Borrelli F. & Ernst E., 2002).

Actividad antiinflamatoria

La misma fue demostrada con extractos crudos del rizoma de las especies asiáticas *Cimicifuga daburica* y *C. heracleifolia*, en modelos de edema plantar en ratas bajo inducción con carragenina (Shibata S. et al., 1975; Handa S. et al., 1992). El mecanismo de acción estaría relacionado con la inhibición de la interleukina-8 y la reducción significativa de los niveles de neutrófilos. Al respecto los componentes activos responsables serían los *ácidos ferúlico* e *isoferúlico* presentes en *C. racemosa* (Hirabayashi T. et al., 1995).

Actividad Hipotensora Arterial

La *acteína* en dosis de 1 mg/k demostró en gatos y conejos anestesiados actividad hipotensora, por actuar a nivel de los centros vasomotores centrales, alcanzando con 10 mg/k su máximo efecto. Estudios comparativos efectuados por los mismos investigadores en pacientes con compromiso de la circulación arterial periférica, demostraron que 500 mg/k de *acteína* provocaban una acción vasodilatadora y un mayor flujo sanguíneo a nivel periférico, sin afectar de manera significativa la presión arterial (Genazani E. & Sorrentino L., 1962).

Otras

Investigaciones realizadas con extractos del rizoma de *Cimicifuga daburica* demostraron poseer actividad antibacteriana frente a cultivos de *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium smegmatis*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* y *Escherichia coli* (Moskalenko S., 1986). Los glucósidos triterpénicos demostraron exhibir una actividad hipocolesterolemia *in vivo* sobre ratas (Resing K. & Fitzgerald A., 1978), en tanto el contenido en *ácido salicílico* ejercería un papel analgésico y los taninos su consabida actividad astringente (Stuart M., 1980). El *racemósido* ha demostrado en ratas efectos antiulcerosos gástricos (Suntry L., 1984), en tanto el *cimicifugósido* administrado también a ratas puede afectar el funcionamiento del sistema hipotálamo-hipofisiario provocando alteraciones en el sistema reproductivo y nervioso de los

animales (Petho A., 1987). Del estudio de los glucósidos cicloartánicos del rizoma de cimicífuga se pudieron comprobar efectos citotóxicos en cultivos de carcinoma de células escamosas orales humanas, como así también en fibroblastos gingivales humanos normales (Watanabe K. et al., 2002).

Un reciente estudio *in vitro* demostró que el extracto metanólico del rizoma de cimicífuga produce actividad antioxidante frente al daño del ADN celular inducido por menadiona (Burdette J. et al., 2002). En un ensayo clínico, multicéntrico, a doble ciego controlado con placebo, realizado sobre 62 pacientes post-menopáusicas, se pudo constatar el papel protector óseo de un extracto seco de cimicífuga (40 mg/día) a lo largo de tres meses de tratamiento. Los resultados fueron comparables a los ejercidos por 0,6 mg de estrógenos conjugados (Wuttke W. et al., 2003). A la comprobada actividad protectora ósea de extractos estandarizados de cimicífuga (demostrada también en ratas), se suma un efecto benéfico sobre el metabolismo lipídico determinado por un menor depósito graso en región tibial y significativa reducción en los niveles de leptina plasmática (Seidlová Wuttke D. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos de cimicífuga son generalmente bien tolerados. La revisión de más de 2.800 pacientes tratadas con extractos estandarizados de *Cimicifuga racemosa* revelaron una muy baja incidencia (5,4%) de efectos adversos (Dog T. et al., 2003). Los mismos responden mayormente a algunos malestares estomacales o intestinales aislados (Stolze H., 1982; Beuscher N., 1996; Liske E., 1998). Ha sido señalado que dosis excesivas (5 g de la droga o 12 g del extracto) pueden provocar síntomas tales como náuseas, vómitos, vértigos, bradisfigmia, trastornos visuales y nerviosos (Duke J., 1985; Maber R., 1988; Capasso R. et al., 2000). Muchos de estos síntomas corresponden a citas del siglo pasado referidas al empleo de cimicífuga en forma homeopática, según una revisión relativamente reciente (Beuscher N., 1996). Ha sido reportado en Australia un caso de hepatitis fulminante (requirió trasplante) en una paciente que había tomado extractos de cimicífuga (Whiting P. et al., 2002). Sin embargo, una revisión posterior del caso no pudo probar fehacientemente que haya sido la toma del extracto la que desencadenó la hepatitis (Thompson M. & Schmidt M., 2003).

Los estudios de mutagenicidad del extracto alcohólico isopropílico (40%) sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-100 como los de carcinogenicidad (efectados con cimicífugas chinas) han resultado negativos (Beuscher N., 1995; Sakaguchi Y. et al., 1997). Estudios de toxicidad crónica a 6 meses de administración continua en ratas demostraron efectos tóxicos con dosis equivalentes a 90 veces la dosis humana. Por tal motivo la Comisión "E" de Alemania limita el uso de cimicífuga a seis meses, debiendo realizar descansos. Dada la escasísima estadística de toxicidad a largo plazo con cimicífuga, queda a criterio del médico su prescripción por tiempo superior a los seis meses (McCaleb R. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Dosis altas han provocado en ratas preñadas nacimientos prematuros, por tal motivo no se recomienda su empleo durante el embarazo, como así tampoco en la lactancia (McGuffin M. et al., 1997). Asimismo, estudios previos realizados en útero aislado de ratas habían sugerido una afinidad de los extractos de cimicífuga por receptores estrogénicos (Duke J., 1985). Sin embargo un informe reciente determinó que el extracto acuoso isopropanólico del rizo-

ma de cimicífuga no estimula la proliferación de receptores estrogénicos positivos para células de cáncer de mama (Bodinet D. et al., 2002).

El extracto isopropanólico de cimicífuga demostró de manera dosis-dependiente, inhibir la síntesis de ADN antagonizando la actividad estrogénica del estradiol. Del mismo modo evidenció aumentar la actividad antiproliferativa del tamoxifeno. Todo ello sugiere que no existirían contraindicaciones para el uso de preparados comerciales de cimicífuga para ser empleados en pacientes con antecedentes de historia de cáncer de mama (Blumenthal M. et al., 1998; Freudenstein J. & Bodinet C., 1999; Bodinet C. et al., 2002).

STATUS LEGAL

El rizoma de cimicífuga se encuentran registradas por las farmacopeas de China (raíz y rizoma de *Cimicifuga heracleifolia*; *C. daburica* y *C. foetida*), Alemania, Inglaterra, Rusia y Japón (*Cimicifuga simplex* y especies relacionadas). La FDA norteamericana la contempla como hierba de seguridad indefinida aunque aprobada como suplemento dietario (Newall C. et al., 1996). La Comisión «E» de Monografías de Alemania la recomienda para los trastornos relacionados con la menopausia (dismenorrea, fenómenos neurovegetativos) y en el síndrome premenstrual (Blumenthal M. et al., 1998). Figura en el segundo tomo de las monografías de la Organización Mundial de la salud (OMS, 2001). En la mayoría de los países (incluyendo Argentina) se expenden extractos estandarizados bajo prescripción médica. Por su parte, la raíz y/o rizoma se encuentran aprobados para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Bolivia y México (García González M., 2000).

USOS MEDICINALES

Los extractos de raíz de cimicífuga pueden ser indicados como terapia de reemplazo hormonal en forma optativa por el profesional o en casos en que esta esté contraindicada, pudiéndose administrar sin peligro durante 3 a 6 meses continuos, según se desprende de la experiencia clínica realizada con más de 1.700 pacientes. Por otra parte la cimicífuga se ha visto efectiva en la reducción de síntomas menopáusicos tales como sofocos, palpitaciones, insomnio, depresión, dismenorreas y ansiedad (Grüenwald J. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos populares de la cimicífuga figura su empleo como antirreumático, antiespasmódico, regulador del ciclo menstrual, antiaquecoso, antineurítico y ansiolítico. Por otra parte la cimicífuga es muy empleada dentro del sistema de tratamiento homeopático en dosis infinitesimales, para tratar molestias en el embarazo, dolores de parto, cefaleas y estados depresivos.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 0.04 g en 150 ml de agua.

Extracto fluido: 1:1 (g/ml), en 40-60% de alcohol. Dosis 0.4 ml.

Tintura: Relación 1:10 en 60% de alcohol. Se recomienda 2-4 ml diarios.

Extracto Estandarizado: En Europa se comercializa el extracto etanólico del rizoma de cimicífuga como tratamiento de los fenómenos climatéricos, en especial para atenuar las tuforadas de calor y estados depresivos concomitantes. Dicho producto estandarizado contiene 1 mg de la fracción triterpenoide, calculado como 27-*desoxiacetina*. La dosis es de 4-8 mg diarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Monografía de Cimicifuga racemosa*. Fitociencia. 2 (2): 33-38 (1999).
- Beuscher N.: *Cimicifuga racemosa* L. *Zeitschrift für Phytotherapie*. 16: 301-10 (1995).
- Beuscher N.: *Cimicifuga racemosa*. *Quarterly Review of Natural Medicine*. Spring: 19-27 (1996).
- Blumenthal M. et al.: *Commission E Herbal Monographs*. Austin, Texas. Amer. Bot. Council. (1998).
- Blumenthal M.; Goldberg A.; Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. (2000).
- Bodinet C, Freudenstein J.: Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 76(1):1-10 (2002).
- Borrelli F, Ernst E.: *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol* 58 (4):235-41 (2002).
- Borrelli F, Izzo A. and Ernst E.: Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. *Life Sci*. 73 (10): 1215-29 (2003).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las hierbas y sus usos*. Edit. Grjalbo- Mondadori. (1996).
- Brücker A.: *Essay on the phytotherapy of hormonal disorders in women*. *Med. Wel.* 44: 2331-3 (1960).
- Burdette J, Chen S, Lu Z., Xu H., White B, Fabricant D, Liu J, Fong H, Farnsworth N, Constantinou A, Van Breemen R, Pezzuto J, Bolton J.: Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) protects against menadione-induced DNA damage through scavenging of reactive oxygen species: bioassay-directed isolation and characterization of active principles. *J Agric Food Chem* 50 (24):7022-8 (2002).
- Capaso R., Izzo A.; Pinto L.; Bifulco T.; Vitobello C. and Mascolo N.: *Phytotherapy and quality of herbal medicines*. *Fitoterapia*. 71: S58-S65 (2000).
- Chen S, Fabricant D, Lu Z., Zhang H, Fong H, Farnsworth N.: Cimicifugosides A-D, phenylpropanoid esters from the rhizomes of *Cimicifuga racemosa*. *Phytochemistry* 61(4):409-13 (2002).
- Chen S., Fabricant D., Lu Z., Fong H., Farnsworth N.: Cimicifugosides I-P, new 9,19-cyclolanostane triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa*. *J Nat Prod* 65 (10):1391-7 (2002).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Daiber W.: *Climateric complaints: success without using hormones. A phytotherapeutic agent lessens hot flushes, sweating and insomnia*. *Ärztliche Praxis*. 36 (65): 1946-7 (1983).
- Dog T.; Powell K. and Weisman S.: *Critical evaluation of the safety of Cimicifuga racemosa in menopause symptom relief*. *Menopause*. 10 (4): 299-313 (2003).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton. CRC. Press. (1985).
- Diiker E.; Kopanski L.; Jarry H. and Wuttke W.: *Effects of extracts from Cimicifuga racemosa on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats*. *Planta Med*. 57: 420-4 (1990).
- Einer Jensen N.; Zhao J.; Andersen K. and Kristoffersen K.: *Cimicifuga and Melbrosia lack oestrogenic effects in mice and rats*. *Maturitas*. 25: 149-53 (1996).
- Földes J.: *The actions of an extract of Cimicifuga racemosa*. *Ärztl. Forsch*. 13 (12): 623-4 (1959).
- Foster S.: *Black Cohosh: A literature review*. *HerbalGram* 45: 49 (1999).
- Freudenstein J. and Bodinet C.: *Influence of an isopropanolic aqueous extract of Cimicifuga racemosa rhizoma on the proliferation of MCF-7 cells*. 23rd International LOF-Symposium on Phyto-oestrogens. University of Gent, Belgium. 15 January. (1999).
- Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T.: *Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic Cimicifuga racemosa extract*. *Cancer Res* 62(12):3448-52 (2002).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Genazzani E. and Sorrentino L.: *Vascular action of acteina: active constituent of Actaea racemosa* L. *Nature*. 194: 544-5 (1962).
- Gruenvald J.; Brendler B. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. (1998).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: *Plants with antiinflammatory activity*. *Fitoterapia*. 63 (1): 3-31 (1992).
- Hernández Muñoz G. and Pluchino S.: *Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer*. *Maturitas*. 44 (1): S59-S65 (2003).
- Hirabayashi T.; Ochiai H.; Sakai S. et al.: *Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on murine interleukine-8 production in response to influenza virus infections in vitro e in vivo*. *Planta Medica*. 61: 221-6 (1995).
- Hobbs Ch.: *From hot flushes to herbal therapy*. *Herbs for Health*. Nov-Dec. Pp. 20 (1997).
- Jarry H. and Harnischfeger G.: *Untersuchungen zur endokrinen wirksamkeit von inhaltsstoffen aus Cimicifuga racemosa*. I. *Planta Med*. 51: 46-9 (1985).
- Jarry H.; Metten M.; Spengler B.; Christoffel V. and Wuttke W.: *In vitro effects of the Cimicifuga racemosa extract BNO 1055*. *Maturitas*. 44 (1): S31-8 (2003).
- Kennelly E., Baggett S, Nuntanakorn P, Ososki A., Mori S., Duke J, Coletton M, Kronenberg F.: *Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin*. *Phytomedicine* 9(5):461-7 (2002).
- Lanfritz W.: *Essay on the therapy of menstrual anomalies and their concomitant phenomena in young girls and young women*. *Med. Klin*. 35: 1497-9 (1962).
- Lehmann Willenbrock E.; Riedel H.: *Zentbl. Gynäkol*. N° 110, pp. 611 (1988).
- Leigh E.: *Black cohosh: A change for the better in menopause*. Herb Research Foundation. Pp. 4. Fall 1998.
- Li W.; Sun Y.; Liang W.; Fitzloff J. and Van Breemen R.: *Identification of caffeic acid derivatives in Actea racemosa by liquid chromatography tandem mass spectrometry*. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 17 (9): 978-82 (2003).
- Liske E. and Wüstenberg P.: *Therapy of Climateric Complaints with Cimicifuga racemosa*. *Menopause*. 5(4): 250 (1998).
- Liske P.: *Therapeutic efficacy and safety of Cimicifuga racemosa for gynecologic disorders*. *Advances in Therapy*. 15 (1): 45-53 (1998).
- Liu J, Burdette J, Xu H., Gu C., van Breemen R., Bhat K., Booth N, Constantinou A., Pezzuto J, Fong H, Farnsworth N., Bolton J.: *Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms*. *J Agric Food Chem* 49(5):2472-9 (2001).
- Mabey R. (Ed): *The complete new herbal*. London. Elm Tree Books. (1988).
- Mac Kinley S.; Jeffreys M.: *M. Bristish Journal Prev. Soc. Med*. 28: 108 (1974).
- McCaleb R.; Leigh E. and Morien K.: *The Encyclopedia of Popular Herbs*. Prima health. (2000).
- McGuffin M.; Hobbs C. and Goldberg A.: *Botanical safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Moskalenko S.: *Preliminary screening of far eastern ethnomedicinal plants for antibacterial activity*. *J. Ethnopharmacol*. 15: 231-59 (1986).
- Nadinic J.: *Cimicifuga: un cambio para una mejor menopausia*. *Fitociencia*. Año 2 n° 1: 6 (1998).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- OMS: *WHO Monographs of Selected Medicinal Plants*. *Cimicifuga racemosa* L. Tomo II. Gêneve. (2001).
- Peris J.; Stübing G. y Vanachocho B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. Micof S. A. Colegio Farm. Valencia. (1995).
- Pethö J.: *Climateric complaints are often helped with black cohosh*. *Ärztliche Praxis*. 47: 1551-3 (1987).
- Resing K. and Fitzgerald A.: *Crystal data for 15-O-acetylacetyl and two related triterpenes isolated from Japanese Cimicifuga plants*. *J. Appl. Cryst*. 11: 58 (1978).
- Sakaguchi Y. et al.: *Teratology study of oshiji-to in rats*. *Pharmacometrics*. 53: 287-92 (1997).
- Schüldge E.: *Essay on the treatment of menstrual and menopausal mood swings and depressive states*. *Ringelb. Biol. Umsch*. 19 (2): 1822 (1964).
- Seidlová Wuttke D.; Jarry H.; Becker T.; Christoffel V. and Wuttke W.: *Pharmacology of Cimicifuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus*. *Maturitas* 44 (1): S39-S50 (2003).
- Shibata S.; Yamatake Y.; Amagaya Y.; Fukusubima M.: *Yakugaku Zasshi*. N° 95, pp. 539 (1975).
- Stölze H.: *An alternative to treat menopausal complaints*. *Gynecology*. 3: 14-16 (1982).
- Sturt M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Ed. Omega S. A. (1980).
- Suntry L.: *Japanese Kokai Tokyo Kobo JP*. 59: 298 (1984).
- Thomsen M. and Schmidt M.: *Hepatotoxicity from Cimicifuga racemosa? Recent Australian case report not sufficiently substantiated*. *J. Altern. Complement. Med*. 9 (3): 337-40 (2003).
- Vorberg G.: *Therapy of climateric complaints*. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 60: 626-9 (1984).
- Warnecke G.: *Influence of a phytopharmaceutical on climateric complaints*. *Die Meizinische Welt*. 36: 871-4 (1985).
- Watanabe K, Mimaki Y, Sakagami H, Sashida Y.: *Cycloartane glycosides from the rhizomes of Cimicifuga racemosa and their cytotoxic activities*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 50 (1):121-5 (2002).
- Wende K, Mugge C, Thurow K, Schopke T, Lindequist U.: *Actaeapoxide 3-O-beta-D-xylopyranoside, a new cycloartane glycoside from the rhizomes of Actaea racemosa (Cimicifuga racemosa)*. *J Nat Prod* 64(7):986-9 (2001).
- Whiting P, Clouston A, Kerlin P: *Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis*. *Med J Aust* 177(8):440-3 (2002).
- Winterhoff H, Butterweck V, Jarry H, Wuttke W.: *Pharmacologic and clinical studies using Cimicifuga racemosa in climateric complaints*. *Wien Med Wochenschr* 152 (15-16):360-3 (2002).
- Winterhoff H.; Spengler B.; Christoffel V.; Butterweck V. and Löhning A.: *Cimicifuga extract BNO 1055: reduction of hot flushes and hints on antidepressant activity*. *Maturitas* 44 (1): S51-8 (2003).
- Wuttke W.; Seidlová Wuttke D. and Gorkow C.: *The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers*. *Maturitas*. 44 S1): 67-77 (2003).
- Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G.: *Antiestrogenic activities of Cimicifuga racemosa extracts*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 80 (1):125-30 (2002).

CIPRÉS



NOMBRE CIENTÍFICO

Cupressus sempervirens L.

NOMBRES POPULARES

Español: ciprés

Portugués: cipreste, alciprés, pinheirinho.

Inglés: cypress

Otros: cipresso (Italiano), cyprès (Francés), Trauer Cypressse (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol de copa estrecha y esbelta, perteneciente a la familia de las Cupresáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 25 metros; corteza lisa gris-rojiza o marrón oscura; hojas perennes, aciculares, verde-oscuras, opuestas y decusadas, de 1 mm de ancho por 1 mm. de largo; conos o estróbilos masculinos de hasta 8 mm de longitud, amarillentos, y conos femeninos (gámbulos) lignificados de hasta 4 cm de grosor, formados por 4-7 pares de escamas a modo de placas. La época de floración ocurre desde finales de invierno y durante la primavera. Los gámbulos maduran en el otoño del año siguiente.

HÁBITAT

El ciprés es originario de Europa del este y Asia occidental, siendo muy cultivado como ornamental en varios países, en especial en parques y cementerios. Prefiere suelos secos, moderadamente superficiales y pedregosos, siendo muy sensible a las heladas.

PARTE UTILIZADA

Conos femeninos maduros (gámbulos) y el aceite esencial.

HISTORIA

El origen de su nombre presenta algunas dudas. Para algunos la palabra ciprés provendría de la isla de Chipre. Para otros deriva de *Cypariso*, quien luego de haber matado por error a un ciervo, fue convertido por Apolo en este árbol. De ahí quedó el ciprés ligado a la muerte, siendo por ello uno de los árboles que preferentemente plantan en los cementerios. El ciprés fue una especie muy apreciada en la antigüedad debido a las bondades que ofrecía su madera para la industria de la construcción. Desde el punto de vista medicinal, quienes padecían de trastornos respiratorios recurrían a este árbol para aspirar su aroma. El poder astringente de sus gámbulos fue reconocido inicialmente por Dioscórides quien también subrayó su utilidad en casos de enuresis. Las virtudes hemostáticas del ciprés fueron durante muchos años comparadas a las del hamamelis, al cual con frecuencia ha sustituido.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Gámbulos: Contienen aceite esencial (0,2-1%) constituido fundamentalmente por monoterpenos (α -pineno, δ -3-careno), sesquiterpenos (α -cedreno, δ -cadineno), caneno, cedrol o alcanfor de ciprés (7%), manool, sempervirol, etc. También se identificaron los gámbulos ácido neocuprésico, proantocianidoles del grupo B, dímeros flavónicos derivados del catecol y epicatecol, taninos catéquicos (3-5%), ácido glicérico, ácido glicólico.

Hojas: flavonoides (amentoflavona, cupresuflavona).

Brotos tiernos: aceite esencial (0,2%) rico en pineno, canfeno, terpineol y cedrol.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El aceite esencial presenta actividad antiespasmódica y antiséptica suave sobre vías respiratorias y vejiga, lo cual lo hace útil en casos de tos irritativa, faringitis, traqueítis y enuresis nocturna (Peris J. et al., 1995). Estudios efectuados a través de aromagramas revelaron que el aceite esencial de ciprés presenta una actividad antimicrobiana moderada (31,04% de promedio) frente a gérmenes comunes Gram positivos y Gram negativos (Arnal Schnebelen B., 1999). Los brotes jóvenes, ricos en aceite esencial, se pueden aplicar en fresco sobre verrugas para facilitar su eliminación. Los taninos, por su parte, le confieren una acción astringente y hemostática útil en metrorragias, heridas y úlceras de piel (Rombi M. & Lecomte A., 1992).

Los proantocianidoles ejercen una acción tónica sobre la paredes venosas, lo que hace que se pueda recomendar en casos de várices y flebitis, en concordancia con su empleo popular (Rombi M. & Lecomte A., 1992). Asimismo dichas sustancias han demostrado, *in vitro*, una capacidad inhibidora sobre la enzima de conversión de la angiotensina, lo cual puede ser útil en casos de hipertensión arterial (Peris J. et al., 1995). Los derivados flavónicos y oligómeros proantocianidólicos o catequinas han exhibido, *in vitro*, una actividad inhibidora sobre las enzimas pancreáticas tripsina, quimi tripsina y elastasa. La inhibición sobre esta última (observada en un 50% bajo concentraciones de 0,05 mg/ml) contribuye a proteger al tejido conectivo de los fermentos enzimáticos que intervienen en su degradación (Jonadet M. et al., 1984; Meunier M. et al., 1994).

Debido a los numerosos casos de alergia al polen de ciprés registrados especialmente en Europa, se han diseñado extractos mixtos preparados con alérgenos de *Cupressus sempervirens*, *Cupressus arizonica* o *Criptomeria japonica* en la idea de generar inmunoterápicos para este tipo de pacientes (Papa G. et al., 2001). Un primer ensayo con 20 pacientes alérgicos divididos en 2 grupos de 10, evidenció la mejoría sintomatológica observada en el grupo que recibió inmunoterapia mixta, respecto al grupo placebo. Ningún efecto adverso fue observado al finalizar el ensayo (Ariano R. et al., 1997; Leduc V. et al., 2000; Ariano R. et al., 2001).

En otro orden de cosas, el aceite esencial de ciprés no demostró propiedades insecticidas frente a larvas de *Spodoptera litura*, un insecto que ataca frecuentemente los cultivos de tabaco (Isman M. et al., 2001). Finalmente, el extracto etanólico obtenido de las hojas de la especie emparentada *Cupressus lusitanica* evidenció en cultivos de células tumorales, efectos apoptóticos por medio de fragmentación del ADN celular y cambios en la condensación de la cromatina (López L. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El aceite esencial en dosis altas puede resultar neurotóxico. Por otra parte se han detectado casos de alergias respiratorias e hipertermia debidas al polen del ciprés (Tas J., 1965; De Luca A. et al., 1997; Leduc V. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

El aceite esencial puede provocar uterotonicidad, por lo que se recomienda no administrarlo durante el embarazo, ni tampoco durante la lactancia. Asimismo se desaconseja su empleo puro durante el transcurso de enfermedades neurológicas (Peris J. et al., 1995; Arteché García A. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea en uso interno el extracto fluido, el aceite esencial o supositorios en trastornos circulatorios (várices, úlceras, hemorroides, flebitis), metrorragias, enfermedades respiratorias (tos, catarros), diarrea y enuresis nocturna. El aceite esencial se suele emplear en forma tópica para eliminar verrugas. En forma interna, se emplea (junto con aceite esencial de niauli y miel) para tratar accesos de tos. En Camerún emplean la decocción de las ramas (100

g/l) para tratar úlceras pépticas.

Formas Galénicas

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g= 37 gotas) se prescribe a razón de 20-30 gotas, 2-3 v/día antes de las comidas.

Tintura: Relación 1:5, se administran 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Aceite esencial: Se administra a razón de 2-4 gotas en un terrón de azúcar, 1-3 veces al día. En forma externa (para tratar verrugas) se hacen topicaciones, protegiendo con vaselina filante en la zona circundante.

Polvo: En forma de cápsulas conteniendo 25-50 mg cada una, administrándose 2-3 por día.

Supositorios: Los supositorios contienen 0,15-0,30 g de esencia ó 0,50-0,100 g de extracto, a ser aplicados 2-3 por día, en especial en casos de hemorroides.

Uso Tópico: Decocción (20-30 g/l) en forma de lavados o enemas. El extracto glicólico (2%) en hemorroides.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Ariano R.; Panzani R. and Augeri G.: Double-blind placebo controlled specific immunotherapy with mixed Cupressaceae-Taxodiaceae pollens in respiratory allergy to *Cupressus sempervirens*. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 25 (1): 23-9 (1997).
- Ariano R.; Credolini I. and Panzani R.: Efficacy of sublingual specific immunotherapy in Cupressaceae allergy using an extract of *Cupressus arizonica*. A double-blind study. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 29 (6): 238-44 (2001).
- Arnal Schnebelen B.: Nuevo estudio sobre aceites esenciales con aromatógramas. Embid A. (Ed.). *Medicinas Complementarias*. 55: 73-4 (1999).
- Arteché García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Tikal Ed. España. (1998).
- Carbonnel F.: *Introducción a la Aromaterapia*. Martorell Ed. España. (1998).
- De Luca A.; Graziani E.; Anticoli S.; Simeoni S.; Terzano C and Mannino F.: Respiratory allergy to *Cupressus sempervirens* in Rome. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 25 (5): 229-32 (1997).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edic. (1980).
- Isman M.; Wan A. and Passreiter C.: Insecticidal activity of essential oils to the tobacco cutworm, *Spodoptera litura*. *Fitoterapia*. 72: 65-8 (2001).
- Jonadet M.; Meunier M.; Villie F. et Bastide O.: Catéchines et oligomères flavanoliques de *Cupressus sempervirens* L. Activités inhibitrices vis-à-vis de l'élastase in vitro et activités angioprotectrices comparées in vivo. *An. Pharm. Franc.* 42 (2): 161-7 (1984).
- Kremer B.: *Árboles*. Edit. Blume. Barcelona. (1990).
- Leduc V.; Charpin D.; Aparicio C.; Veber C. and Guerin L.: Allergy to cypress pollen: preparation of a reference and standardization extract in vivo. *Allerg. Immunol. (Paris)*. 32 (3): 101-3 (2000).
- López L.; Villavicencio M.; Albores A.; Martínez M.; De la Garza J.; Meléndez-Zajgla J. and Maldonado V.: *Cupressus lusitanica* (Cupressaceae) leaf extract induces apoptosis in cancer. *J. Ethnopharmacol.* 80 (2-3): 11-20 (2002).
- Meunier M.; Villie F. and Bastide P.: The interaction of *Cupressus sempervirens* L. proanthocyanidolic oligomers with elastase and elastins. *J. Pharm. Belg.* 49 (6): 453-61 (1994).
- Noumi E. and Dibakto T.: Medicinal plants used for peptic ulcer in the Bangangte region, western Cameroon. *Fitoterapia*. 71: 406-12 (2000).
- Papa G.; Romano A.; Quaratino D.; Di Fonso M.; Viola M.; Artesani M.; Sernia S.; Di Gioacchino M. and Venuti A.: Prevalence of sensitization to *Cupressus sempervirens*: a 4-year retrospective study. *Sci. Total Environ.* 270 (1-3): 83-7 (2001).
- Pellecuer J.: Árboles y Medicamentos. *Natura Medicatrix*. 30: 20- 22 (1992).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOF S. A. Col. Farmac. Valencia. (1995).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Tas J.: Hay fever due to the pollen of *Cupressus sempervirens*, Italian or Mediterranean cypress. *Acta Allergol.* 20 (5): 405-7 (1965).

CIRUELO AFRICANO**NOMBRE CIENTÍFICO**

Pygeum africanum Hook.f.

Sinonimia: *Prunus africana* (Hook. f.) Kalkm.

NOMBRES POPULARES

Español: pígeum, ciruelo africano.

Portugués: pigeum, ameixo africano.

Inglés: pygeum, afrikane prune.

Otros: susino d' Africa (Italiano), prunier d' Afrique (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Rosáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 30-45 metros; corteza fuerte y pesada, de color marrón-rojizo; hojas oblongas, crenuladas y coriáceas; flores blancas, racimadas, con pedúnculo rojizo que dan origen posteriormente a un fruto en drupa globulosa.

HÁBITAT

El género *Prunus* comprende alrededor de 100 especies, distribuidas principalmente en el hemisferio norte del planeta. El ciruelo africano es originario de las regiones montañosas de África ecuatorial, en especial de Camerún y Ghana; y también del este de África (Etiopía, Kenia, Uganda, Tanzania) y sur (República de Sudáfrica y Madagascar). Precisamente en Madagascar se están llevando iniciativas de reforestación desde 1996. El ciruelo africano suele crecer en altitudes cercanas a los 1000-2500 metros.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza. Presenta olor fuerte, con reminiscencias de almendras.

HISTORIA

Los nativos de África ecuatorial empleaban la corteza de este árbol para tratar enfermedades de las vías urinarias y como afrodisíaco. Ello llamó la atención de los primeros colonizadores, quienes popularizaron el empleo de esta especie en trastornos prostáticos. En 1966 el Dr. Jacques Debat registró una patente con un extracto de la corteza de *Pygeum africanum*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Esteroles: Constituido por β -sitosterol libre y glucosilado, daucosterol y derivados.

Triterpenos pentacíclicos: ácido ursólico (2,9%), friedelina, ácido oleánico, ácido crataególico y ácido epimaslínico.

Alcoholes lineares: ésteres del ácido ferúlico: n-docosanol (0,6%) y n-tetracosanol (0,5%).

Ácidos grasos saturados e insaturados (62,3%): ácido araquídico, ácido behénico, ácido erúrico, ácido esteárico, ácido heptadecanoico, ácido láurico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido margárico, ácido mirístico, ácido nonadecanoico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido penta-decanoico.

Otros: flavonoides, carotenoides, antocianidinas.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Más del 50% de los hombres de 50 años y el 80% de los hombres por encima de los 70 años padecen de hiperplasia benigna de próstata. Los extractos lípido-esterólicos de la corteza de *Pygeum africanum* han demostrado su eficacia a lo largo de casi 20 estudios clínicos a doble ciego, siendo especialmente indicados en casos de hipertrofias grados I y II, cuyos síntomas predominantes (de acuerdo con la clasificación de Alken) son: nocturia, poliuria y retención urinaria (Wilt T., et al., 2002). Su mecanismo de acción ya se encuentra prácticamente dilucidado.

Hipertrofia Benigna de Próstata

A efectos de desentrañar el mecanismo de acción del *Pygeum africanum*, un estudio efectuado en ratas castradas ha permitido comprobar, luego de una administración intraperitoneal de extractos lipofílicos de corteza de ciruelo africano (10 mg/k) a lo largo de 20 días, un efecto antagónico sobre la testosterona en próstata y vesículas seminales (Thiebolt L. et al., 1977). Paralelamente se constató una regeneración del epitelio prostático y de los túbulos seminíferos en ratones, y una menor incidencia de infección concomitante en estos procesos. (Donkervoort T. et al., 1977). La administración intragástrica del extracto lipofílico a ratas (2 mg/k/día) durante 20-50 días demostró incrementar la actividad secretoria prostática, a la vez que previno el desarrollo de hiperplasia glandular inducida por inyección intraperitoneal de tejido adenomatoso prostático humano (Thiebolt L. et al., 1971).

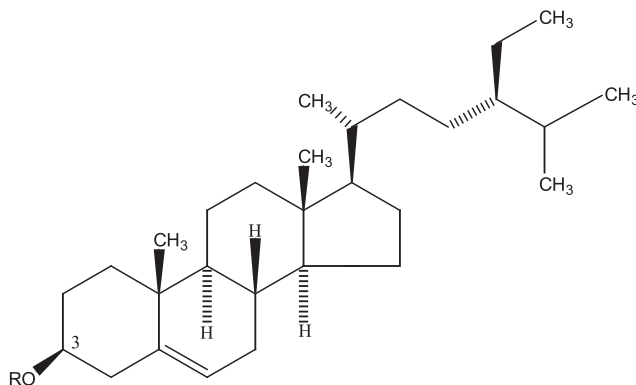
Al respecto, el complejo lípido-esterólico ha demostrado inhibir la enzima 5- α -reductasa, encargada de convertir la testosterona en un compuesto androgénico más activo: 5- α -dihidro-testosterona (ED50 = 0,78 mg/ml). Por otra parte, el complejo lípido-esterólico inhibe otros sistemas enzimáticos, como el de la aromataza (ED50 0,98 mg/ml) y lipooxigenasa, que intervendrían en la vía de conversión de testosterona hacia estradiol (Menchini Fabris G. et al., 1988; Paubert Braquet M. et al., 1994; Hartmann R et al., 1996; Drsata J., 2002).

La hipercontractilidad de la vejiga acrecentada con el paso de los años se ve reducida por la administración de *Pygeum africanum*, al igual que la sensibilidad de dicho órgano a la estimulación eléctrica, fenilefrina, ATP y carbacol. Este efecto no se debería a actividad anticolinérgica, ya que el

ciruelo africano no antagoniza ninguna de las acciones *in vitro* de la acetilcolina sobre músculo detrusor aislado de conejos (Riffaud J. et al., 1984; Barre C. et al., 1992). La alteraciones contráctiles de vejiga secundarias a procesos isquémicos han sido reducidas tras la administración de *Pygeum africanum*, según lo observado en estudios sobre conejos (Chen M. et al., 1999; Levin R. et al., 2002).

Extractos alcohólicos de corteza de *Pygeum africanum* demostraron una potente inhibición en la proliferación fibroblástica en próstata de ratas, actuando sobre la enzima proteinkinasa, relacionada con los factores de crecimiento bFGF, EGF e IGF-1. (Paubert Branquet M. et al., 1993; Yablonsky F. et al., 1997; Solano R. et al., 2000; Szolnoki E. et al., 2001). Estudios *in vitro* demostraron que el extracto etanólico de la corteza de *P. africanum* ejerce efectos antimitogénicos en cultivos de células epiteliales benignas de próstata como así también en líneas celulares malignas como LnCaP, CA-HPV-10 y PZ-HPV-7. En este último caso demostró contrarrestar al factor de crecimiento epitelial y bloquear la transición del estadio G1 a S dentro del ciclo celular (Margalef A. et al., 2003).

Se ha reportado además, que los extractos de ciruelo



R = H β -sitosterol
R = glucosa β -sitosterol-3-O-glucósido

africano inhiben la infiltración celular de macrófagos que sintetizarían mediadores quimiotácticos (incluidos los leucotrienos), vía enzima 5-lipo-oxigenasa, contribuyendo así a disminuir el proceso inflamatorio involucrado en la HBP (Paubert Braquet M. et al., 1998). Otros estudios *in vitro* dan cuenta de la actividad antioxidante de los extractos de *Pygeum africanum*, en especial aquellos que contienen fracciones ricas en ácido mirístico. La actividad antioxidante también jugaría un papel importante en el abordaje de la HBP (Hass M. et al., 1999). Recientemente pudo observarse que el co-tratamiento y post-tratamiento oral con un extracto comercial de *Pygeum africanum* (Tadenan) protege del crecimiento prostático inducido por administración de dihidrotestosterona en ratas (Yoshimura Y. et al., 2003).

En contraposición a los magros resultados señalados en la década del '70, fueron efectuados diferentes ensayos clínicos controlados versus placebo hasta la fecha, pudiéndose constatar que el incremento del chorro miccional en los pacientes que tomaban extractos de *Pygeum africanum*, aumenta en promedio un 66%, no observándose cambios en los parámetros hormonales evaluados (Barry M., 2002; Dvorkin L. & Song K., 2002). Uno de los mayores ensayos clínicos abiertos, sobre 500 pacientes con HBP y que recibieron el extracto lipofílico de *Pygeum africanum* a lo largo de 5 años de tratamiento, evidenció una mejoría de los síntomas clásicos (disuria, poliuria y nocturia) en el 68% de los casos, a la vez que el flujo y chorro miccional mejoró en el

61% de los casos. El grupo de pacientes que mostró mejoras importantes fue aquel con moderados síntomas, que al tacto rectal presentaban un leve a moderado crecimiento del lóbulo medio de la glándula, y cuyo residuo postmiccional era menor a 100 ml (Moya Prtas P. et al., 1989).

En una revisión de 20 trabajos clínicos a doble-ciego, efectuados sobre 900 pacientes a lo largo de por lo menos 2 meses de tratamiento, el extracto lipofílico en dosis de 100-200 mg/día demostró atenuar significativamente síntomas relacionados con la hipertrofia prostática benigna tales como polaquiuria nocturna, retardo en la aparición del chorro miccional y sensación de vejiga llena o tenesmo vesical (Dufour B. et al., 1984; Frassetto G. et al., 1986; Bassi P. et al., 1987; Menchini Fabris G. et al., 1988; Barlet A. et al., 1990; Wilt T. et al., 2000; Wilt T. et al., 2002). Por otra parte, las fórmulas que asocian *Pygeum africanum* con *Serenoa repens* o *Urtica dioica* aumentan la efectividad antiadenomatosa (Irazu J. et al., 1991; Krzesky T. et al., 1993). El ciruelo africano, como droga vegetal aislada, ha resultado ser algo inferior a *Serenoa repens* en el abordaje de la hipertrofia benigna de próstata; en cambio, en casos de prostatitis se ha comportado levemente superior (Mc Caleb R., 1996). En un estudio randomizado a doble ciego, controlado con placebo, la administración de extractos estandarizados de *Pygeum africanum* sobre 174 pacientes con HBP a lo largo de dos meses, demostró que no existen diferencias significativas en la eficacia del tratamiento tras la administración de 50 mg dos veces al día, respecto a monodosis de 100 mg una vez al día (Chatelain C. et al., 1999).

Los extractos del ciruelo africano exhiben, además de su función antiinflamatoria, un efecto estimulante de la secreción prostática (Thieblot L. et al., 1971; Lucchetta G. et al., 1984; Clavert A. et al., 1986) y un efecto antiinflamatorio (debido a los compuestos triterpénicos pentacíclicos) similar al demostrado por *Serenoa repens*, con un aumento en la capacidad eréctil, lo cual se puede traducir como un incremento en la función sexual masculina sin que necesariamente sea considerado como efecto afrodisíaco (Tarayre J. et al., 1983; Carani C. et al., 1991). También se pudo observar una reducción del peso en la zona ventral glandular pero no en el lóbulo dorsal, en ratas anestesiadas pretratadas con dihidrotestosterona (Choo M. et al., 2000).

Por su parte, los ésteres del ácido ferúlico demostraron reducir la producción de prolactina y una significativa actividad hipocolesterolemia a nivel prostático. Esto es importante ya que la prolactina incrementa la captación de testosterona por la próstata, en tanto el colesterol aumenta los sitios de unión para la dihidrotestosterona, siendo precursor de la síntesis de andrógenos (Simons A. et al., 1998; Cristoni A. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis recomendadas el extracto lipofílico de *Pygeum africanum* presenta una excelente tolerancia, observándose muy ocasionalmente cuadros de gastroenteritis, de acuerdo con lo evidenciado en casi 20 estudios clínicos (Breza J. et al., 1998; Ishani A. et al., 2000). Para minimizar alguna molestia gástrica, tomar los comprimidos entre las comidas. La aplicación del extracto lipofílico en dosis simples intragástricas de 1-6 g/k a ratas y 1-8 g/k a ratones, evidenciaron un margen terapéutico de eficacia bastante amplio. Tampoco se registraron reacciones adversas en ratas y ratones tras la administración crónica (11 meses) del mismo extracto en dosis de 60-600 mg/k/día (Bombardelli E. et al., 1997).

Dosis elevadas (375 mg/k/día en perros y 750 mg/k/

día en ratas, equivalentes a 250 y 560 veces la dosis terapéutica usual) administradas por vía oral por un período de 1-6 meses, no revelaron efectos adversos en los animales ya sea a nivel hematológico, bioquímico e histo-patológico. Asimismo la administración a ratas macho de 80 mg/k/día (equivalente a unas 50 veces la dosis terapéutica) no produjo alteraciones en la fertilidad de los animales. Estudios *in vitro* no evidenciaron trastornos mutagénicos o genotóxicos (Andro M. & Riffaud J., 1995).

Con la administración a ratas de 1.000 mg/k del extracto acuoso sólo se pudo observar un leve ascenso de las enzimas aspartato-aminotransferasa, fosfatasa alcalina y albúmina (Gathumbi P. et al., 2000). La administración a ratas del extracto clorofórmico durante 8 semanas, a razón de 1 g/k/día, fue bien tolerado. En cambio, el suministro de 3.3 g/k/día a lo largo de 6 días, produjo un 50% de mortalidad, evidenciándose cambios histopatológicos principalmente en hígado, riñón y corazón. A nivel plasmático se observó un ascenso de las transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina, creatin-kinasa, láctico-dehidrogenasa y urea. Los hepatocitos sufrieron degeneración centrolobulillar y se constató degeneración neuronal. No obstante, esta dosis de 3.3 g/k equivale a unas 200 veces la dosis normal de una persona adulta, por lo que se desprende la seguridad del producto en humanos (Gathumbi P. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Debido a sus efectos sobre el metabolismo androgénico y estrogénico, se contraindica su empleo (a pesar de ser un producto de empleo típicamente masculino) en pacientes embarazadas, menores de 12 años y durante la lactancia. Tampoco administrar a pacientes con antecedentes de alergia a plantas de la familia Rosaceae (OMS, 2001).

STATUS LEGAL

No figura en Farmacopeas europeas ni americanas. Existe una monografía de la OMS (OMS, 2001).

USOS MEDICINALES

La popularización y eficacia de esta droga vegetal ha hecho que se emplee casi exclusivamente dentro del formato de producto ético de venta en farmacias para el abordaje de hiperplasias benignas prostáticas grados I y II. Al respecto se expenden comprimidos combinando 50 mg del complejo lípido-esterólico de *Pygeum africanum* con 160 mg de *Serenoa repens*, a razón de 2-3 comprimidos diarios, durante por lo menos 2 meses. Debe tenerse en cuenta que 50 mg de este complejo equivalen a 10 g de corteza. El extracto se obtiene mediante extracción con cloroformo y se estandariza con un 12-13% de esteroides totales.

USOS ETNOMEDICINALES

Tradicionalmente las distintas etnias africanas han empleado la decocción de la corteza del ciruelo africano en trastornos del árbol urinario. cistitis, litiasis, prostatitis y obstrucción miccional. Etnias indígenas de Kenya como así también Zulúes, lo emplearon como purgante y para el tratamiento de dolores intercostales y de estómago.

FORMAS GALÉNICAS

Extracto lípido-esterólico: 100 mg/día divididos en 2 dosis. La OMS en su monografía sobre esta especie recomienda 70-200 mg de extracto lípido esterólico, a dividir en varias tomas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ediciones. Buenos Aires. (1998).

- Andro M. and Riffaud J.: Pygeum africanum extract for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. A review of 25 years of published experience. *Curr. Therap. Res.* 56: 796-817 (1995).

- Barlet A.; Albrecht J.; Anbert A. et al.: Efficacy of Pygeum africanum extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia. *Wien Klin. Wochenschr.* 102 (22): 667-73 (1990).

- Bassi P.; Artibani W.; De Luca V.; Zattoni F. y Lembo A.: Estratto standardizzato di Pygeum africanum nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna. *Minerva Urol. Nefrol.* 39 (4): 45-50 (1987).

- Barre C.; Riffaud J.: Effect of Pygeum africanum extraction on the age related changes of the rat urinary bladder to pharmacological agents. *Proc. XVIII. Congr. Int. Soc. Urol. Geneva.* (1992).

- Barry M.: Review: Pygeum africanum extracts improve symptoms and urodynamics in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *ACP J Club* 137(2):61 (2002). Comment on: *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD001044 (2002).

- Breza J.; Dzurzy O.; Borowka A.; Hanus T.; Petrik R.; Blane G. and Chadba-Boreham H.: Efficacy and acceptability of Tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a multicentre trial in central Europe. *Curr. Med. Res. Opin.* 14 (3): 127-39 (1998).

- Carani C.; Salvioi V.; Scuteri A. et al.: Urological and sexual evaluation of treatment of benign prostatic disease using Pygeum africanum at high doses. *Archiv. Ital. Urol. Nefrol. Androl.* 63 (3): 341-5 (1991).

- Chatelain C.; Autet W. and Brackman F.: Comparison of once and twice daily dosage forms of Pygeum africanum extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long-term open label extension. *Urology.* 54 (3): 473-8 (1999).

- Chen M.; Levin R.; Horan P. and Buttyan R.: Effects of unilateral ischemia on the contractile response of the bladder: protective effect of Tadenan (Pygeum africanum extract). *Mol. Urol.* 3 (1): 5-10 (1999).

- Choo M.; Bellamy F. and Constantinou C.: Functional evaluation of Tadenan on micturition and experimental prostate growth induced with exogenous dihydrotestosterone. *Urology.* 55 (2): 292-8 (2000).

- Clavert A.; Cranç C.; Riffaud J. et al.: Effects of an extract of the bark of Pygeum africanum on prostatic secretions in the rat and in man. *Ann. Urol. Paris.* 20 (5): 341-3 (1986).

- Cristoni A.; Di Piero F. and Bombardelli E.: Botanical derivatives for the prostate. *Fito-terapia.* 71: S-21-28 (2000).

- Denis L.: Quantification and incidence of benign prostatic hyperplasia. *Drugs of Today.* 29: 328- 333 (1993).

- Di Silverio F.; Flammia G.; Sciarra A. et al.: Plant extract in B.H.P. *Minerva Urolog. e Nefrolog.* 45 (4): 143-9. (1993).

- Donkerwoort T.; Sterling A. et al.: A clinical and urodynamic study tadenan in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *Europe Urology.* 3: 218 (1977).

- Drsatá J.: Enzyme inhibition in the drug therapy of benign prostatic hyperplasia. *Cas. Lek. Cesk.* 141 (20): 630-5 (2002).

- Dufour B.; Choquet Ch.; Faure G.; Revol M. and Jorest R.: Etude contrôlée des effets de l'extraít de Pygeum africanum sur les symptômes fonctionnels de l'adénome prostatique. *Ann. Urol.* 18 (3): 193-5 (1984).

- Dvorkin L., Song K.: Herbs for benign prostatic hyperplasia. *Ann Pharmacother* 36 (9):1443-52 (2002).

- Fraseto G.; Bertoglio S.; Mancuso S.; Ervo R. and Mereta F.: Studio sull'efficacia e sulla tollerabilità del P. africanum in pazienti affetti da ipertrofia prostatica. *Il Progresso Medico.* Vol. XLII. (1986).

- Gathumbi P.; Mwangi J.; Njiro S. and Mugerá G.: Biochemical and haematological changes in rats administered an aqueous extract of Prunus africana stem-bark at various dosage levels. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 67 (2): 123-8 (2000).

- Gathumbi P., Mwangi J., Mugerá G., Njiro S.: Toxicity of chloroform extract of Prunus africana stem bark in rats: gross and histological lesions. *Phytother Res* 16 (3):244-7 (2002).

- Hartmann R.; Mark M. and Soldati F.: Inhibition of 5-alpha-reductase by PHL-00801 (Prostatonin), a combination of Pygeum africanum and Urtica dioica extracts. *Phytomedicine.* 3 (2): 121-8 (1996).

- Hass M., Nowak D., Leonova E., Longhurst P.: Identification of components of Prunus africana extract that inhibit lipid peroxidation. *Phytomedicine* 6(5):379-88 (1999).

- Irazu J. and Esquivel J.: Ensayo clínico en hipertrofia benigna de próstata con Serenoa repens 60 mg y P. africanum 50 mg. *Di. Urología. Htal. Ramos Mejía. Bs. Aires.* (1991).

- Ishani A.; MacDonald R.; Nelson D.; Rutks I. and Wilt T.: Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systemic review and quantitative meta-analysis. *Am. J. Med.* 109 (8): 654-64 (2000).

- Krzeski T.; Kazon M.; Borkowski A. et al.: Combined extracts of Urtica dioica and Pygeum africanum in the treatment of benign prostatic hyperplasia: double-blind comparison of two doses. *Clinical Therap.* 15 (6): 1011-20. (1993).

- Levin R., Hass M., Bellamy F., Horan P., Whitbeck K., Chow P., Kung L., Gosling J.: Effect of oral Tadenan (NR) treatment on rabbit bladder structure and function after partial outlet obstruction. *J Urol* 167 (5):2253-9 (2002).

- Lucchetta G.; Weil A.; Becker N. et al.: Reactivation of the secretion from the prostatic gland in cases of reduced fertility. *Biological study of seminal fluid modifications.* *Urol. Int.* 39 (4): 222-4 (1984).

- Margalef S.; Paciuci Barzanti R.; Reventos Puigjaner J.; Morote Robles J. and Thoson Okatsu T. (Article in Process). *Arch. Esp. Urol.* 56 (4): 369-78 (2003).

- Mc Caleb R.: Herbal help for prostate problems. *Herbs for Health.* Pp. 26-8. March (1996).

- Menchini Fabris G.; Giorgi P.; Andreani F. et al.: New perspectives on the use of Pygeum africanum in prostatic-bladder pathology. *Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl.* 60 (3): 313-22 (1988).

- Moya Prats P. et al.: Valoración estadística de 500 pacientes con HBP tratados con Pygeum africanum y valorados estadísticamente desde el punto de vista clínico y flujométrico. *Urocinámica Aplicada.* 1: 150-5 (1989).

- OMS: WHO monographs on selected medicinal plants. *Cortex Pruni africanae.* Pp. 246-58 (2001).

- Paubert Braquet M.; Cave A.; Hocquemiller R. et al.: Effect of Pygeum africanum extract on A 23187 stimulated production of lipoxigenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *J. Lipid Med. Cell Sign.* 9 (3): 285-90. (1994).

- Paubert Branquet M. et al.: Pygeum africanum extract inhibits α -FGB and EGF induced proliferation of 3T3 fibroblasts. *Pharmacologist.* 35: 173 (1993).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: Fito-terapia Aplicada. Ed. MICOF. Coleg. Farmac. de Valencia. (1995).

- Riffaud J.; Bachir M.; Lacolle J. and Dupont C.: Effets de diferentes substancias sur un modele d'hyperactivité vesicala chez le cobaye in vivo. *J. Pharmacol.* 16: 539 (1984).

- Simons A.; Dawson B. and Tchoundjeu Z.: Passing Problems: Prostate and Prunus. *HerbalGram.* 43: 49-53 (1998).

- Solano R.; García Fernández M.; Clemente C.; Querol M.; Bellamy F.; Sánchez Chapado M.; Prieto J. and Carmenta M.: Effects of Pygeum africanum extract (Tadenan) on vasoactive intestinal peptide receptors, G-proteins, and adenylyl cyclase in rat ventral prostate. *Prostate.* 45 (3): 245-52 (2000).

- Szolnoki E.; Reichart E.; Marchal S. and Szegedi G.: The effect of Pygeum africanum on fibroblast growth factor (FGF) and transforming growth factor beta expression in animal model. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 48 (1): 1-9 (2001).

- Thiebolt L.; Berthelaj S. and Berthelaj J.: Action préventive et curative d'un extraít d'écorce de plante africaine P. africanum sur l'adénome prostatique expérimental chez le rat. *Thérapie.* Pp. 575-80. (1971).

- Thiebolt L.; Grizard G.; Boucher D.: Étude du V1326, principe actif d'un extraít d'écorce de plante Africaine Pygeum africanum sur l'axe hypophyso-génito surrénalien du rat. *Thérapie.* 32: 99-110 (1977).

- Wilt T.; Ishani A.; Rutks I. and MacDonald R.: Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr.* 3 (4A): 459-72 (2000).

- Wilt T., Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G.: Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD001044 (2002). Comment in: *ACP J Club.* 137(2):61 (2002).

- Yablonsky F.; Nicolas V.; Riffaud J. and Bellamy F.: Antiproliferative effect of Pygeum africanum extract on rat prostatic fibroblasts. *J. Urol.* 157: 2381-87 (1997).

- Yoshimura Y.; Yamaguchi O.; Bellamy F. and Constantinou C.: Effect of Pygeum africanum tadenan on micturition and prostate growth of the rat secondary to coadministered treatment and post-treatment with dihydrotestosterone. *Urology.* 61 (2): 474-8 (2003).

CLAVO DE OLOR



NOMBRE CIENTÍFICO

Syzygium aromaticum (L.) Merr. et Perry.
Sinonimias: Se han citado 10, entre ellas: *Eugenia aromatica* L.; *Eugenia caryophyllus* Spreng; *Eugenia caryophyllata* Thunberg.

NOMBRES POPULARES

Español: clavo de olor, árbol del clavo, clavo, clavero.

Portugués: cravo-da-Índia, cravinho, cravo aromático.

Inglés: clove

Otros: girofle (Francés), garofano (Italiano), Gewürznelken, Nägelein (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perenne, perteneciente a la familia de las Mirtáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 15 metros; hojas simples, ovado-oblongas, lisas y brillantes de 5-12 cm de largo; flores color púrpura, con una longitud de 1-1,75 cm, agrupadas de a tres en cimas compactas ubicadas en el extremo de las ramas; yemas tiernas rosadas y frutos rojizos o amarillo-pálidos, en forma de baya alargada, de 1-2 cm de largo. La planta produce flores cada 2-3 años.

HÁBITAT

El clavo de olor es originario del sudeste asiático, en especial de las islas Molucas (Indonesia), siendo cultivado en las islas de Zanzíbar, Pemba (Tanzania), Indonesia, Malasia, Madagascar, Sri Lanka, Sumatra y la isla de Santa María. Posteriormente se introdujo en América (Antillas y Brasil), zona oriental del África tropical y China. La mejor materia prima proviene de Tanzania, quien provee 4/5 partes del mercado mundial.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los botones florales o yemas sin abrir secas. En mucho menor medida se destilan las hojas. La droga presenta olor fuertemente aromático, con sabor característico y ardiente. Las plantas cultivadas presentan aroma más intenso. Comprimiendo el receptáculo entre la uña y el dedo se hace visible el aceite volátil. Los botones se recolectan cuando presentan coloración rojiza (al desecarlos tórnase amarronados). Con el paso del tiempo la planta produce flores con alto contenido en aceite esencial, alcanzando el máximo cercano a los 20 años.

HISTORIA

Las primeras citas acerca del uso del clavo de olor surgieron de escritos chinos, debido quizás a la cercanía con las islas Molucas de donde este árbol sería originario. En ellos se hace mención a la costumbre que existía durante la época correspondiente a la dinastía Han (266 a.C. - 220 d.C.) de masticar clavo de olor cada vez que una persona debía hablar con el emperador, para de esa manera paliar el mal aliento. Asimismo, formaba parte de las fórmulas empleadas para el embalsamamiento de cadáveres. En el siglo IV ya era utilizado en todo Europa. En honor al interés despertado por el príncipe Eugenio de Saboya que promovió sus estudios botánicos, se le concedió el nombre comercial Eugenia. Debido a cuestiones de monopolio comercial, entre los siglos XVII y XVIII existieron luchas internas entre las potencias que trasportaban especias, lo cual hizo que Holanda destruyera todos los árboles salvo los de sus dominios en las islas Ambon y Ternate. Francia por su parte comenzó en 1770 a cultivar el clavo de olor en las islas Mauricio y Reunión.

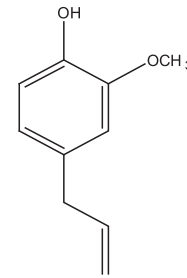
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (15-20%): Compuesto fundamentalmente por eugenol = 4-allyl-2-metoxifenol (65-90%), acetato de eugenol (5-20%), cavicol, 4-allyl-fenol, ésteres (20%), sesquiterpenos (5-6%) tales como α y β -cariofileno (5-12%), α y β -humuleno, calacoreno, calameneno, α -muruleno, α -amorfeno; óxido de cariofileno, epóxido de humuleno, salicilato de metilo, β -amirina y otros componentes. Según la Real Farmacopea Española, la concentración del aceite esencial de la droga no debe ser inferior al 15%.

El aceite esencial contenido en las hojas presenta una menor concentración (2%) siendo su principal constituyente el eugenol (82-88%). En la corteza llega al 4-6% y su tenor en eugenol es aún mayor: 90-95%. Este aceite tiene la particularidad de ser más pesado que el agua, es de color amarillo, tornando al parduzco en contacto con el aire.

Otros: fitoesteroles (β -sitosterol, estigmasterol, campesterol), taninos elágicos (10-13%), ácido protocatélico, ácido gálico, ácido cratególico, ácido 18-dehidro-ursólico, salicilato de metilo, β -amirina, metil-eugenol, benzaldehído, metil-amil-cetona, α -ylangeneno, flavonoides (derivados del quercetol y kempferol, eugenitina, isoeugenitina, rhamnentina, ácido oleánico), aceite fijo, eugenina (cromona).

Análisis proximal de 100 g del botón floral seco (Pruthi J., 1979): calorías (430), proteínas (6,3 g), carbohidratos totales (57,7 g), grasa no volátil (15,5 g), materia mineral (5 g), ceniza insoluble en ácido (0,24 g), calcio (0,7 g), fósforo (0,11 g), hierro (0,01 g), sodio (0,25 g), potasio (1,2 g), vit B1 (0,11 mg), vit B2 (0,04 mg), niacina (1,5 mg), vit C (80,9 mg), vit A (175 UI).



eugenol

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los botones florales secos del clavo de olor aparecen a menudo en las formulaciones farmacéuticas como agente carminativo, eupéptico, analgésico, y antiséptico a nivel bucal y del árbol respiratorio. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

El alto contenido en eugenol (o ácido cariofílico) le proporciona al aceite esencial propiedades antisépticas, bactericidas, parasiticidas y antimicóticas. En odontología, sus propiedades antisépticas y bactericidas hicieron que forme parte de numerosos preparados y enjuagues bucales, al demostrar actividad inhibitoria frente a gérmenes anaeróbicos Gram negativos periodontales como *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*. Entre los componentes inhibitorios más potentes figuraron las flavonas *kaempferol* y *miricetina* (Abdel Nasser M. et al., 1983; Cai L. & Wu C., 1996). Uno de los primeros estudios realizados con esta especie demostró que el jugo del botón floral inhibe el crecimiento *in vitro* de *Mycobacterium tuberculosis* con una MIC= 1: 160 (Fitzpatrick F., 1954). A su vez, el polvo de la droga cruda (1-3%) demostró inhibir el crecimiento *in vitro* de *Yersinia enterocolitica* (Bara M. et al., 1995).

Extractos alcohólicos de clavo de olor han demostrado *in vitro* actividad inhibitoria frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina G (Pérez C. et al., 1994; Ahmad I. et al., 1998), *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris* y *Candida albicans* (Bérdy J. et al., 1982; Safiyev S. et al., 1997; Ahmad I. et al., 1998; Billing J., 1998). La CIM del polvo del fruto contra *Staphylococcus aureus* resultó ser de 2 mg/ml. Respecto a *Candida albicans* y *C. tropicalis* la efectividad de extractos alcohólicos resultó 1,4 a 2,3 veces superior a la demostrada por nistatina en dosis equivalentes (Cáceres A. et al., 1987; Leigh Broadhurst C., 1997). Un reciente estudio realizado en cultivos de *E. coli* (057:H7) demostró escasa actividad inhibitoria del aceite esencial de clavo de olor (Burt S. & Reinders R., 2003).

A nivel viral los extractos acuoso y metanólico de clavo de olor demostraron poseer actividad inhibitoria sobre la enzima transcriptasa reversa en un modelo de leucemia viral murina (Suthienkul O. et al., 1993). Por su parte la eugenina demostró *in vitro* actividad antiviral frente al *Herpes simplex virus* tipo 1 (HVS-1), actuando de manera inhibitoria sobre la actividad de la ADN polimerasa en forma no competitiva. Dicha actividad estaría sinergizada por el agregado de aciclovir (Kurokawa M. et al., 1995; Kurokawa M. et al., 1998). También se ha observado actividad antiviral *in vitro* del extracto acuoso de clavo de

olor sobre los mecanismos de replicación de citomegalovirus humano y murino (Shiraki K. et al., 1998).

Respecto al extracto metanólico de clavo de olor, el mismo evidenció *in vitro* una fuerte actividad inhibitoria sobre la proteasa del virus de la hepatitis C (Hussein G. et al., 2000). A nivel parasitológico, tanto el aceite como el extracto alcohólico en dosis de 0,1-1.0 g/k evidenciaron propiedades ascaricidas en humanos infectados, en especial frente a *Ascaris lumbricoides*, sin evidenciar efectos adversos (Huang K., 1993). También resultó útil el aceite esencial de clavo de olor para el control de parásitos contaminantes de hojas de plantas ornamentales, como es el caso del nematodo *Aphelenchoides fragariae*. En ese sentido, se ha elaborado un producto que combina el aceite esencial de clavo de olor con componentes antiparasitarios de otras especies, como es el caso de la *azadirachtina* proveniente del aceite esencial de *Azadirachta indica* (Jagdale G. & Grewal P., 2002).

A nivel micótico, la tintura (15% en 70% de alcohol) ha resultado efectiva para combatir el llamado «pie de atleta» (Leung A. & Foster S., 1996). El extracto clorofórmico de los botones florales demostró inhibir el crecimiento *in vitro* de *Cladosporium wernickei* (Sharma A. et al., 1984). También se ha hallado actividad inhibitoria del aceite esencial frente a varios agentes fitopatógenos (Dorman H. & Deans S., 2000). Al respecto, el aceite esencial demostró ejercer un efecto protector del grano de maíz frente a contaminación con *Aspergillus flavus* (Montes Belmont R. & Carvajal M., 1998).

En tanto, el extracto etanólico de los botones florales, en concentración de 500 mg/ml, demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Penicillium digitatum*, *Rhizopus nigricans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* y *Saccharomyces pastorianus* (Guerin J. et al., 1985). Asimismo el aceite esencial demostró ejercer una actividad fungicida frente a agentes micóticos contaminantes de la postcosecha de la planta de banana (*Musa paradisiaca*). De esta forma, se podría evitar algunos efectos indeseables para la salud de agentes fungicidas sintéticos como el benomyl (Ranasinghe L. et al., 2002).

Frente a hongos infectantes comunes de piel humana (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporium gypsum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *T. rubrum*) extractos de clavo de olor han exhibido *in vitro* una significativa actividad antimicótica únicamente frente a los dos primeros, siendo algo menor a la eficacia aportada por extractos de *cálcamo aromático*, el cual fue efectivo contra los cuatro gérmenes (Jatisatiern C. & Jatisatiern A., 1997). En principio la actividad antimicótica reportada en diferentes estudios, hace presuponer que el clavo de olor junto al orégano, pimentón, granos de mostaza y canela serían fungicidas de primer orden para conservar el pan sin moho. Finalmente el extracto metanólico de clavo de olor demostró su efectividad *in vitro* frente a estadios larvarios de desarrollo del mosquito *Culex pipiens* (El Hag E. et al., 1999).

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

El aceite de clavo de olor tiene una larga historia de uso para el alivio del dolor de muelas, siendo muy útil su aplicación local en forma de pasta de relleno (junto al óxido de zinc) luego de una extracción dental (Robbers J. et al., 1996). Estudios en ratones determinaron el efecto antiinflamatorio del extracto metanólico sobre edema de oreja de ratón inducido por acetato de tetradecanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1993). Al respecto, el *eugenol* demostró ser muy activo como inhibidor de la biosíntesis de prostaglandinas y leucotrienos, lo que resulta en un bloqueo de las vías metabólicas de las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa (Robbers J. et al., 2000).

El *acetato de eugenol* evidenció poseer un mecanismo de acción similar al ácido salicílico, inhibiendo en forma irreversible a la enzima ciclooxigenasa por transferencia del grupo

acetilo (Wagner H. & Wiesenauer M., 1995; Ríos Cañavate J., 1995). El *eugenol*, al igual que otros fenoles, actúa por contacto disminuyendo los receptores sensoriales cutáneos involucrados en la senso-percepción algésica. En tanto el *β -cariofileno* mostró actividad anestésica de manera dosis-dependiente *in vivo* en el test de reflejo conjuntival en conejos, e *in vitro* en un preparado de nervio frénico hemidiafragmático de rata bajo estimulación eléctrica (Ghelardini C. et al., 2001).

Oncología Experimental

El extracto hidroalcohólico de clavo de olor estimula *in vitro*, la proliferación celular de linfocitos humanos y murinos, a través de la mediación de los flavonoides (Babaskin V. et al., 1992). En tanto, el extracto etanólico ha exhibido, *in vitro*, una marcada acción inductora de la diferenciación de la línea celular M1 correspondiente a células macrofágicas de la leucemia mielóide en ratas, lo cual sería atribuido a la fracción terpénica (Umehara K. et al., 1992). Por su parte el extracto metanólico ha exhibido en ratones actividad inhibitoria sobre sustancias promotoras de tumores (Yasukawa K. et al., 1993). Un reciente trabajo *in vitro* ha demostrado el poder inductor de apoptosis en cultivos de células carcinomatosas de mama P-815. Entre los cambios celulares observados figuran fragmentación del ADN, reducción de la membrana mitocondrial y de la síntesis de citocromo C (Park H. et al., 2001).

Otros

Los extractos acuoso, salino y etanólico del clavo de olor demostraron *in vitro* actividad inhibitoria sobre la enzima acetilcolinesterasa en cerebro de ratas (Akinrimisi E. & Akinwande A., 1976). El aceite esencial presenta acción antiespasmódica, carminativa y estimulante de la secreción gástrica vía pepsina (Peris J. et al., 1995; Cañigueral S. et al., 1998). En estudios efectuados en animales, tanto el *eugenol* como el *acetato de eugenilo* y el *metil-eugenol* han sido reportados como sustancias potenciadoras de la actividad de la tripsina (Leung A. & Foster S., 1996). Asimismo, dichas sustancias demostraron poseer actividad colagoga (Yamahara J. et al., 1983). Estudios preliminares indican que el *eugenol* exhibe propiedades antioxidantes al inhibir la acumulación de productos derivados de la peroxidación lipídica provocada por inducción tóxica de CCl₄ sobre eritrocitos (Nagababu E. & Lakshmaiah N., 1992; Kurmaravelu P. et al., 1996). Dicha actividad antioxidante también fue constatada en plasma de caballo, por inhibición de los componentes aromáticos del clavo de olor sobre la formación de malonil-aldehído, con una actividad inhibitoria del 48% en concentración de 400 μ g/ml (Lee K. & Shibamoto T., 2001).

Un ensayo en ratas determinó el efecto inhibitorio del extracto acuoso de clavo de olor sobre el mecanismo de hipersensibilidad inmediata en ratas con anafilaxia sistémica, por inhibición tanto *in vitro* como *in vivo* de la síntesis de histamina a partir de mastocitos (Kim H. et al., 1998). Estudios *in vitro* han demostrado que el clavo de olor exhibe efectos antiagregantes plaquetarios, interfiriendo en la síntesis de prostaglandinas. En conejos se pudo observar que la actividad antiagregante es similar a la brindada por indometacina (Laekeman G. et al., 1990; Tisserand R. & Balacs T., 1995). Entre los compuestos responsables de la actividad antiagregante figuran el *eugenol* y el *acetil-eugenol* (Srivastava K., 1993). Se han aislado además, dos polisacáridos de los botones florales de clavo de olor que demostraron *in vitro* actividad antitrombótica (Lee J. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis normales el clavo de olor es bien tolerado. Los probables efectos adversos y/o tóxicos están relacionados con el aceite esencial, el cual ha demostrado ser neurotóxico

co e irritante de las mucosas, en especial cuando se suministra en dosis inadecuadas o durante períodos prolongados de tiempo (Budavari S., 1989). La aplicación reiterada de la esencia sobre encías inflamadas puede causar daño gingival (Mitchell J. & Rook A., 1979). La DL50 del aceite esencial en ratas por vía oral alcanzó a 2,65 g/k, en ratones 1,60 g/k y en perros 5 g/k (Duke J., 1985). Por vía oral la dosis tóxica del aceite esencial en adultos fue calculada en 3 g, en tanto en niños se ha estimado en 0,5 g. En humanos, la toma diaria permitida para el *eugenol* es de 2,5 mg/k, siendo su DL50 en ratas 2,680 mg/k y en ratón 3 mg/k (Martindale, 1989; Budavari S., 1989).

Los estudios de mutagenicidad para el extracto etanólico de clavo de olor sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 fueron poco significativos. En cambio sobre *Salmonella typhimurium* TA-102 resultó ligeramente tóxico. La CL50 en el test de *Artemia salina* fue de 45 µg/ml (Mahmoud I. et al., 1992). En cambio, los compuestos *eugenol* y *trans-iso-eugenol* aislados de la fracción hexánica del aceite de clavo de olor, evidenciaron efectos antimutagénicos al suprimir la actividad tóxica de la furilfuramida sobre *Salmonella typhimurium* TA-1535 (Miyazawa N. & Hisama M., 2001).

CONTRAINDICACIONES

En pruebas en ratas se ha observado una acción uterotónica del aceite esencial, lo cual lo contraindica en casos de embarazo (Peris J. et al., 1995). Sin embargo la Farmacopea Británica no contempla este impedimento. El efecto irritante sobre mucosas hace que el aceite esencial no sea indicado en presencia de úlcera gastroduodenal. La inocuidad en casos de lactancia aún no ha sido documentada (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Teniendo en cuenta que el *eugenol* es un inhibidor de la agregación plaquetaria, no se deberá prescribir el aceite esencial de clavo de olor en pacientes que estén realizando terapia anticoagulante (Tisserand R. & Balacs, 1995).

STATUS LEGAL

El aceite de clavo de olor se encuentra registrado por las Farmacopeas de Alemania, Argentina (6ª Ed.), Austria, Brasil (Fascículo 3º, 2001), China, Egipto, Francia, Gran Bretaña (BP, 1993), Holanda, Hungría, Italia, Japón, Martindale (30th Ed.) y Suiza entre otras. El Council of Europe lo ha catalogado en la categoría N2 correspondiente a alimentos y saborizantes de consumo limitado (Newall C. et al., 1996). La FDA norteamericana lo ha contemplado como producto GRAS (Generally Regarded As Safe) equivalente a producto considerado seguro para consumo humano. Asimismo figura como oficial en el National Formulary de Estados Unidos (Leung A. & Foster S., 1996).

La Asociación de Odontólogos Americana (USA) ha aceptado el aceite de clavo de olor o su constituyente principal, *eugenol*, para uso profesional solamente (Robbers J. et al., 2000). La Comisión «E» de Monografías de Alemania aprueba su uso en humanos en casos de inflamaciones de la

mucosa bucofaringea y como analgésico local en odontología (Blumenthal M., 1998). Asimismo se encuentra dentro del listado de recursos naturales recomendadas en salud humana por las autoridades sanitarias de Bolivia (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Muy poco frecuentes. Ocasionalmente con clavos sin aceite en su interior. Para reconocerlos deberán apretarse con la uña. Otra forma de diferenciarlos es colocar el clavo en agua destilada. Si no contiene aceite en su interior comenzará a flotar, al contrario de lo que sucede con el clavo lleno de aceite, que se hunde o queda en posición vertical (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Las infusiones de clavo de olor se emplean popularmente en casos de meteorismo, espasmos intestinales, disquinesias biliares, vómitos, parasitosis, uretritis y cervicitis. En aplicación externa en casos de acné, reumatismos, verrugas, tumores, como repele los mosquitos, como antiséptico y analgésico de la pulpa dentaria. En Marruecos emplean la infusión como energizante y estimulante cardíaco. Mezclada la misma en leche como afrodisíaco. En ese mismo país recomiendan la ingesta de 3 clavos secos diarios, como contraceptivo femenino.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 10 g/l. Se administran 2-3 tazas diarias. En uso externo al 2%, como gargarismos o lavados..

Polvo: En farmacia se preparan polvos de clavo de olor a ser prescritos en forma de cápsulas (200 mg por unidad) para ser administrados en base a dos cápsulas diarias.

Tintura: Relación 1:5, se dosifica a razón de 0,5-2 g con una frecuencia de 2-3 tomas diarias.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Se administran 20-30 gotas, 1-3 veces al día.

Aceite esencial: Se aplican 3-9 gotas/día con un algodón embebido en agua sobre las zonas afectadas, divididas en 2-3 aplicaciones. También se puede tomar por vía oral mezclado con miel en agua tibia o como ingrediente de un té herbal. En gargarismos se emplea al 1-5% en agua.

OTROS USOS

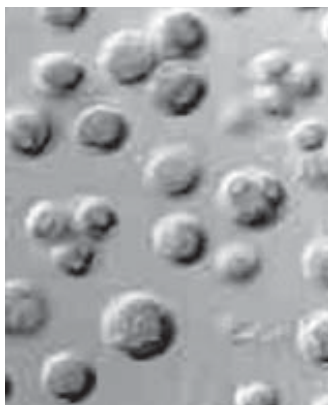
Junto con la cúrcuma, cilantro, nuez moscada, cayena y jengibre, constituyen la conocida salsa *curry*. También forma parte de los ingredientes de vinos aromáticos, licores (Benedictino) o estofados. Es ingrediente también de polvos y pastas dentífricas como aromatizante y antiséptico a la vez. Además actúa como conservante en encurtidos por su alto tenor en taninos. El máximo nivel permitido para el aceite esencial como condimento es de 0,236% y para bebidas alcohólicas de 0,06%. Parte importante de la producción de clavo de olor está dirigida a Indonesia, donde se fabrican cigarrillos conocidos como Kretak, constituidos por 2/3 de tabaco y 1/3 de clavo de olor (Leung A. & Foster S., 1996). Vale la pena señalar que por semisíntesis del *eugenol* la industria obtiene *vainillina* (Kuklinski C., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel Nasser M.; Safwat M. and Ali M.: Detection of antibacterial substances in some plant residues and their effect on certain micro-organisms. *Zentralbl. Mikrobiol.* 1 (1): 63-9 (1983).
- Ahmad I.; Mehmood Z. and Mohammad F.: Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 183-193 (1998).
- Akinrimisi E. and Akinwande A.: Biochemical studies of acetylcholine esterase inhibitor present in *Eugenia caryophyllus*. *West Afr. J. Pharmacol. Drug Res.* 3 (2): 141-8 (1976).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Apel M.; Limberger R.; Sobral C.; Menu C.; Vêrin P. and Henriques A.: The chemical composition of volatil oils from some *Eugenia* species. WOCMAP IP. Abstract P-051. Mendoza, Argentina. Noviembre (1997).
- Babaskin V.; Kiselevskii M.; Abronina I. et al.: The effect of clover extract on the proliferation of human and murine lymphocytes in vitro. *Bull. Eksp. Biol. Medic.* 114 (11): 520-1 (1992).
- Bara M.; Vanetti M.: Antimicrobial effect of spices in the growth of *Yersinia enterocolitica*. *J. Herbs, Spices Med. Plants.* 3: 51-8 (1995).
- Bérdy J.; Aszalo A.; Bostian M.; McNitt K.: *Handbook of Antibiotic Compounds*. Boca Raton (Florida), CRC Press. Pp. 410/429 (1982).
- Billing J.; Sherman P.: Antimicrobial functions of spices: Why some like it hot?. *Quart. Rev. Biol.* 73 (1): 3-47 (1998).

- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (1998).
- Bross B.: *Las Plantas y sus Aceites Esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
- Budavari S. (Ed.): *The Merck Index*. Pp. 287 y 612 (1989).
- Burt S. and Reinders R.: Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Escherichia coli* 0157-H7. *Lett. Appl. Microbiol.* 36 (3): 162-7 (2003).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S. and Torres M.: Screening of antimicrobial activity of plants used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal disease. *J. Ethnopharmacol.* 20: 223-37 (1987).
- Cai L. and Wu C.: Compounds from *Syzygium aromaticum* possessing growth inhibitory activity against oral pathogens. *J. Nat. Prod.* 59 (10): 987-90 (1996).
- Cañigüeral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales empleadas para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Castleman M.: Spice-Rack Remedies. *Herbs for Health*. Pp. 22-29. November-December (1996).
- Chakraborty D. et al.: A new neuropsychopharmacological study of *Syzygium cumini*. *Planta Med.* 52: 139-43 (1986).
- Chattopadhyay D.; Sinha B. and Vaid L.: Antibacterial activity of *Syzygium* species. *Fitoterapia*. 69 (4): 365-7 (1998).
- Dorman H.; Deans S.: Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J. Appl. Microbiol.* 88 (2): 308-16 (2000).
- Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. Boca Raton, CRC. (1985).
- El Hag E.; El Nadi A.; Zaitoon A.: Toxic and growth retarding effects of three plant extracts on *Culex pipiens* larvae (Diptera: Culicidae). *Phytother. Res.* 13 (5): 388-92 (1999).
- Fernández Ferreira E.: Evaluation of anti-trypanosoma activity of essential oil from Burseraceae and Myrtaceae. WOC-MAP II*. Abstract P-323. Mendoza, Argentina. Noviembre (1997).
- Fitzpatrick F.: Plants substances active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antib. Chemother.* 4: 528 (1954).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Germosén Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Santo Domingo. Enda-Caribe. UNAH. Pp. 474 (1991).
- Ghelardini C.; Galeotti N.; Di Cesare Mannelli L.; Mazzanti G.; Bartolini A.: Local anaesthetic activity of beta-caryophyllene. *Pharmacol.* 56 (5-7): 387-9 (2001).
- Guerin J.; Reveillere H.: Antifungal activity of plant extracts used in therapy. II. Study of 40 plant extracts against 9 fungi species. *Ann Pharm Française*. 43: 77-81 (1985).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 195-221 (1989).
- Huang K.: *The Pharmacology of Chinese Herbs*. CRC Press. Boca Raton (Florida), USA. (1993).
- Hussein G.; Miyashiro H.; Nakamura N.; Hattori M.; Kakiuchi N.; Shimetohno K.: Inhibitory effects of sudanese medicinal plant extracts on hepatitis C virus (HCV) protease. *Phytother. Res.* 14 (7): 510-6 (2000).
- Jagdale G. and Grewal P.: Identification of alternatives for the management of foliar nematodes in floriculture. *Pest. Manag. Sci.* 58 (5): 451-8 (2002).
- Jatisatiern C. and Jatisatiern A.: The fungicidal properties of extracts of clove (*Eugenia caryophyllus*) and sweet flag (*Acorus calamus*). WOCMAP II*. Abstract P-044. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Kim H.; Lee E.; Hong S.; Song H.; Shin M.; Kim S. and Shin T.: Effect of *Syzygium aromaticum* extract on immediate hypersensitivity in rats. *J. Ethnopharmacol.* 60 (2): 125-31 (1998).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Kurmaravelu P. et al.: The antioxidant effect of eugenol on CC14 induced erythrocyte damage in rats. *Nutrit. Biochemistry*. 7: 23-8 (1996).
- Kurokawa M.; Nagasaka K.; Hirabayashi T.; Uyama S.; Sato H.; Kageyama T.; Kadota S.; Ohyama H. et al.: Efficacy of traditional herbal medicines in combination with acyclovir against herpes simplex virus type 1 infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 27 (1-2): 19-37 (1995).
- Kurokawa M.; Hozumi T.; Basnet P.; Nakano M.; Kadota S.; Namba T.; Kawana T.; Shiraki K.: Purification and characterization of eugenin as an anti-herpesvirus compound from *Geum japonicum* and *Syzygium aromaticum*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284 (2): 728-35 (1998).
- Laekeman G. et al.: Eugenol a valuable compound for in vitro experimental research and worthwhile for further in vivo investigations. *Phytotherapy Res.* 4: 91-6 (1990).
- Lee J.; Lee H.; Jun W.; Yu K.; Shin D.; Hong B.; Cho H. and Yang H.: Purification and characterization of antithrombotics from *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry. *Biol. Pharm. Bull.* 24 (2): 181-7 (2001).
- Lee K. and Shibamoto T.: Inhibition of malonaldehyde formation from blood plasma oxidation by aroma extracts and aroma components isolated from clove and eucalyptus. *Food Chem Toxicol.* 39 (12): 1199-204 (2001).
- Leigh Broadhurst C. and Duke J.: Inside plants: eugenol. *Herbs for Health*. Pp. 20. May-June (1997).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. John Wiley & Sons. New York, USA. (1996).
- Martindale: *The Extra Pharmacopeia*. 29th Edition. Reynolds J. Edit. London. Oharmac. Press. (1989).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Moleiro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia*. 71 (3): 278-307 (2000).
- Mitchell J. and Rook A.: Botanical dermatology plants and plant products injurious to the skin. Vancouver, Canada. (1979).
- Miyazawa M. and Hisama M.: Suppression of chemical mutagen-induced SOS response by alkylphenols from clove in the *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002 umu test. *J. Agric. Food Chem.* 49 (8): 4019-25 (2001).
- Montes Belmont R. and carvajal M.: Control of *Aspergillus flavus* in maize plant essential oils and their components. *J. Food Prot.* 61 (5): 616-9 (1998).
- Muruganandan S.; Srinivasan K.; Chandra S.; Tandan S.; Lal J. and Raviprakash V.: Anti-inflammatory activity of *Syzygium cumini* bark. *Fitoterapia*. 72: 369-75 (2001).
- Nagababu E. and Lakshmaiah N.: Inhibitory effect of eugenol on non-enzymatic lipid peroxidation in rat liver mitochondria. *Biochem. Pharmacol.* 43: 2393-2400 (1992).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Park H.; Jeong M.; Lim Y.; Park B. et al.: *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. Et Perry (Myrtaceae) flower bud induces apoptosis of p815 mastocytoma cell line. *Life Sciences*. 69 (5): 553-66 (2001).
- Pellicuer J.: Árboles y Medicamentos. *Natura Medicatrix*. 30: 20-22 (1992).
- Perez C. and Anesini C.: Antibacterial activity of alimentary plants against *Staphylococcus aureus* growth. *American J. Clin. Med.* 22 (2): 169-74 (1994).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Coleg. Farmac. Valencia (1995).
- Prince P.; Menon V. and Pari L.: Hypoglycaemic activity of *Syzygium cumini* seeds: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 61: 1-7 (1998).
- Pruthi J.: *Spices and Condiments*. New Delhi. National Book Trust. Pp. 269 (1979).
- Ranasinghe L.; Jayawardena B. and Abeywickrama K.: Fungicidal activity of essential oils of *Cinnamomum zeylanicum* L. and *Syzygium aromaticum* L. against crown rot and anthracnose pathogens isolated from banana. *Lett. Appl. Microbiol.* 35 (3): 208-11 (2002).
- Ríos Cañavate J.: Fitoterapia de la Inflamación. *Natura Medicatrix*. 37: 80-5 (1995).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*. Williams & Wilkins. A Waverly Company. (1996).
- Safiyev S.; Lisin G. and Craker L.: Antimicrobial activity of some essential oils. WOCMAP II*. Abstract P-393. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Sharma A. et al.: Microbiological status and antifungal properties of irradiated spices. *J. Agric. Food Chem.* 32: 1061-3 (1984).
- Shiraki K.; Yukawa T.; Kurokawa M. and Kageyama S.: Cytomegalovirus infection and its possible treatment with herbal medicines. *Nippon Rinsho*. 56 (1): 156-60 (1998).
- Siddiqui M. and Hussain W.: Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia*. 62 (4): 325-29 (1991).
- Srivastava K.: Antiplatelet principles from a food spice clove (*Syzygium aromaticum* L.). *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 48 (5): 363-72 (1993).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Suthienkul O.; Miyazaki O.; Chulasiri M.; Kositanont U. and Oishi K.: Retroviral reverse transcriptase inhibitory activity in Thai herbs and spices: screening with Moloney murine leukemia viral enzyme. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 24 (4): 751-5 (1993).
- Tisserand R. and Balacs T.: *Essential oil safety*. Edinburgh, Churchill Livingstone. (1995).
- Umehara K.; Takagi R.; Kuroyanagi M. et al.: Studies on differentiation-inducing activities of triterpenes. *Chem. Pharmac. Bull. Tokyo*. 40 (2): 401-5 (1992).
- Wagner H. and Wiesenauer M.: *Phytotherapie*. Pp. 236. G. Fischer Verlag. Stuttgart (1995).
- Yamahara J.; Kobayashi M.; Saiki Y.; Sawada T. and Fujimura H.: Biologically active principles of crude drugs. Pharmacological evaluation of chologogue substances in clove and its properties. *J. Pharmacol.* 6 (5): 281-6 (1983).
- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A. and Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytother. Res.* 7: 185-9 (1993).

CLORELLA



NOMBRE CIENTÍFICO

Chlorella pyrenoidosa Zeidler & Lund.

NOMBRES POPULARES

Español: clorella, chlorella.

Portugués: chlorella.

Inglés: chlorella.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un alga verde microscópica y unicelular perteneciente a la familia Cloreláceas, que se caracteriza por ser una de las especies más antiguas del planeta, calculándose su antigüedad cercana a los 2,5 millones de años (período Pre Cámbrico). Presenta un cuerpo simétrico, encorvado y espinoso o dentado. La célula posee una pared de celulosa y un núcleo bien definido con membrana nuclear. Contiene

como pigmentos la clorofila a y b, caroteno y xantófila, los cuales se encuentran en el interior de los cloroplastos. El alimento se almacena bajo la forma de almidón.

HÁBITAT

Se calcula que existen unas 6000 especies de algas verdes que habitan aguas tanto de mar dulce como salada. La clorella habita las aguas frías del este asiático (en especial en territorio de Japón y sur de China). Esta alga se puede encontrar espontáneamente en tanques y lagos, poseyendo una gran habilidad para realizar la fotosíntesis.

PARTE UTILIZADA

El alga entera con sus paredes celulares parcial o totalmente abiertas, a efectos de permitir una mejor digestión del producto.

HISTORIA

Durante mucho tiempo y hasta la actualidad, la clorella constituyó un importante recurso alimenticio para las regiones del este asiático. El nombre *Chlorella* hace referencia al alto contenido en clorofila que posee, siendo la especie con mayor cantidad de clorofila en el mundo. Su introducción en Norteamérica se debe en gran parte al Dr. Bernard Jensen, experto en nutrición natural, quien recomendó la ingesta de esta alga a partir de una serie de investigaciones realizadas en Japón durante la década del '40 por el Dr. Hideo Nakayama.

Posteriormente, el Dr. David Steenblock, presidente del «Anti-Aging Research Institute» de la localidad de El Toro, California, comenzó formalmente a realizar los estudios científicos que permitieron un conocimiento más acabado acerca de las bondades de esta alga. Estudios realizados en las Universidades de Kanazawa (Japón) y Taipei (Formosa) determinaron su potencial inmunomodulador frente a procesos tumorales malignos, cuyos resultados fueron oficialmente presentados en el Congreso Internacional de Reims (Francia) en el año 1985. Paralelamente se realizaron ensayos con pacientes con tumores cerebrales en Estados Unidos, observándose buenos resultados, lo cual motivó un remarcado interés en la clorella a nivel mundial.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Nutrientes: Cada 100 g de alga contienen: carbohidratos (18,5%), proteínas (60 %), fibra dietaria (2,8%), clorofila A (1,5 g), clorofila B (613 mg), β -caroteno (55.500 U.I. ó 180,8 mg), vitamina C (15,6 mg), tiamina (1,5 mg), riboflavina (4,8 mg), piridoxina (1,7 mg), niacina (23,8 mg), ácido pantoténico (1,3 mg), ácido fólico (26,9 mg), vitamina B12 (125,9 μ g), biotina (191,6 mg), vitamina K, inositol (165 mg), ácido *p*-aminobenzoico (0,6 mg), fósforo (989 mg), magnesio (315 mg), hierro (167 mg), calcio (203 mg), cobre (0,08 mg), zinc (71 mg) y trazas de cobalto, azufre, potasio y manganeso.

De la fracción proteica se han aislado los siguientes aminoácidos: isoleucina 2,34 g; leucina 4,89 g; lisina 3,05 g; fenilalanina 3,03 g; tirosina 1,93 g; metionina 1,38 g; cisteína 0,61 g; treonina 2,76 g; triptofano 1,20 g; valina 3,60 g; arginina 3,48 g; histidina 0,98 g; alanina 4,58 g; ácido aspártico 5,26 g; ácido glutámico 5,83 g; glicina 3,31 g; prolina 2,47 g y serina 2,20 g.

Otros: ácidos nucleicos, enzimas, polisacáridos (clorellano), CGF (Chlorella Growth Factor = Factor de Crecimiento de la Clorella).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Más allá del invaluable aporte nutricional que brinda esta microalga, se debe hacer mención a sus actividades inmu-

noestimulantes, detoxificantes e hipolipemiantes. Incluso en el área de oncología experimental, se han logrado algunas buenas respuestas en cánceres neurológicos inoperables, lo cual abre las puertas para futuros estudios clínicos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo al área terapéutica propuesta.

Aporte Nutricional

La clorella es un alga muy reputada no sólo desde el punto de vista medicinal, sino también alimenticio. El contenido en aminoácidos esenciales hace de las proteínas de la clorella una fuente comparativamente equitativa a las de la carne animal, salvo su menor concentración en metionina (Steenblock D., 1987). Investigadores de las Universidades de Bonn y Colonia (Alemania) determinaron que la calidad de las proteínas de la clorella eran superiores a las de la leche y el huevo, como así también frente a otras especies vegetales, como la espinaca y la alfalfa (Fink H., 1989).

Actividad Inmunoestimulante - Oncología Experimental

Los primeros trabajos experimentales realizados sobre modelos de sarcoma en ratones evidenciaron un papel inmunomodulador de la clorella en la síntesis de anticuerpos, lo cual fue comprobado por medio de inmunización del animal con complejos carrier-haptenos (Vermeil C. & Morin O., 1976; Neveu P. et al., 1978). Estudios recientes en humanos demostraron que el consumo de clorella no eleva la tasa de anticuerpos luego de una vacuna contra la Influenza (Halperin S. et al., 2003). Por su parte, los extractos acuosos calentados de clorella han demostrado estimular la producción de interferón en animales, actividad que sería responsabilidad de la fracción polisacárida. Al respecto, altos niveles de interferón fueron observados a las dos horas de la inyección de dichos extractos (Steenblock D., 1984; Yamaguchi N. et al., 1985).

Existen varios estudios realizados en ratas con diferentes tumores experimentales, que señalan al *clorellano* como responsable de la acción estimulante sobre el sistema retículo-endotelial y sobre la actividad de los macrófagos (Kojima M. et al., 1973; Nakamura M. et al., 1978; Morin O. et al., 1980; Umezaawa I. et al., 1982; Konishi F. et al., 1985; Willard T., 1991). Un informe publicado a comienzos de la década del '90' da cuenta que la administración de clorella en la dieta de pacientes afectados de diferentes tipos de tumores cerebrales inoperables, puede ser muy beneficiosa. En efecto, un estudio realizado en el Medical College of Virginia Hospital (USA), sobre 20 pacientes con cánceres en cerebro y médula espinal inoperables, evidenciaron mayores tasas de sobrevida en aquellos que consumían clorella. Incluso, dos de esos pacientes con glioma maligno, al cabo de dos años de haber recibido el tratamiento, no evidenciaron ninguna señal de presencia o reactivación de sus procesos tumorales (Merchant R., 1991).

La administración oral e intraperitoneal de extractos de *Chlorella pyrenoidosa* demostró mayores tasas de sobrevida en ratones con tumor ascítico de Ehrlich trasplantado en cavidad peritoneal como en células leucémicas inoculadas en forma subcutánea. La no observación de efectos citotóxicos directos hace presuponer en una actividad antitumoral mediada por el sistema inmune (Miyazawa Y. et al., 1988). Del alga *Chlorella vulgaris* (variedad muy emparantada) se ha aislado una glucoproteína con actividad antitumoral *in vivo* sobre sarcomas trasplantados en ratas (Noda K. et al., 1996; Hasegawa T. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

En el campo infectológico, la clorella ha exhibido propiedades

antivirales, en especial sobre virus con revestimiento lipídico como el de Epstein-Barr y el citomegalovirus. En dicha actividad intervendría el llamado CGF (Chlorella Growth Factor) que produce estimulación de los linfocitos B y T, en mayor medida que la exhibida por la clorofila. El CGF ha sido identificado como un nucleopéptido rico en dos ácidos nucleicos: ARN (10%) y ADN (3%), responsables del factor de crecimiento del alga (Shirota M. et al., 1967). A nivel bacteriano se ha observado una actividad inhibitoria *in vitro* de la fracción glucoproteica hidrosoluble de *Chlorella vulgaris* contra *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes* (Noda K. et al., 1996).

Actividad Antihipertensiva

La ingesta de clorella ha demostrado beneficiar a los pacientes con hipertensión arterial, ya que se observaron descensos significativos en aquellos que siguieron un régimen dietético rico en estas algas, a lo largo de 3-12 meses de tratamiento (Yoshiro T., 1971; Shimizu M. et al., 1985; Merchant R. & Andre C., 2001). Ya en la década del '30 se habían mencionado los beneficios de la clorofila en pacientes con hipertensión arterial asociada a arteriosclerosis (Burgi E., 1932). En ratas hipertensas se observaron descensos promedio de 63 mmHg una hora después de una inyección intravenosa de extractos de clorella, y de 32 mmHg en ratas normotensas (Okamoto K. et al., 1978). Otros estudios presentaron idénticos resultados, observándose en los grupos tratados con clorella descensos importantes en los niveles de renina (Murakami T. et al., 1983).

Actividad Detoxificante

En pruebas experimentales los animales que recibieron clorella tras una intoxicación provocada con cadmio, demostraron una mayor rapidez de eliminación del tóxico (Nagano T. et al., 1978). También ha demostrado su utilidad en intoxicaciones con metales pesados como el uranio, cobre o mercurio; como así también frente a pesticidas, insecticidas u otros tóxicos como el policlorobifenilo (Steenblock D., 1984). Las altas concentraciones de clorofila presentes en la clorella han demostrado ser beneficiosas en el abordaje de la toxemia presente en casos de pancreatitis, debido a la inactivación parcial que produce sobre enzimas proteolíticas liberadas en dichos procesos (Willard T., 1991).

Actividad Hipocolesterolemiantes

La actividad hipocolesterolemiantes de la clorella fue reportada por primera vez a fines de la década del '60.

En dicho estudio los conejos que recibieron una mezcla de papaína, pantotenato de calcio y polisacáridos de clorella evidenciaron un descenso significativo en los niveles de colesterol total respecto al grupo control (Ebana K., 1969). En otros estudios similares realizados años más tarde, se pudo demostrar que aquellas ratas alimentadas con una dieta hipergrasa junto a extractos de clorella presentan un menor incremento en los niveles de lípidos circulantes respecto a los grupos de ratas alimentadas únicamente con régimen hipergraso (Okuda M. et al., 1975; Sakuno T., 1978; Wang C et al., 1981). Un reciente informe da cuenta que la fracción indigerible de la variedad *Chlorella regularis* ejerce un efecto hipocolesterolemiantes en ratas alimentadas con una dieta grasa (5 g/k). El estudio demostró además un incremento en la excreción fecal de esteroides neutros junto a un descenso en la concentración fecal de ácidos biliares (Shibata S. et al., 2001).

Otros

En humanos voluntarios que consumieron esta alga como único aporte proteico a lo largo de 20 días, se pudo obser-

var en algunos de ellos mejorías tróficas en piel y faneras, además de disminuir los episodios de cefaleas y trastornos vaginales (Dam R., 1965). Por otra parte, un mayor crecimiento de tejido de granulación se ha observado en heridas y úlceras diabéticas tratadas con apósitos elaborados con extracto de clorella (Hasuda S. & Mito Y., 1966). Si bien falta determinar su seguridad durante el embarazo y la lactancia, el consumo de clorella en mujeres encintas que padecían anemia provocó elevaciones en la ferremia y hematocrito (Sonoda M., 1972).

Esta alga, a su vez, ha demostrado su utilidad en el área odontológica, ya que protege del sangrado de las encías al provocar, en uso tópico, estrechamiento del espacio interdentario y favorecer el crecimiento de nuevo tejido (Steenblock D., 1984). Finalmente, en un estudio doble ciego controlado con placebo, sobre 55 pacientes afectados de fibromialgia y 9 con colitis ulcerosa, la administración diaria durante 3 meses de tabletas conteniendo 10 g de clorella combinado con 100 ml de extracto líquido de clorella, demostró mejorar significativamente la sintomatología clásica de dichas patologías (Merchant R. & Andre C., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La clorella por lo general es muy bien tolerada en humanos durante su ingesta. Experiencias realizadas con voluntarios sanos alimentados únicamente con fuente proteica proveniente de esta alga durante 20 días, no evidenciaron efectos adversos o tóxicos (Dam R., 1965). El consumo de altas dosis de clorella tanto en humanos como en animales no ha demostrado toxicidad (Hunter B. & Batham P., 1972). Muy ocasionalmente se han observado náuseas, febrículas, alergias o rashes cutáneos, gases, diarrea y pequeños cólicos intestinales (Steenblock D., 1987).

Se han mencionado algunos casos de fotosensibilidad en personas que consumían habitualmente clorella y pasaban varias horas en exposición solar. En estos casos se ha señalado al compuesto *feoforfide* como el causal de fotosensibilización dérmica. Dicha sustancia se encuentra en los productos comerciales de clorella para facilitar la digestión de la clorofila en el organismo. Las autoridades del gobierno de Japón han autorizado el empleo de *feoforfide* hasta un máximo de 160 mg por cada 100 g de producto (Mitsuda H., 1962).

Si bien la clorella es rica en provitamina A, se requerirían 300 tabletas equivalentes a 60 g diarios para obtener las 48.000 U.I. necesarias para provocar cuadros relacionados con hipervitaminosis. Estudios de toxicidad aguda en ratas determinaron que la DL50 por vía oral sería de 16 g/k, lo que equivaldría a una toma única de 1 k de clorella para un humano de 70 k de peso (Steenblock D., 1984). Se han denunciado 12 herbicidas usualmente aplicados a la clorella que demostraron ser altamente tóxicos (Ma J. & Liang W., 2001).

CONTRAINDICACIONES

No se han documentado hasta la fecha.

STATUS LEGAL

La clorella es consumida habitualmente por más de 3 millones de personas en el mundo, siendo autorizada su venta para consumo humano en Japón (desde 1963), Canadá (1978), Hawaii y Taiwan (1970). Es el suplemento alimenticio más popular del Japón, en donde se consumen alrededor de 500 toneladas métricas al año. En Argentina *Chlorella vulgaris* (alga entera) figura como Suplemento Dietario (ANMAT, 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos populares más frecuentes de la clorella se

mencionan sus cualidades para prevenir la resaca o «hangover» de los alcohólicos, tratar intoxicaciones intestinales, constipación, úlceras, problemas dermatológicos, artritis, alergias, colesterol elevado, hipertensión arterial y enfermedades virales.

FORMAS GALÉNICAS

Uso Alimentario: Como medida terapéutica, el «Japan Chlorella Research Center of Kyoto» (Japón) recomienda

el consumo de 1-10 g de clorella diarios.

Polvo: En los mercados de Asia, Europa y Estados Unidos, se expende el polvo del agua en forma de tabletas o cápsulas (300 mg/unidad), recomendando los fabricantes el consumo de 1-5 unidades diarias, preferentemente con las principales comidas. En trastornos de detoxificación o inmunomodulación los prospectos indican hasta 10 g diarios, repartidas en varias tomas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- ANMAT: Disposición 1637. Suplementos Dietarios. Anexo 1. Boletín Oficial nº 29.621. Abril 3 (2001).

- Betancort Rodríguez J.; García Reina G. and Santana Rodríguez J.: Determination of free aminoacids in microalgae by high-performance liquid chromatography using pre-column fluorescence derivatization. *Biomed. Chromatogr.* 11 (6): 335-6 (1997).

- Cadavid I.; Taboada D.; Guzman S. et al.: Actividad espasmolítica y sedante de *Chlorella stigmatophora* B. Depto. de Farmacología, Facultad de Farmacia de Santiago. de Compostela, España. (1995).

- Ebana K.: Biological significance of *Chlorella polysaccharide*. *Fukushima Ken Eisei.* 17 (2): 15-20 (1969).

- Fink H.: The protein quality of single celled algae and their effectiveness in preventing liver necrosis. Bonn University. In: *Health World*. March-April. (1989).

- Halperin S.; Smith B.; Nolan C.; Shay J. and Kralovec J.: Safety and immunoenhancing effect of a *Chlorella*-derived dietary supplement in healthy adults undergoing influenza vaccination: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ* 169 (2): 111-7 (2003).

- Hasegawa T.; Matsuguchi T.; Noda K.; Tanaka K.; Kumamoto S.; Shoyama Y. and Yoshikai Y.: Toll-like receptor 2 is at least partly involved in the antitumor activity of glycoprotein from *Chlorella vulgaris*. *Int. Immunopharmacol.* 2 (4): 579-89 (2002).

- Jensen B.: *Chlorella jewel of the east*. Nutr. Diet. Consult. S. 1 June (1986).

- Kojima M.; Kasajima T. et al.: A new *Chlorella* polysaccharide and its accelerating effect on the phagocytic activity of the reticuloendothelial system. *Recent Adv. R.E.S. Res.* 13: 11 (1973).

- Konishi F.; Tanaka K. et al.: Antitumor effect induced by a hot water extract of *Chlorella vulgaris*. *Cancer Immunol. Immunother.* 19: 73-78 (1985).

- Laguna M.; Cadavid I. et al.: *Planta Med.* 59: 125-130 (1993).

- Ma J. and Liang W.: Acute toxicity of 12 herbicides to the green algae *Chlorella pyrenoidosa* and *Scenedesmus obliquus*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 67 (3): 347-51 (2001).

- Merchant R. et al.: Dietary *Chlorella pyrenoidosa* for patients with malignant glioma. *Phytotherapy Res.* 4 (6): 220-31 (1991).

- Mitsuda H.: Utilization of *Chlorella* foods. Kyoto University. Facult. Of Agriculture. Pp. 8 (1962).

- Miyazawa Y.; Murayama T.; Ooya N.; Wang L.; Tung Y. and Yamaguchi N.: Immunomodulation by a unicellular green algae (*Chlorella pyrenoidosa*) in tumor bearing mice. *J. Ethnopharmacol.* 24 (1): 135-46 (1988).

- Morin O.; Guihard R.; Guihard D. and Vermeil C.: New approach to the study of the experimental inhibitory effect of the unicellular alga *Chlorella pyrenoidosa* against the murine sarcomas BP8 and L1210. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 174 (1): 74-81 (1980).

- Nagano T. et al.: Absorption and excretion of cadmium by rats administered *Chlorella*. *Eisei Kagaku.* 24 (4): 182-6 (1978).

- Nakamura M. et al.: Promotion of reticuloendothelial function by *Chlorella* components. *Health and Industry Newsletter.* March 25. (1978).

- Neveu P.; Morin O.; Miegville M.; Le Mevel B. and Vermeil C.: Modulation on antibody synthesis by an anti-tumor alga. *Experientia.* 34 (12): 1644-5 (1978).

- Noda K. et al.: Glicoproteína antitumoral idrosoluble da *Chlorella vulgaris*. *Planta Med.* 62: 423-6 (1996).

- Okuda M.; Hasegawa J.; Sonoda M.; Okabe T. and Tanaka Y.: The effects of *Chlorella* on the levels of cholesterol in serum and liver. *Japan J. Nutr.* 33: 3B. (1975).

- Sakuno T. et al.: Inhibitory effect of *Chlorella* on increases in serum and liver cholesterol levels of rats. *Health Industry Newsletter.* March 25. (1978).

- Shibata S.; Oda K.; Onodera Masijoka N.; Matsubara S.; Kikuchi Hayakawa H.; Ishikawa F.; Iwabuchi A. and Sansawa H.: Hypocholesterolemic effect of indigestible fraction of *Chlorella regularis* in cholesterol-fed rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 47 (6): 373-7 (2001).

- Shirota M. et al.: Regarding the anti-virus components extracted from *Chlorella*. Nihon Nogika Gakkai Koen Yori. (1967).

- Steenblock D. et al.: *Chlorella: the emerald food*. Ronin Publ. Inc., Berkeley, CA. (1984).

- Steenblock D.: *Chlorella: Natural Medicinal Algae*. Aging Research Institute. El Toro, CA. (1987).

- Umezaawa I.; Komiyama K. et al.: An acidic polysaccharide, chlon A from *Chlorella pyrenoidosa*. *Chemother.* 30: (9): 1041-5 (1982).

- Vermeil C. and Morin O.: Experimental role of the unicellular algae *Chlorella* and *Chlorella* (Chlorellaceae) in anti-cancer immunogenesis (murine BP8 sarcoma). *C.R. Seances Soc. Biol. Fil.* 170 (3): 646-9 (1976).

- Villar R. and Laguna M.: *Planta Med.* 60: 521-526 (1994).

- Villee C.: *Biología*. 6ª Ed. Edit. Interamericana. México. (1974).

- Wang C.; Shioh S. and Lin J.: Effect of *Chlorella* on the level of serum cholesterol in rats. *J. Formosan Med. Assoc.* 80: 929-33 (1981).

- Willard T.: *The wild rose scientific herbal*. Wild Rose College of Natural Healing Ltd. Alberta, Canada (1991).

- Yamaguchi N. et al.: Immunomodulation by single cellular algae (*Chlorella pyrenoidosa*) and antitumor activities for tumor bearing mice. 3º Int. Congr. Develop. Compar. Immunol. Rein, France. July 7-13 (1985).

COCA



NOMBRE CIENTÍFICO

Erythroxylum coca Lam.

NOMBRES POPULARES

Español: coca, cuca, hayuelo.

Portugués: coca.

Inglés: coca.

Otros: coca (Francés), koka (Alemán), coca (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto angiospermo y dicotiledóneo que puede alcanzar los 5 metros de altura en estado salvaje; aunque en cultivo suele podarse para mantenerlo a una altura constante de 2 metros. Las hojas son oval-lanceoladas, alternas, verde oscuro en el haz y verde más pálido en el envés, pudiendo alcanzar unos 4 - 8 cm de largo, contando con tres nerviaciones principales; flores pequeñas que nacen de las axilas de las hojas, blanco-amarillentas, con una corola de cinco pétalos agrupadas en fascículos; fruto druposo de color pardo rojizo, con una semilla en su interior.

HÁBITAT

La hoja de coca proviene de especies arbóreas andinas entre las que se conocen más de 200 correspondientes al género *Erythroxylon*, pero las económicamente importantes y cultivadas son tres: *Erythroxylum coca* Lam var. *coca.*, *Erythroxylum truxillense* Rusby (coca de Trujillo) y *Erythroxylum novogranatense* Hieron. La presencia de numerosas variedades silvestres emparentadas con estas dos especies en las regiones de Perú y Bolivia, hace de ambos países los máximos exponentes de su cultivo, domesticación y consumo. *Erythroxylum coca* se cultiva en Bolivia, Perú

y Ecuador, sobretodo en las regiones tropicales del este entre los 500-2000 metros de altura. También se cultiva en Taiwán, Sri Lanka e Indonesia. El primer productor es Perú, seguido de Bolivia, quien a su vez, es segundo productor de cocaína detrás de Colombia.

La región subtropical de los Yungas (Bolivia) forma terrazas inclinadas que incrementan la adaptación de la coca y permite ser cosechada cuatro veces al año con una duración por arbusto de treinta a cuarenta años. En cambio, las hojas más amargas son destinadas a la fabricación de la pasta base para la elaboración de cocaína, siendo en consecuencia Chapare un territorio apto para los cultivos clandestinos.

Si bien es común relacionar a la hoja de coca con el consumo de cocaína, debe señalarse que esta planta ha constituido un cultivo tradicional de más de 4.000 años de historia en los territorios andinos de Sudamérica. El consumo total anual de hojas de coca en la región del altiplano alcanza los 10 millones de kilogramos. Se calcula que alrededor del 25% de la cosecha es consumida por la población indígena para su masticado. A pesar de realizarse marcos regulatorios, continúan los cultivos en zonas ilegales, tarea complicada de controlar debido a las dificultades de acceso en determinadas zonas geográficas.

A principio de los años ochenta, las presiones del gobierno y la sequía indujeron a más de 11.000 indígenas bolivianos a desplazarse hacia la región tropical del Chapare, más precisamente al Parque Nacional Isiboro-Securé, para continuar con sus cultivos de coca. En este sentido, fue creado un ente no gubernamental llamado «Ayuda en Acción» cuyo proyecto es el de explotar los recursos de esta zona tropical. Para ello, se está capacitando a los indios aymará en perfeccionar las técnicas agrícolas de cultivo de otras especies abundantes en esta región y así, dejar de depender exclusivamente de la coca.

PARTE UTILIZADA

Las hojas, las cuales presentan poco aroma y sabor amargo. Al ser masticadas producen una sensación de hormigueo y anestesia local. Los masticadores bolivianos prefieren utilizar la hoja proveniente de la región de los Yungas, ya que es considerada más dulce que la correspondiente al territorio de Chapare. Sin embargo, la mayor cantidad de alcaloides se encuentra en las hojas de coca provenientes de la zona de Chapare, región donde se ha asentado fuertemente el narcotráfico, siendo sus hojas un tanto amargas y utilizadas para la elaboración de pasta base. La fecha de cosecha parece influir en cuanto a la concentración de los distintos alcaloides presentes en la hoja, tanto en los Yungas como en Chapare. El contenido de alcaloides es mayor en la estación seca que en la estación de lluvias. Las hojas que mayormente se recolectan son las jóvenes y suaves al tacto. (Sauvain M. et al., 1997).

HISTORIA

El término *Erythroxylum* proviene del griego y significa «rojo» en alusión al color de sus frutos. Si bien la historia documental de la hoja de coca comienza con la llegada de los españoles, distintos estudios arqueológicos sitúan su cultivo en América entre 2.000 y 4.000 años antes de Cristo. Fue muy utilizada por los Incas, a nivel de las castas superiores (realeza, sacerdotes, curanderos) como así también por los mensajeros reales que recorrían distancias diarias de hasta 250 km masticando estas hojas. También existen citas bibliográficas acerca del uso del aceite esencial de coca por parte de los incas, en las trepanaciones craneales y en el ablandamiento de piedras para la construcción de

templos y monolitos. Muchas bolsitas conteniendo hojas de coca fueron encontradas en las tumbas incas. Su uso se fue extendiendo poco a poco hacia otras latitudes. En 1499 durante un viaje por las actuales costas de Venezuela, Américo Vespucio da cuenta del «hinchamiento bucal» de los indígenas avistados lo cual es documentado en 1504 de la siguiente manera:

« Los rostros y gestos eran los más desagradables que se puedan imaginar. Todos tenían sus mejillas infladas por una hierba verde que ellos rumiaban como bestias, al punto que apenas podían hablar. Cada uno llevaba colgado en su cuello dos especies de calabazas huecas que estaban llenas, una con la hierba que tenían en la boca, y la otra con harina blanca que parecía polvo de huesos reducidos. Cada tanto, ellos introducían un palillo que antes humedecían con su saliva y se lo llevaban enseguida a la boca.»

Otros documentos posteriores de historiadores españoles (De León, Acosta, De Matienzo, Murúa, De la Bandera, Molina, etc) reafirman lo señalado por Vespucio. En ellos se coincidía en señalar el uso de esta hoja con sentido ceremonial pero inútil a la vez desde el punto de vista terapéutico, e incluso se señalaba su uso como pernicioso espiritualmente ya que ella era la «culpable» del alejamiento del cristianismo por parte de los indígenas. La Iglesia Católica decidió prohibir la masticación de coca en el nuevo imperio alegando que se trataba de una «argucia del diablo». Pero la extenuación y el decaimiento experimentado por los nativos esclavizados hicieron reverter esta situación, al punto que la misma iglesia monopolizaba y comercializaba el expendio de hojas a los nativos. Se calcula que la ingesta diaria alcanzaba los 60 g, de los cuales el organismo absorbía entre 100 y 200 mg del principio activo, una cifra que hoy día se puede considerar abusiva.

Es así que Garcilazo de la Vega fue el primero en investigar y descubrir sus propiedades terapéuticas atribuyéndole un poder defatigante y benéfico para soportar la altura. Incluso, poco tiempo después de su llegada a Cuzco en 1533, Pizarro descubre a algunos de sus hombres masticando hojas de coca en secreto. Otro aspecto interesante es señalado por el historiador boliviano Antonio Díaz Villamil en su obra «Historia de la Medicina en Bolivia»: ... « Cuando el indígena era esclavizado, la coca sale del altar de los dioses y se convierte en un bálsamo para su dolor». Los nativos tienen sus propias creencias sobre el origen de la coca, existiendo dos versiones: la leyenda quichua y la leyenda aymará.

Hasta mediados del siglo XIX la coca era desconocida en Europa y USA y su descubrimiento es obra del químico francés Angelo Mariani quien comercializó un vino elaborado con extractos de la hoja que fue muy popular en esa latitudes. Este éxito inspiró a algunas compañías farmacéuticas para la elaboración de una bebida refrescante, lo cual dio inicio a la creación de la Coca-Cola®. Sin embargo, las presiones sanitarias sobre el descontrol que ocasionaba la coca indujeron a la empresa a suprimirla de su fórmula original. De acuerdo con un informe de la «International Narcotics Control Board» surgido en 1981, la Coca Cola® se había unido a una compañía productora de anestésicos (Stephan Chemical y tenían en stock cerca de 2.000 toneladas de coca para abastecer sus necesidades industriales. Lentamente U.S.A. deja de comprar coca a Bolivia y comienza a producirla y cultivarla en California, aunque las cifras eran desconocidas. En los años '90 se había levantado la prohibición de utilización de hojas de coca en las bebidas colas y Estados Unidos vuelve a comprar anualmente 204 toneladas de coca para la elaboración de sus bebidas.

El alcaloide puro es aislado por primera vez por Albert Niemann en 1859, quien trabajaba en el laboratorio de Friedrich Wöhler, uno de los fundadores de la química orgánica (algunos historiadores citan a Friedrich Gaedcke como su

descubridor en 1855). Niemann pudo observar que esta sustancia tenía un sabor amargo y, lo más llamativo, anestesaba o dejaba insensible la lengua durante unos minutos. Con este antecedente, Von Anrep en 1880 introduce subcutáneamente cocaína y observa que la piel subyacente era insensible al pinchazo de un alfiler. De esta manera se inicia la primera sugerencia del uso de cocaína como anestésico.

En 1884 Sigmund Freud (1856-1939) analiza los efectos de la cocaína a nivel del sistema nervioso central. Descubre que es un poderoso estimulante y señala que la absorción de 60 mg. de cocaína por vía inhalatoria provoca efectos euforizantes y energizantes. Cree así que esta sustancia sería conveniente para tratar casos de histeria, cefaleas y la adicción a la morfina que casualmente padecía un colega suyo. El resultado fue parcial: le eliminó la adicción a la morfina, pero le creó una nueva: a la cocaína. Incluso el mismo Freud terminó siendo adicto a la misma creyendo que estaba en presencia de una «sustancia milagrosa». En ese mismo año Koller introduce el uso de la cocaína como anestésico ocular y Hall hace lo mismo pero en el campo de la odontología. En 1885 Halstead y Corning la sugieren en el amplio campo de la cirugía a raíz del éxito obtenido en anestesia raquídea en experiencias con perros.

Es bueno señalar que a Halstead se lo conoce como el «padre de la cirugía moderna». Fue el primero en utilizar la mastectomía y linfadenectomía en cánceres de mama y diseñó un modelo operatorio para hernias inguinales que redujo notablemente los porcentajes de mortalidad en esos pacientes. Sin embargo, sus estudios sobre la cocaína lo convirtieron en un adicto, al igual que a muchos de sus discípulos. Un día, un amigo entrañable de Halstead, al observar el grado de deterioro en que se encontraba éste, decide invitarlo a dar un paseo en un crucero. A las pocas horas Halstead comienza a desesperarse por la falta de cocaína y asalta el almacén de medicamentos del crucero. No se lo podía controlar, hasta que se decidió darle un fuerte narcótico y dormirlo. Es así que una vez en tierra se lo interna en una clínica psiquiátrica en la que permanece varios meses.

Al salir de la misma, su amigo le consigue un puesto de investigador en la ciudad de Baltimore donde sienta las bases para la creación de la escuela de cirugía John Hopkins. Sin embargo a los seis meses vuelve a reincidir y es nuevamente internado. Durante este período cambia su adicción cocainómana por la morfina. Deja el hospital y reinicia finalmente y de manera exitosa sus clases de cirugía, siendo así el cirujano más renombrado de fines del siglo anterior.

La moda de consumir cocaína se circunscribe desde los círculos más selectos hasta en el terreno de la ficción. Por ejemplo, el escritor inglés sir Arthur Conan Doyle, hace mención de las preferencias de su personaje Sherlock Holmes hacia esta droga. Hacia fines de siglo se comercializaban bebidas con pequeñas cantidades de cocaína: Coca-Cola® y Vin Mariani®. El hallazgo de sustitutos sintéticos de la cocaína culmina con la aparición en 1905 de la procaína, aunque su eficacia como anestésico es menor, debiéndosele añadir epinefrina para incrementar su efecto vasoconstrictor. El empleo de procaína como anestésico tuvo su período de auge en la década del '20 cuando se había prohibido la utilización de cocaína. Sin embargo, con el correr del tiempo es abandonada la procaína con estos fines y varios años más tarde, la Dra. Aslan de Rumania descubre sus poderes revitalizantes con resultados exitosos.

A principios de los años sesenta resurge el consumo de cocaína extendiéndose cada vez más en los años siguientes. En los '80 surge el crack, droga constituida por cocaína en forma de base libre, la cual se inhala fumando, alcanzando el sistema nervioso central en muy pocos segundos (a diferencia del clorhidrato de cocaína que se administra en for-

ma intranasal y en menor medida, intravenosa). El agregado de sedantes o estimulantes anfetamínicos ha originado un nuevo producto hacia inicios de los 90', conocido en la jerga como éxtasis, el cual lamentablemente ha ido creciendo en popularidad en ambientes nocturnos bailables tanto de América del Sur como en Europa y Estados Unidos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides (0,5-1,5%): Hasta la fecha se han descubierto 18 alcaloides aunque existe mucha variabilidad en los ejemplares seleccionados. Entre los más importantes tenemos los ésteres de la ecgonina: cocaína (metilbenzoilecgonina) cuya concentración oscila entre un 30 y 50%, cinamilcocaína (metilcinamilecgonina) tanto en las formas *cis* como *trans*, truxilinas (α -truxilina y β -truxilina); y los ésteres de la pseudotropina: tropacocaína (benzoilpseudotropina). En menor medida se encuentran derivados de la pirrolidina (higrina, cuscohigrina) Sólomente los derivados de la ecgonina tienen importancia comercial.

En cuanto a la composición de los principios activos de hojas de coca de otra procedencia, existen algunas diferencias. Por ejemplo la coca de Java (Indonesia) tiene un mayor porcentaje de alcaloides esterificados, de los cuales menos de un tercio es cocaína (1-2%). La mayor parte del resto está constituido por cinamilcocaína. Existen diferencias en las concentraciones de alcaloides de las hojas durante un mismo día. La concentración de cocaína en las hojas es mayor entre las 8-16 horas, en tanto algunos precursores biosintéticos como la arginina declinan entre las 6-12 horas, para alcanzar su pico máximo hacia las 13 horas. Otro precursor como la fenilalanina presenta dos picos máximos: a las 8 y 12 horas (Johnson E., 1993).

La coca de Trujillo (Perú) tiene un contenido menor de alcaloides esterificados, aunque el porcentaje de cocaína de la mezcla es superior (hasta un 75%). Si bien ambos ejemplares son botánicamente iguales, la diferencia radica en el grado de madurez de ambos productos, ya que la de Java se cosecha en un período precoz de maduración obteniéndose una mayor cantidad de bases de ecgonina útiles para la síntesis parcial de cocaína. Hay que tener en cuenta que la procaína constituye una forma sintética de presentación, mientras que la llamada pasta de coca (40-70% de cocaína) se obtiene a partir de las hojas por extracción con ácido sulfúrico, alcalinizando luego con carbonato y extrayendo nuevamente con querosén (El Sohly M. et al., 1991).

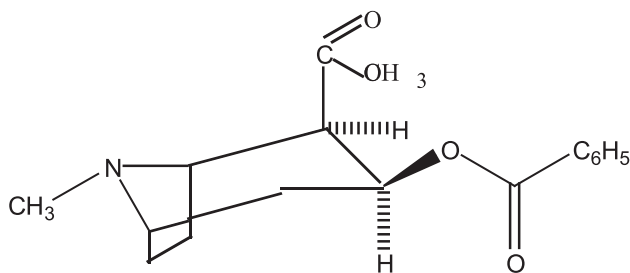
Estudios realizados sobre infusiones de coca han podido determinar que las mismas contienen fracciones variables de cocaína, benzoilecgonina, ecgonina-metiléster y *trans*-cinamilcocaína, dependiendo de la zona de donde se obtienen las hojas. La cantidad promedio de cocaína, benzoilecgonina y ecgonina-metiléster en una infusión elaborada con hojas de coca peruana fueron de 4,14, 0,11 y 1,15 mg respectivamente; en tanto en hojas de coca boliviana los resultados fueron algo superiores: 4,29, 0,12 y 2,93 mg, respectivamente. Las infusiones peruanas contienen sólo trazas del alcaloide *trans*-cinamilcocaína en tanto en las infusiones bolivianas alcanza los 0,16 mg/taza (Jenkins A. et al., 1996).

Otros: El resto de los componentes está conformado por proteínas, minerales (calcio en forma de oxalato fundamentalmente), flavonoides (rutina e isoquercitrina), taninos, ácido clorogénico, aceite esencial (salicilato de metilo en las hojas frescas) y vitaminas.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La gran mayoría de las investigaciones referidas a la coca, están relacionadas con la parte adictiva que provoca su

principal alcaloide: la cocaína. Sin embargo, son muy interesantes los trabajos que hacen alusión al uso masticatorio de la coca, conocido como «acullicu» o «chatcheo», en los diferentes niveles orgánicos. Los estudios realizados por el Instituto Boliviano de Biología de la Altura (I.B.B.A) permiten inferir que el uso masticatorio de la hoja de coca en la altura sería beneficiosa por varios motivos: aumenta la tolerancia al trabajo, especialmente en zonas de altura cercanas a los 4.000 metros; mejora la respiración y oxigenación pulmonar; regula el consumo de glucosa en sangre; disminuye la agregación plaquetaria; tendría efectos benéficos desde el punto de vista nutricional; constituye una de las mejores fuentes de calcio para los huesos y reduce la sensación de hambre.



(-) cocaína

De estos trabajos surge el replanteo acerca de permitir su uso en las poblaciones que deben adaptarse a condiciones de vida muy duras. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, tanto de la cocaína como del masticado de la hoja de coca, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad en S.N.C.

En líneas generales se puede decir que la cocaína potencia el tono simpático de modo indirecto, por inhibir los sistemas de recaptación de catecolaminas (noradrenalina, dopamina) y de serotonina. De acuerdo con estudios realizados con marcadores radioactivos, la cocaína se fijaría en lugares específicos de la corteza cerebral como ser terminaciones serotoninérgicas y dopaminérgicas del núcleo del estriado. Asimismo puede facilitar la estimulación de receptores dopaminérgicos a través de agonistas e incrementar así la activación de la adenilciclasa. Esta falla o error en la recaptación de dopamina activaría las vías dopaminérgicas de las áreas mesolímbicas y mesocorticales, responsables de la sensación de euforia que experimentan estos pacientes. De tal modo se observa una activación de las vías dopaminérgicas del sistema de recompensa a nivel mesolímbico que parten del área tegmental ventral, con participación de las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas (Page C. et al., 1998; Carey R. et al., 2001).

En cobayos conectados a un sistema de infusión de cocaína activado por el movimiento de una palanca visible para el animal, se pudo observar que cuando se lesionan las terminales nerviosas del complejo amigdalino o el área correspondiente al núcleo *accumbens septi* (áreas de gran influjo dopaminérgico), el animal pierde interés por la droga y no acciona la palanca. En cambio si las lesiones se realizan sobre estructuras dopaminérgicas que no formen parte de esas zonas, como ser el núcleo estriado, los cobayos vuelven a tener interés en un nuevo suministro y saltan moviendo la palanca (Page C. et al., 1998).

La cocaína modula las funciones cerebrales relacionadas con la esfera cognitivo-afectiva, mejorando el estado de ánimo, dando sensación de bienestar y euforia intensa. Los pensamientos y las palabras brotan en cascada

(taquipsiquismo), aunque no siempre la coherencia se mantiene. Esto lleva al individuo posteriormente a querer repetir la experiencia, lo cual con el tiempo comienza a modificarse. El uso continuado de cocaína agota la secreción del neurotransmisor y genera una hipersensibilidad de los receptores D2 post-sinápticos, lo cual lleva a una sensación de angustia y decaimiento que perdura mucho tiempo. Algunos cocainómanos expresan sensaciones o presentimientos de muerte inminente así como ataques de pánico (Flórez J., 1996).

En consecuencia se puede afirmar que dentro del sistema límbico, el núcleo *accumbens septi* y la amígdala son las estructuras cerebrales decisivas para tres efectos importantes de la cocaína: la euforia, las alteraciones de la conducta inherentes al consumo excesivo y el síndrome de abstinencia. El neurotransmisor dopamina jugaría un papel clave en ello. La actividad electroencefalográfica observada en animales de laboratorio tras ser inyectados con cocaína demuestra ondas de alto voltaje (entre 20-60 Hz) en las regiones correspondientes al sistema límbico y olfatorio, lo cual puede explicar los episodios de convulsiones y psicosis que experimentan algunos adictos (Olive M. et al., 2001).

La cocaína es un gran reforzador de conductas aprendidas que conllevan a la autoestimulación y la autoadministración, posiblemente a través de la activación de vías dopaminérgicas correspondientes a las citadas áreas del mesocórtex y mesolímbico. Las sensaciones experimentadas con el uso de cocaína tienen escasa duración, aún a través de las vías inyectables, por lo que el adicto tiende a reinyectarse a menudo. Los efectos euforizantes a nivel del S.N.C. son muy similares a los de las anfetaminas, pudiendo ser indistinguibles para algunos adictos: reduce la sensación de fatiga, incrementa la actividad picomotora y da sensación de bienestar y poder (Cornish J. & Kalivas P., 2001). Cabe resaltar que la cocaína interfiere con todos los impulsos que llegan a los órganos, de manera tal que un adicto tiene «contaminado» (por así decirlo) todo el organismo. También se altera en estos pacientes la recaptación de serotonina y la de su precursor, el triptofano, lo que conduce a una alteración del ciclo sueño-vigilia, llevando al paciente a prescindir del sueño reparador (Carey R. et al., 2001).

Aparato Respiratorio - Adaptación a la Altura

Unanue en 1794 fue uno de los primeros investigadores que trató de explicar el porqué del uso de la coca por parte de los nativos y su relación con la altura. Se sabe que la falta de adaptación a la altura origina un cuadro conocido como poliglobulia, que marca un alto grado de hiposensibilidad respiratoria a los estímulos originados por hipoxia e hiperoxia. Dicho cuadro se observa por lo general en adultos de sexo masculino y en mucho menor grado en adolescentes. A efectos de obtener datos concluyentes sobre eventuales beneficios de la hoja de coca en esta situación, se ha llevado a cabo un estudio entre un grupo de masticadores de coca comparado con otro grupo de no masticadores y la consiguiente respuesta a la altura. Los parámetros evaluados fueron: volumen y capacidad pulmonar (medidos por espirometría), mecánica ventilatoria a través del balón intraesofágico, método de Dejours para medir sensibilidad respiratoria a los estímulos de hiperoxia e hipoxia, saturación de la oxihemoglobina por el método pletismográfico y frecuencia de pulso por pletismografía.

Las conclusiones arrojaron los siguientes datos: tanto las pruebas espirométricas como las de mecánica ventilatoria resultaron similares para ambos grupos (masticadores y no masticadores). La respuesta al estímulo de hiperoxia (O₂) en los masticadores denotó una disminución de la ventilación significativamente mayor que en el grupo de no masticadores.

dores. Asimismo la respuesta al estímulo hipóxico demostró un aumento de la ventilación significativamente mayor en el grupo de masticadores. Las respuestas ventilatorias a ambos estímulos en el grupo de masticadores demostró ser mayor después del «acullicu». Es sabido que existe una relación entre la respuesta ventilatoria y la cantidad de coca consumida, la cual puede variar con la edad de la persona. La frecuencia del pulso durante los tests de sensibilidad fue menor en los masticadores. Luego del «acullicu» se observó que dicha frecuencia aumentaba incluso por encima del valor de base de los no masticadores, siendo las ondas de pulso mayores en los masticadores (Villena M. et al., 1995).

En resumen, los investigadores concluyeron que el «acullicu» tiene efecto estimulador sobre los centros respiratorios que responden en mayor proporción a las señales de hipoxia e hipoxia. El efecto agudo se manifiesta por el aumento de la respuesta ventilatoria a ambos estímulos después del «coqueo». Dicho efecto estaría en relación a la conocida acción de los alcaloides de las hojas de coca sobre la actividad catecolaminérgica (Villena M. & Vargas P., 1990).

Aspectos Nutricionales

De acuerdo con los estudios llevados a cabo en las comunidades indígenas que mastican coca, la misma no parecería influir en el consumo diario de alimentos. La alimentación en las comunidades rurales del altiplano está sujeta a la producción que realiza el campesino en sus tierras y su posibilidad de intercambio con sus vecinos. Asimismo, la altura juega un papel importante en cuanto al tipo de alimento que pueda ser cultivado.

El arroz constituye la base alimentaria en zonas cuya altura llega a los 2.000 metros. Entre los 2.500 y 3.000 metros se encuentran los cultivos de maíz, cebada, trigo, papas y habas. Entre los 3.000 y los 3.800 metros, los tubérculos como la papa, constituyen la base alimentaria, sustituyendo a los cereales como fuente nutricional básica. La papa es consumida en su estado fresco a esa altura, pero ya cerca de los 4.000 metros, prevalece el consumo de la forma deshidratada conocida como «chuño» ó «tunta». Por encima de los 4.000 metros y hasta la línea de nieve, es de capital importancia el cultivo de las quenopodiáceas tales como la quinua y la cañama. En Bolivia, la proporción de nutrientes de la dieta normal diaria en comunidades del altiplano es la siguiente: hidratos de carbono 84%, proteínas 10%, grasas 6%. En comunidades peruanas (como la del pueblo de Nuñoa a más de 3.000 mts. de altura), la proporción de nutrientes es similar: hidratos de carbono 86%, proteínas 8%, grasas 10% (Picón Reategui J., 1989).

De acuerdo con un estudio realizado en Bolivia, la hoja de coca contiene sustancias alimenticias. Por ejemplo 100 g de coca presentan el doble del contenido de calcio de la leche y provee la cantidad diaria necesaria de vitaminas y minerales (Medina C. et al., 1995).

Metabolismo de la Glucosa

La glucosa en sangre tiende a aumentar durante el uso continuado de *cocaína* (Con Lee R. et al., 1991). Se ha observado que, en estado basal, no existen diferencias cuantitativas en los niveles de glucosa en sangre entre masticadores y no masticadores de hojas de coca. Tampoco existen diferencias a la hora del masticado entre ambos grupos. Sin embargo, a las dos horas de observación entre ambos grupos, quienes masticaban coca presentaron tasas significativamente menores de hipoglucemia respecto al grupo de no masticadores. El descenso de la glucosa en este último

grupo conlleva a una mayor glucogenólisis a partir de los 180 minutos de realizada la prueba, hecho no observado en los grupos masticadores (Sgan S., 1998).

La coca no interfiere con la absorción de glucosa a nivel intestinal, ni altera su velocidad. La disminución de la glucólisis, del consumo de glucosa *in vitro* y de la glucogenólisis observada en los masticadores habituales, sugiere que la coca ejerce un efecto moderador del consumo general de coca. Se puede resumir entonces que el masticado de coca no provoca alteraciones significativas de los niveles de glucosa en sangre, y aquellos casos de hipoglucemias registradas en nativos del altiplano se deberían en mayor medida a la hipoxia hipobárica determinada por la altitud de esas zonas (Galarza M. & Peñaloza R., 1995).

Parámetros Hematológicos

En los años '70 el I.B.B.A (Instituto Boliviano de Botánica de la Altura) realizó importantes estudios relacionados con el uso de coca y la función plaquetaria, especialmente en lo que respecta a la posibilidad de accidentes cerebrovasculares. Los primeros estudios realizados sobre la hoja de coca habían revelado una discreta actividad hiperagregante plaquetaria, hecho que nunca fue comunicado a nivel científico. Un estudio posterior reveló lo contrario: tendría actividad hipoagregante. A esta conclusión se llegó luego de analizar los parámetros hematológicos a través de una prueba ergonómica (hematocrito, hemoglobina, agregación plaquetaria con adenosin 5' difosfato y colágeno) de veinte personas de sexo masculino, de las cuales 10 eran masticadores y los otros 10 no masticadores.

Los resultados concluyeron que en el grupo consumidor se registraba un aumento de la hemoglobina y el hematocrito respecto al grupo no consumidor. En cambio no existían diferencias en cuanto a la agregación plaquetaria efectuada con la prueba de colágeno. Cuando se realiza la misma prueba, pero a través de ADP, se observó que el grupo de consumidores presentaba una disminución de la agregación plaquetaria tanto en la primer hora de esfuerzo como en la segunda hora, no existiendo cambios en el grupo de no consumidores.

En resumen, se puede inferir que el «acullicu» no actúa sobre la eritropoyesis ni sobre la serie blanca, pero sí produce un leve descenso del número de plaquetas y de la agregación plaquetaria. De esta manera se puede explicar la baja incidencia de enfermedades tromboticas en los nativos masticadores. La mejor respuesta a la resistencia física en los consumidores estaría determinada por los incrementos de hemoglobina y hematocrito (Sauvaín M. et al., 1997).

Aparato Cardiovascular

El incremento de noradrenalina en las zonas sinápticas por inhibición en el sistema de recaptación de catecolaminas, repercute a nivel periférico produciendo vasoconstricción, hipertensión arterial, taquicardia y midriasis. Suele haber una ligera hipertermia por vasoconstricción periférica, llevando tanto a la sangre como al metabolismo, a concentrarse sobre los órganos vitales. Al respecto, un trabajo que evaluó parámetros hematológicos y cardiológicos de masticadores crónicos de hojas de coca versus un grupo control de no masticadores, reveló que aquellos que masticaban 50 g/día de hojas de coca presentaban incrementos en la cantidad de latidos por minuto, del hematocrito, concentración de hemoglobina y concentración de noradrenalina en plasma. Asimismo, el masticado de las hojas a lo largo de una hora demostró signos de hipovolemia. (Spielvogel H. et al., 1997). Resulta interesante un estudio llevado cabo por cardiólogos de Dallas (U.S.A) sobre 40 fumadores con coronariopatías, en donde se observó una reducción del

calibre en las arterias coronarias significativamente mayor con el uso de *cocaína* que con el del tabaco. En aquellos pacientes que fumaban tabaco, y a su vez eran adictos, el efecto reductor del diámetro de las coronarias era aún mayor (Sgan S., 1998).

Estudios epidemiológicos llevados a cabo en Australia revelaron un alto índice de infarto de miocardio en consumidores de *clorhidrato de cocaína* (Vasica G. & Tennant C., 2002). Un estudio llevado a cabo en monos determinó que la administración de 0,3-3 mg/kg de *cocaína* produce aumento del ritmo cardíaco y de la tensión arterial. En cambio el suministro de *nor-cocaína* no modifica el ritmo cardíaco aunque produce incremento de la tensión arterial el cual resultó de menor cuantía que el producido por *cocaína*. La *egonina-metiléster* hasta 10 mg/kg no produce ningún cambio tensional ni del ritmo cardíaco (Schindler C. et al., 2001).

Actividad Anestésica

Utilizada inicialmente en cirugía ocular, la *cocaína* tiene empleo como anestésico local, bloqueando en forma reversible los canales de sodio de la membrana axonal, impidiendo así el paso del impulso nervioso y de la sensación de dolor. Los derivados semisintéticos (*procaína*, *tetracaína*, *ametocaína*) no presentan efectos psicoestimulantes, careciendo además de la acción vasoconstrictora, lo cual puede ser ventajoso en determinadas intervenciones quirúrgicas. Incluso existen preparaciones para uso tópico (muy útiles en niños) que disminuye notoriamente otros efectos indeseables (Chen B. & Cunningham B., 2001). La indicación de *cocaína* como anestésico está restringida prácticamente a intervenciones del tracto respiratorio superior como ser broncoscopías, endoscopías e intubación nasotraqueal previa a cirugía maxilofacial. Su aplicación tópica produce una fuerte vasoconstricción que reduce las hemorragias en estas zonas muy vascularizadas (Villar del Fresno A., 1999).

Actividad Física

Los estudios realizados por el I.B.B.A determinaron que el masticar coca no aumenta la capacidad para realizar mayor cantidad de trabajo o esfuerzo físico, pero sí permite una mejor adaptación o tolerancia a los mismos. Asimismo se comprobó que la concentración de catecolaminas en sangre de masticadores es más elevada (ya sea en reposo o al final de un esfuerzo submáximo) que en los grupos de no masticadores (Favier R. et al., 1996). Por otra parte, durante un ejercicio intenso, el grupo de masticadores exhibió un marcado ascenso de la presión arterial y taquicardia (Spielvogel H. et al., 1997; Salvatierra Molina R. et al., 1995).

Los niveles descendentes de glucosa e insulina en sangre observados normalmente durante la actividad física no fueron observados en el grupo de masticadores de hojas de coca. No obstante, las investigaciones realizadas indican que aquellos masticadores no habituales de coca, no desarrollarán necesariamente un incremento de la tolerancia al ejercicio (Favier R. et al., 1996).

Actividad Sexual

Si bien los habitantes de las zonas de altura (Andes, Himalaya) presentan bajos índices de fertilidad, indudablemente el factor más importante para que ello ocurra son las condiciones de hipoxia existentes por encima de cualquier otro factor, como puede ser el masticado o «acullicu» (Vitzthum V. et al., 1993). En los adictos a la *cocaína* existe un aumento inicial de la libido que con el correr del tiempo conduce a una disminución del potencial sexual por inhibición y anestesia medular. Esto explica los casos de sobredosis para mantener o incrementar el deseo sexual a medida que el mismo va disminuyendo (Sgan S., 1998).

FARMACOCINÉTICA

La *cocaína* una vez ingresada al organismo es hidrolizada en plasma y parcialmente modificada en hígado, dividiéndose en *egonina*, *ácido benzoico* y *alcohol metílico*. En tanto la *cinamil-cocaína* se divide en *egonina*, *alcohol metílico* y *ácido cinámico*. Las *truxilinas* alfa y beta se dividen en *egonina*, *alcohol metílico* y *ácidos truxílicos* alfa y beta. Su semivida de eliminación es de 1 hora aproximadamente, aunque la duración de sus efectos guarda relación con la semivida de distribución, que es mucho más corta (Flórez J., 1996; Robbers J. et al., 1997). Luego del consumo de una taza de infusión de hojas de coca peruana, el pico en la concentración urinaria de *benzoilegonina* (3940 ng/ml) se alcanza a las 10 horas de la administración. En el caso de hojas de coca bolivianas, el pico de *benzoilegonina* (4.979 ng/ml) se logra a las 3,5 horas. La excreción urinaria de *benzoilegonina* acumulada luego de 48 horas (determinada por CG/MS) fue de 3,11 mg para la infusión de hojas de coca peruana y 2,69 mg para la de coca boliviana. La aparición de este metabolito de la *cocaína* en orina explica los casos de doping positivo en atletas o deportistas tomadores de infusiones de coca (Jackson G. et al., 1991; Jenkins A. et al., 1996). La detección de *cocaína* sólo será posible si se ha ingerido recientemente ya que este alcaloide presenta una rápida hidrólisis y corta semivida biológica. De ahí que se prefiera detectar su metabolito mayoritario, *benzoilegonina*, que se encuentra en orina en proporciones de 50-100 veces superiores a la *cocaína* (Villar del Fresno A., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Luego del consumo ocasional de *cocaína* se experimenta una sensación «placentera» luego de la cual sobreviene un estado de laxitud y cansancio general. En cambio en aquellos casos de adicciones crónicas surgen manifestaciones de inquietud, mareos, vómitos y temblores que pueden llevar hasta convulsiones tónico-clónicas. Los electroencefalogramas previos por lo general no advierten sobre el posible surgimiento de una actividad convulsiva. Con el transcurrir del tiempo el paciente va requiriendo mayores dosis para mantener los efectos buscados debido al fenómeno de tolerancia que inevitablemente surge, aunque no se llega a una dependencia física como la que acontece con otras drogas (Cornish J. & Kalivas P., 2001).

Concomitantemente aparecen los fenómenos de toxicidad (dosis cercanas al medio gramo) que se manifiestan con alteraciones en la vigilia y el sueño, insuficiencia circulatoria cerebral con pérdida de la memoria, cálculo y concentración (por vasoconstricción), midriasis (debido a su efecto simpaticomimético), aparición de temores, alucinaciones auditivas y visuales y, en casos extremos, psicosis agudas. Cabe destacar que la midriasis aparece desde el inicio de entrada al vicio y es un signo que la distingue de la adicción a la morfina en donde está ausente. El empleo crónico reduce las reservas de vitamina C y calcio del organismo y acelera los procesos oxidativos.

Los anfetaminómanos también presentan midriasis. Para explicar los mecanismos implicados en el grado de deterioro de las funciones cerebrales, investigaciones realizadas sobre células endoteliales cerebrales expuestas a *cocaína* revelaron mecanismos oxidativos derivados de una disminución en los niveles de glutatión acompañado de procesos inflamatorios derivados de la activación del factor nuclear kappa-B (FN-kappa-B) e inducción del gen de expresión TNF-alfa (Lee Y. et al., 2001).

En los adultos, la vía mucosa (nasal, uretral, etc) suele ser la más tóxica ya que evita la función desintoxicante del hígado. Inicialmente el adicto siente una anestesia en la mucosa nasal, y alrededor de la boca y la nariz una sensación

de frialdad inherente al efecto vasoconstrictor local. Estas vías suelen dañarse con el uso continuo, pudiéndose observar virtuales «desapariciones» del tabique nasal.

Los efectos de la *cocaína* intranasal se perciben a los 3-5 minutos y alcanzan su máximo a los 10-20 minutos. Por vía pulmonar (fumada) o inyectable los efectos se producen a los 8-10 segundos, desapareciendo en pocos minutos. La dosis por vía nasal para lograr efectos euforizantes es de 20-30 mg de cocaína pura, en tanto la dosis mortal para un hombre de 70 kg es de 1,2-1,5 g., siendo aproximadamente la mitad cuando la droga está adulterada. Poco más de un cuarto de gramo alcanza para matar a un niño entre 12 y 14 años. En ratas, la administración oral de 5-20 mg/kg de *cocaína* produce hepatotoxicidad de manera dosis-dependiente, observada a través de un incremento de las enzimas hepáticas GOT y GPT con descenso en los niveles de glutatión (Labib R. et al., 2001).

A nivel obstétrico, el consumo de *cocaína* por la madre gestante es responsable de provocar retraso del crecimiento, parto prematuro e incluso muerte fetal. El transporte de nutrientes a través de la placenta durante el empleo de *cocaína* es menor al observado en condiciones normales, lo que conlleva a un retraso del crecimiento intrauterino del feto, verificable mediante medición ecográfica. Asimismo se han observado efectos teratogénicos como microcefalia, deficiente desarrollo del prosencéfalo por agenesia del cuerpo calloso y del septum pellucidum, hipoplasia del nervio óptico, disgenesia retiniana, etc.

En cuanto a los efectos deletéreos cerebrovasculares en el feto, se ha observado en madres que han fumado o aspirado cocaína en las 72 horas previas al parto, infartos de la arteria cerebral media con la consiguiente hemiparesia. Este tipo de lesión puede incluso aparecer a partir del tercer trimestre de embarazo. El nivel de lesión arterial por el incremento de catecolaminas que pasan a través de la placenta puede originar hemorragias tanto prenatales como postnatales (Medical Mag, 1988).

Ocasionalmente, aparece a las 48 hs. del nacimiento un cuadro neurológico caracterizado por alteraciones del sueño, irritabilidad, inapetencia e incluso convulsiones, que puede persistir hasta el sexto mes de vida. La exposición prenatal a *cocaína* determina una persistente reducción de la liberación de dopamina en la zona mesocortical, produciendo cambios neuroconductuales con alteración persistente de la liberación de noradrenalina desde las terminales adrenérgicas cardíacas (Tchernitchin A & Tchernitchin N., 1995). A su vez, los hijos de mujeres adictas tienen alteraciones del mecanismo ventilatorio por lesiones del centro respiratorio, lo que lleva a incrementar el riesgo de muerte súbita del lactante entre 3 y 7 veces. El examen de orina o del meconio en los neonatos de madres adictas, demuestra la presencia de un metabolito de la *cocaína* denominado: *benzoilecgonina* (Eyler F. et al., 2001).

TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN

El aislamiento de la *cocaína* a mediados del siglo XIX abrió las puertas a las formas actuales de consumo (aspiración nasal e inyección) dejando de lado las formas tradicionales: masticado, infusión o el acto de fumar hojas de coca. Las formas de presentación para el consumo suelen ser dos: como clorhidrato o como alcaloide altamente purificado. La forma de clorhidrato si bien es termolábil también es soluble en agua, lo que facilita su preparación para uso nasal, bebible o inyectable. En cambio la forma de alcaloide altamente purificado también se emplea por vía inhalatoria y es la base de lo que hoy se conoce con el nombre de «crack». Esta última es la forma fumable de la *cocaína*, siendo elaborado a partir del *clorhidrato de cocaína* y amonio o

bicarbonato de sodio con agua. Una vez enfriada la mezcla se forma una especie de pequeña piedra cristalina cuyo sonido al ser fumada le ha valido el nombre de «crack» (Arnao Feltrinelli G., 1993; Robbers J. et al., 1997).

La identificación y cuantificación de *cocaína* y sus metabolitos en muestras biológicas puede ser necesaria para detectar el consumo ilegal. La detección de *cocaína* sólo será posible si se ha ingerido recientemente ya que este alcaloide presenta una rápida hidrólisis y corta semivida biológica. De ahí que se prefiera detectar su metabolito mayoritario, *benzoilecgonina*, que se encuentra en orina en proporciones de 50-100 veces superiores a la *cocaína* (Villar del Fresno A., 1999).

Las dosis de inicio en los debutantes de *cocaína* (se calcula alrededor de 5.000 diarios solo en U.S.A) varía entre 0,01 y 0,02 g. de *clorhidrato de cocaína* por vía subcutánea, o el doble o triple de polvo de cocaína por vía inhalatoria. Las manifestaciones iniciales son vastas y variables: sensación de euforia, placer y poder, disminución del cansancio, aumento del deseo sexual, todo lo cual le genera la sensación de estar frente a una droga milagrosa, especie de «lámpara de Aladino» disponible a sus necesidades en cualquier momento (Koob G. & Bloom F., 1988; Pulvirenti L. & Koob G., 1996). El síndrome de abstinencia se presenta con síntomas similares al de las anfetaminas, aunque no tan marcados. Se ha señalado que la abstinencia cursa en 3 etapas bien definidas. En la primera prevalecen síntomas de fatiga, depresión, somnolencia, alteración del ritmo vigilia-sueño y resaca intensa que perduran entre 3-4 días. El segundo período cursa con ansiedad, arritmias cardíacas y deseo imperioso de consumir la droga, pudiendo persistir hasta 10 semanas. La tercera y última etapa caracteriza por presentar episodios de depresión, ansiedad y anhelo de droga (Villar del Fresno A., 1999). En caso de tener que recurrir el médico terapéuticamente, por ejemplo para tratar un síndrome de abstinencia, se aconseja no superar los 50 mg por administración nasal y evitar las formas inyectables (Pulvirenti L. & Koob G., 1996).

Cabe mencionar una diferencia entre lo que se entiende por *cocainomanía* y *cocainismo*. La primera expresión corresponde a los típicos casos de adictos a la pasta de *cocaína* con fines no terapéuticos. En cambio, el cocainismo se refiere al hábito de masticar coca con fines adaptógenos. Este tipo de masticado no conlleva en ningún caso a sobredosificaciones ni efectos tóxicos como los observados con los derivados sintéticos. La infusión o mate de coca contiene pequeñas concentraciones de *cocaína* (observado a través de estudios cromatográficos) cuyo efecto adictivo desde el punto de vista farmacológico es prácticamente nulo. Incluso existe un estudio llevado a cabo en Bolivia, que aconseja el tratamiento de recuperación de cocainómanos a través del masticado de hojas de coca, como reemplazo. Dicho tratamiento consiste en administrar 100-200 g/semana de hojas de coca

Al respecto, sobre 50 casos estudiados y tratados entre los años 1984 y 1992, con una duración promedio de 27 meses, se observó un alto porcentaje de mejoría, sobretodo en el campo de la readaptación social de cada adicto. Si bien los resultados parecen ser promisorios, se requiere de una mayor cantidad de estudios para llegar a conclusiones definitivas (Hurtado J., 2000). En cambio, en una clínica psiquiátrica de Perú, algunos casos extremos son tratados a través de una intervención quirúrgica de alto riesgo: la cingulectomía. Sobre 50 pacientes intervenidos en 1984, el 50% reincidió en la droga al cabo de 2 años en promedio (Alonso J., 1998).

De las diferentes drogas que se han ensayado para tratar adictos a la *cocaína* (bromocriptina, buprenorfina, flu-

pentixol) aún no se han obtenido resultados satisfactorios. Entre las que se están ensayando actualmente, los análogos 3-feniltropánicos y el divalproex aparecen como los fármacos más prometedores. En la actualidad se esperan los resultados de los primeros estudios a doble-ciego con esta droga (Kimmel H. et al., 2001; Myrick H. et al., 2001). En casos de intoxicación aguda conviene recostar al enfermo, colocando los pies por encima del nivel de la cabeza, para facilitar la llegada de sangre a nivel encefálico. *A posteriori* se suministrará carbón activado para retrasar la absorción de la droga a nivel digestivo. Luego se recurrirá a eméticos y laxantes, y eventualmente medicación anticonvulsivante, antiarrítmica y carpa de oxígeno si fuera necesario. En caso de intoxicación por vía inyectable se utilizará un torniquete ajustado por encima del lugar de inoculación. Si estas medidas ocurren pasada la media hora del accidente, las probabilidades de eliminar la droga son escasas (Garrido Lestache R., 1980; Goodman & Gilman A., 1986).

CONTRAINDICACIONES

Salvo expresa indicación médica documentada, el uso de la *cocaína* está contraindicado en todos los aspectos que hacen a la salud humana. Los efectos nefastos de la *cocaína* sobre el embarazo y el desarrollo del feto están perfectamente comprobados, existiendo una mayor cantidad de nacimientos prematuros y desprendimientos placentarios en las mujeres adictas (debido a aumento de las contracciones uterinas por acumulación de catecolaminas). Las infusiones de coca no son recomendables en el embarazo, lactancia ni en niños, salvo indicación médica en zonas de gran altura.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No documentadas con el uso de infusiones. En cambio la *cocaína* potencia los efectos analgésicos de varias drogas sintéticas, reduciendo la sedación y depresión respiratoria inducida por morfina o metadona (Robbers J. et al., 1997).

STATUS LEGAL

Desde el punto de vista legal, Perú y Bolivia son los únicos países autorizados por acuerdos internacionales a producir coca con fines farmacéuticos (Robbers J., 1997). Debido a ello, el gobierno boliviano declaró el cultivo legal de coca como artículo de primera necesidad para los obreros de las empresas mineras y ferroviarias, a través de un decreto fechado el 4 de agosto de 1940. Tiempo después, el 22 de julio de 1988 fue sancionada en Bolivia la ley 1008, destinada al control de cultivos para consumo legal de coca (unas 12.000 hectáreas) y para la erradicación de plantaciones ilegales. A principios de la década del '90 los gobiernos de Perú y Bolivia se aunaron en el proyecto de investigación de la hoja de coca con fines medicinales, acuerdo llevado a cabo por los presidentes Fujimori y Paz Zamora en el puerto de Ilo, Perú.

Dentro de dicho marco jurídico en Bolivia se intentó reemplazar paulatinamente el cultivo de coca por otros cultivos como el café, arroz, maíz, hortalizas, ananá, banana, etc. Perú intentó reemplazar el cultivo de coca por los de uña de gato (*Uncaria tomentosa* y *Uncaria gambier*). Lamentablemente el bajo precio y la inestable demanda que en la actualidad tienen esos cultivos hace muy difícil su competencia contra un mercado más seguro como el de la coca.

En ciertos países (Alemania y Holanda por ejemplo) se permite el uso bajo control en pacientes irrecuperables, lo que ha motivado una extensa lista de protestas y cuestiones jurídico-sociales. En el resto de los países su uso está bajo estricta vigilancia sanitaria, pudiéndose prescribir con receta especial archivada y justificación de prescripción. En 1991 sólo en Estados Unidos se calcula que casi 6 millones

y medio de personas emplearon ilegalmente *cocaína* (Robbers J. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso conferido por las comunidades andinas es el de tónico y contra el llamado «mal de las alturas» (soroche), es decir, como un paliativo a las duras condiciones atmosféricas que implica la vida a más de 3.000 metros sobre el nivel del mar. Su empleo como defatigante reduce la sensación de cansancio y de frío, lo cual permite llevar a cabo, por ejemplo, tareas de minería en esas altitudes (los mineros llegan a consumir 380 g de hojas de coca a la semana). También se la utiliza como estomático, calmante y nutritivo. En menor medida se emplea su masticación en mujeres encintas a punto de dar a luz para favorecer el parto y reducir los dolores.

La utilización de hojas de coca en Sudamérica con fines «adaptógenos» es llevada a cabo por alrededor de 3 millones de habitantes (las 2/3 partes corresponden a Bolivia) a través del mecanismo masticatorio («acullico» ó «chatcheo») y en menor medida en forma de infusión («mate de coca»), elixires y jarabes.

La masticación de la hoja de coca lleva una pequeña ceremonia previa. En primer lugar, se procede a quitar la nervadura de la hoja, la cual puede dañar la mucosa oral. Luego, el resto de la hoja es remojado en la boca (no masticada) a través de la saliva durante algunos minutos. Una vez humedecida, se añade una sustancia alcalina (cenizas de *Chenopodium* por lo general) que se colocan dentro de la bola de hoja remojada. Se deja actuar esta mezcla en un costado de la boca, masticándola suavemente y el jugo resultante es tragado poco a poco. De esta forma se mantiene durante horas el bolo de coca en la boca mientras la persona va desarrollando sus tareas diarias.

Respecto al uso mágico-religioso de la coca, tanto Quechuas como Aymarás la utilizaban para dividir la tierra que va a ser cultivada en 12 *sayos* y a partir de ahí determinar el centro o «cuzco» que permitiría optimizar la rotación del cultivo y la producción agrícola.

USOS ADICTIVOS

Pasta Base - Crack: La hoja de coca es recolectada y llevada hacia laboratorios clandestinos donde es triturada junto a otros productos químicos para la elaboración de la pasta base. Para hacer un kilo de esta pasta son necesarias 100-200 kilos de hojas desecadas. Se elabora pisando las hojas con kerosén y macerando la mezcla seca en ácido sulfúrico diluido. De aquí la pasta base parte hacia Colombia en donde es procesada hasta convertirla en polvo y finalmente es contrabandeadada hacia Estados Unidos y el resto del continente. Con 2,5 k de pasta se produce 1 kilo de *cocaína*.

El «crack» está conformado por pasta base mezclado con bicarbonato de sodio, que al calentarse emite un sonido muy particular que le da su nombre. Se puede fumar en pipa o aspirando el humo que resulta de calentarlo sobre papel de plata (o papel chino). Su efecto euforizante es superior al de la *cocaína*, pero más breve. Además presenta efecto anestésico en garganta y paladar. Su peligrosidad queda patentada en estas cifras: por cada cocainómano muerto mueren 15 consumidores de crack. En Perú, donde más fuertemente se ha instalado el narcotráfico es la región de Timbo María. Se calcula que el 80% de sus habitantes tienen o han tenido conexiones con narcotraficantes, o viven de los cultivos clandestinos. Sólomente en Perú se producen entre 300 y 400 toneladas anuales de *cocaína*, de las cuales únicamente el 10 % es incautada por autoridades policiales.

La gran mayoría de lo producido finaliza en Estados

Unidos calculándose que, por día, 5.000 personas inician su adicción. Tanto los cultivadores locales de coca, como los consumidores del primer mundo viven con problemáticas diferentes. Decía Jack Cousteau en uno de sus documentales: «... unos lo hacen para subsistir en la vida, otros lo hacen para evadirse de ella...». Las razones políticas implícitas en esta problemática, pueden quedar resumidas en el pensamiento de un docente primario peruano: «... La coca es una respuesta cultural al Imperialismo. Con este sistema han misereado y matado gente de nuestro pueblo. Con la coca les devolvemos la gentileza...»

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2-6 g de hojas/taza. Tomar 2 tazas diarias en casos de mal de altura.

Tintura: 30 g de hojas en 100 cc de alcohol de 70°. Dosis: 1,5-3 g/dosis.

Anestésico local: En solución al 1-10% en oftalmología y otorrinolaringología. Forma parte junto con la morfina, de la solución Brompton indicada en casos de cáncer terminal.

CURIOSIDADES

Los adivinos de estas comunidades, conocidos como «yatis», leen la suerte (a nivel salud, familiar, económico, etc)

arrojando de a una las hojas de coca sobre una manta a la vez que recitan plegarias en idioma aymará. De acuerdo al lado en que caigan las hojas se determinará la suerte del individuo. En general el lado oscuro es positivo y la parte clara de la hoja es negativo.

CONCLUSIONES

El complejo problema de la utilización de la hoja de coca, debe ser analizado bajo tres aspectos: histórico-ancestral, adaptógeno-terapéutico y adictivo. En el primer caso, es indudable que no se puede borrar de golpe una tradición que lleva miles de años y que está incorporada al ámbito cultural de la región del altiplano. Algunos aspectos benéficos desde el punto de vista nutricional y metabólico podrían apoyar también la tesis de esta práctica. En el segundo caso tampoco se puede negar la necesidad de muchos trabajadores indígenas a adaptarse a las rígidas condiciones climático-atmosféricas que impone la altura, en donde la hoja de coca, sin ser el ideal, actúa como droga paliativa. En tercer lugar frente al fenómeno creciente de consumo y adicción a la *cocaína* y sus variantes modernas, los gobiernos deben tomar de una vez por todas actitudes más firmes en lo referente al castigo de cultivadores clandestinos y narcotraficantes. Ello no cambiará mientras existan gobernantes corruptos dispuestos a ser sobornados.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arnao Feltrinelli G.: Cocaína e crack: uso, abuso e costumi. *Gazz. Ital.* Jun. 23. Milán. (1993).
- Balcázar J.: Historia de la Medicina en Bolivia. Edic. Juventud. (1956).
- Bensausan O; Levy Toledano C.; Caen J; et al: Hiperagregabilidad des plaquettes et elevation du facteur Willebrandt on course des Diabetes sucré avec rethino-pathie". *Diabetologie* 11: 307. (1975).
- Bruno F.: Cocaína oggi: effetti sull'uomo e sulla società. United Nations. *Unici Publ.* N° 44, Roma. (1991).
- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Edit. Diselpesa. Perú. (1993).
- Carmona A. M. y Figuerola I.: Breve Historia de la Coca y de la Cocaína. *Rev. El Farmacéutico* 28: 69-75. (1986).
- Chen B. and Cunningham B.: Topical anesthetics in children: agents and techniques that equally comfort patients, parents and clinicians. *Curr. Opin. Pediatr.* 13 (4): 324-30 (2001).
- Con Lee R. et al.: Effects of cocaine on plasma catecholamine and muscle glycogen concentration during the exercise. *J. Appl. Physiol.* 70: 1323-1327 (1991).
- Cornish J. and Kalivas P.: Repeated cocaine administration into the rat ventral tegmental area produces behavioral sensitization to a systemic cocaine challenge. *Behav. Brain Res.* 126 (1-2): 205-9 (2001).
- El Sohly M.; Brenneisen R. and Jones A.: Coca paste: chemical analysis and smoking experiments. *J. Forensic Sci.* 36 (1): 93-103 (1991).
- Eyler F.; Behnke M.; Garvan C.; Woods N.; Wobie K. and Conlon M.: Newborn evaluations of toxicity and withdrawal related to prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol. Teratol.* 23 (5): 399-411 (2001).
- Favier R.; Cáceres E.; Guillón L.; Sempore B.; Sauvain M.; Koubi H. and Spielvogel H.: Coca chewing for exercise: hormonal and metabolic response of nonhabitual chewers. *J. Appl. Physiol.* 81 (5): 1901-7 (1996).
- Flórez J.: *Farmacología Humana*. 2ª Ed. Edit. Masson. España. (1996).
- Galarza M., Peñaloza Rosario: *Efectos del "acullico" de coca en el metabolismo de la glucosa*. Departamento de Bioquímica. I.B.B.A. Facultad de Medicina. U.M.S.A. (Bolivia). (1995).
- Garrido-Lestache R.: *Emergencias Tóxicológicas Médico Farmacéuticas*. Garrido-Lestache R. (Ed.) (1980).
- González A.; Sauvain M.; Moretti C.; et al.: *Estudio de los Diferentes Morfotipos y Razas Químicas de Erythroxylum Coca var. coca*". UMSS (Bolivia); ORSTOM; IBBA. Bolivia. (1995).
- Goodman L. Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*" 7ª Edic. Editorial Médica Panamericana (1986).
- Gutiérrez Noriega J.: Observaciones fisiológicas y patológicas en sujetos habituados a la hoja de coca. *Rev. Farmacol. Med. Experim.* 1: 1-31. (1948).
- Hurtado J.: Coca leaf chewing as therapy for cocaine maintenance. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 151 (Suppl. B): 44-8 (2000).
- Jackson G.; Saady J. and Poklis A.: Urinary excretion of benzoylecgonine following ingestion of Health Inca Tea. *Forensic Sci. Int.* 49 (1): 57-64 (1991).
- Jenkins A.; Llosa T.; Montoya I. and Cone E.: Identification and quantitation of alkaloids in coca tea. *Forensic Sci. Int.* 77 (3): 179-89 (1996).
- Johnson E.: Diurnal fluctuations of cocaine and potential precursors in leaves of *Erythroxylum coca*. *Z. Naturforsch.* 48 (11-12): 863-6 (1993).
- Kimmel H.; Ivy Carroll F. and Kuhar M.: Locomotor stimulant effects of novel phenyltropanes in the mouse. *Drug Alcohol Depend.* 65 (1): 25-36 (2001).
- Koob G. and Bloom F.: Cellular and molecular mechanism of drug dependence. *Science* 242: 715-723 (1988).
- Labib R.; Turkall R. and Abdel Rahman M.: Oral cocaine produces dose-related hepatotoxicity in male mice. *Toxicol. Lett.* 125 (1-3): 29-37 (2001).
- Lee Y.; Hennig B.; Fiala M.; Kim K. and Toborek M.: Cocaine activates redox-regulated transcription factors and induces TNF-alpha expression in human brain endothelial cells. *Brain Res.* 920 (1-2): 125-33 (2001).
- Medina C; San Miguel I.: *Uso de la hoja de coca y Salud Pública. Ingesta alimentaria en acullicadores y no acullicadores de dos comunidades rurales*". Depto. Nutrición. I.B.B.A. (1995).
- Myrick H.; Henderson S.; Brady K.; Malcom R. and Measom M.: Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. *J. Psychoactive Drugs.* 33 (3): 283-7 (2001).
- Olive M.; Koenig H.; Hodge C. and Nannini M.: Stimulation of endorphin neurotransmission in the Nucleus Accumbens by ethanol, cocaine and amphetamine. *J. Neurosci.* 21 (23): RC184 (2001).
- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Ed. Harcourt. (1998).
- Perrotet T.: *Bolivia: La hoja de Coca*. Sudamérica. Los Libros del Viajero. Edit. El País-Aguilar (1992).
- Picón Reategui J.: *Situación Nutricional en Perú: Alimentación y Nutrición en las grandes alturas peruanas*. Ministerio de Salud del Perú y O.P.S. Lima. pp. 171-251. (1989).
- Pulvirenti L. and Koob G.: Bases neurológicas de la adicción a la cocaína. *Investigación y Ciencia*. Pp. 48-55. Junio (1996).
- Rodríguez A.; Chávez M. y Guillón L.: *Uso de la Hoja de Coca en Salud Pública*. Instituto Boliviano de Biología de la Altura. I.B.B.A. (1995).
- Salvatierra Molina R.; Torres Goitia J.; et al.: *Usos Medicinales de la Hoja de Coca*. Abstract del trabajo presentado en el 1º Congreso de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. COINCOCA. (1995).
- Sauvain M.: *Uso de la Hoja de Coca y Salud Pública*. ORSTOM-IBBA. La Paz Bolivia. (1995).
- Sauvain M.; Rerat C.; Moretti C.; Saravia E.; Arrazola S.; Gutiérrez E.; Lema A. and Muñoz V.: A study of the chemical composition of *Erythroxylum coca* var. *coca* leaves collected in two ecological regions of Bolivia. *J. Ethnopharmacol.* 56 (3): 179-91 (1997).
- Schindler C.; Zheng J. and Goldberg S.: Effects of cocaine and cocaine metabolites on cardiovascular function in squirrel monkeys. *Eur. J. Pharmacol.* 431 (1): 53-9 (2001).
- Sgan S.: Therapeutic uses for cocaine: a historical review. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med. Soc.* 61 (1): 23-8 (1998).
- Spiel Vogel H., Favier R.; Rodríguez A.; Sempore B.; Cáceres E.; Cottet-Emard J.; Guillón L. and Favier R.: Body fluid homeostasis and cardiovascular adjustments during submaximal exercise: influence of chewing coca leaves. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 75 (5): 400-6 (1997).
- Tchernitchin A. and Tchernitchin N.: Enfermedades del adulto causadas por exposición prenatal a sustancias químicas presentes en plantas y otros compuestos vía imprinting. 2º Congreso de Plantas Medicinales. El Canelo de Nos. Chile 95. 28-31 de octubre. (1995).
- Vasica G. and Tennant C.: Cocaine use and cardiovascular complications. *Med. J. Aust.* 177 (5): 260-2 (2002).
- Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).
- Villena M.; Vargas E.: *Importancia del estudio de la ventilación durante el sueño en mujeres con desadaptación crónica a la vida de altura*". XXV ° Conferencia Panamericana de la ULAST, Bs. As. (1990).
- Villena M.; Vargas E., Soria S.; Quiroga A.; González C.: *Estudio de los efectos de la masticación de coca sobre la sensibilidad respiratoria*. Depto. Respiratorio. I.B.B.A. - ORSTOM. (1995).
- Villena M.; Sauvain M.; Aguilar M. et al: *Fisiología Humana y Uso Tradicional de la Coca*. IBBA- ORSTOM CNRS-Francia. La Paz, Bolivia. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. (1995).
- Vitzthum V.; Von Dornum M. and Ellison P.: Brief communication: effect of coca-leaf chewing on salivary progesterone assays. *Am. J. Phys. Anthropol.* 92 (4): 539-44 (1993).

CÓLCHICO



NOMBRE CIENTÍFICO

Colchicum autumnale L.

NOMBRES POPULARES

Español: cólchico, cólquico, azafrán silvestre, narciso de otoño, mataperros.

Portugués: cólquico, colchico.

Inglés: colchicum, meadow saffron, autumn crocus.

Otros: colchique (Francés), Herbstzeitlose (Alemán), colchico (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta bulbosa perenne, perteneciente a la familia de las Liliáceas, caracterizada por presentar una altura entre 10-40 cm; tallo provisto de hojas carnosas envainantes, de 30 cm de largo, terminadas en ápice agudo, que hacen su aparición en primavera; flores solitarias, tubulosas, color lila, rosa o púrpura pálido, con seis pétalos, situadas en el ápice del tallo, presentes en otoño; fruto capsular color pardo, lleno de semillas negro-rojizas, arriñonadas, y rodeado por las hojas, que alcanza su maduración en el verano.

HÁBITAT

El cólchico es oriundo de Europa central y meridional, creciendo silvestre sobre praderas y suelos húmedos de Inglaterra, Polonia, Rep. Checa, Holanda, España (Pirineos), Italia y Yugoslavia, siendo estos dos últimos sus principales proveedores. Se cultiva en Estados Unidos principalmente como ornamental. El cultivo es a partir de las semillas recogidas a fines del verano.

PARTE UTILIZADA

Semillas y el bulbo (ocasionalmente). Las semillas se recolectan entre julio y agosto en el hemisferio norte, cuando están maduras. Son de aspecto redondeado, consistencia dura, color pardo-rojizo, de hasta 3 mm de diámetro, con la superficie punteada y un abultamiento lateral (carúncula) rico en almidón. El bulbo se recolecta a principios del verano. Si bien la síntesis de la colchicina (principal alcaloide) se realiza desde años, resulta aún más barato su obtención a partir de las semillas. La extracción a partir del bulbo es costosa y su rendimiento muy pobre.

HISTORIA

Su nombre deriva de la región de Colchis (Asia menor), en donde esta especie abundaba. En tanto *autumnale* se refiere a que esta planta florece en otoño. Si bien el cólchico ya era conocido desde la época de la antigua Grecia, sus virtudes medicinales fueron reconocidas recién en la era moderna. En el siglo VI fue preconizado por los árabes para tratar los dolores reumáticos. Los médicos antiguos le atribuían

efectos tóxicos, aunque entre los años 1618 y 1639 fue incorporada brevemente en la farmacopea de Londres debido a a sus propiedades diuréticas, beneficiosas en casos de hidropesía. Las investigaciones de Wedel en 1718 y posteriormente de von Störck en 1763, permitieron descubrir sus propiedades antigotosas, las cuales continúan aplicándose en la actualidad. Su principal alcaloide, *colchicina*, fue aislado en estado amorfo por Pelletier y Caventou en 1820, y en estado cristalino por Houdé en 1887. Un enfermo famoso de gota fue Benjamín Franklin, quien habría sido el introductor de la *colchicina* en Estados Unidos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

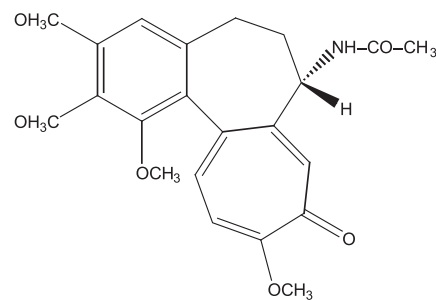
Alcaloides de la semilla (0,5-1%): Se conocen alrededor de veinte, caracterizados por tener un anillo poco común denominado tropolona, entre los que destacan la colchicina (70%), demecolcina, colchicosido (glucoalcaloide que por hidrólisis ácida del heterósido se libera el aglicón: 2-demetilcolchicina), colchifolina, cornigerina.

Aún siendo un alcaloide, la colchicina no es básica, debido a que su nitrógeno es amídico. Se trata de un polvo amorfo de color amarillento, inodoro y amargo. Reacciona con el ácido nítrico dando una coloración violácea intensa, característica de esta sustancia. El bulbo contiene entre 0,3-0,6% de alcaloides, además de almidón (20%), flavonoides (apigenina) y ácidos fenólicos. Las flores contienen un 0,8% de alcaloides. Otras fuentes alternativas para la obtención de colchicina están dadas por las especies *Gloriosa superba* y *Sandersonia aurantiaca*.

Otros: La semilla contiene proteínas, glúcidos reductores, lípidos, resina. En las hojas y flores se han aislado varios compuestos fenólicos entre los que destaca la luteolina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se centran en la actividad de su principal alcaloide (*colchicina*) en dos niveles principales: antimitótico y antiinflamatorio. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.



colchicina

Actividad Antitumoral

La acción antimitótica de la *colchicina* se debe a su efecto bloqueante de la mitosis a nivel de la metafase (observado tanto en animales como en vegetales), impidiendo la formación del huso acromático al fijarse este alcaloide sobre la tubulina, inhibiendo así su polimerización, lo cual es necesario para la formación de los microtúbulos. El mecanismo de acción sería comparable al de la vincristina, vinblastina, podofilotoxina, griseofulvina y otros agentes (Goodman & Gilman A., 1986; Robbers J. et al., 1996). Debido a su alta toxicidad no se emplea con fines anticancerígenos, salvo en uso tópico como antipsoriasisico o antiverrucoso (Aram H., 1983). En cambio, la *demecolcina*, muy relacionada con la *colchicina* pero de menor toxicidad, es empleada en el trata-

miento de la leucemia mieloide crónica y linfoma maligno (Villar del Fresno A., 1999).

Actividad Antiinflamatoria - Gota

La *colchicina* si bien es útil en los casos agudos de gota, no modifica el metabolismo del ácido úrico ni influye sobre sus niveles séricos, lo cual hace que no deba tomarse en cuenta para un tratamiento de fondo en hiperuricemias (Goodman & Gilman A., 1986). La acción antiinflamatoria de la *colchicina* al ser específica para la gota (no presenta actividad en otros tipos de inflamación ni tiene poder analgésico), hace presuponer que una respuesta positiva a ella cobre valor diagnóstico de un ataque gotoso (Flórez J., 1996).

La actividad antiinflamatoria de la *colchicina* presenta un mecanismo de acción no muy bien definido aún, actuando sobre los fenómenos secundarios a la aparición de cristales de urato en líquido sinovial, bloqueando la mitosis de los neutrófilos polimorfonucleares y, por ende, su proliferación. Esto se explica debido a que la *colchicina*, al unirse con la tubulina y despolimerizarla, evita la migración de los neutrófilos que fagocitan urato. De esta manera se reduce la fagocitosis de los cristales de urato monosódico que se forman en la articulación y se reduce además la producción del ácido láctico generado durante la fagocitosis, interrumpiéndose así el círculo vicioso que lleva a la respuesta inflamatoria (Malawista S., 1975; Wallace S., 1978; Spilberg I. et al., 1979; Robbers J. et al., 1996; Villar del Fresno A., 1999).

Otros

La *colchicina* se ha utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas caracterizadas por infiltración leucocitaria de la piel, como el síndrome de Behçet, psoriasis, pustulosis palmoplantar, dermatitis herpetiforme, síndrome de Sweet, vasculitis necrotizante, dermatomiositis de la infancia, poliserositis paroxística familiar conocida también como fiebre mediterránea familiar y esclerosis sistémica (Aram H., 1983; Page C., 1998). Otros efectos atribuidos a la *colchicina* se refieren a la inhibición de la secreción de insulina por las células beta del páncreas; inhibición del movimiento de los gránulos de melanina en los melanóforos; inducción de hipertensión arterial por estimulación vasomotora central y depresión del centro respiratorio (Goodman & Gilman A., 1986).

Los compuestos fenólicos aislados de las partes aéreas de varias especies de *Colchicum* (ricos en *luteolina*) han exhibido efectos citoprotectores en casos de injurias experimentales sobre hepatocitos de ratas. Dicha actividad ha podido ser medida a través de la inhibición de la peroxidación lipídica y de la salida intracelular de LDH, ambos parámetros de daño de las membranas celulares. Los compuestos fenólicos aislados de las semillas no presentan la misma actividad, al carecer de *luteolina* (Ulrichová J. et al., 1995).

Otros usos de la *colchicina* se refieren al abordaje de cirrosis biliar primaria, cirrosis alcohólica, sarcoidosis y esclerodermia (Flórez J., 1996). Ciertas aglutininas aisladas de *Colchicum autumnale* demostraron, a diferencia de otras sustancias clásicas mitogénicas, inducir la proliferación de la fracción CD4+ y CD8+ de los linfocitos T de ratones (Berner V. et al., 1996). El *tiocolchicósido* (derivado semisintético del *colchicósido*) se utiliza por sus propiedades antiespásticas, actuando a nivel central. Tiene además utilidad en contracciones musculares y procesos degenerativos de las vértebras (Villar del Fresno A., 1999).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una dosis oral, la *colchicina* presenta una rápida absorción, con una biodisponibilidad variable (25-40%)

apareciendo las concentraciones plasmáticas máximas entre los 30 y 120 minutos de su administración. Gran cantidad de *colchicina* y sus metabolitos son absorbidos en tracto intestinal junto a las secreciones biliares e intestinales, lo cual sumado al rápido recambio del epitelio intestinal puede explicar el alto grado de toxicidad de esta droga. La *colchicina* se distribuye preferentemente en riñón, hígado, bazo e intestinos. En ovejas lactantes se ha demostrado que la *colchicina* aparece sin modificaciones en la leche a partir de las 6 horas de una administración oral de 10 mg (Panariti E., 1996).

El volumen de distribución es de 2,2 l/kg y se une a proteínas plasmáticas en un 50%. El 80% de una dosis oral es metabolizado en el hígado por desacetilación y eliminado por la bilis, y el 20% restante es excretado por riñón en forma activa. Casi toda la droga se excreta por heces. Puede detectarse en leucocitos y en orina hasta nueve días posteriores a una dosis única endovenosa. En casos de insuficiencia hepática, la captación y eliminación se ven reducidas y un mayor volumen de droga se elimina por orina (Wallace S., 1970; Flórez J., 1996).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Debe recordarse que toda la planta contiene alcaloides responsables de su toxicidad. Tanto el desecado como la ebullición no hacen perder las propiedades de los alcaloides. Sólo alcanzan 1-2 g de semillas para causar la muerte en un niño y alrededor de 5-6 g en un adulto o 0,9 mg/kg. La dosis letal de la *colchicina* pura en un adulto ha sido calculada en alrededor de 40-65 mg. La lenta eliminación de los alcaloides genera problemas de acumulación en el organismo, provocándose cuadros de intoxicación en mayor medida debido a sus productos de degradación (Goodman & Gilman A., 1986; Page C., 1998; Brncic N. et al., 2001).

Los síntomas de intoxicación aguda se instalan lentamente siendo los más frecuentes: náuseas, vómitos, poli-dipsia, diarrea acuosa o sanguinolenta y dolor abdominal (fase gastrointestinal de la intoxicación) acompañado de una segunda fase de fallo multisistémico caracterizado por complicaciones cardiovasculares (bradicardia e hipotensión arterial importante), trastornos renales (oliguria), depresión muscular, parálisis ascendente del SNC y finalmente la muerte por paro respiratorio entre el 1er y 10º día de haberse producido la intoxicación (Goodman & Gilman A., 1986; Flórez J., 1996; Brncic N. et al., 2001; Sannohe S. et al., 2002). El tratamiento consiste en lavado gástrico, emesis y soporte sintomático en una sala de cuidados intensivos. No hay hasta el presente antagonistas o antidotos eficaces contra la *colchicina*, aunque se han desarrollado algunos anticuerpos específicos que podrían ser de utilidad (Hood R., 1994; Stern N. et al., 1997; Danel V. et al., 2001).

La administración crónica de *colchicina* puede producir agranulocitosis, anemia aplásica, miopatías, alopecia, coagulación intravascular diseminada, hipocalcemia y azospermia. Las dosis terapéuticas son más o menos bien toleradas, pudiendo aparecer en algunas ocasiones diarreas. La acción analgésica de la *colchicina* en un ataque agudo de gota suele coincidir con la aparición de síntomas gastrointestinales (Flórez J., 1996; Page C., 1998). Puede ocurrir también intoxicación en niños que hayan consumido leche de vacas alimentadas con colchico. En rumiantes, se ha documentado el caso de 1379 animales en Alemania intoxicados con varias plantas, entre las cuales *Colchicum autumnale* fue la principal. Entre los mecanismos de injuria celular observados en enterocitos de los animales se han podido verificar procesos de apoptosis similares a los observados en roedores (Yamada M. et al., 2000; Schrader A. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en casos de embarazo, lactancia, insuficiencia renal e insuficiencia hepática (Flórez J., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La toxicidad de la *colchicina* se ve incrementada cuando se administra simultáneamente tolbutamida o cimetidina (Flórez J., 1996).

STATUS LEGAL

Esta especie figura en gran cantidad de farmacopeas del mundo, reconociendo como droga a la semilla madura desecada, cuyo contenido en *colchicina* no debe ser inferior al 0,40%. La flor, tubérculo y semilla figuran dentro del listado de hierbas aprobadas para consumo humano por la Comisión E de Monografías de Alemania, recomendándose para el abordaje de ataque agudo de gota y fiebre mediterránea familiar (Blumenthal M., 1998). El cólchico se encuentra registrado por la Farmacopea Brasileira (3ª Ed.) y la Farmacopea Argentina (5ª Ed.). En tanto no puede ser registrada ninguna parte de la planta como suplemento dietario en México y en Argentina (ANMAT, 2001). A su vez, el bulbo está reconocido como recurso natural para uso humano por el Ministerio de Sanidad de Bolivia (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Ocasionalmente se sustituye por otros cólchicos, como ser *Colchicum luteum* Baker que es oriundo de Afganistán, Pakistán, India, Turquía e Irán (Kumar S. et al., 1997).

USOS MEDICINALES

La *colchicina* se emplea en casos de crisis aguda de gota, artritis reumatoidea y enfermedades dermatológicas en uso tópico como ser verrugas, melanomas, psoriasis y herpes zóster. En el comercio existen generalmente comprimidos de 0,6 y 1 mg. (Kuklinski C., 2000). En casos de ataques agudos de gota se puede administrar por vía oral o muy ocasionalmente en forma endovenosa, siendo necesarios a tal fin 4-8 mg en las primeras 24 horas repartidos en varias

tomas. Se recomienda no administrar más *colchicina* durante los próximos 4-7 días (Blumenthal M., 1998; Page C. et al., 1998). Como dosis profiláctica a ser indicada en los periodos intercurrentes de la enfermedad se sugieren 0,5-1 mg 2-3 veces en la semana. Para evitar fenómenos acumulativos, conviene repetir la toma recién a los 3 días. Las dosis endovenosas requieren por lo general menos cantidad de droga. Una dosis única de 2 mg diluida en 10-20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% es por lo general suficiente para detener una crisis aguda de gota. (Goodman & Gilman A., 1986). En el caso de fiebre mediterránea familiar, la Comisión E de Alemania recomienda, tanto en forma profiláctica como terapéutica, una dosis diaria de 0,5-1,5 mg de *colchicina*. En casos de gota aguda, dicha Comisión recomienda una dosis inicial equivalente a 1 mg de *colchicina*, continuando con 0,5-1,5 mg cada 1-2 horas, hasta que cese el dolor.

USOS ETNOMEDICINALES

Prácticamente no existen usos populares de esta especie debido a su potencial toxicidad. En algunas zonas se hace una pasta de bulbos de cólchico con azafrán para ser aplicado por vía tópica en casos de dolores reumáticos. Antiguamente se empleaba como antigotoso, antirreumático y diurético.

FORMAS GALÉNICAS

De empleo exclusivo médico.

Extracto Fluido: Contiene un 0,35% de *colchicina* aproximadamente. Dosis: 1-3 gotas, 2-3 veces al día.

OTROS USOS

La actividad antimitótica de la *colchicina* se emplea para la manipulación genética vegetal, con el objeto de obtener individuos poliploides (aumento del número de cromosomas), empleados generalmente en jardinería y alimentación. Con ayuda de la *colchicina*, se han logrado obtener ejemplares fértiles de híbridos que eran estériles y se han podido cultivar numerosas plantas silvestres, como por ejemplo, el trigo (Burrel I. Floría G., 1990; Villar del Fresno A., 1999).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- ANMAT: Disposición 1637 de Suplementos Dietarios. Anexo II. Boletín Oficial. N° 29.621. 3 de abril (2001).
- Aram H.: Colchicine in dermatologic therapy. *Int. J. Dermatol.* 87: 202-9 (1977).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Ed. España. (1998).
- Bemer V.; Van Damme E.; Peumans W.; Perret R. and Truffa-Bachi P.: *Colchicum autumnale* agglutinin activates all murine T-lymphocytes but does not induce the proliferation of all activated cells. *Cell. Immunol.* 172 (1): 60-9 (1996).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. Austin, Texas. (1998).
- Boonen A. and Van de Putte L.: *Colchicum autumnale* from Het Cruydtboek by Rembertus Dodonaeus. *Ann. Rheum. Dis.* 61 (6): 492 (2002).
- Boye O. and Bossi A.: Tropolonic Colchicum alkaloids and allo congeners. In: *The Alkaloid Chemistry and Pharmacology*. (Ed: A. Bossi & Cordell G.). Vol. 41. Pp. 125-76. Academic Press, San Diego. (1992).
- Brncic N.; Viskovic I.; Peric R.; Dirljic A.; Vitezic D. and Cuculic D.: Accidental plant poisoning with *Colchicum autumnale*: report of two cases. *Croat Med. J.* 42 (6): 673-5 (2001).
- Burrel I Floría G.: *Gran Enciclopedia de la Botánica*. Vol. 2: 138. (1990).
- Cañigüeral Folcara S.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Cólcico. *Farmacología Profesional* Pp. 64. Octubre (1996).
- Danel V.; Wiart J.; Hardy G.; Vincent F. and Houdret N.: Self-poisoning with *Colchicum autumnale* L. flowers. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 39 (4): 409-11 (2001).
- Ellington E.; Bastida J.; Viladomat F. and Codina C.: Supercritical carbon dioxide extraction of colchicine and related alkaloids from seeds of *Colchicum autumnale* L. *Phytochem. Anal.* 14 (3): 164-9 (2003).
- Flórez J.: *Farmacología Humana*. 2ª Ed. Masson Edit. España. (1996).
- Forsyth A.: *Iniciación a la toxicología vegetal*. Edit. Acribia S. A. (1968).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Goodman A. and Gilman A.: *Las Bases de la Farmacología*. Edit. Panamericana. 8ª Edic. (1986).
- Hood R.: Colchicine poisoning. *J. Emerg. Med.* 12 (2): 171-7 (1994).
- Fujita K.; Miyamoto M. and Takata T.: Colchicine poisoning by accidental ingestion of the bulbs of *Sandersonia aurantiaca*: report of a case. *Choduku Kenkyu.* 15 (4): 375-80 (2002).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Kumar S.; Singh J.; Shah N. and Ranjan V.: *Indian Medicinal and Aromatic Plants Facing Genetic Erosion*. Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants. Lucknow. India. (1997).
- Lee M.: Colchicum autumnale and the gout. Naked ladies and portly gentlemen. *Proc. R. Coll. Physicians Edinb.* 29 (1): 65-70 (1999).
- Levy M.; Spino M. and Read S.: *Pharmacotherapy*. 11:196-8 (1991).
- Malawista S.: The action of colchicine in acute gouty arthritis. *Arthr. Rheum.* 18 (6): 835-46 (1975).
- Malichova V.; Potesilova H.; Preininger V. and Santavy F.: Alkaloids from leaves and flowers of *Colchicum autumnale* L. *Planta Med.* 36 (2): 119-27 (1979).
- Ondra P.; Simánek V.; Jirík V. and Sütülpinar N.: Alkaloids and phenolics of *Colchicum bornmuelleri*. *Fitoterapia.* 66 (4): 375-6 (1995).
- Ondra P. et al.: Alkaloids and phenolics of *Colchicum speciosum*. *Fitoterapia.* 66 (4): 380 (1995).
- Page C.; Curtis M.; Sutter M.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Harcourt Edic. (1998).
- Panariti E.: Tissue distribution and milk transfer of colchicine in a lactating sheep following a single dose intake. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 103 (4): 128-9 (1996).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Pharmacognosie and Pharmacobiochemistry*. Williams & Wilkins. (1996).
- Sannohe S.; Makino Y.; Kita T.; Kuroda N. and Shinozuka T.: Colchicine poisoning resulting from accidental ingestion of meadow saffron (*Colchicum autumnale*). *J. Forensic Sci.* 47 (6): 1391-6 (2002).
- Santavý F.; Cernoch M.; Malinský J. et al.: *Extrait des Annales Pharmaceutiques Françaises*. IX(50). (1951).
- Schrader A.; Schulz O.; Volker H. and Puls H.: Recent plant poisoning in ruminants of northern and eastern Germany. *Berl. Munch. Tierärztl. Wochenschr.* 114 (5-6): 218-21 (2001).
- Spilberg I.; Mandell B.; Simchowicz L.; Rosenberg D. and Mehta J.: Mechanism of colchicine action in acute urate crystal-induced arthritis. *J. Clin. Invest.* 64: 775-80 (1979).
- Stern N.; Kupferschmidt H.; Meier-Abt P.: Follow-up and therapy of acute colchicine poisoning. *Schweiz Rundsch. Med. Prax.* 86 (22): 952-6 (1997).
- Thies P.: Colchicum. Die zeitlose herbstzeitlose. *Pharmac. Unserer. Zeit.* 14 (5): 149-52 (1985).
- Ulrichová J.; Ondra P.; Simánek and Sütülpinar N.: Cytoprotective effect of

phenolics from *Colchicum* spp. *Fitoterapia*. 66 (5): 399-402 (1995).
 - Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).
 - Wallace S.: Colchicine: clinical pharmacology in acute gouty arthritis. *Amer. J*

Med. 30: 439-48 (1961).
 - Wallace S.; Omokoku B. and Ertel N.: Colchicine plasma levels: implications as to pharmacology and mechanism of action. *Amer J. Med.* 48: 443-8 (1970).

- Weinberger A. and pinkhas J.: The history of colchicine. *Korot.* 7(11-12): 760-3 (1980).
 - Yamada M.; Kobayashi Y.; Furuoka H. and Matsui T.: Comparison of ente-

rotoxicity between *Colchicum autumnale* L. and colchicine in the guinea pig and mouse: enterotoxicity in the guinea pig differs from that in the mouse. *J. Vet. Med. Sci.* 62 (8): 809-13 (2000).

COMBRETO



NOMBRE CIENTÍFICO

Combretum micranthum G. Don.

NOMBRES POPULARES

Español: combreto, combretum.

Portugués: combretum.

Inglés: combretum, jungle weed.

Otros: combretum (Francés), Combretum (Alemán), combretum (Italiano).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de un arbusto o arbolillo perteneciente a la familia de las Combretáceas, caracterizado por presentar una altura de entre 2-6 metros; hojas opuestas, con peciolo corto y ovales, tienen unos 10-13 cm de largo por 6 cm de ancho, con 8-10 venas laterales extendidas. Las flores son pequeñas, color blanco o rosadas, y se agrupan en espigas axilares envueltas en brácteas escamosas.

HÁBITAT

Esta especie de origen asiático (China, Malasia e Indonesia) crece en áreas tropicales de esas regiones. El género *Combretum* se compone de unas 260 especies.

PARTE UTILIZADA

Hojas y corteza. El carácter organoléptico de la hoja es fuertemente astringente.

HISTORIA

La etimología de su nombre científico se desconoce, a pesar que Plinio ya hacía mención de ella en antiguos tratados griegos. Se conoce el caso de la especie *Combretum raimbaultii*, la cual fue introducida en Francia por E. Heckel en 1891.

COMPUESTOS FITOQUÍMICOS

Alcaloides pirrolidínicos: estaquidrina, 4-HO-estaquidrina, combretina-A.

Polifenoles: ácido ferúlico, ácido gálico.

Fracción liposoluble (4%): Contiene β -sitosterol, ácidos grasos (16%) y una fracción insaponificable (45%).

Flavonoides: Mayoritariamente en las hojas: vitexina, isovitexina, saponaretina, miricetin-3-O-glucósido, miricetin-3-O-rutinósido, orientina y homoorientina.

Otros: taninos catéquicos (14%), agua (6%), aceite esencial, ácidos orgánicos (ácidos cítrico, oxálico y tartárico), ácidos alifáticos (ácido málico, ácido glicólico), betaína, colina, inositol, proantocianidoles y leucoantocianos formados a partir de los taninos condensados.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El uso popular ha avalado el empleo del combreto en cuadros hepatovesiculares con bastante éxito. Sin embargo, la amplia actividad antimicrobiana que ha demostrado en ensayos *in vitro*, abre las puertas de una nueva actividad a ser testeada por esta especie.

Sistema Hepatovesicular

Se le reconocen efectos coleréticos, colagogos, antiespasmódicos y astringentes. Muy empleado junto a bilis de buey y boldo en trastornos hepatovesiculares. Los extractos acuoso y metanólico obtenidos a partir de las semillas de la especie emparentada *Combretum quadrangulare*, han demostrado efectos hepatoprotectores en modelos de injuria celular en hepatocitos de ratas, lo cual se debería a la presencia de glucósidos triterpénicos (Adnyana I. et al., 2000).

Actividad Antimicrobiana

El extracto metanólico obtenido a partir de las hojas de combreto ha demostrado actividad antiviral *in vitro* frente al virus herpes simplex tipo 1 y 2. Dicha actividad se debería a la presencia de taninos catéquicos condensados autooxidativos en medio alcalino, pero no en el extracto fresco (Ferrea G. et al., 1993). La decocción de las raíces de *Combretum micranthum* han demostrado una actividad antibacteriana superior al macerado de la misma planta frente a *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* (Bassene E. et al., 1995). En tanto el extracto acuoso demostró una moderada actividad antimalárica frente a formas cloroquino-resistentes de *Plasmodium falciparum* (Benoit F. et al., 1996; Ancolio C. et al., 2002).

Otros

El polvo de la hoja en suspensión oral demostró *in vivo* sobre ratones, incrementar la fagocitosis celular (Di Carlo F. et al., 1964). En un ensayo sobre actividad antiinflamatoria, el extracto acuoso de *C. micranthum* no demostró influir sobre la síntesis de prostaglandinas PGI₂, PGE₂ y PGD₂ (Hiermann A. & Bucar F., 1994).

EFFECTOS ADVERSOS

En dosis apropiadas en humanos no se han documentado. No existen ensayos de toxicidad o mutagenicidad hasta la fecha.

CONTRAINDICACIONES

El alcaloide estaquidrina ha demostrado actividad oxiotóxica en animales, por lo que no se recomienda su empleo durante el embarazo (Farnsworth N., 1975).

ADULTERANTES

No documentados. Por el contrario, la goma de las especies de *Combretum sp.* suelen ser adulterantes de la goma arábiga. Debe recordarse que la goma de *Combretum* no está incluida en ningún listado de alimentos o aditivos permitidos (Anderson D. & Morrison N., 1990).

USOS ETNOMEDICINALES

Los nativos africanos suelen emplearla en casos de complicaciones hepáticas luego de un episodio de malaria. Se lo viene usando desde hace un tiempo como antídoto de personas adictas a los opiáceos. Presenta también un leve efecto diurético, y a dosis elevadas presenta efecto vomitivo (se lo emplea a menudo con este fin).

FORMAS GALÉNICAS

Polvo: 1-5 g diarios, tomados media hora antes de las comidas.

Tintura madre: 30 gotas, 3 veces al día.

Extracto fluido: 0,5-1 g por dosis.

Extracto seco: 0,1-0,2 g por dosis.

ESPECIES EMPARENTADAS

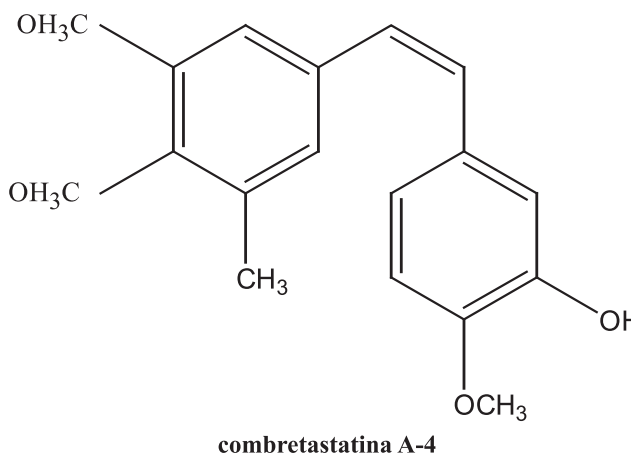
***Combretum caffrum* Kuntze (*Combretum salicifolium* E. Mey.):** Esta especie de origen africano (Senegal, Mali y Sierra Leona), conocida como *kinkeliba* en ese continente (*african bush willow* en inglés), está siendo investigada actualmente por sus probables virtudes antitumorales, a partir de los compuestos estilbénicos conocidos como *combretastatinas* A y B. Al respecto, la *combretastatina* A-1 en dosis de 2.75-11 mg/k demostró poseer actividad inhibitoria en el bioensayo de astrocitoma, como así también extender en un 26-29% la sobrevivencia de ratas con leucemia linfocítica P-388 tanto *in vitro* como *in vivo*, presentando una ED50 de 0,99 µg/ml (Pettit G. et al., 1987).

Esta sustancia, junto a las *combretastatinas* B-1, B-3 y B-4 evidenciaron en los ensayos *in vitro* una fuerte actividad inhibitoria sobre el ensamble microtubular correspondiente a los mecanismos de división y multiplicación de células tumorales (Pettit G. et al., 1988). Las *combretastatinas* A1, A-2, A-3, A-4, A-5 y A-6 han demostrado actividad antitumoral sobre varias líneas de células cancerígenas (en especial de colon humano, leucemia linfocítica y melanomas murinos), actuando también como potentes inhibidores del ensamble microtubular e inhibiendo de manera competitiva la unión

de la *colchicina* a la tubulina (Lin C. et al., 1989; Tozer G. et al., 2002). De todas ellas, la *combretastatina* A-4 ha demostrado la mayor potencia y actividad inhibitoria, ejerciendo cierta citotoxicidad específica sobre determinados tipos de células malignas, como ser linfomas, leucemia linfoblástica y melanomas (Pettit G. et al., 1995a; Nabha S. et al., 2000). Por otra parte, dicho compuesto ha demostrado *in vitro* inhibir el mecanismo de angiogénesis tumoral (Griggs J. et al., 2001; Holwell S. et al., 2002).

Actualmente se están desarrollando los estudios preclínicos en Inglaterra respecto a actividad antitumoral a partir de sales de sodio de *combretastatina* A-4 y de la benzofenona hemisintética *hidroxifenstatina* (Pettit G. et al., 1995-b; Carté B. & Johnson R., 1996; Pettit G. et al., 1999; Pettit G. et al., 2000; Griggs J. et al., 2001; Nam N., 2003). En un reciente ensayo clínico (fase 1), la *combretastatina* A-4 fosfato demostró una muy buena eficacia antitumoral (comparable al *paclitaxel*) en pacientes con carcinoma anaplástico de tiroides (Dziba J. et al., 2002).

En otro orden de cosas, las *combretastatinas* A-4, A-5 y A-6 han demostrado inhibir *in vitro* el crecimiento de *Neisseria gonorrhoeae* (Pettit G. et al., 1995a). Los extractos acuoso, metanólico y acetónico de esta especie evidenciaron actividad inhibitoria *in vitro* frente a gérmenes Gram positivos, con una CIM variable entre 0,1-5 mg/ml. La actividad inhibitoria también fue constatada en hongos, especialmente con el extracto metanólico. En cambio, la actividad frente a gérmenes Gram negativos fue casi nula con los tres extractos (Masika P. & Afolayan A., 2002).



BIBLIOGRAFÍA

- Adnyana I.; Tezuka Y.; Banskota A.; Ran K. and Kadota S.: Hepatoprotective constituents of the seeds of *Combretum quadrangulare*. *Biol. Pharm. Bull.* 23 (11): 1328-32 (2000).

- Ancolio C.; Azas N.; Mahiou V.; Olivier E.; Di Giorgio C.; Keita A.; Balansard G. and Timom-David P.: Antimalarial activity of extracts and alkaloids isolated from six plants used in traditional medicine in Mali and São Tome. *Phytother. Res.* 16 (7): 646-9 (2002).

- Anderson D. and Morrison N.: The identification of *Combretum* gums which are not permitted food additives. II. *Food Addit. Contam.* 7 (2): 181-88 (1990).

- Bassene E.; Mahamat M.; Boye C and faye B.: Comparaison de l'activite antibacterienne de trois Combretaceae: *Combretum micranthum*, *Gaiera senegalensis* et *Terminalia avicennioides*. *Fitoterapia.* 66 (1): 86-7 (1995).

- Bassene E.; Olschwang D. and Pousset J.: African medicinal plants. Alkaloids of *Combretum micranthum*. *Ann. Pharm. Fr.* 44 (3): 191-6 (2000).

- Benoit F.; Valentin A.; Pelissier Y.; Diafouka F.; Marion C.; Kone Bamba D. et al.: In vitro antimalarial activity of vegetal extracts used in West African traditional medicine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 54 (1): 67-71 (1996).

- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edic. Tikal. España. (1998).

- Carté B. and Johnson R.: Topotecan Development: An example of the Evolution of Natural Product Drug Discovery Research. In: *Medicinal Resources of the Tropical Forest*. Pp. 122-24 USA. (1996).

- Di Carlo F. et al. *J. Reticuloendot. Soc.* 1: 224 (1964).

- Dziba J.; Marcinek R.; Venkataram G.; Robinson J. and Ain K.: Combretastatin A4 phosphate has primary antineoplastic activity against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines and xenograft tumors. *Thyroid.* 12 (12): 1063-70 (2002).

- El Zayat A.; Degen D.; Drabeck S.; Clark G.; Pettit G. and Von Hoff D.: In vitro evaluation of the antineoplastic activity of combretastatin A-4, a natural product from *Combretum caffrum* (arid shrub). *Anticancer Drugs.* 4 (1): 19-25 (1993).

- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents. *I. J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).

- Ferrea G.; Canessa A.; Sampietro F.; Cruciani M.; Romussi G. and Bassetti D.: In vitro activity of a *Combretum micranthum* extract against herpes simplex virus type 1 and 2. *Antiviral Res.* 21 (4): 317-25 (1993).

- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).

- Hiermann A. and Bucar F.: Influence of some traditional medicinal plants of Senegal on prostaglandin biosynthesis. *J. Ethnopharmacol.* 42 (2): 111-16 (1994).

- Holwell S.; Cooper P.; Thompson M.; Pettit G.; Lippert L.; Martin S. and Bibby M.: Anti-tumor and anti-vascular effects of the novel tubulin-binding agent combretastatin A-1 phosphate. *Anticancer Res.* 22 (6C): 3933-40 (2002).

- Kulcitsky V.; Hertel J.; Skoczylas E.; Swieczewska E. and Chojnacki T.: The occurrence of long-chain polyprenols in leaves of plants of Combretaceae family. *Acta Biochim. Pol.* 43 (4): 707-11 (1996).

- Lin C.; Singh S.; Chu P.; Dempsey R.; Schmidt J.; Pettit G. and Hamel E.: Interactions of tubulin with potent natural and synthetic analogs of the antimetabolic agent combretastatin: a structure-activity study. *Mol. Pharmacol.* 34 (2): 200-08 (1988).

- Lin C.; Ho H.; Pettit G. and Hamel E.: Antimitotic natural products combretastatin A-4 and combretastatin A-2: Studies of their inhibition of the binding of colchicine to tubulin. *Biochemistry.* 28 (17): 6984-91 (1989).

- Masika P. and Afolayan A.: Antimicrobial activity of some plants used for the treatment of livestock disease in the Eastern Cape, South Africa. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 129-34 (2002).

- Nabha S.; Wall N.; Mohammad R.; Pettit G. and Al-Katib A.: Effects of combretastatin A-4 prodrug against a panel of malignant human B-lymphoid cell lines. *Anticancer Drugs*. 11 (5): 385-92 (2000).
 - Nam N.: Combretastatin A-4 analogues as antimetabolic antitumor agents. *Curr. Med. Chem.* 10 (17): 1697-722 (2003).
 - Pettit G.; Singh S.; Niven M.; Hamel E. and Schmidt J.: Isolation, structure and synthesis of combretastatins A-1 and B-1, potent new inhibitors of microtubule assembly, derived from *Combretum cafrum*. *J. Nat. Prod.* 50 (1): 119-31 (1987).
 - Pettit G.; Singh S.; Schmidt J.; Niven M.; Hamel E. and Lin C.: Isolation, structure, synthesis and antimetabolic properties of combretastatins B-3 and B-4 from *C. cafrum*. *J. Nat. Prod.* 51 (3): 517-27 (1988).
 - Pettit G.; Singh S.; Boyd M.; Hamel E.; Pettit R.; Schmidt J. and Hogan F.: Antineoplastic agents. 291. Isolation and synthesis of combretastatins A-4, A5 and A-6 (1-a). *J. Med. Chem.* 38 (10): 1666-72

(1995-a).
 - Pettit G.; Temple C.; Narayanan V.; Varma R.; Simpson M.; Boyd M.; Rener G. and Bansal N.: Antineoplastic agents. 322. Synthesis of combretastatin A-4 prodrugs. *Anticancer Drug Des.* 10 (4): 299-309 (1995-b).
 - Pettit G.; Toki B.; Herald D.; Boyd M.; Hamel E.; Pettit R. and Chapuis J.: Antineoplastic agents. 410. Asymmetric hydroxylation of trans-combretastatin A-4. *J. Med. Chem.* 42 (8): 1459-65 (1999).
 - Pettit G.; Grealish M.; Herald D.; Boyd M.; Hamel E. and Pettit R.: Antineoplastic agents. 443. Synthesis of the cancer cell growth inhibitor hidroxifenstatin and its sodium diphosphate prodrug. *J. Med. Chem.* 43 (14): 2731-37 (2000).
 - Tozer G.; Kanthou C.; Parkins C. and Hill S.: The biology of the combretastatins as tumour vascular targeting agents. *Int. J. Exp. Pathol.* 83 (1): 21-38 (2002).

CONDURANGO



NOMBRE CIENTÍFICO

Marsdenia reichenbachii Triana.

No se mencionan sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: condurango, cundurango, bejuco del cóndor, bejuco de sapo, vino del cóndor, cuncurango, mataperro.

Portugués: condurango, liana de condor.

Inglés: condurango, eagle vine, condor vine.

Otros: condurango (Francés), Condurango, Kondorliane (Alemán), condurango (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, especie de liana vellosa trepadora, perteneciente a la familia de las Asclepiadáceas, caracterizada por presentar una corteza con aroma a canela de consistencia elástica en estado fresco y quebradiza al estar seca; hojas opuestas de hasta 12 cm de longitud, cordiformes, verde oscuras y vellosas; flores pequeñas numerosas, axilares, con tonalidades que van desde el verde-amarillento hasta el café-oscuro; corola tubular con el ápex campanulado y fruto capsular marrón oscuro con numerosas semillas en su interior provistas de vilano.

HÁBITAT

El género *Marsdenia* comprende alrededor de 100 especies trepadoras leñosas y arbustos no resistentes que crecen en regiones tropicales y subtropicales de África, Eurasia y América. El condurango es originario de la cordillera andina de América del Sur, en especial de los territorios de Ecuador (zona de Loja) y Perú, creciendo en alturas comprendidas entre los 1.000 y 2.000 metros sobre el nivel del mar. En Argentina existen ejemplares silvestres preferentemente en las provincias de Salta y Jujuy.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza del tronco. Ocasionalmente se emplea la raíz. La droga presenta olor aromático particular, y sabor algo amargo y picante.

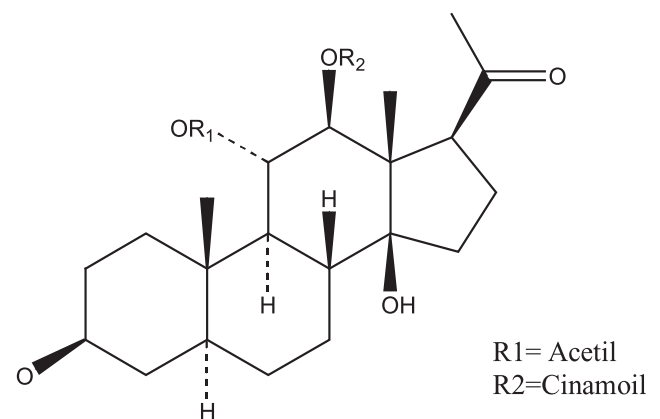
HISTORIA

Esta planta ha sido empleada por los aborígenes ecuatorianos, en especial los Shyris y Quillasingas, desde mucho tiempo antes de la conquista española. Por crecer en las altas cumbres dominadas por cóndores, se le asignó el nombre quechua de *condur-ango* (liana del cóndor). También fue empleada por nativos del Perú, Colombia y Chaco paraguayo (Maka). En el siglo XVIII se popularizó su uso en casos de cáncer, el cual esta planta se aseguraba que curaba. A mediados del siglo XIX el farmacéutico francés Tanret logró aislar la primer *condurangina*, la cual fue empleada en los tratamientos de cánceres gástricos. Desde entonces Ecuador logró exportar varias toneladas de su corteza, aunque su acción antitumoral nunca pudo ser demostrada fehacientemente.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos esteroídicos derivados del pregnano (1-3%): Conformados por una mezcla de condurango-glucósidos (condurangósidos) entre los que destacan las α y β -conduranginas, las cuales por hidrólisis liberan ácido cinámico, el cual le da el aroma similar al de la canela aunque menos intenso. La estructura química de las conduranginas es similar a la estricnina. Otros heterósidos hallados son las condurangaminas α y β (derivados pregnánicos hidroxilados, esterificados con ácido nicotínico). Según la Farmacopea Helvética (7ª Ed.) y el Formulario Federal Alemán (1986) se establece un mínimo del 1,8% de condurangósido, calculados como condurangina α .

Otros: calotropina, conduritol (ciclitol), vincetóxidos, vusetoxina, kendurina, condurangosterina, β -sitosterol, agua (5-10%), resina, taninos, heterósidos cumarínicos, aceite esencial (trazas), cinamato de β -amirina, sales minerales (10-12%), caucho (6% del látex), vanillina, ácido clorogénico y ácido cafeico.



condurangósido A

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad del condurango radica en su acción amargo-eupéptica facilitadora de los procesos digestivos. Su renombrada actividad antitumoral en cáncer de estómago aún no tiene una corroboración científica, a pesar de haberse hecho algunas experiencias auspiciosas en animales. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Oncología Experimental

Un grupo de investigadores japoneses han demostrado la actividad antitumoral de glucósidos puros del condurango en el carcinoma de Ehrlich y en el sarcoma 180 (Hayashi H. et al., 1981). A partir del extracto metanólico de la corteza de condurango se han aislado seis pregnano-glucósidos los cuales han presentado una acción diferenciadora en la línea celular M1 de la leucemia mieloide en ratones. Dichas células M1 a partir de la incorporación del extracto se convirtieron en células fagocíticas. En este sentido, los compuestos más activos demostraron ser las *conduranginas* que contienen un grupo cinamoil en sus agliconas (Umeshara K. et al., 1994).

Actividad Digestiva

Al contener el condurango principios amargos (*condurangina* principalmente), estimula la secreción de saliva y jugos gástricos, de manera similar al lúpulo y la genciana, indicándose para el tratamiento de diferentes tipos de anorexia (nerviosa, tuberculosa, etc) y también en atonía intestinal y disquinesias biliares. Esto último estaría sinergizado por los ácidos fenólicos. En pequeñas dosis el condurango posee efecto antiemético (Peris J. et al., 1995; Blumenthal M., 1998).

Otros

Las α y β -*conduranginas* han demostrado poseer actividad sedante sobre el S.N.C (Berger S. et al., 1988). En cuanto a actividad antiinflamatoria, el extracto etanólico de la corteza demostró poseer un espectro similar a la fenilbutazona en el test de edema plantar inducido por carragenina (Chiriboga X. et al., 1997). En Guatemala se han realizado algunos ensayos con la savia y la decocción de la fécula de la raíz de *Marsdenia amylacea* (una especie muy emparentada) en casos de Leishmaniasis, con resultados promisorios (Saravia A., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las α y β -*conduranginas* producen en altas dosis vértigo, trastornos visuales, ataxia, convulsiones y depresión severa del SNC, pudiendo llevar incluso a la muerte por parálisis flácida. Debe tenerse en cuenta que su estructura química se emparenta mucho con la estricnina (González P., 1984). Por lo general, los animales silvestres son los más sensibles, sufriendo graves intoxicaciones aún con pequeñas dosis o ingestas. La DL50 para las *conduranginas* en conejos fue establecida entre 20-45 mg/k (Arteche García A. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No administrar durante el embarazo (Arteche García A. et al., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las *conduranginas* pueden potenciar la actividad de heterósidos cardiotónicos (Arteche García A. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El condurango se encuentra registrado por las Farmacopeas Argentina (1ª Ed.), Suiza (7ª Ed.), Brasil (1ª Ed.) y Alemana. Enlistada dentro de las hierbas aprobadas para uso humano por el Ministerio de Sanidad de Bolivia (García González M., 2001) y por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, con indicación en casos de pérdida de apetito (Blumethal M., 1998).

ADULTERACIONES

Muy raras en la actualidad. Ocasionalmente se observan con corteza de *Asclepias umbellata* L. ó con corteza de *Elcomarrhiza amylacea* Barb. Rodr. (Cañiguera S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El empleo popular del decocto de condurango hace especial hincapié en el tratamiento de cánceres de diferente tipo (especialmente digestivos). Asimismo es recomendado para el abordaje de dispepsias, gastritis, úlceras sangrantes y anorexia. En menor medida como antihelmíntico, diurético, contra mordeduras de serpientes y abortivo. Los indígenas ecuatorianos lo empleaban como antisifilítico. Por vía externa para tratar dolores reumáticos, neuralgias y como cicatrizante de heridas. En Ecuador preparan una decocción con 10 g de corteza seca reducida a polvo en 1 litro de agua hirviendo. Tras un hervor de 3-5 minutos se da a tomar en cucharadas (3-4 al día).

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Se coloca en agua fría 1,5 g de la droga finamente triturada. Llevar brevemente a ebullición, dejar enfriar completamente y filtrar. La solubilidad en agua de las *conduranginas* disminuye en caliente, de ahí que la decocción se debe filtrar en frío. La Comisión «E» de Alemania recomienda para la decocción de la corteza 2-4 g/día..

Uso externo: Se emplea el látex de la planta fresca, el polvo de la corteza, la decocción o la tintura para facilitar la cicatrización de heridas y úlceras.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g = 45 gotas) se dosifica en base a 20-30 gotas (1,5 - 2 g diarios), 2-3 veces al día. La Comisión «E» de Alemania recomienda entre 2-4 g/día.

Polvo: Se emplea en forma de cápsulas de 300-500 mg cada una, para una administración de 2-3 cápsulas diarias, antes de las comidas principales.

Tintura: Relación 1:10, administrándose 50 gotas media hora antes de cada comida. Este empleo es muy común como amargo eupéptico. La Comisión «E» de Alemania recomienda 2-5 g/día.

Vino medicinal: Se obtiene por maceración de la droga en vino durante varios días, en base a 50 -100 g/litro. Se toma un vasito de este vino antes de las comidas.

USOS CULINARIOS

Los frutos tiernos, desprovistos de su epicarpio lechoso, son consumidos crudos o cocidos.

CURIOSIDADES

Los cóndores de las cumbres andinas, antes de atacar a alguna serpiente ingieren hojas de condurango para evitar las consecuencias de una eventual mordedura. Asimismo cuando estas aves se sienten enfermas también recurren a esta planta trepadora.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica de Plantas Medicinales con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Mayo (1980).
- Arenas P.: Medicine and magic among the Maka indians of the Paraguayan Chaco. *J.Ethnopharm.* 21: 279-95 (1987).
- Arteche García A.; Vanaclocha B.: *Fito-terapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
- Berger S.; Junior P. & Kopanski L.: Structural revision of pregnane ester glycosides from condurango cortex and new compounds. *Phytochemistry.* 27 (5): 1451-8 (1988).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council Ed. USA. (1998).
- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF S.R.L. España (1998).
- Chiriboga X.; Villar A.; Monge A.; Martín M.; Maldonado M. y Mino P.: Investigación Farmacológica de Plantas Ecuatorianas. WOCMAP II^o, Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.) CYTED.(2000).
- González P.: Utilización terapéutica de nuestras plantas medicinales: condurango. Public. Universidad de La Salle. Edic. 3er. Mundo. Bogotá, Colombia. Pp. 151-2 (1984).
- Hayashi K. et al.: *Chem Pharm. Bull.* 29: 2725 (1981).
- Kelner M.: *Plantas Mágicas en la Medicina*. Edit. Albatros (1979).
- Naranjo P.; Freiri Fierro A. et al.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed.) CYTED, Colombia. (1995).
- Palacios Vaccaro J.: Plantas Medicinales del Perú. CONCYTEC. Serie Ciencias. Lima, Perú. (1997).
- Pérez Arbelaz E.: *Plantas útiles de Colombia*. 4ª Edic. Lit. Arco, Santa Fé de Bogotá, Colombia. (1978).
- Pérez J.; Stübing G y Vanaclocha B.: *Fito-terapia Aplicada*. Edit. MICOFS. A. Col. Farmac. Valencia. (1995).
- Saravia A.: Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala. Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).
- Umera K.; Endoh M.; Miyase T. et al.: Studies on differentiation inducers. IV. Pregnancy derivatives from *M. condurango* cortex. *Chem. Pharmac. Bull. Tokyo.* 42 (3): 611-6 (1994).
- White A.: *Hierbas del Ecuador*. Plantas Medicinales. Imprenta Mariscal. Quito, Ecuador. (1976).

CONGOROSA



NOMBRE CIENTÍFICO

Maytenus ilicifolia (Schrad.) Planch.

NOMBRES POPULARES

Español: congorosa, cangorosa, capororoca, molle espinoso, cancerosa, sombra de toro, quebrachillo, pus pus.

Portugués: espinheira-santa, cancerosa, cancorosa, sombra-de-touro, erva-santa, salva-vidas, coromilho-do-campo.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto siempreverde de hasta 5 metros de altura perteneciente a la familia de las Celastráceas, caracterizado por presentar hojas coriáceas alternas, cortamente pecioladas, con márgenes dentados espinosos, base cuneada o redondeada, de 4-7 cm de largo. Las flores se presentan solitarias o en fascículos axilares amarillentos, haciendo su aparición en primavera. El fruto es una cápsula ovoide rojiza, bivalva, de 1 cm de largo, con 4 semillas rojizas en su interior.

HÁBITAT

La congorosa es oriunda del sur de Brasil (especialmente de los bosques del Mato Grosso do Sul, San Pablo y Rio Grande do Sul), Paraguay, Bolivia, Uruguay y Argentina (región chaqueña, mesopotámica, provincias de La Pampa, Córdoba y nordeste de Buenos Aires). Crece en clima subtropical templado, en suelos arcillosos y bien drenados, con alto contenido en materia orgánica (mayor de 2%), hasta los 1.200 metros s.n.m.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por las hojas y ramas. En menor

medida se emplean la corteza, raíz y tallo. La droga en polvo presenta color marrón y es inodora.

HISTORIA

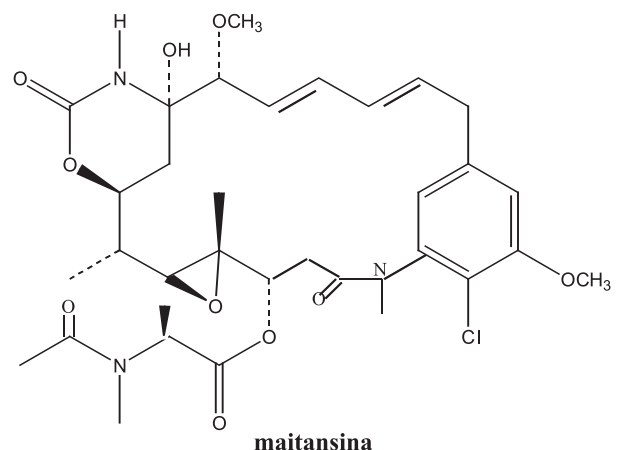
Planta muy empleada en medicina popular e indigenista como vulneraria, antiulcerosa gástrica, antitumoral y antiasmática. La etnia guaraní de Paraguay la empleaba como anticonceptiva. Fue en 1922 cuando cobró notoriedad a partir de las investigaciones del Prof. Aluizio Franca de la Facultad de Medicina de Paraná (Brasil), quien descubrió las propiedades antiulcerosas gástricas de esta especie en un grupo de pacientes. La denominación popular de «sombra de toro» se debe a la costumbre de este animal de buscar refugio bajo su follaje, en especial durante el invierno, cuando el resto de los arbustos se encuentra sin hojas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: maitansina, maitanprina, maitanbutina (todos en la planta entera) y cafeína (dudoso) en la semilla.

Terpenos: maitenina, tingenona e isotenginona III, congorosina A y B, 20- α -hidroximaitenina, 22- β -hidroximaitenina, celastrol, pristimerina, ácido maitenoico, ácido salasperónico, friedelina y friedelan-3-ol (triterpenos). El primero se localiza en la planta entera, el segundo lo hace en la corteza y los restantes en las hojas. También se encuentra el diterpeno maitenoquinona (planta entera), triterpenos (β y δ -amirina), fitoesteroles (campesterol, ergosterol, β -sitosterol).

Otros: pristimerina e isopristimerina III (macrólidos presentes en la raíz), flavonoides (derivados de la quercetina y kaempferol), leucoantocianidinas, poliésteres de sesquiterpeno oligonicotinado (cangorinas F, G, H, I, J), ilicifolinósidos A, B y C, ácido clorogénico, taninos hidrolizables (ácido tánico), trazas de minerales y oligoelementos (hierro, azufre, sodio y calcio) y aceite fijo (semillas).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Gran parte de los estudios realizados con *Maytenus ilicifolia* fueron realizados en Brasil. Se destaca de esta especie principalmente sus cualidades antiulcerogénicas ensayadas en animales y humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiulcerogénica

En la Escuela Paulista de Medicina (Brasil) se evaluó el efecto antiulcerogénico de las infusiones y extractos hexánicos de *M. ilicifolia* y *M. aquifolium*, administradas por vía oral e intraperitoneal, a ratas con úlceras gástricas inducidas por indometacina y situaciones de estrés físico, tomando como referencia las drogas convencionales ranitidina y cimetidina. El resultado arrojó un efecto antiulcerogénico muy importante en ambos casos, similar a cimetidina, acompañado de un incremento en el volumen y pH (menor acidez) del jugo gástrico (Carlini E., et al., 1988; Souza Formigoni M. et al., 1991; Faleiros I. et al., 1992; Carvalho E. et al., 1997). Estos resultados también fueron observados con extractos de *M. ilicifolia* administrados intraperitonealmente a ratas con úlceras gástricas inducidas por inmovilización en frío, con un significativo efecto reparador ($p < 0,05$) respecto al grupo control (Tabach R. & Carlini E., 2000).

Del estudio de las fracciones hexánicas de las hojas, se pudo determinar que los compuestos responsables del 50% de la actividad antiulcerogénica eran los triterpenos *friedelina* y *friedelan-3-ol* (Oliveira A. et al., 1992; Pereira Soares A. et al., 1992). El resto de la acción correspondería a los taninos condensados pertenecientes al grupo de las catequinas: 4-*O*-*metilepigalocatequina* y su epímero 4'-*O*-*metil-entgalocatequina* los cuales fueron aislados del extracto acuoso (Oliveira A. et al., 1992; Martins A. et al., 1997). Dentro del mecanismo de acción propuesto para la actividad antiulcerogénica, se ha señalado una actividad inhibitoria de la bomba de protones, etapa final común de las vías reguladoras de la secreción ácida gástrica (Bossolani M., 2000).

Recientemente se han aislado de las infusiones de congorosa flavonoides tetrasacáridos que también han demostrado en animales actividad antiulcerogénica (Leite J. et al., 2001). Sin embargo, la administración de un extracto con la mezcla de *friedelina* y *friedelan-3-ol* únicamente, no redujo en ratas las lesiones ulcerativas gástricas inducidas por indometacina, lo cual explica que quizás exista un efecto sinérgico entre todos los componentes señalados (Queiroga C. et al., 1998; Queiroga C. et al., 2000).

De acuerdo con estas experiencias se realizó a lo largo de 28 días, un ensayo clínico sobre 23 pacientes con diagnóstico de dispepsia alta no ulcerativa, en donde el cuadro de acidez y dolor gástrico eran los predominantes. 13 de los pacientes recibieron cápsulas de 200 mg de un extracto liofilizado de infusión de congorosa, a razón de una unidad diaria. Los diez pacientes restantes recibieron cápsulas con placebo. El grupo que recibió el preparado activo evidenció mejorías sustanciales respecto del grupo placebo, no informando sobre efectos adversos o colaterales (Geocze S. et al., 1988). Cuando este mismo esquema fue ensayado en 20 pacientes con diagnóstico firme de úlcera péptica, en una prueba a doble ciego, los resultados frente al grupo placebo no fueron considerados como significativos. Los investigadores sugieren ante cuadros ulcerogénicos ajustar la dosis, los días de ensayo y aumentar el número de pacientes a efectos de poder extraer resultados más concluyentes (Carlini E. et al., 1988).

Oncología Experimental

La *maitenina* ha presentado actividad inhibitoria en el sar-

coma experimental 180, del orden del 87,46% con dosis de 2,2 mg/k diarios. En cambio en el sarcoma de Yoshida a igual dosis la eficacia fue menor, del orden del 58,76%. También pudo constatar actividad citotóxica en células Leuk-P 388, CA-9KB y V79 (Hartwell J., 1968; Fox B., 1991). Cuando estas actividades fueron ensayadas en pacientes con distintos tipos de patología neoplásica avanzada resistentes a quimioterapia, se pudieron observar resultados positivos empleando dosis de 150 µg/k diarios en carcinomas epidermoides de pilares de amígdala y en los de base de lengua y laringe. En todos los casos la reducción de las lesiones fue entre un 40 y 60% durante los períodos de prueba (15 - 25 días), no observándose síntomas de toxicidad gastrointestinal ni alteraciones en los parámetros hematológicos (Ferreira de Santana et al., 1971).

Años más tarde se pudo constatar en animales la actividad antitumoral del alcaloide *maitansina*. Este compuesto está relacionado estructuralmente con las ansamicinas, siendo poco frecuente en las plantas como metabolito secundario, vinculándose principalmente con metabolitos de los hongos. La *maitansina* ejerce su acción a través de la interferencia del ensamblado de la tubulina, proteína que interviene en la creación de los elementos microtubulares necesarios para el correcto funcionamiento de las organelas de las celulares tumorales (Kupchan S., 1976). Si bien se observaron importantes regresiones con esta sustancia en estudios efectuados en Estados Unidos con pacientes afectados de cáncer de ovario y linfomas, los mismos no pudieron continuarse debido a la toxicidad de las dosis que debían emplearse. (Cabanillas F. et al., 1976; Chabner B. et al., 1978; O'Connell M. et al., 1978). En ese sentido la *maitenina* no resultó ser tan tóxica, siendo empleada con resultados satisfactorios en algunos tipos de cáncer de piel en animales (Hartwell J., 1968; Monache F., 1972).

Actividad Antimicrobiana

Varios estudios *in vitro* pudieron constatar que el triterpeno *maitenina* presenta actividad antibacteriana *in vitro* frente a gérmenes Gram (+) tales como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus sp.* (Gonçalves de Lima O., 1971; Simoes C. et al., 1986; Fernández J. et al., 1996; Foglio M. et al., 1999). En Argentina también se realizaron estudios *in vitro* con extractos alcohólicos y acuosos frente a microorganismos Gram (+) y Gram (-) dando resultados positivos de acuerdo con los halos de inhibición que mostraron las placas (Amani S. et al., 1997). Otro ensayo reveló el efecto parasiticida de la *pristimerina* (triterpeno-quinona aislada de la corteza de la raíz) frente a *Trypanozoma cruzi*. Esta sustancia en concentraciones de 25 µM. ha demostrado un porcentaje de inhibición superior al 50% (Morello A. et al., 1997).

Otros

El extracto acuoso proveniente de hojas y ramas secas de congorosa fue ensayado en ratas en pruebas de fertilidad, observándose que dosis de 100 mg/k i.p. provocaban la falta de implantación del huevo con la consiguiente inhibición de la fertilización (Ataide J. et al., 1984). Además, dicho extracto a iguales dosis presentó efecto abortivo en ratas gestantes a dosis de 100 mg/k sin efecto embriotóxico (Bringel A. et al., 1976). Al respecto, el extracto etanólico de las hojas de congorosa administrado intraperitonealmente a ratas macho en dosis de 200 mg/k/día durante 20 días o en dosis de 800 mg/k/día por 30 días, no demostró producir cambios o alteraciones en la espermatogénesis (Montanari T. et al., 1998).

Se ha reportado en ratas un efecto tranquilizante y potenciador de la actividad hipnótica de los barbitúricos, a partir del extracto acuoso de congorosa, en dosis de 170 mg/k

intraperitoneal (Moyne P. et al., 1996). El extracto acuoso por vía oral a ratas en dosis de 1000 mg/k demostró efecto analgésico (González F. et al., 2001). Finalmente, se ha señalado un efecto antioxidante de los extractos de congrosa a través de la observación del efecto protector que ejerce el mismo sobre el daño oxidativo provocado por cloruro de estaño en cultivos de *Escherichia coli* (Melo S. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En líneas generales la administración de congrosa a humanos en dosis usuales es muy bien tolerada (Geocze S. et al., 1988; Carlini E. et al., 1988). Se ha observado que la *maitenina* provoca algunos cuadros de dermatitis localizada cuando es administrada por vía intradérmica (Ferreira de Santana C., 1971). En un reciente estudio clínico con 24 voluntarios sanos, que recibieron hasta 2.000 mg de *Maytenus ilicifolia*, no se observaron señales de toxicidad (Tabach R. et al., 2001).

De acuerdo con las investigaciones llevadas a cabo en la Escuela Paulista de Medicina (Brasil), las distintas formas galénicas ensayadas de *M. ilicifolia* no registraron efectos tóxicos ni teratogénicos en animales de laboratorio tanto en administración aguda como en crónica (Carlini E. et al., 1988; Oliveira Souza M., 1991). Sólo en administración intraperitoneal, combinado en partes iguales con *Maytenus aquifolium*, se observaron algunos efectos sobre SNC, tales como narcolepsia y estado depresivo general (Oliveira Souza M., 1991). Estudios de actividad mutagénica a través del test de Ames resultaron negativos para la infusión de las hojas de congrosa (Vargas V. et al., 1991; Horn R. & Vargas V., 2003).

No pudo establecerse la DL50 ya que megadosis de 10.880 mg/k no provocaron efectos tóxicos de consideración en los animales testeados (Tabach R. & Carlini E., 2000). Un reciente estudio determinó que la administración a ratas preñadas de 1.000 mg/k/día de un extracto hidroalcohólico liofilizado de las hojas, no produjo efectos abortivos ni embriotóxicos. En tanto pudo observarse una actividad estrogénica al observarse efectos uterotróficos en los animales, lo cual sugiere una probable interferencia con receptores estrogénicos. Al respecto el extracto produjo pérdida del embrión en la etapa de preimplante (Montanari T. & Bevilacqua E., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Se ha mencionado que esta planta podría reducir la secreción láctea en mujeres que amamantan (Coimbra R. & Silva E., 1958). Ante la falta de estudios en humanos relacionados con la inocuidad de la congrosa durante el embarazo y lactancia, no se aconseja su empleo en dichas circunstancias. No obstante existe un estudio en ratas preñadas que evidenció la seguridad del extracto hidroalcohólico liofilizado elaborado a partir de las hojas (Montanari T. & Bevilacqua E., 2002).

STATUS LEGAL

Esta especie se encuentra incorporada en el fascículo n° 3 de la Farmacopea Brasileira (Henriques A., 2001). En 2004 fue incorporada en Atención Primaria de la Salud en la provincia de Misiones, dentro del marco del proyecto "Cultivando la Salud" firmado por las autoridades provinciales, la Asociación Argentina de Fitomedicina y el COE (Italia).

ADULTERANTES

La congrosa pertenece botánicamente a una familia y género muy próximos a la yerba mate, a la cual muchas veces adultera. Suele haber confusiones y adulteraciones con *Maytenus aquifolia*, *Maytenus robusta*, *Jodina rhombifolia*, *Sorocea bonplandii*, *Citronella gongonha* o *Zollernia ilicifolia* (Tabach R. et al., 2001);

Henriques A. et al., 2001). En el caso de *Maytenus robusta*, los estudios cromatográficos revelaron una concentración de *friedelina* 3 veces superior a la de *Maytenus ilicifolia* (Niero R. et al., 2001). En el caso de *Zollernia ilicifolia*, el análisis por HPLC de su infusión demostró una constitución fitoquímica muy similar. Dicha planta es empleada popularmente en Brasil como analgésica y antiulcerpéptica (Coelho R. et al., 2003).

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas y el tallo preparados en cocimiento y agregados al mate o cimarrón son empleados en Argentina en casos de úlceras sangrantes, hipertensión arterial, dolores articulares, como depurativo, para facilitar la salivación, contra el asma y también como antitumoral. Por su parte la raíz en cocimiento se recomienda como diurético. En Paraguay emplean las hojas y corteza en decocción como anticonceptivo y emenagogo. También se suele utilizar para idénticos fines las raíces, el tallo y las ramas. Como abortiva, recomiendan un puñado de corteza de congrosa y orégano a hacer hervir en medio litro de agua. Se toma durante tres o cuatro días seguidos. En cáncer emplean la decocción de la corteza de la raíz por vía oral.

En Brasil se emplea para combatir gastritis, dispepsias y úlceras gastroduodenales, como antiasmático, contraceptivo y como antitumoral. La infusión en uso externo como cicatrizante y antiséptico, en especial en casos de acné y eczemas. En uso interno también es recomendada en casos de alcoholismo, a razón de un litro diario durante un mes. En Uruguay se emplea la infusión o decocción de las hojas o partes aéreas como eupéptico, antiespasmódico, astringente, antiasmático, anticonceptivo y emenagogo. Por vía externa, como antiséptico y vulnerario.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 20-30 g/l. Tomar 3 tazas diarias.

Tintura: Relación 1:5, se administran 10-30 ml diarios.

Polvo desecado: 400-500 mg, 1-2 veces al día.

Uso externo: Se emplea la infusión en forma de compresas.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Maytenus boaria* Mol. (*M. chilensis* D.):** El *maitén*, nombre popular conferido en Chile, crece entre las provincias de Huasco (3ª Región) y de Chiloé (10ª Región), en ambas cordilleras y en el valle central. También se encuentran ejemplares en Argentina (conocido como *borco molle*), Perú y Brasil meridional. De las hojas y tallos se han aislado *daucosterina*, *dulcitol*, *lupenona*, β -*amirina*, *ácido oleánico*, β -*sitosterol*, *spinasterol*, *betriacontanol* y *n-nonacosano*. Otros componentes fueron identificados como *eumaitenina*, *eumaitenol*, *pristimerina*, *tingenona*, *flavonoides*, *resinas*, *gomas*, *taninos*, *azúcares* y *esteroides*. Entre los usos populares destacan sus propiedades febrífugas y catárticas (Melillo de Magalhaes P., 2000).

Se ha observado que la *maitenina* provoca algunos cuadros de dermatitis localizada cuando es administrada por vía intradérmica (Ferreira de Santana C., 1971). El β -*sitosterol* ha exhibido actividad citotóxica *in vitro* contra células epidermoides de nasofaringe humano mientras que el *dulcitol* ha evidenciado actividad inhibitoria *in vitro* sobre cultivos de leucemia linfocítica P-388 (Bhakuni D. et al., 1973).

En cuanto a los sesquiterpenos de las partes aéreas y la *pristimerina* obtenida de la corteza de la raíz de congrosa, se pudo observar que ambas presentan *in vitro*, un efecto inhibitorio del crecimiento de cultivos de *Tripanozoma cruzi* en más de un 95%. El mecanismo de acción está centrado en el bloqueo respiratorio del parásito, siendo señalado el compuesto S-5 (sesquiterpeno) como el más activo (Morello A. et al., 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yayos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Editorial Fin de Siglo. Montevideo, Uruguay. (1992).
- Amani S.; Isla M.; Vattuone M.; Poch M. y Sampietro A.: *Estudio de la actividad antimicrobiana de plantas medicinales argentinas*. WOCMAP II°. Abstract P-364. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Ataíde J.; Gómez A.; Lapa A. e Abreu L.: Atividade contraceptiva do extracto etanólico de *Maytenus rigida* Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. VIII° Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Manaus (1984).
- Bernal H. and Correa J.: Especies vegetales promisorias de los países latinoamericanos miembros del Convenio Andres Bello. Monografía de *Maytenus boaria*. Pp. 86-117. (1989).
- Bhakuni D.; Mayer M.; Poyser K.; Poyser J.; Sammes P. y Silva M.: Anticancer agents from Chilean plants: *Maytenus boaria*. *Rev. Latinoamericana de Química*. 4 (4): 166-170 (1973).
- Bossolani M.: Mecanismo molecular da ação anti-secretora ácida gástrica de extratos e frações isoladas de *Maytenus ilicifolia* Mart. e *Maytenus aquifolium* Mart. Tese de mestrado. Departamento de Farmacologia. UNIFESP. Pp. 108. (2000).
- Bringel A. et al.: Antifertility screening of selected plants in female rats. *Lloydia*. 39 (6): 475 (1976).
- Buffa Filho W.; Corsino J.; Bolzani da Silva V.; Furlan M.; Pereira A. and Franca S.: Quantitative determination for cytotoxic Friedo-nor-oleanane derivatives from five morphological types of *Maytenus ilicifolia* by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Phytochem. Anal.* 13 (2): 75-8 (2002).
- Cabanillas F. et al.: Phase I study of Maytansine using a 3-day schedule. *Cancer Treatments Report*. 60: 1127-39 (1976).
- Carlini E. et al.: Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* "espinaheira santa" e outras). Central de Medicamentos. AFIP, Brasil. (1988).
- Carvalho E.; Martins A.; Bassani V.; González Ortega G.; Guterres S. and Petrovick P.: Anti-ulcer activity of dried extracts from *Maytenus ilicifolia* in rats. WOCMAP II°. Abstract P-339. Mendoza, Argentina. Nov. (1997).
- Chabner B. et al.: Initial clinical trials of Maytansine, and antitumor plant alkaloid. *Cancer Treatment Reports*. 62: 429-33 (1978).
- Coelho R.; Di Stasi L. and Vilegas W.: Chemical constituents from the infusion of *Zollernia ilicifolia* Vog. and comparison with *Maytenus* species. *Z. Naturforsch.* 58 (1-2): 47-52 (2003).
- Coimbra R. y Silva E.: *Notas de Fitoterapia. Catálogo de dados principais sobre plantas utilizadas em medicina e farmacia*. 2ª Ed. Lab. Clínico Silva Araújo. Rio de Janeiro. (1958).
- Duke J.: *The Role of Medicinal Plants in Health Care in India*. In: Medicinal Resources of the Tropical Forest. USA. (1996).
- Faleiros I.; Santos D. et al.: Efeito antitumorogênico de frações hexâmicas das folhas de *Maytenus ilicifolia*. P-42. XII Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba, Paraná. (1992).
- Fernandez J.; Olano I.; Vásquez A.; Ferreira F.; Bassagoda M.; Vero S.; Soubes M. y Cerdeiras M.: *Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas III*. VIII° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Ferreira de Santana C. et al.: Primeiras observações sobre emprego da maitenina em pacientes cancerosos *Rev. do Instituto de Antibióticos*. 11 (2): 37-49 (1971).
- Foglio M.; Rehder V.; Duarte M.; Muller C. e Queiroga C.: Screening da atividade antimicrobiana de extratos e frações ensaios bioautográficos in vitro. 3º Congresso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. El Canelo de Nos. (1999).
- Fox B.: Medicinal Plants in Tropical Medicine: Natural Products in Cancer Treatment from Bench to Clinic. *Trans. Royal Society Trop. Medicine Hygiene*. 85: 22-25 (1991).
- Geoeze S.; Vilela M.; Chaves B. and Ferrari A.: Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera péptica com preparações de *Maytenus ilicifolia*. In: Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras. Central de medicamentos. CEME. Ministerio da Saúde. Pp. 75-87 (1988).
- Gonçalves de Lima O. et al.: Sustancias antimicrobianas de plantas superiores. *Revista do Instituto de Antibióticos*. 11 (1): 37-39 (1971).
- González A.; González C.; Ferro E.; Ravelo A. and Domínguez X.: *Triterpenes from Celastraceae*. *J. Ch. Res. (S)*: 20-21. (1988).
- González F.; Portela T.; Stipp E. and Di Stasi L.: Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. *J. Ethnopharmacol.* 77 (1): 41-7 (2001).
- González Torres D.: *Catálogo de Plantas Medicinales (alimenticias y útiles) utilizadas en Paraguay*. Asunción Rep. del Paraguay. (1986).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, Colombia. (1996).
- Hartwell J. et al.: Plants used against cancer. A survey. *Lloydia*. 31: 114 (1968).
- Henriques A.: Plantas Medicinais e a Farmacopéia Brasileira. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Chubut. 8-11 de abril. (2001).
- Henriques A.; Zuanazzi J.; Mentz L.; Vignoli da Silva M.; De Oliveira P.; Nunes E.; Simões Pires C.; Melillo de Magalhães P. y Sharapin N.: *Maytenus ilicifolia* (espinaheira santa). Monografía Riprofito-CYTED. Informe Personal. (2001).
- Horn R. and Vargas V.: Antimutagenic activity of extracts of natural substances in the Salmonella/microsome assay. *Mutagenesis*. 18 (2): 113-8 (2003).
- Itokawa H.; Shirota O.: Triterpenes from *Maytenus ilicifolia*. *Phytochem.* 30 (11): 3713-16 (1991).
- Kupchan S.: Novel plant derived tumor inhibitors and their mechanisms of actions. *Cancer Treatment Rep.* 60: 115-116 (1976).
- Leite J.; Rastrelli L.; Romussi G.; Oliveira A.; Vilegas J.; Vilegas W. and Piza C.: Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoid glycosides from Brazilian beverages (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium*). *J. Agric. Food Chem.* 49 (8): 3796-01 (2001).
- Martins A.; González Ortega G.; Bassani V. et al.: Validation of the spectrophotometric tannin quantitation method by co-precipitation with casein in *Maytenus ilicifolia* aqueous extract. WOCMAP II°. Abstract P- 449, Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Melillo de Magalhães P.: Agrotecnologia para el cultivo de espinaheira santa o sombra de toro. En: Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales de Iberoamérica. Martínez J.; Bernal H. y Cáceres A. (Ed). CYTED, Convenio Andrés Bello. (2000).
- Melo S.; Soares F.; Da Costa R.; Da Silva C. et al.: Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extracts against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 496 (1-2): 33-8 (2001).
- Mereles F. y Degen R.: Contribución al conocimiento de los árboles y arbustos indígenas utilizados como medicinales en el Chaco Boreal (Paraguay). *Parodiána*. 10 (1-2): 75-89 (1997).
- Monache F. et al.: Maitenin: a new antitumoral substance from *Maytenus* spp. *Gazzetta Chimica Italiana*. 102: 317-20 (1972).
- Montanari T.; De Carvalho J. and Dolder H.: Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss on spermatogenesis. *Contraception*. 57 (5): 146 (1998).
- Montanari T. and Bevilacqua E.: Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. *Contraception*. 65 (2): 171-5 (2002).
- Morello A.; Muñoz O.; Zelada U. y Repetto Y.: Enfermedad de Chagas: Actividad de sesquiterpenos aislados de maitenes chilenos. WOCMAP II°. Abstract P-291, Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Moujir L.; Gutiérrez Navarro A.; González A.; Ravelo A. and Luis J.: The relationship between structure and antimicrobial activity in quinones from the Celastraceae II. *Farmacol.* 43 (6): 501-506 (1988).
- Niero R.; Moser R.; Busato A.; Yunes R.; Reis A. and Filho V.: A comparative chemical study of *Maytenus ilicifolia* Mart. Reiss and *Maytenus robusta* Reiss. *Z. Naturforsch.* 56 (1-2): 158-61 (2001).
- O'Connell M. et al.: Phase II trial of Maytansine in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer Treatment Reports*. 62: 1237-8 (1978).
- Oliveira A.; Zaho Hua W.; Gontuo C.; Recio R.; Almeida V.; Ferreira P. and Vieira M.: *Efeito de sustancias isoladas do extracto aquoso das folhas de Maytenus ilicifolia sobre a secreção gástrica de ácido*. Abstract P-055. Anais XII° Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba, Paraná. (1992).
- Oliveira Souza M. et al.: Antiulcerogenic activities of two species of *Maytenus* in laboratory animals. *J. Ethnopharmacol.* 34 (1): 21-27 (1991).
- Oliveira Souza M.; Monteiro M.; Macaubas C.; Barbosa V. and Carlini E.: Pharmacological and toxicological effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *J. Ethnopharmacol.* 34 (1): 29-41 (1991).
- Pereira Soares A.; Rodriguez R.; Cerdeira R. and Franca S.: Isolamento de metabólitos de *Maytenus ilicifolia* associadas á ação antiúlcera gástrica. Anais XII° Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Curitiba. (1992).
- Pérez de Paz P.: *Manual de medicina popular Canaria*. Centro de la Cultura Popular Canaria, Lit. Romero S. A. Santa Cruz de Tenerife, pp. 32. (1990).
- Queiroga C.; Dias P. et al.: Avaliação da atividade antiulcerogênica de friedelina e friedelan-3-ol isolados das folhas de *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). XV Simposio de Plantas Medicinais do Brasil. Resumos 03.124 (1998).
- Queiroga C.; Silva G.; Dias P.; Possenti A. and De Carvalho J.: Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3-ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia*. *J. Ethnopharmacol.* 72 (3): 465-8 (2000).
- Radomski M.; Wisniewski and Santos C.: Tannin and total content of N, P, Mg, K, Fe, Mn, Cu, Zn, Al, B and Si, in *Maytenus ilicifolia* Mart. leaves. Abstract P-318. Wocmap II°. Mendoza, Argentina. Noviembre (1997).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
- Sauro M.: La Congorosa. *Rev. Plantas Medicinales para la Salud*. CETAAR. 8 (15): 19-22. (1997).
- Shirota O.; Morita H.; Takeya K. and Itokawa H.: Cytotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus chububusca*. *J. Nat. Prod.* 57 (12): 1675-81 (1994).
- Simoes C.; Auler Mentz L.; Schenkel E.; Irgang B. and Stehmann J.: *Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul*. Editora da Universidades. Univ. Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. (1986).
- Souza Formigoni M.; Oliveira M.; Monteiro M.; Da Silveira-Filho N.; Braz S. and Carlini E.: Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. *J. Ethnopharmacol.* 34 (1): 21-7 (1991).
- Tabach R.; Rodriguez E.; Moura Y. e Carlini E.: Espinaheira santa: Efeitos no pH, volume e índice de úlceras estomacais. Estudos experimentais e clínicos. *Rev. Racine*. 61: 44-48 (2001).
- Vargas V. et al.: Genotoxicity of plants extracts. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 86 (2): 67-70 (1991).

CONSUELDA



NOMBRE CIENTÍFICO

Symphytum officinale L.

NOMBRES POPULARES

Español: consuelda, consuelda mayor, sínfito, oreja de asno, suelda consuelda.

Portugués: confrei, consolda-maior, consólida, consolda.

Inglés: comfrey, black root, consoud, knitbone.

Otros: Beinwell, Wallwurz (Alemán), consoude (Francés), consolida, zinzinnici, simfito, erba conferma (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia de las Boragináceas, caracterizada por presentar una altura entre 30 y 120 cm; rizoma grueso y mucilaginoso de color marrón oscuro; tallo robusto, erecto y alado en el ápice; hojas inferiores, oval u oblongo-lanceoladas, verde-claras, con nervaduras prominentes, ásperas, de hasta 25 cm de largo y hojas superiores verde-oscuro más estrechas; flores púrpuras, rosadas o amarillentas, de aspecto tubular, agrupadas en cimas terminales densas que hacen su aparición principalmente durante el verano o al principio del otoño. El fruto es un tetraquenio de color negro brillante.

HÁBITAT

La consuelda es originaria de Euroasia septentrional, siendo naturalizada posteriormente en otras regiones. Crece silvestre en suelos húmedos, con nitritos, alledaños a ríos, arroyos y prados, distribuyéndose hasta altitudes cercanas a los 1.500 metros.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por el rizoma y raíces desecadas. En menor medida se emplean las hojas y sumidades. La raíz se recolecta cuando la planta está seca, en otoño o primavera, antes de que eche nuevos brotes, ya que es entonces cuando contiene la mayor cantidad de alantoína. La droga presenta sabor mucilaginoso, algo dulce y ligeramente astringente.

HISTORIA

La raíz de consuelda constituía en la antigüedad uno de los recursos más importantes para la consolidación de fracturas, de ahí que se la denominara durante mucho tiempo *Consolidae maioris*. Existen algunas dudas si el *symphiton* que mencionaba Dioscórides en su libro *Materia Médica* (200 d.C.) era en realidad esta planta o en cambio la *conferva*

romana. No obstante, de la palabra griega *Symphitum* (que significa “unir” o “hacer crecer”) deriva el actual nombre científico. La denominación alemana Beinwurz significa “raíz para las piernas”. Plinio el Viejo decía acerca de los atributos de esta especie: “... las raíces son tan aglutinadoras, que sueldan o pegan la carne que está cortada en trozos, convirtiéndola en una masa...”. La consuelda fue llevada desde Rusia a Inglaterra por el jardinero de la Zarina Catarina II. En 1668, los poderes curativos de estas raíces fueron mencionadas en el *Turner's Herbal, Pharmacopeia Londinensis Collegarum*, principal obra de referencia terapéutica de Inglaterra.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

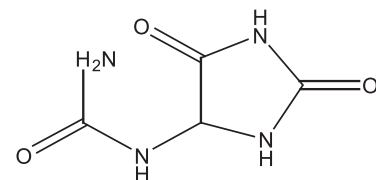
Alcaloides pirrolizidínicos (0,04-0,6%): sinfitina (64%), acetil-intermedina, acetil-licopsamina, consolidina, echiumina, echimidina, echinatina, heliosupina, intermedina, lasiocarpina, licopsamina, mioscorpina, sinfitina, sinlandina, sinfitocinoglosina y viridiflorina.

Trazas de alcaloides no pirrolizidínicos: sarracina y platifilina.

Mucílagos (29%): Constituidos por abundantes fructosanos.

Otros: alantoína (0,6-2,5%), asparagina (1-3%), taninos (4-7%), aceite esencial, resina, isobauerenol (triterpenoides), fitosteroles (β -sitosterol y estigmasterol), saponina (sinfritoxida-A), ácido litospérmico (dépsido derivado del ácido dehidrocafeico), ácido rosmarínico, ácido silícico, ácido cafeico, ácido γ -aminobutírico, vitaminas del complejo B y caroteno (0,63%).

En la hoja se han identificado taninos (2-4%), mucílagos, alantoína (en menor proporción que en la raíz), vitaminas A, B1, B2, B6, B9, B12, C, colina, minerales (Si, Ca, K, Fe, I) y los alcaloides pirrolizidínicos (0,012-0,16%) licopsamina, 7-acetil licopsamina, echinatina, echimidina, lasiocarpina, sinfitina, intermedina.



alantoína

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El empleo medicinal de la consuelda ha sido motivo de múltiples discusiones en el marco legal de cada país, debido a la presencia de alcaloides pirrolizidínicos. No obstante, existe un consenso mayoritario de su empleo únicamente por vía externa como antiinflamatorio y en la consolidación de fracturas óseas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo al área o actividad terapéutica propuesta.

Área Dermatológica - Cicatrizante

Los altos niveles de *alantoína* y mucílagos permiten un efecto beneficioso a nivel de piel y mucosas, ejerciendo una acción tampón neutralizante en procesos ulcerosos por estimulación fibroblástica, a la vez que brinda una acción hidratante, analgésica y reepitalizante. La droga vegetal ha sido empleada exitosamente en la proliferación celular de heridas de lenta cicatrización como ocurre en la osteomielitis (Salvia de Villota M., 1992). El mejor método para poder extraer la *alantoína* es por medio de maceración en agua fría (Popovici A. & Bojica L., 1986), siendo esta sustancia el producto final del metabolismo de las purinas. La *alantoína* está presente también en los animales y en muy escasa

proporción en el hombre, ya que éste carece de la enzima urato-oxidasa que transforma el ácido úrico en *alantoina* (Thorpe V. et al., 1975).

Otros

El *ácido litospérmico* es un dépsido proveniente del ácido dihidrocafeico, que ha demostrado una interesante acción antionadotropia, inhibiendo la secreción de las hormonas FSH y LH, lo cual podría resultar útil en casos de endometriosis y quistes foliculares de ovario (Wagner H. et al., 1970). El extracto etanólico de la raíz de consuelda, administrado a ratas anestesiadas por vía inyectable, ha demostrado provocar bradicardia y un efecto antihipertensivo, atribuyéndosele dicha actividad a una saponina conocida como *sinfitoxida-A*. El efecto es neutralizado por tratamiento previo con atropina. En atrio aislado de cobayos, la *sinfitoxida-A* presenta actividad de tipo colinérgica, generando acciones similares a la acetilcolina, principalmente disminución de la fuerza contráctil. En el músculo esquelético de ranas dicha saponina provoca contracciones, las cuales son bloqueadas por d-tubocurarina (Gilani A. et al., 1994).

Un preparado basado en un extracto acuoso de consuelda y tintura de propóleos, demostró poseer propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y cicatrizantes en casos de lesiones gingivoparodontales y como regenerador tisular en focos post-quirúrgicos estomatológicos. En ningún caso se comprobaron efectos adversos o colaterales (Gafar M. et al., 1989). Asimismo, extractos de consuelda libres de alcaloides también han demostrado poseer efectos antiinflamatorios (Andres R., 1990; Aftab K. et al., 1996). En ensayos *in vitro*, el *ácido rosmarínico* se ha mostrado como el principal compuesto antiinflamatorio (Gracza L. et al., 1985). Los diterpenos presentes en las raíces de las especies emparentadas *Symphitum aspera* y *S. caucasicum* demostraron una interesante actividad antiinflamatoria *in vitro* (Barthomeuf C. et al., 2002).

Desde el punto de vista nutricional ciertas variedades de consuelda contienen hasta un 33% de proteína total, casi tanto como la soja y un 10% más que el queso Cheddar. No obstante es dificultosa la extracción de la proteína de manera adecuada para el consumo humano, por lo que se prefiere como forraje para engorde de animales (Stuart M., 1981; Aldave A., 1988). A nivel digestivo, los alcaloides no pirrolizidínicos *sarracina* y *platifilina* han demostrado efectos benéficos en el tratamiento de cuadros de hipermotilidad gastrointestinal y úlcera péptica (Culvenor C., 1985). Finalmente, el extracto acuoso elaborado a partir de las hojas de consuelda demostró poseer efectos antifúngicos al inhibir la germinación del hongo fitopatógeno *Erysiphe graminis*. Dicha actividad estaría determinada por la presencia de compuestos fenólicos en dicho extracto acuoso (Karavaev V. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Relacionados fundamentalmente con los alcaloides pirrolizidínicos, los cuales pueden ocasionar, en tomas a largo plazo, enfermedad venooclusiva hepática e inducir degeneración del hepatocito (megalocitosis, inhibición de la mitosis) y cirrosis (Pedersen E., 1975; Smith L. & Cubenor C., 1981; Ridker P. et al., 1985; Weston C. et al., 1987). Los síntomas más importantes por intoxicación incluyen dolores abdominales, hepatomegalia, hipertensión portal, aumento en los niveles plasmáticos de transaminasas y ascitis (Yeong M. et al., 1991).

El mecanismo de acción de la intoxicación por estos alcaloides ha sido muy bien documentado en animales y se debería a la metabolización hepática de un núcleo pirrolizidínico insaturado el cual a través del sistema enzi-

mático microsomal, genera un metabolito pirrol-tóxico de comprobadas propiedades alquilantes. De esta manera se ha confirmado el efecto hepatotóxico y carcinogénico en ratas a partir de la administración prolongada de hojas y raíz de consuelda (Mc Lean E., 1970; Hirono I. et al., 1978; Stichel F. & Seitz H., 2000).

El contenido de *echimidina*, uno de los alcaloides pirrolizidínicos más tóxicos de la consuelda, se encuentra únicamente en cantidades importantes en las especies *Symphytum asperum* (*consuelda espinosa*) y *Symphytum x uplandicum* (*consuelda rusa*). Estudios por cromatografía gaseosa indican que sólo en 1/4 parte de los ejemplares estudiados de *Symphytum officinale* contienen dicho alcaloide en muy pequeñas cantidades (Awang D., 1991). Luego de una aplicación cutánea a ratas de un extracto alcohólico de consuelda (194 mg de alcaloides pirrolizidínicos por kg de peso) se pudo observar en la excreción urinaria un 0,1-0,4% de alcaloides. En cambio, cuando la administración es oral, la excreción urinaria de alcaloides es 20-50 veces mayor (Brauchli J. et al., 1982).

En estudios de mutagenicidad efectuados sobre células somáticas de *Drosophila*, tanto la *acetil-licopsamina* como la *acetil-intermedina* resultaron ser mutagénicas a una concentración de 5×10^{-3} M (Graf U. et al., 1983). En tanto el extracto acuoso de tres fracciones alcaloideas como el extracto acetónico obtenidos de la raíz de consuelda han demostrado efectos mutagénicos en el test de Ames (Furmanowa M. et al., 1983; White R. et al., 1983). La fracción alcaloidea de un extracto de consuelda en concentración de 140 µg/ml ha demostrado *in vitro* cambios en cromátidas hermanas y aberraciones cromosómicas sobre linfocitos humanos (Behninger C. et al., 1989).

Una infusión común de consuelda puede contener hasta 8,5 mg de alcaloides, lo cual resulta una dosis tóxica en especial a largo plazo. La dosis recomendada no debe exceder de 1 mg de alcaloides pirrolizidínicos con estructura 1,2 necina insaturada, sin sobrepasar las 3-4 semanas de empleo (Gruenwald J., 1998). Paradójicamente, un estudio efectuado a 29 consumidores habituales de consuelda no arrojó ningún tipo de anomalía en los hepatogramas efectuados (Anderson P. & Mc Lean A., 1989).

Existe una alta variabilidad de alcaloides en las raíces que se expenden en los comercios, mientras que las hojas, si bien los contienen en menor medida, también pueden resultar tóxicas (Betz J. et al., 1994; Couet C. et al., 1996). Por tal motivo se recomienda su uso tópico únicamente (el producto en cuestión debe tener una etiqueta visible que así lo indique), salvo indicación facultativa de un médico especializado, en cuyo caso se prescribirá durante muy contados días (Mc Caleb R., 1993). La Comisión "E" de Monografías de Alemania no recomienda la aplicación tópica de consuelda más allá de 4-6 semanas al año (Blumenthal M., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Insuficiencia hepática, insuficiencia renal, lactancia y embarazo. En este último caso debido a acción uterotónica observada en algunos animales (Shipochliev T., 1981). Tampoco se recomienda su suministro en presencia de enfermedades tumorales debido al efecto mutagénico que tienen algunos de sus alcaloides (Furmanowa M. et al., 1983). No debe aplicarse externamente sobre heridas abiertas por peligro de absorción percutánea de los alcaloides pirrolizidínicos (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

Esta planta se encuentra registrada por el Council of Europe como recurso alimenticio o saborizante, enlistado en Categoría 4 (Newall C. et al., 1996). Su uso terapéutico por

vía interna no ha sido recomendado por las autoridades europeas y norteamericanas. En Canadá, Argentina, México y Australia no se autoriza su registro como alimento (McGuffin M. et al., 1997; ANMAT 2001). La Comisión "E" de Alemania autoriza el empleo del rizoma y partes aéreas de consuelda únicamente en uso externo (dosis media no superior a 100 µg de alcaloides pirrolizidínicos), indicándola en casos de contusiones, distensiones musculares y dislocaciones (Blumenthal M., 1998; Robbers J. & Tyler V., 2000). La consuelda figura en la Farmacopea Británica (BHP, 1983-1990) y Brasileña, aunque en esta última está prohibido su uso interno por la Portaria n° 344 del 12 de mayo de 1998. En Bolivia, Brasil y España está admitido su empleo tópico (García González M., 2000). El 6 de julio de 2001 la FDA de Norteamérica exigió a todos los comercios retirar de la venta productos que contengan consuelda debido al comprobado peligro de carcinogenicidad (Reuters Health, 2001).

ADULTERANTES

Se han observado adulteraciones o confusiones con otras especies de *Symphytum* (McGuffin M. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Los usos populares de la consuelda hacen mención fundamentalmente a sus propiedades demulcentes, antiulcerosas gástricas, mucilaginosas, nutritivas, antibronquíticas, sedantes débiles y antidiarreicas. También se mencionan otros empleos en casos de tromboflebitis, hemorroides, tuberculosis, asma, nódulos gotosos, fracturas de huesos, artritis, cáncer, anemia, psoriasis y hematomas. Con la decocción se preparan gargarismos útiles en casos de faringitis, periodontitis, anginas y también como enjuague bucal.

En Dominica, Guadalupe y Martinica emplean las hojas en decocción como emenagogo. Por vía externa, se emplea como cicatrizante, antiséptico, antipruriginoso, epitelizante en grietas de pezón y quemaduras. También la raíz fresca rallada, aplicada en forma de cataplasma sobre la zona lesionada.

FORMAS GALÉNICAS

Se reitera que todo empleo interno de la consuelda queda restringido únicamente al sector médico-farmacéutico, dada la potencial toxicidad de esta especie.

Decocción: Al 5%, hirviendo 5 minutos y luego infundiendo 15-60 minutos, a razón de 2-3 tazas al día.

Polvo: 400 mg por cápsula. Administrar 2-3 cápsulas diarias.

Extracto seco: Relación (5:1), en base a 200 mg por cápsula. Tomar 2-3 cápsulas diarias.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g=40 gotas). Se prescribe a razón de 20-30 gotas, 2-3 veces al día.

Uso Externo: La pomada se prepara con 20 g de extracto fluido de consuelda en 80 g de lanolina, a ser aplicada 2-3 veces al día. Para gargarismos puede emplearse la infusión al 5%. Para aplicación local puede emplearse una decocción al 10%.

Otros Usos: Las hojas frescas se emplean como verdura, como engorde de animales, en la preparación de compost y de abonos. En cambio, las hojas secas en ocasiones se emplean para reemplazar a las del té.

CURIOSIDADES

En 1870 funcionaba en Inglaterra una fábrica productora de goma para sellos, que obtenía la *goma arábica* procedente de embarques desde Egipto. En un determinado momento se obstaculizó la entrega de dicha materia prima, por lo que su dueño, Henry Doubleday, comenzó la búsqueda de otra fuente alternativa. Fue así que encontró en un artículo del Journal of the Royal Agricultural Society of England, que una planta denominada consuelda contenía una importante cantidad de mucílago, que él consideró que podía ser apto para emplearla como goma para sellos. A tal fin importó de Rusia gran cantidad de esta planta, llevándose la sorpresa que el mucílago que contenían era escaso para las necesidades de reemplazo de la goma arábica. No obstante, le llamó la atención la gran cantidad de proteínas que contenía, importante desde el punto de vista nutricional en una época en donde el hambre por esas latitudes era moneda corriente. Fue así que creó la "Henry Doubleday Research Association", una entidad con que se encargó de investigar y cultivar la consuelda con fines agrícolas y medicinales, y que perdura hasta el presente.

A partir de un artículo publicado en el periódico japonés Yomiuri acerca de las bondades medicinales y forrajeras de la consuelda, aconteció que en 1966 cerca de 10 mil granjeros nipones comenzaron a cultivarla, constituyendo la "Asociación de Cultivadores de Consuelda". Fue tal el éxito que los dueños del propio diario compraron también varios cientos de hectáreas para no quedar rezagados. La consuelda japonesa se utiliza principalmente como provisión de verdura, como forraje de cultivo rápido para animales y como planta para el compost. Las pruebas realizadas en la Universidad Agrícola de Nihon, demostraron que los cerdos alimentados con hojas de consuelda presentaban un engorde más rápido y menor porcentaje de enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- Aftab K.; Shaheen F.; Mohammad F.; Noorwala M. and Ahmad V.: Phytopharmacology of saponins from *Symphytum officinale* L. *Adv. Exp. Med. Biol.* 404: 429-42 (1996).
- Aldave A.: *Botánica Farmacéutica*. 1ª Edic. Edit. Libertad. Lima, Perú. (1988).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Anderson P. and Mc Lean A.: Comfrey and liver damage. *Human Toxicol.* 8: 55-74 (1989).
- Andres R.; Bourquin D.; Brenneisen R. and Clerc J.: The antiphlogistic efficacy of dermatics containing (PA) pyrrolizidine alkaloid-free extracts of *Symphytum officinale*. *Planta Med.* 56: 64 (1990).
- ANMAT: Disposición n° 1637/2001. Anexo II. Suplementos Dietarios. Abril 3. (2001).
- Arteché García A.; Vanaclócha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Ed. (1998).
- Awang D.: *HerbalGram*. 25: 20-23 (1991).
- Barthomeuf C.; Barbakadze V. and Kermetlidze E.: The different anti-inflammatory activities of polymeric sub-fractions from *Symphytum asperum* and *S. caucasicum* might be related to differences in diferulate composition. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-018. Barcelona- Sept. 8-12 (2002).
- Behninger C.; Abel G.; Roder E.; Neuberger V. and Goggelmann W.: Studies on the effect of an alkaloid extract of *Symphytum officinale* on human lymphocyte cultures. *Planta Med.* 55 (6):518-22 (1989).
- Betz J.; Eppley R.; Taylor W. and Andrzejewski D.: Determination of pyrrolizidine alkaloids in commercial comfrey products. *J. Pharm. Sci.* 83 (5): 649-653 (1994).
- Binding G.: *La consuelda y la borraja*. Thorsons Publishers Ltd. Inglaterra. (1982).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Ed. USA. (1998).
- Brauchli J.; Luethy J.; Zweifel U. and Schlatter C.: Pyrrolizidine alkaloids from *Symphytum officinale* L. and their percutaneous absorption in rats. *Experientia*. 38: 1085-7 (1982).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Oregón. USA. (1998).
- Couet C.; Crews C. and Hanley A.: Analysis, separation, and bioassay of pyrrolizidine alkaloids from comfrey. *Nat. Toxins*. 4 (4): 163-7 (1996).
- Culvenor C.: Pyrrolizidine alkaloids: some aspects of the Australian involucent. *Trends Pharmacol. Sci.* 6: 18-22 (1985).
- Furmanowa M.; Guzewska J. and Beldowska B.: Mutagenic effects of aqueous extracts of *Symphytum officinale* L. and of its alkaloidal fractions. *J. Appl. Toxicol.* 3 (3): 127-30 (1983).
- Gafar M. et al.: Apiphytotherapeutic original preparations in the treatment of chronic marginal paradontopathies. A clinical and microbiological study. *Rev. Chir. Stomatol.* 36 (2): 91-8 (1981).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Garrett B.; Cheeke P.; Miranda C.; Goege D. and Buhler D.: Consumption of poisonous plants by rats: chronic toxicity, mineral metabolism and hepatic drug-metabolizing enzymes. *Toxicol. Lett.* 10 (2-3): 183-8 (1982).
- Gerמושén Robineau L.: *Farmacopea Ca-*

ribeña. Ed. TRAMIL. Enda-Santo Domingo. (1996).
 - Gilani A.; Aftab K.; Saeed S.; Ahmad V. et al.: Pharmacological characterization of symphytoxide - A, a saponin from *Symphytum officinale*. *Fitoterapia*. 65 (4): 333-9 (1994).
 - Gracza L.; Koch H. and Löffler E.: Biochemical-pharmacological investigations of medicinal agents of plant origin. *Arch. Phar.* 318: 1090-5 (1985).
 - Graf U. et al.: *Mutation Res.* 120: 233 (1983).
 - Gruenwald J. (Ed.): PDR for Herbal Medicines. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. (1998).
 - Hirono I.; Mori H. and Haga M.: Carcinogenic activity of *Symphytum officinale*. *J. Natl. Cancer Inst.* 61 (3): 865 (1978).
 - Karvaev V.; Solntsev M.; Iurina T.; Iurina E.; Poliakova I. and Kusnetsov A.: Antifungal activity of aqueous extracts from the leaf of cowparsnip and comfrey. *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* 4: 435-41 (2001).

- Kim N.; Oberlies N.; Brine D.; Handy R.; Wani M. and Wall M.: Isolation of symplandine from the roots of common comfrey (*Symphytum officinale*) using counter-current chromatography. *J. Nat. Prod.* 64 (2): 251-3 (2001).
 - McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
 - McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. AHPA, USA. (1997).
 - McLean E.: The toxic actions of pyrrolizidine alkaloids. *Pharmacol. Review.* 22: 429-83 (1970).
 - Michler B. and Arnold C.: Pyrrolizidinalkaloide in Beinwellwurzeln. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 136: 2447-52 (1996).
 - Mohammad F.; Noorwala M.; Ahmad V. and Sener B.: A bidesmosidic hederagenin hexasaccharide from the roots of *Symphytum officinale*. *Phytochemistry*. 40 (1): 213-8 (1995).
 - Pedersen E.: Pyrrolizidine alkaloids in danish species of the family Boraginaceae. *Arch. Pharm. Chem. Scie.* 3: 55-64

(1975).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1ª Ed. Col. Farmac. Valencia. Ed. MICOE (1995).
 - Popovici A. and Bojica L.: Use of roots of *Symphytum officinale* in cosmetic and pharmaceutical preparations for external use. *Rev. Medicala (Tirgu-Mures, Romania)*. 32: 183-6 (1986).
 - Reuters Health: *FDA Seeks Withdrawal of Comfrey Dietary Supplements*. Pharmacotherapy. Medscape. July, 06. (2001).
 - Ridker P. et al.: Hepatic venoocclusive disease associated with the consumption of pyrrolizidine - containing dietary supplements. *Gastroenterology*. 88: 1050-4 (1985).
 - Robbers J. and Tyler V.: *Tyler's Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals*. The Haworth Herbal Press. (2000).
 - Salvia de Villota M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Consuelda*. Farmac. Profesion. Octubre (1992).
 - Shipochliev T.: Uterotonic action of

extracts from a group of medicinal plants. *Veterinary Medicine. Nauki*. 18 (4): 94-8 (1981).
 - Smith L. and Cubenor C.: Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. *J. Natural Prod.* 44: 129-152 (1981).
 - Stickel F. and Seitz H.: The efficacy and safety of comfrey. *Public Health Nutr.* 3 (4^o): 501-8 (2000).
 - Wagner H.; Horhammer L. and Frank U.: Lithospermic acid, the antihormonally active principle of *Lycopus europaeus* L. and *Symphytum officinale*. III. *Arzneimittelforschung*. 20 (5): 705-13 (1970).
 - Weston C. et al.: Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. *British Med. J.* 295:183 (1987).
 - Winship K.: Toxicity of comfrey. *Adverse Drug React. Toxicol. Ter.* 10: 47-59 (1991).
 - Yeong M.; Clark S.; Waring J. et al.: The effects of comfrey derived pyrrolizidine alkaloids on rat liver. *Pathol.* 23 (1): 35-38 (1991).

CONTRAYERBA



NOMBRE CIENTÍFICO

Dorstenia brasiliensis Lam. Se citan 27 sinonimias.

NOMBRES POPULARES

Español: contrayerba, higuerrilla.

Portugués: carapiá, carapá, cayapiá, contra-erva, conta de serpente, eiga-eiga, figueirilha.

Inglés: bezoard.

Otros: caapiá-assu (Guaraní).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba perenne, perteneciente a la familia de las Moráceas, caracterizada por presentar una altura de 60-70 cm; tallo pequeño, raíz tuberosa simple o ramificada, nudosa, de hasta 10 cm de extensión; hojas ovado-cordadas con borde entero y crenado, de 8 cm de largo por 6 cm de ancho, con la cara superior áspera y la inferior pilosa, dispuestas en espiral, conformando una roseta basal; flores monoicas, diminutas, agrupadas sobre un receptáculo común pedunculado plano, carnoso, que puede alcanzar más de 2 cm de espesor, comúnmente orbicular o elíptico. La parte superior del receptáculo común lleva muchas flores masculinas, entre las cuales se distinguen los frutos nacientes que indican la mezcla con flores femeninas.

HÁBITAT

Planta que se extiende desde México hasta Argentina. Es bastante común en Montevideo (Uruguay), sur de Brasil, Paraguay, noroeste y nordeste de Argentina.

PARTE UTILIZADA

Rizoma. Es suavemente aromática y de sabor picante.

HISTORIA

No existen demasiadas referencias históricas respecto del empleo de la contrayerba en Sudamérica. En el noroeste argentino fue intensamente buscada por los españoles comandados por Diego de Rojas en épocas de la colonización. Durante las reyertas con los indígenas de la zona de Tafi del Valle, muchos españoles sucumbían por las flechas envenenadas, incluyendo entre ellos al propio Diego de Rojas. En ocasión de tener prisionero a un indígena, los españoles le clavan una flecha (no envenenada) y lo dejan escapar. Al seguirlo, encuentran que el indígena arrancaba la planta de la contrayerba para contrarrestar el supuesto veneno que tenía la flecha que le habían clavado. Ya con este dato, los españoles habían encontrado el famoso antídoto que les permitió terminar triunfantes la conquista.

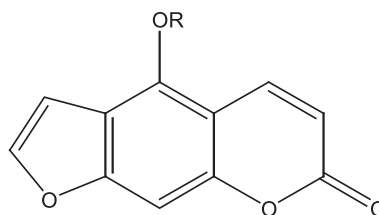
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Compuestos ácidos: ácido benzoico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico.

Otros: sinogenina (cardenólido esterooidal), catequina, epicatequina, triterpenoides (ácidos dorsténicos A y B) y furanocumarinas (bergapteno, bergaptol, etc). No fueron aislados alcaloides por el momento.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento se han realizado muy pocos trabajos con esta hierba tanto en animales como *in vitro*. No existen ensayos en humanos hasta la fecha. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.



R = H (**bergaptol**)

R = CH₃ (**bergapteno**)

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

Se ha observado que muchas plantas reputadas como alexifármacos (contravenenos de serpientes) presentan actividad analgésica y antiinflamatoria. En el caso de *Dorstenia brasiliensis* el ensayo realizado tras la administración de la infusión de la planta seca al 10% y de la planta fresca al 20% en ratas posteriormente tratadas con ácido acético en forma intraperitoneal, demostró disminuir el número de contorsiones (actividad analgésica) y el pasaje de la tintura azul de Evans (actividad antiinflamatoria). (Ruppelt B. et al., 1991).

Otras

El extracto acuoso de las raíces administrado a ratones por vía intraperitoneal en dosis de 1 g/k no arrojó actividad antimalárica contra *Plasmodium berghei* (Carvalho L. et al., 1991). La especie emparentada *Dorstenia multiradiata* (africana) demostró actividad antileishmaniásica *in vitro* en concentraciones de 50 µg/ml (Iwu M. et al., 1992; De Carvalho P. et al., 2001). A su vez, se ha documentado una suave actividad larvicida y antimicrobiana a partir del extracto diclorometánico de la planta entera (Terreaux C. et al., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La planta puede acarrear fototoxicidad (furanocumarinas) a través del contacto con la piel (Gruenwald J., 1998).

CONTRAINDICACIONES

En vista de su empleo como abortivo en medicina popular

no se recomienda el empleo de *Dorstenia brasiliensis* durante el embarazo, hasta tanto se realicen los ensayos correspondientes.

ADULTERACIONES

Se puede falsificar con otras plantas del género *Dorstenia* y con algunas raíces de especies del género *Ficus*.

USOS ETNOMEDICINALES

En Brasil es empleada para tratamiento de fiebres intermitentes, dismenorreas, atonía del aparato digestivo, gastritis, disentería, orquitis, reumatismo, dermatitis, como expectorante, tónico-estimulante, alexifármaco (contra picaduras de serpientes) y en diarreas crónicas. En el caso de mordeduras de serpiente se hacen emplastos locales directamente con la raíz fresca. En Argentina emplean las hojas como febrífugo, diurético, emenagogo y abortivo. En el noroeste de Argentina lo emplean también como sahumero contra el «mal aire» y el dolor de oídos. En Paraguay la emplean para control de fertilidad. En Guatemala como tónico-estimulante, febrífugo, emenagogo, antigripal y antidiarreico. En México contra sarampión, viruela, fiebre y tétanos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Del rizoma al 2-5%. Se toman 2-3 tazas al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noroeste Mexicano*. Ediciones Castillo. 1ª. Ed. México. (2000).
- Bandoni A.; Mendiondo M.; Rondina R. and Coussio J.: Survey of Argentine medicinal plants, folklore and phytochemical screening. *Econ. Bot.* 30: 161-85 (1976).
- Cabrera A.: *Flora de la Provincia de Buenos Aires*. INTA. Tomo IV, parte 3ª. (1967).
- Cáceres A.; Rastrelli L.; De Simone E.; De Martino G.; Saturnino C.; Saturnino P. and Aquino R.: Furanocoumarins from the aerial parts of *Dorstenia contrajerva*. *Fitoterapia*. 72 (4): 376-81 (2001).
- Carvalho L.; Brandao M.; Santo Filho D.; Lopez J. and Kretell A.: Berghei-infected mice and *in vitro* against *Plasmodium falciparum* in culture. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 24 (11): 1113-23 (1991).
- De Carvalho P.; Ferreira E.: Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. *Fitoterapia*. 72 (6): 599-618 (2001).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).
- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1995).
- Iwu M.; Jackson J.; Tally J. and Klayman D.: Evaluation of plant extracts for antileishmanial activity using a mechanism-based radiorespirometric microtechnique. *Planta Med.* 58 (5): 436-41 (1992).
- Pérez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino*. Edic. del Sol. Buenos Aires, Argentina. (1988).
- Ruppelt B.; Pereira E.; Gonçalves L. and Pereira N.: Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as anti-snake venom. I. Analgesic and anti-inflammatory activities. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*; 86 (Suppl 2): 203-205 (1991).
- Simoes C.; Mentz L.; Schenkel E.; Irigang B. and Stelmann J.: *Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul*. Porto Alegre. EDUNISUL. (1986).
- Terreaux C.; Maillard M.; Stoeckli Evans H.; Gupta M.; Downum K.; Quirke J. and Hostettmann K. *Phytochemistry*. 39: 645 (1995).
- Uchiyama T.; Hara S.; Makino M.; Fujimoto Y.: Seco-adianane-type triterpenoids from *Dorstenia brasiliensis* (Moraceae). *Phytochemistry*. 60 (8): 761-4 (2002).

CONVALARIA**NOMBRE CIENTÍFICO**

Convallaria majalis L. Sinonimias: *C. keiskei* Miq.; *C. keiskei* var. *trifolia* Y.C. Chu & et al.; *C. majalis* var. *mashureca* Kom.

NOMBRES POPULARES

Español: convalaria, lirio de los valles, muguete, azucena, lágrimas de Salomón

Portugués: lírio-dos-vales, convalária, lírio-de-maio.

Inglés: mayflower, lily of the valley

Otros: mughetto, convallaria (Italiano), muguet, muguet de mai (Francés), Maiglöckchen (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una pequeña planta herbácea, perteneciente a la familia de las Liliáceas, con una altura de 10-30 cm; rizoma reptante; dos hojas basales lanceoladas y agudas en su ápice, de 10-20 cm de largo, profundamente surcadas en sentido longitudinal; flores en número de 5 a 10, de color blanco, olorosas y dispuestas en forma de racimos colgantes, que se abren de par en par al sol y que hacen su aparición a principios del verano. El fruto es una baya redonda, de color rojo, con 2-6 semillas en su interior.

HÁBITAT

La convalaria es originaria de las zonas boscosas o alpinas de Europa (espontánea en Inglaterra), Asia oriental (Siberia) y Norteamérica. Crece silvestre en terrenos rocosos,

húmedos y calcáreos. Debido a la belleza de sus flores se cultiva en la actualidad como ornamental.

PARTE UTILIZADA

Partes aéreas en flor, a ser recogidas en primavera. Para la obtención de aceite esencial las flores también deben ser recolectadas en primavera. Las hojas secas pierden gran porcentaje de los glucósidos. Las partes recolectadas de la planta suelen ser secadas rápidamente a una temperatura máxima de 60°C.

HISTORIA

La convalaria ya era empleada medicinalmente desde la época de Hipócrates, aunque su uso se popularizó recién a partir del siglo XVI, donde se la conoció con el nombre de *Lilium convallium*. También se menciona en el herbario medicinal de Apuleyo correspondiente al siglo II d.C. Otra mención aparece en la Biblia, en el Cantar de los Cantares 2:1, aunque es poco probable que se refiera a esta especie ya que no crecía en Palestina. El nombre *convalaria*, proviene del latín *convallis*, que significa «valle» en alusión al hábitat en donde prefiere crecer esta especie. En tanto *majalis* se refiere a la estación de floración de la planta que ocurre en el mes de mayo.

Según una leyenda alemana, la convalaria creció de las lágrimas de la Virgen María, al pie de la Cruz. En la Edad Media los apotecarios reconocían en ella sus virtudes contra las dolencias cardíacas. Sus flores se emplearon como ornamentales en la temporada invernal durante la época victoriana. Mathiole ya la recomendaba como tónico cardíaco en 1580. Ha sido largamente empleada por los antiguos campesinos rusos en casos de hidropesía. A raíz de las investigaciones efectuadas por Botkine y sus discípulos de San Petesburgo (1880) cobró gran importancia su uso en cardiología. Debido a la composición química rica en heterósidos cardiotónicos fue registrada en numerosas farmacopeas, aunque hoy no se emplee demasiado.

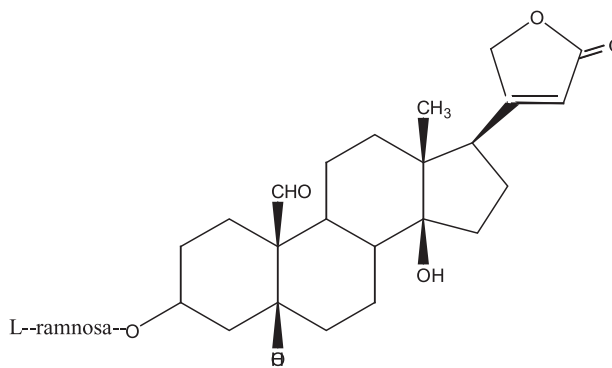
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos cardiotónicos de tipo cardenólido (0,2-0,3%): presentes en casi toda la planta pero más abundantes en las partes aéreas. Se han aislado alrededor de 40 (llamados comúnmente cardenólidos) destacando entre ellos la convalatoxina (3-O-ramnosil-estروفantidina), la cual se desdobla en ramnosa y estروفantidina. En menor cuantía: convalósido (3-ramnósido de estروفantina), convalatoxol, desglucoqueirotoxina, locunjósido, canvalamarósido, cannogenol-3-O-alfa-L-ramnósido y cannogenol-3-O-beta-D-allometilósido. La concentración de los mismos varía dependiendo de la región geográfica. Por ejemplo la convalatoxina predomina en ejemplares del oeste y noroeste de Europa, el convalósido en el este y noreste de Europa, y la convalatoxina y el convalatoxol en Europa Central.

Otros: glucósidos no cardiotónicos entre los que destacan derivados de la bipindogenina, sarmentologenina, sarmentosigenina A y rodexósido; flavonoides (hojas); convalarina (saponina); aceite esencial (rico en farnesol), progesterona (hojas y órganos subterráneos) y ácido azetidín-2-carboxílico. En raíz y rizoma fueron identificadas saponinas esteroideas derivados del furastanol (convallamarósido) y del espirostanol (saponina E).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La convalaria presenta principalmente propiedades cardiotónicas y secundariamente eméticas, flebotónicas y purgantes. La presencia de glucósidos cardiotónicos y su estrecho margen terapéutico hace que esta especie deba ser recetada únicamente bajo estricta supervisión profesional. Para



convalatoxina

una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Cardiotónica

Los cardenólidos y en menor proporción la *convalarina* presentan una acción cardiotónica similar al digital, aunque de acción más rápida y fugaz, como también menos acumulativa. Esta última característica hizo que se practicara durante algún tiempo la toma del glucósido aislado *convalatoxina* en los días de descanso de la toma del digital. La administración intravenosa en ratas de glucósidos provenientes de la convalaria, adelfa, botón de oro y cebolla de mar, produce un efecto inotrópico positivo acompañado de vasoconstricción arterial y venoconstricción.

La vía de administración intraduodenal provocó un efecto cuatro veces más prolongado, sin aparición de vasoconstricción arterial (Lehmann H., 1984). Por otra parte se pudo observar en diferentes ensayos en animales que los extractos de convalaria disminuyen la presión diastólica ventricular izquierda. De acuerdo a estas actividades, los extractos de convalaria podrían ser indicados en insuficiencia cardíaca grados I y II según la New York Heart Association (Gruenwald J., 1998).

Otros

Al mejorar la cantidad de sangre que llega a los riñones debido a su efecto cardiotónico, la convalaria genera un efecto diurético natriurético y kaliurético, sinergizado por la presencia de flavonoides (Blumenthal M., 1998). El *convalamarósido* ha exhibido actividad antimicótica y antibacteriana *in vitro*, pero no se puede emplear clínicamente ya que forma un compuesto aterogénico con el colesterol (Tschesche R., 1971). El carácter amargo de dicho glucósido favorece las secreciones digestivas y estimula el apetito. En otro orden de cosas, de las hojas y órganos subterráneos de la planta se ha podido aislar *progesterona*, la cual pudo ser cuantificada por radioinmunoensayo. Su concentración en los rizomas se incrementa durante la floración hasta 4 veces mayor cantidad que en las hojas (Kopp B. & Loffelhardt W., 1980).

Un ensayo efectuado a lo largo de 12 días con la infusión de convalaria y trozos de la planta (como parte de la dieta) administrados por vía oral a ratas diabéticas bajo inducción con estreptozotocina, no reveló mejorías clínico-hematológicas significativas respecto al grupo control (Swanston Flatt S. et al., 1990). La venoconstricción que produce hizo que se popularizara su empleo en mezclas de preparados flebotónicos (Gruenwald J., 1998). Finalmente la *convalarina* ha demostrado actividad purgante *in vivo* y hemolítica *in vitro* (Arteche García A. y col., 1998).

FARMACOCINÉTICA

La *convalatoxina* presenta un rango de absorción del 10%, con un clearance del 50% a las 24 horas. En un 16% va

ligada a proteínas plasmáticas, siendo la excreción principalmente por las vías renal y biliar (Schulz V. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

A pesar de la baja absorción de los cardenólidos por vía oral, existe siempre un riesgo eventual de toxicidad con preparados comerciales sin estandarización. Por lo tanto no se recomienda el empleo de esta especie bajo ninguna forma galénica, salvo expresa indicación facultativa. La ingesta accidental de los frutos acarrea cuadros tóxicos que cursan con náuseas, vómitos, diarreas, alteraciones del ritmo cardíaco, discromías visuales, colapso y muerte. Ante esta situación se procederá como en el caso de las intoxicaciones digitálicas: lavado gástrico, emesis, suplemento de potasio y tratamiento endovenoso con procainamida o quinidina (Gruenwald J., 1998).

La manipulación de la planta en fresco puede provocar dermatitis de contacto. El saponósido *convallarina* puede provocar hemólisis tras su administración intravenosa. Los animales más sensibles a la intoxicación son las gallinas, dándose rara vez en los animales mayores. Ocasionalmente algún animal doméstico puede intoxicarse bebiendo el agua de un florero que haya tenido a esta planta (Forsyth A., 1968). Se ha registrado el caso de un perro de un año de edad muerto por un shock cardíaco posterior a la ingesta de hojas de convalaria. Se ha calculado en 15-30 mg la dosis de *convallamarina* capaz de matar un perro de mediano tamaño (Arnaud F., 1934; Moxley R. et al., 1989).

Se han denunciado varios casos de pseudolupus a partir de la administración prolongada de un preparado comercial de venta en Europa (conocido como Venocurana®) cuya composición química estaba integrada por *convallaria*, *castaño de Indias*, *adelfa*, *cebolla albarrana* y *adonis*. Este producto ha sido señalado como responsable de un síndrome caracterizado por la presencia de anticuerpos antimitocondriales, eritrosedimentación elevada, leucocitosis o leucopenia y la aparición de síntomas tales como artralgias, fiebre recurrente, mialgias y alteraciones cardiorespiratorias (Walli F. et al., 1981).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, niños, taquicardias ventriculares y bloqueos aurículo-ventriculares.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No tomar simultáneamente por peligro de potenciación con otros cardiotónicos como *Adonis vernalis*, *Urginea maritima*, *Helleborus niger*, *Strophantus sp* y *Digitalis sp*. Tampoco con antiarrítmicos (quinidina por ej.), heterósidos antraquinónicos y diuréticos por peligro de arritmias por pérdida de potasio. Asimismo se desaconseja la toma simultánea de sales de calcio y glucocorticoides (Brinker F., 1998; Gruenwald J., 1998).

STATUS LEGAL

La convalaria se encuentra registrada por la Farmacopea

Argentina, (1ª Ed.). Canadá, Argentina, México y muchos otros países no admiten el registro de la convalaria en la categoría de alimento o suplemento dietario (McGuffin M. et al., 1997; Anipron, 2001, ANMAT 2001). En Brasil figura dentro del listado restringido a uso exclusivo homeopático (RDC nº 17, 2000). La Comisión «E» de Monografías de Alemania aprueba su uso en casos de fallas cardíacas producidas por medianos esfuerzos, en trastornos cardíacos relacionados con la edad y en corazón pulmonar crónico (Blumenthal M., 1998). En Bolivia se admite la corteza de esta especie dentro del listado de recursos naturales útiles para salud humana (García González M., 2000).

USO MEDICINAL

Los preparados estandarizados de convalaria (Convacard®) contienen un 0,2-0,3% de glucósidos cardiotónicos. La dosis de mantenimiento por vía endovenosa es de 0,2-0,3 mg y por vía oral de 2-3 mg (Schulz V. et al., 2001). La Comisión «E» de Alemania recomienda 0,6 g/día de polvo estandarizado (Blumenthal M. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se han empleado las flores de convalaria como diuréticas, eméticas, purgantes y antiarrítmicas, aunque ya su uso en este sentido es cada vez menor (sólo empleado en algunas comunidades de Europa oriental). Menos frecuente se ha señalado su empleo en casos de lepra, parálisis, como anticonvulsivante, estornutatorio (flores) y en conjuntivitis. En Marruecos emplean la convalaria como tónico energizante hirviendo en agua pequeños trozos de raíz, tomando una pequeña taza por la mañana en ayunas. También lo emplean como antiespasmódico durante episodios de cólicos abdominales. Las flores las emplean infusión para combatir palpitaciones cardíacas y cefaleas.

FORMAS GALÉNICAS

Las siguientes son sólo unas pocas formas de administración en casos de urgencia o real necesidad y siempre bajo la estricta supervisión profesional (ver efectos adversos y/o tóxicos).

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g = 38 gotas), dosificándose a razón de 0,5-1,0 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto Seco: Relación 4:1, se administra a razón de 150 mg diarios.

Tintura: Relación 1:10, se administran 0,50 - 1 g diarios.

OTROS USOS

El aceite esencial de las flores se emplea en perfumería y la raíz seca y molida como integrante del rapé. Antiguamente las hojas mezcladas con cal servían como tintura amarilla.

CURIOSIDADES

Dibujos de convalarias forman parte de varias estampillas, como la de 5 liras de la República de San Marino, aparecida en 1957, o la de 40 florines de Hungría, aparecida en el año 1951.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorin J.: *Guía Taxonómica de Plantas Medicinales con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Mayo (1980).
- ANIPRON. Asoc. Nacional de la Industria de Productos Naturales. Boletín Informativo. Nº 3. Agosto (2001).
- ANMAT: Disposición 1637. Suplementos Dietarios. Anexo II. 23 de marzo. (2001).
- Arnaud F.: *Terapéutica Farmacológica y Medicina Médica*. Salvat Ed. España (1934).
- Arteché García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Edit. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
- Blumenthal M.(Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Ed. USA. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Oregón, USA. (1998).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. (1997).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Forsyth A.: *Iniciación a la Toxicología Vegetal*. Edit. Acríbia S. A. (1968).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.).CYTED. (2000).
- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. (1998).
- Hipsz M.; Kowalski J. and Strzelecka H.: Cardenolide glycosides of *Convallaria majalis* II. Assay of convallatoxin and locundioside. *Acta Pol. Pharm.* 32 (6): 695-701 (1975).
- Kazarinov M.; Chernishova A.; Dziuba A. and Puchkova E.: Quantitative determination of cardiac *Convallaria majalis* glycosides. *Farm. Zh.* 26 (2): 35-9 (1971).
- Kopp B. and Löffelhardt W.: Determination of progesterone in vegetative organs and cell organelles of *Convallaria majalis* L. by radioimmunoassay. *Z. Naturforsch.* 35 (1-2): 41-4 (1980).

- Kubelka W. and Eichhorn Kaiser S.: Sarmenogenin-glycosides in *Comvallaria majalis*. *Pharm. Acta Helv.* 45 (8): 513-9 (1980).
 - Lehmann H.: Zur wirkung pflanzlicher glikoside auf widerstandsgefasse und kapazitätsgefasse. *Arzneimittelforschung.* 34 (4): 423-9 (1984).
 - Liu H.: Determination of the azetidene-2-carboxylic acid from lily of the valley. *Se Pu.* 17 (4): 410-2 (1999).
 - Lukaszewski M.; Kroszczynski W.; Konecka M.; Budzynska M. and Ozarowski A.: Cardenolide glycosides. XVIII. Isolation of a complex of the active substances from *Comvallaria majalis* herb. *Acta Pol. Pharm.* 23 (5): 459-63 (1966).
 - Malinowski J. and Strzelecka H.: Flavo-

noid compounds of the *Comvallaria majalis* herb. *Acta Pol. Pharm.* 33 (6): 767-76 (1976).
 - McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. USA. (1997).
 - Moxley R.; Schneider N.; Steinegger D. and Carlson M.: Apparent toxicosis associated with lily-of-the-valley (*Comvallaria majalis*) ingestion in a dog. *J. Am. Vet. Assoc.* 195 (4): 485-7 (1989).
 - Nartowska J.; Wawer I. and Strzelecka H.: Steroidal saponin E from *Comvallaria majalis* L. *Rev. Fitoterapia.* 2 (S1): 263 (2002).
 - Nerlo H. and Wielunska Z.: Developing systems for thin-layer-chromatography of tinctures from *Digitalis lanata*, *Con-*

vallaria majalis and *Adonis vernalis*. *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska (Med).* 24: 61-8 (1969).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada.* Ed. MICOF S. A. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).
 - Ranger E.: Cardiotonics on Postage Stamps. *Herbalgram.* 36: 35 (1996).
 - Schenk B.; Junior P. and Wichl M.: Cannogenol-3-O-alpha-L-rhamnoside and cannogenol-3-O-beta-D-allomethylloside, two new cardiac glycoside from *Comvallaria majalis*. *Planta Med.* 40 (1): 1-11 (1980).
 - Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy.* Springer-Verlag, Berlin. (2001).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herbo-*

risteria. Edit. Omega S. A. (1981).
 - Swanston Flatt S.; Day C.; Bailey C. and Flatt P.: Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia.* 33 (8): 462-4 (1990).
 - Tschesche R.: *Pharmacognosy and Phytochemistry.* Wagner H. and Horhammer L. (Edit). S. Verlag. (1971).
 - Walli F.; Grob P.; Muller Schoop J.: Pseudo - Lupus (Venocuran): eine kleine episode medizingeschichte. *Achweiz Med. Wochenschr.* 111 (38): 1398-1405 (1981).
 - Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbalaria y Preparados Botánicos.* Edit. Grjalbo. S. A. (1994).

COPAÍFERA



NOMBRE CIENTÍFICO

Copaífera officinalis (Jacq.) L.

Sinonimias: Han sido citadas 6 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: copaífera, copaiba, copal, palo de aceite, cupay, bálsamo de jesuitas.

Portugués: copaiba, copaibeura-de-Minas, mal-dos-setedias, capivi.

Inglés: copaive, Jesuit's Balsam.

Otros: copayer, copahu (Francés), Kopaiva (Alemán), copaiba (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol frondoso perenne, perteneciente a la familia de las Fabáceas (Leguminosas), caracterizado por presentar una altura entre 13-18 metros; corteza colorada oscura con surcos profundos longitudinales; hojas alternas, pinnatífidas, con 3-5 foliolos, elípticas u oval-lanceoladas, de hasta 13 cm de longitud; flores blancas (algunas con pequeños tintes rosados) agrupadas en ramos con 5-16 unidades en cada uno, dispuestas en espiga terminal. El fruto es una drupa ovoidal y pedunculada, con una semilla en su interior.

HÁBITAT

Este género comprende entre 35 y 40 especies de árboles siempreverdes, nativos de América tropical y África. Las

especies *Copaífera landsdorffii* y *C. reticulata* (las más empleadas desde el punto de vista medicinal) son propias de los bosques tropicales de Brasil, extendiéndose hacia México, Venezuela, Colombia, Guayana y Perú. La copaiba es exportada principalmente desde Belem-Pará, región donde abunda *C. guianensis*. En Cuiabá y Minas Gerais (Brasil) crece preferentemente *C. nitida*, en tanto en el Estado de San Pablo lo hace *C. coriacea*.

En la provincia de Misiones (Argentina) llegan algunos ejemplares de *C. landsdorffii*. En otros países de América se emplean *C. officinalis* (Venezuela e India) y *C. multijuga* (cuena del Amazonas). La copaífera forma parte del bosque primario, creciendo sobre suelos bien drenados, arenosos, sombreados, húmedos e inundados, con temperaturas mínimas de 13-15° C.

PARTE UTILIZADA

La resina. Se extrae del árbol practicando agujeros en el tronco a intervalos, sellándose el orificio posteriormente. Se pueden extraer hasta unos 50 cc. en tres horas, pudiendo rendir cada árbol cerca de 55 litros. Pasado un tiempo, se puede retirar el tapón del agujero y volver a recolectar la resina. El aceite esencial es obtenido por destilación de la resina en vapor, con rendimientos de hasta el 65%. Presenta olor muy aromático, sabor amargo y sensación urente.

HISTORIA

La palabra *copaífera* proviene del guaraní *copai*, nombre asignado a este árbol por la etnia Tupí. Se empleaba como anti-séptico y cicatrizante (uso externo) en llagas, heridas, ombligos infectados de neonatos y como preventivo del tétanos. En uso interno contra infecciones urinarias, secreciones vaginales y bronquitis. Los indios del Amazonas empleaban la oleorresina para untar sus cuerpos antes de combatir. Las incisiones del árbol se realizaban en noche de luna llena siguiendo las tradiciones indígenas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Oleorresina: Contiene entre un 30-80% de aceite volátil con abundantes sesquiterpenos tales como β-cariofileno (compuesto mayoritario), β-bisaboleno, α-ylangeno, óxido de cariofileno, δ y γ-cadineno, α y β-copaeno, α-cubebeno, α y β-selineno, γ--muuroleno, β-cubeleno, aromadendreno, calameno, β-elemento, γ-humuleno, α-copaeno, α-multijugenol, cipereno, etc. También se cita la presencia de taninos, N-metil-4-hidroxiprolina y los ácidos copálico, copáibico, paracopaibico, copaiférico y copaiferólico. Si bien se emplea la oleorresina de diferentes especies con idénticos fines medicinales, vala aclarar que existen diferencias cualitativas entre el material obtenido de ellas, como así también de una misma variedad (Cascon V. & Gilbert B., 2000). El color de la oleorresina es amarillo-amarronado,

siendo algunos de sus componentes solubles en alcohol y otros insolubles.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas están centradas en sus cualidades antisépticas (por vía interna y externa), antiinflamatorias y antioxidantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

La oleorresina de copaiba, a través de los sesquiterpenos y diterpenos que la constituyen, ha demostrado efectos antiinflamatorios en animales en el test de granuloma de algodón, al ser administrado en dosis de 1,26 ml/k diarios. Hacia el día tercero de aplicación la actividad fue del 35,3% y en el día sexto alcanzó el 40,4%. Dicha actividad, relacionada principalmente con el β -*cariofileno* y el *calameneno* de la oleorresina, fue comparativamente similar a la demostrada por 20 mg/k de fenilbutazona, pero de menor eficacia a la demostrada por 0,2 mg/k de dexametasona. Tras la administración de 1,26 ml/k de oleorresina, se pudo comprobar una menor permeabilidad vascular provocada por la administración de 0,5-1 mg/k de histamina. La administración oral en ratas demostró una actividad antiinflamatoria de tipo dosis-dependiente en modelos de edema plantar bajo inducción de carragenina (Basile A. et al., 1988; Handa S. et al., 1992; Veiga F. et al., 2001).

Sobre heridas abiertas experimentales realizadas en piel de ratas, la oleorresina (4%) aplicada tópicamente produce un efecto contráctil favorecedor de la cicatrización cercano al 84% hacia el 9º día de tratamiento, frente al 51% del grupo control (Paiva L. et al., 2002).

Otros

Se han señalado al β -*cariofileno* y *calameneno* como los compuestos sesquiterpénicos principales, responsables de la actividad antimicrobiana y espasmolítica, junto a los *ácidos copálico*, *copaibico*, *paracopaibico*, *copaiférico* y *copaiferólico* más el grupo de las terpeno-resinas. Esta actividad sería útil en casos de infecciones urinarias y respiratorias (Monache F. et al., 1970; Ferrari M. et al., 1971; Leung A. & Foster S., 1996). Otro estudio pudo determinar la actividad analgésica del *ácido copálico* por vía oral en ratas (Fernández R. & Pereira N., 1989).

Respecto a propiedades gastroprotectoras, se pudo observar en ratas el efecto protector de la oleorresina (200-400 mg/k vía oral) en úlceras gástricas inducidas por etanol, estrés e indometacina, con resultados muy positivos (Paiva L. et al., 1998). Por otra parte se pudo constatar una acción antioxidante de diferentes extractos de la corteza de copaífera, evidenciado a través de reducción del daño oxidativo al ADN, inhibición de la peroxidación lipídica y capacidad atrapadora de radicales libres (Desmarchelier C. et al., 1997). Un estudio posterior puso en evidencia la actividad antioxidante de las *profisetimidinas* aisladas de la corteza de *Copaifera reticulata* (Desmarchelier C. et al., 2001). Finalmente de las semillas de copaífera se han aislado compuestos (TDI-I y TDI-II) que ha demostrado *in vitro* inhibir la tripsina (Krauchenko S. et al., 2001; Silva J. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Varios autores indican que la copaífera no es tóxica en do-

sis usuales. En cambio, en altas dosis (= ó >5 g) puede ocasionar diarrea, vómitos, insomnio y rashes o exantemas cutáneos de tipo papular o vesicular (Opdyke D., 1976; Leung A. & Foster S., 1996; Gruenwald J., 1998). También se ha mencionado la posibilidad que la oleorresina por vía interna pueda ocasionar irritación mucosa del tracto urinario (Brinker F., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Ante la falta de datos de inocuidad en el uso de esta especie durante el embarazo y lactancia (algunos constituyentes podrían atravesar la barrera hemato-placentaria), no se recomienda la ingesta de este producto en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

La copaífera se encuentra registrada en las Farmacopeas Argentina (3ª Ed.) y en el National Formulary de USA. La FDA norteamericana la contempla como suplemento dietario (nº 172.510) y ocasionalmente como compuesto saborizante. El máximo nivel permitido en alimentos es muy bajo: 16 ppm = 0,002% (Mc Caleb R., 1993; Leung A. & Foster S., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

En Brasil es muy empleado el aceite de copaiba como cicatrizante y antiséptico de heridas por vía externa. También en procesos dermatológicos como la psoriasis y acné. Por vía interna se recomienda en casos de infecciones urinarias, como orexígeno, diurético, antidisentérico y antibronquítico. En la región andina del Perú también lo indican para tratamiento de incontinencia urinaria, en úlceras gástricas y en herpes (junto al aceite de andiroba).

En Guatemala se reporta el empleo del aceite mediante fricción como analgésico, antirreumático y antipsoriásico. Aplicado sobre úlceras de piel como cicatrizante. Por vía interna en casos de bronquitis y gonorrea. En el río Tambopata del Amazonas Peruano, los indios Ese'jea lo beben en pequeñas cantidades para curar úlceras gástricas. En el alto Amazonas el aceite es valorado no sólo por sus cualidades cicatrizantes, sino también para el tratamiento de gonorrea crónica.

FORMAS GALÉNICAS

Uso Interno: Se puede administrar en adultos: 500 mg, 2-3 veces al día. En niños, la mitad de la dosis.

Uso Externo: En shampúes y lociones capilares anticasca: 2-7% del óleo. En cremas, jabones, espumas de baño y lociones corporales: 1-5% del óleo.

OTROS USOS

La copaífera es un fijador y emulsionante importante de sistemas O/A en cosmética y perfumería, además de ser fuente menor de copal, una resina empleada en barnices y lacas cuyas principales fuentes provienen de los géneros *Protium sp.* y *Bursera sp.* También se emplea en la fabricación de jabones aromáticos y papel carbónico (Del Nunzio M., 1995). Algunos emplean la oleorresina de *Copaifera multijuga* directamente del árbol como sustituto combustible diésel. La madera de copaífera se emplea en la fabricación de muebles, generando cada árbol 17-19 kg en un año.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía taxonómica con plantas medicinales de interés farmacéutico*. Rev. INFYB. Set. (1980).
- Arrhenius S. et al.: Sesquiterpenes in leaf poquet resins of *Copaifera* species. *Phytochemistry*. 22 (2): 471-2 (1983).
- Basile A.; Sertie J.; Freitas P.; Zanini A.: *J. Ethnopharmacol.* 22: 101 (1988).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Cascon V. and Gilbert B.: Characterization of the chemical composition of oleoresins of *Copaifera guianensis* Desf., *Copaifera duckei* Dwyer and *Copaifera multijuga* Hayne. *Phytochemistry*. 55 (7): 773-8 (2000).
- Del Nunzio M.: Oleo de copaiba e seu emprego cosmético. *Aerosol Cosmetica*. 7: 7-9 (1995).
- Desmarchelier C.; Repetto M.; Coussio J.; Llesuy S. and Ciccía G.: Total reactive antioxidant potential and total antioxidant reactivity in medicinal plants used in Southwest Amazonia (Bolivia and Peru). *Internat. J. Pharmacogn.* 35: 288-96 (1997).
- Desmarchelier C.; Bustamante J.; Gil R.; Coussio J.; Ciccía G. and Silva G.: Profisetinidin type tannins responsible for antioxidant activity in *Copaifera reticulata*. *Pharmazie*. 56 (7): 573-7 (2001).
- Fernandes R. and Pereira N.: *Copalic acid analgesic activity in mice*. Simposio Brasileiro-Chino de Química e Farmacologia de Produtos Naturais. 10-14 de dezembro. Rio de Janeiro. Pp. 248 (1989).
- Ferrari M. et al.: *Phytochemistry*. 10: 905 (1971).
- Gramosa N.; Brigido C.; Silveira E.: *Contribuição ao conhecimento químico ao oleo de copaiba do Ceará*. 7º Encontro de Químicos e Farmacêuticos Industriais do Norte-Nordeste. Fortaleza. Nov. (1996).
- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. (1998).
- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, Colombia. (1995).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia*. 63 (1): 3-31 (1992).
- Krauchenco S.; Silva J.; Nagem R.; Brandão Neto J.; Forrer V. et al.: Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of a novel trypsin inhibitor from seeds of *Copaifera langsdorffii*. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 57 (9): 1316-8 (2001).
- Macedo C. and Langenheim J.: Intra and interplant leaf sesquiterpene variability in *Copaifera langsdorffii* relation to microlepidopteran herbivory. *Biochem. Syst. Ecology*. 17 (7-8): 551-7 (1989).
- Martínez M.: *Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina y Agricultura*. Anaya Ed. (1988).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- Monache F. et al.: *Annals. Chim. (Rome)*. 60: 233 (1970).
- Nascimento J. and Langenheim J.: Leaf sesquiterpenes and phenolics in *Copaifera multijuga* in contrasting soils types in Central Amazonian rain forest. *Biochem. System. Ecol.* 14 (6): 615-24 (1986).
- Paiva L.; Rao V.; Gramosa N. and Silveira E.: Gastroprotective effect of *Copaifera langsdorffii* oleo-resin on experimental gastric ulcer models in rats. *J. Ethnopharmacol.* 62 (1): 73-8 (1998).
- Paiva L.; de Alençar Cunha K.; Santos F.; Gramosa N.; Silveira E. and Rao V.: Investigation on the wound healing activity of oleo-resin from *Copaifera langsdorffii* in rats. *Phytother. Res.* 16 (8): 737-9 (2002).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
- Saravia A.: *Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala*. Informe personal. (1995).
- Silva J.; Macedo M.; Novello J. and Marangoni S.: Biochemical characterization and N-terminal sequences of two new trypsin inhibitors from *Copaifera langsdorffii* seeds. *J. Protein. Chem.* 20 (1): 1-7 (2001).
- Simonetti G.: *Guide to Herbs and Spices*. Schuler S. (Ed). Fireside Books. New York. (1996).
- Veiga V.; Zunino L.; Calixto J.; Patitucci M. and Pinto A.: Phytochemical and antioedematogenic studies of commercial copaiba available in Brazil. *Phytother. Res.* 15 (6): 476-80 (2001).

CORIANDRO



NOMBRE CIENTÍFICO

Coriandrum sativum L. Sinonimia: *Selinum coriandrum* Krause.

NOMBRES POPULARES

Español: coriandro, cilantro, culantro.

Portugués: coentro, coriandro.

Inglés: coriander, chinese parsley.

Otros: coriandolo (Italiano), coriandre (Francés), Koriander (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual perteneciente a la familia de las Apiáceas (Umbelíferas) caracterizada por presentar una altura de 70 cm; tallo macizo estriado; hojas basales dentadas divididas en anchos segmentos (como los del perejil) y hojas superiores finamente divididas y mucho más numerosas. Las flores, blanco-rosáceas, divididas en cinco pétalos desiguales, hacen su aparición durante el verano y principios de otoño. El fruto es un diaquenio redondeado, parduzco, de unos 3-5 mm de diámetro, conteniendo en su interior dos semillas (una en cada aquenio). Cuando es fresca, tanto el fruto como la planta despiden un olor desagradable parecido al de los insectos conocidos como «chinchés».

HÁBITAT

El género está compuesto por sólo dos especies: *Coriandrum sativum* y *C. torquatum*. *Coriandrum sativum* es nativa de

las regiones mediterráneas y caucásicas, en la actualidad se encuentra ampliamente cultivada (no se halla en forma silvestre), prefiriendo suelos secos y soleados. Se cultiva como planta alimenticia, ornamental y melífera. En Argentina se cultiva en las provincias de Salta, Catamarca y en menor medida en Buenos Aires. En el mundo, los principales cultivos se encuentran en el norte de India, Marruecos, Francia, Alemania, Rumania, Holanda, Italia, Bulgaria, Turquía, ex-URSS, Estados Unidos y Colombia. También se cultiva en jardines.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los frutos maduros (diaquenios). En algunos textos los frutos figuran como semillas. Presenta olor aromático (producto de componentes como el d-linalol y coriandrol) y sabor especiado y picante.

HISTORIA

Planta antiquísima mencionada ya en el papiro egipcio de Ebers así como en la Biblia (Éxodo 16, 31), en libros sánscritos (conocida como *kustumburu*), en obras de la Grecia clásica y en todos los textos medievales. Los frutos del coriandro fueron encontrados en las sepulturas egipcias presumiblemente en calidad de ofrenda. La planta fue introducida en China durante la dinastía Han (207 a. C) siendo muy reputada porque se creía que su consumo conducía a la inmortalidad. Fue llevada a Gran Bretaña y norte de Europa por los romanos, quienes la empleaban como parte de una mezcla con la cual frotaban la carne para conservarla. En América se introduce en el siglo XVI. Su nombre proviene del griego *koris*, que significa «chínche», en alusión al olor que desprende esta planta similar al de estos insectos. Desde antiguo se conocían sus virtudes digestivas a la par que se consideraba al fruto como afrodisíaco.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,4 - 1,5%): Líquido incoloro o amarillo pálido compuesto principalmente por linalol o coriandrol (60-75%), un 20% de hidrocarburos monoterpénicos: geraniol (3-5%), acetato de geraniol (1-5%), borneol (1-4%), α -pineno (1-8%), β -pineno, p-cimeno, canfeno, mirceno, limoneno, alcanfor; y el aldehído *trans*-2-tridecaenal, el cual brinda el olor a *chínche* característico de la droga, el cual se

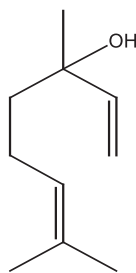
va perdiendo durante el desecado. Las especies más ricas en esencias provienen de la zona caucásica.

Existen marcados cambios en la composición de la esencia al principio de la floración y de la fructificación. Por ejemplo el linalol incrementa su concentración durante la maduración de la planta. Según la Farmacopea Alemana (DAB 1996) la concentración de aceite esencial debe ser no menor al 0,6%. Para la Farmacopea Austríaca no debe ser inferior al 0,5%.

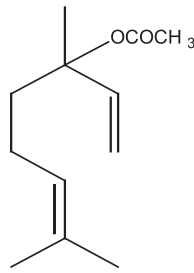
Flavonoides: quercetina, apigenina, rutina y kempferol

Otros: ácidos fenólicos (cafeico, clorogénico), trazas de hidroxycumarinas (umbeliferona, escopoletina), ácido oxálico (hojas) y furanocumarinas, D-manitol, taninos, grasas (15-30% en fruto) con insaponificable rico en β y δ -sitosterol.

Análisis Proximal de 100 g hojas frescas y semillas respectivamente (Duke J. & Atchley A., 1986; Singh G. et al., 2001): calorías (42 - 298); agua (8,6 g - 8,9 g); proteínas (3,3 g - 12,4 g); grasas (0,7 g - 17,8 g); carbohidratos totales (8 g - 55 g); fibra (1,7 g - 29,1 g); cenizas (2 g - 6 g); calcio (188 mg - 709 mg); fósforo (72 mg - 409 mg); hierro (3 mg - 16,3 mg); caroteno (3.200 μ g - 0 μ g); tiamina (0,15 mg - 0,24 mg); riboflavina (0,28 mg - 0,29 mg); niacina (1,6 mg - 2,13 mg); ácido ascórbico (75 mg).



linalol



acetato de linalilo

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El coriandro es una especie muy empleada como digestiva, carminativa y antiespasmódica. A su vez, presenta importantes estudios como producto hipolipemiante y antioxidante. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva - Antiespasmódica

El aceite esencial le confiere propiedades carminativas, estomáquicas, analgésicas y antiespasmódicas (Cartaña C., 1993; Peris J. et al., 1995). Respecto a esto último los extractos de coriandro demostraron en conejos, un efecto espasmolítico sobre la capa muscular de arterias de la oreja sometidas a descargas eléctricas (Medhin D. et al., 1986a). La acción antiespasmódica es aprovechada para atenuar los efectos adversos de laxantes tales como el sen, ruibarbo, frángula, aloe o cáscara sagrada. Al mismo tiempo, se emplea el coriandro como corrector organoléptico. (Vidal Ortega C. 1995).

En ratas anestesiadas, la administración por perfusión del extracto acuoso de coriandro (0,15 ml/minuto) produjo un incremento de la secreción ácida al doble de los valores basales. Dicho efecto es neutralizado por atropina. En estómagos con injuria de mucosa, la secreción ácida aumentada se mantuvo con dicho extracto (Vasudevan K. et al., 2000).

Metabolismo Lipídico

Estudios *in vitro* revelaron que el aceite de coriandro aumenta la hidrólisis de triglicéridos por parte de la enzima lipasa pancreática. Asimismo reduce la concentración de ácido araquidónico en los lípidos del corazón, hígado y plasma, a la vez que aumenta la concentración de ácido linoleico (Weber N. et al., 1995). Por su parte, la administración de semillas de coriandro en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas, permitió observar un descenso en los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. Los niveles de LDL y VLDL-colesterol evidenciaron una disminución significativa, mientras que la concentración de HDL-colesterol fue incrementada. En el mecanismo de acción se pudo observar un aumento en la tasa de las enzimas β -HO- y β -metil-glutaril-CoA reductasa, como así también de LCAT (Lecitin-Colesterol-Acil-Transferasa). El aumento de LCAT determina una mayor síntesis de ácidos biliares y una mayor degradación de colesterol hacia ácidos biliares fecales y esteroides neutros (Chithra V. & Leelamma S., 1997).

En ratas con cáncer de colon inducido por 1,2-dimetilhidracina, la administración de un extracto de semillas de coriandro demostró ejercer un efecto protector frente al efecto deletéreo en el metabolismo lipídico observado en dichas condiciones. Al respecto, el grupo tratado con coriandro evidenció un incremento importante del peso de la materia fecal por aumento en la eliminación de esteroides neutros y ácidos biliares (Chithra V. & Leelamma S., 2000).

Actividad Antimicrobiana

El extracto etanólico de los frutos resultó inactivo *in vitro* como bactericida, antiviral, antiprotozoario y antimicótico (Dhar M. et al., 1968). En tanto el extracto etanólico de las hojas frescas no demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Fusarium oxysporum*. (Singh J. et al., 1994). Tampoco se observaron efectos inhibitorios importantes con el aceite esencial en cultivos de *Aspergillus ochraceus* y sobre la producción de ocratoxina A (Basílico M. & Basílico J., 1999). En cambio el aceite esencial demostró presentar *in vitro* actividad inhibitoria sobre *Listeria monocytogens*, aunque no en forma muy efectiva en alimentos contaminados (jamones) en envases cerrados al vacío (Gill A. et al., 2002). Cuando se administra junto a otros aceites esenciales (eneldo o eucalipto), ha evidenciado sinergizar el espectro antimicrobiano de estos (Delaquis P. et al., 2002).

Otros

La administración de 250-500 mg/k de extracto acuoso obtenido a partir de las semillas de coriandro, generan un efecto antiimplante post-coital en ratas, simultáneamente con un descenso en los niveles séricos de progesterona (Al Said M. et al., 1987). Por su parte, los extractos de coriandro demostraron poseer propiedades larvicidas contra *Aedes fluviatilis* en concentraciones de 100 ppm (Consoli R. et al., 1988). En tanto, la decocción de las semillas ha demostrado propiedades hipotensoras arteriales en ratas anestesiadas (Medhin D. et al., 1986b), actividad diurética en ratas (Cáceres A. et al., 1987), e hipoglucemiante en ratones (Lewis W. et al., 1977; Swanston Flatt S. et al., 1990).

Respecto a esto último, la actividad hipoglucemiante en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina de un extracto acuoso de coriandro (1 mg/ml) pudo ser puesta de manifiesto a través de un incremento en el trasporte de la enzima 2-deoxiglucosa, por oxidación de glucosa e incorporación de la misma como glucógeno en músculo aislado. La secreción de insulina por células beta hiperpolarizadas fue incrementada en presencia del extracto. En conclusión dicha actividad antihiperglucémica fue considerada de tipo

insulínico (Gray A. & Flatt P., 1999). En la prueba de difusión de azúcares a través de tracto intestinal de ratas, el extracto acuoso de coriandro (50 g/l) evidenció disminuir el ingreso de glucosa significativamente, aunque en menor medida que lo demostrado por *Agrimonia eupatoria* y *Persea americana* (Gallagher A. et al., 2003).

Por su parte, el extracto metanólico de las semillas no demostró actividad antiinflamatoria en el edema de oreja de ratón inducido por acetato de tetradecanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1993). La administración de las semillas de coriandro a ratas alimentadas con una dieta rica en grasas evidenció efectos antioxidativos evidenciables a través del descenso de peroxidasas lipídicas, ácidos grasos libres y aumento de enzimas antirradicales (Chithra V. & Leelamma S., 1999). Finalmente el extracto metanólico de coriandro administrado a ratas intoxicadas con 1000 ppm de plomo durante 32 días, presentaban menor depósito de plomo en huesos y riñón, y menor excreción urinaria del ácido δ -aminolevulínico (comúnmente aumentado en casos de intoxicación por plomo). En el mecanismo de acción se postulan efectos quelantes de algunos componentes del coriandro (Aga M. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las infusiones tomadas en exceso provocan cuadros de narcolepsia e inestabilidad, similares a una «borrachera», los cuales pueden durar hasta doce horas. Entre los compuestos responsables de dichos efectos presentes en el aceite esencial figuran: el *linalol* y en menor medida *borneol* y *pinenol* (Pellecuer J., 1995). No obstante, la aparición de efectos tóxicos se observa únicamente en dosis superiores a los 80 g diarios (Cabieses F., 1993).

Por su parte, el aceite esencial también puede llegar a ser convulsivante y provocar dermatitis de contacto debido a su tenor en furanocumarinas (Secondini O., 1990). Con referencia a esto último, la aplicación tópica de aceite de coriandro al 6% en una base petrolada sobre 25 personas no produjo casos de irritación cutánea (Opdyke D., 1973). El extracto etanólico de los frutos ha demostrado poseer marcada actividad mutagénica en el test de *Salmonella typhimurium* TA-102 y ligera en el de *S. typhimurium* -TA 98. A su vez presenta una DTM de 1 g/ml y una CL50 en *Artemia salina* de 173 μ g/ml (Mahmoud I. et al., 1992). Se han detectado algunos casos de asma ocupacional y dermatitis de contacto mediada por IgE, en individuos sensibles (Sastre J. et al., 1996; Kanerva L. et al., 2001; García González J. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

El efecto antiimplante observado con el aceite esencial en ratas desaconseja su empleo en el embarazo. Tampoco es segura su administración durante la lactancia. (Peris J. et al., 1995).

STATUS LEGAL

El coriandro se encuentra registrado en las Farmacopeas de Alemania (DAB, 1997), Austria (ÖAB, 1981), Europea y Gran Bretaña (BHP, 1996). Inscrita en el National Formulary (USA) desde 1926 y en listado GRAS (producto inocuo). La Comisión «E» de Monografías de Alemania aprueba el empleo de coriandro en humanos, indicándolo en trastornos dispépticos e inapetencia (Blumenthal M., 2000). Los frutos están reconocidos para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Bolivia, Chile (hojas y tallo) y Venezuela (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Los frutos del coriandro son empleados en medicina popular en forma de infusión o cocimiento como digestivos, an-

tiflatulentos, antidiarreicos y antiespasmódicos. A menudo se combina con anís, alcaravea, cardamomo o hinojo. Menos frecuente es su uso como antidiabético, antiparasitario, antineurálgico, cardiotónico (Marruecos) y en histerias. La cataplasma de hojas frescas se aplica tópicamente en casos de cefaleas y mal de la montaña. La inhalación de las mismas en casos de epistaxis.

También suele emplearse un vino de coriandro, macerando 30 g de semillas en un litro de vino blanco generoso durante 2-3 semanas, tomando una copita de licor antes de cada comida. Aplicadas las semillas machacadas y trituradas, en forma externa como cataplasma, provocan alivio de los dolores reumáticos (de igual modo el aceite) y ayudan a cicatrizar o madurar problemas cutáneos. Como afrodisíaco recomiendan masticar sus semillas en el equivalente a una cucharadita de café. La medicina Ayurvédica lo indica en infecciones urinarias, trastornos cutáneos, faringitis y dispepsia. Los chinos lo recetan como antiulceroso gástrico, como eupéptico y contra el sarampión.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 30 g/l. Se administran 2-3 tazas diarias preferentemente después de las comidas principales. Puede combinarse con hinojo y alcaravea.

Esencia: Se administran 1-3 gotas con una cucharadita de azúcar, tres veces al día después de las comidas.

Extracto Fluido: Relación 1:1 (g/ml). La dosis es de 3 ml.

Tintura: Relación (1:5) a razón de 25 gotas tres veces al día.

USOS CULINARIOS

Sus hojas frescas son muy empleadas como condimento, siendo un ingrediente importante en la cocina tradicional de Perú, Colombia, India y Oriente medio. El uso del coriandro en la cocina china data del año 600 d. C. siendo conocido como *hu* (extranjero) al no ser nativo de ese país. Las hojas y semillas suelen utilizarse en salsas de curry y ensaladas verdes. Agregado al pan, permite que se conserve fresco por más tiempo. Las semillas, a su vez, se emplean para especiar vegetales blandos como el coliflor y como condimento en la preparación de tortas, licores y golosinas.

OTROS USOS

El aceite es valorado en perfumería (máxima concentración permitida: 0,6%) y suele ser aromatizante de tabaco, pickles, carnes, ginebras, vermouths y Chartreuse. En bebidas alcohólicas el máximo nivel admitido del aceite o las semillas es del 0,012% (Leung A. & Foster S., 1996). En Farmacia, es parte integrante de la llamada «agua del carmen» (junto al toronjil) o «agua carminativa regia» muy empleadas en Europa. A nivel agrícola se recomienda plantarlo al lado del anís para mejorar la germinación, y para ahuyentar áfidos y moscas de los cultivos de zanahoria. Se cree que la planta reduce la producción de semillas en cultivos de hinojos plantados contiguamente (Bown D., 1998).

CURIOSIDADES

La fama digestiva de esta hierba hizo que muchas personas sobrepasaran las dosis recomendadas en las infusiones. De ahí que se hizo muy famoso un refrán castellano que decía: «... Bueno es el cilantro, pero no tanto...».

El aura de afrodisíaco proviene de las recomendaciones hechas por la reina árabe Sherezada en el libro «Las mil y una noches». Sin embargo, tal efecto nunca se constató científicamente, ya que en realidad el coriandro era empleado por los jóvenes de la Edad Media que querían abusar de sus parejas o novias, administrándoles grandes cantidades

de esta especie para provocarles estados narcóticos.

Existía una fórmula mágica de un discípulo de Paracelso («Fórmula de Cornelio Agrippa de Nettessheim») que se empleaba para la elaboración de un perfume «capaz de atraer a

cualquier ser amado». Consistía en un polvo obtenido de la trituración de frutos de coriandro mezclados con almizcle, azafrán e incienso. El producto final solía ser sahulado sobre amuletos y talismanes

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científica-Técnica de La Habana. Cuba. (1995).

- Aga M.; Iwaki K.; Ueda Y.; Ushio S. et al.: Preventive effect of *Coriandrum sativum* on localized lead deposition in ICR mice. *J. Ethnopharmacol.* 77 (2-3): 203-8 (2001).

- Al Said M.; Al Khamis K.; Islam M. et al.: Post-coital antifertility activity of the seeds of *Coriandrum sativum* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 21 (2): 165-173 (1987).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).

- Basílico M. and Basílico J.: Inhibitory effects of some spice essential oils on *Aspergillus ochraceus* NRRL 3174 growth and ochratoxin A production. *Let. Appl. Microbiol.* 29 (4): 238-41 (1999).

- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg. *Herbal Medicines*. Expanded Commission E Monographs. ABC Ed. (2000).

- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Tomo II. Edit. Diselpesa. Lima, Perú. (1993).

- Cáceres A.; Girón L.; Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45 (1987).

- Cartaña C.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Coriandro*. *Farmacía Profesional*. Pp. 50. Dic. (1993).

- Chithra V. and Leelamma S.: *Coriandrum sativum* changes the levels of lipid peroxidases and activity of antioxidant enzymes in experimental animals. *Indian J. Biochem. Biophys.* 36 (1): 59-6 (1999).

- Chithra V. and Leelamma S.: *Coriandrum sativum*. effect on lipid metabolism in 1,2-dimethyl hydrazine induced colon cancer. *J. Ethnopharmacol.* 71 (3): 457-63 (2000).

- Consoli R.; Mendes N.; Pereira J.; Santos B. and Lamounier M.: Effect of several extracts derived from plants on the survival of larvae of *Aedes fluviatilis* (Lutz) in the laboratory. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 83 (1): 87-93 (1988).

- Delaquis P.; Stanich K.; Girard B. and Mazza G.: Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. *Int. J. Food Microbiol.* 74 (1-2): 101-9 (2002).

- Dhar ML.; Dhar MM.; Dhawan B.; Mehrotra B. and Ray C.: Screening of Indian plants for biological activity. Part I. *Indian J. Exp. Biol.* 6: 232-47 (1968).

- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of Proximate Analysis Tables of Higher Plants*. CRC Press. Boca Raton, Florida (1986).

- Font Quer P.: *El Dioscórides renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1981).

- Gaetán S.; Madia M. y Zuccotti S.: *Virela de la Hoja del Coriandro*. Xº Congreso Nacional de Recursos Aromáticos, Naturales y Medicinales. La Plata. Argentina. (1996).

- Gallagher A.; Flatt P.; Duffy G.; Abdel-Wahab Y.: The effects of traditional antidiabetic plants on in vitro glucose diffusion. *Nutr. Res.* 23 (3): 413-24 (2003).

- García González J.; Zavala B.; Fernández Meléndez S.; Barceló Muñoz J.; Miranda Páez A.; Carmona Bueno M. et al.: Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of anised sensitization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 88 (5): 518-22 (2002).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED (2000).

- Gill A.; Delaquis P.; Russo P. and Holley R.: Evaluation of antilisterial action of cilantro oil on vacuum packed ham. *Int. J. Food Microbiol.* 73 (1): 83-92 (2002).

- Ishikawa T.; Kondo K. and Kitajima J.: Water-soluble constituents of coriander. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*. 51 (1): 32-9 (2003).

- Karlsen J.; Chingova B.; Zwetkov R.; Baerheim Svendsen A.: Studies on the essential oil of the fruits of *Coriandrum sativum* L. by means of gas liquid chromatography. Studies on terpenes and related compounds. XI. *Pharm. Weekbl.* 106 (12): 293-300 (1971).

- Kanerva L. and Soini M.: Occupational protein contact dermatitis from coriander. *Contact Dermatitis*. 45 (6): 354-5 (2001).

- Larrán S.; Ringuet J.; Carranza M.; Henning C.; Ré M. y Cerimele E.: Efectos fungistáticos in vitro de aceites esenciales sobre *Ascophaera apis*. Abstract P-14. XIIº Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Córdoba, Argentina. (1999).

- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Ed. John Wiley & Sons. USA. (1996).

- Lewis W.; Elwin Lewis M.: *Medical Botany*. Pp. 515. New York. John Wiley & Sons. (1977).

- Mahmoud I.; Alkofahi A. and Abdelaziz A.: Mutagenic and toxic activities of several spices and some Jordanian medicinal plants. *Int. J. Pharmacogn.* 30: 81-5 (1992).

- Medhin D.; Bakos P. and Hadhazy P.: Inhibitory effects of extracts of *Lupinus termis* and *Coriandrum sativum* on electrically induced contraction of the rabbit ear artery. *Acta Pharm. Hung.* 56 (3): 109-113 (1986a).

- Medhin D.; Hadhazy P.; Bakos P. and Verzar Pertl G.: Hypotensive effects of *Lupinus termis* and *Coriandrum sativum* in anesthetized rats. A preliminary study. *Acta Pharm. Hung.* 56 (2): 59-63 (1986b).

- Misharina T.: Effect of conditions and duration of storage on composition of essential oil from coriander seeds. *Prikl. Biokhim Mikrobiol.* 37 (6): 726-32 (2001).

- Molina A.; Vitorro C.; García E. y Molina S.: Comparación de composición química de aceites esenciales de *Coriandrum sativum* L. en varios estados de madurez. Abstract P-29. XIIº Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Córdoba, Argentina. (1999).

- Opdyke D. *Food Cosmet. Toxicol.* 11: 1077 (1973).

- Pellicuer J.: Aromaterapia y Toxicidad de los Aceites Esenciales. *Natura Medica*. 37: 36 (1995).

- Peris J.; Stübing G. and Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOE. Coleg. Farmac. Valencia (1995).

- Polunin M. and Robbins C.: *The Natural Pharmacy*. Dorling Kindersley Ltd. London. (1992).

- Sastre J.; Olmo M.; Novalvos A.; Ibañez D. and Lahoz C.: Occupational asthma due to different spices. *Allergy*. 51 (2): 117-20 (1996).

- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las*

Plantas Medicinales. 4ª Edic. Edit. Omega. S. A. Barcelona. (1980).

- Secondini O.: *Handbook of Perfumes and Flavors*. Pp. 473. New York. Chemical Publishing Co. (1990).

- Singh G.; Kawatra A. and Sehgal S.: Nutritional composition of selected green leafy vegetables, herbs and carrots. *Plant Foods Hum. Nutr.* 56 (4): 359-64 (2001).

- Singh J.; Dubey A.; Tripathi N.: Antifungal activity of *Mentha spicata*. *Int. J. Pharmacogn.* 32: 314 (1994).

- Smallfield B.; Van Klink J.; Perry N. and Dodds K.: Coriander spice oil: effects of fruit crushing and distillation time on yield and composition. *J. Agric. Food. Chem.* 49 (1): 118-23 (2001).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Swanson Flatt S.; Day C.; Bailey C. and Flatt P.: Traditional plant treatment for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia*. 33 (8): 462-4 (1990).

- Uchibayashi M.: The coriander story. *Yakushigaku Zasshi*. 36 (1): 56-7 (2001).

- Uma Pradeep K.; Gervani P. and Eggum B.: Common Indian spices: nutrient composition, consumption and contribution to dietary value. *Plant Foods Hum Nutr.* 44 (2): 137-48 (1993).

- Vasudevan K.; Vembar S.; Veeraraghavan K. and Haranath P.: Influence of intragastric perfusion of aqueous extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J. Gastroenterol.* 19 (2): 53-6 (2000).

- Vidal Ortega C.: *Las Plantas Medicinales: Una Ayuda para las Dietas Especiales*. *Natura Medica*. 37: 68-71. (1995).

- Vitorro C.; Molina A.; Villa W. et al.: *Ensayos preliminares de adaptación de *Ocimum basilicum*, *Coriandrum sativum* y *Satureja hortensis* en Jujuy*. WOCMAP II. Abstract P-008. Mendoza, Argentina. Noviembre (1997).

- Weber N.; Richter K.; Schulte E. and Mukherjee K.: Pterostilbin acid from dietary triacylglycerols reduces the concentration of arachidonic acid in tissue lipids of rats. *J. Nutr.* 125 (6): 1563-8 (1995).

- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A.; Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytother. Res.* 7: 185-9 (1993).

CORNEZUELO DE CENTENO



NOMBRE CIENTÍFICO
Claviceps purpurea Tulasne.

NOMBRES POPULARES

Español: cornezuelo de centeno, secale cornutum.

Portugués: centeio cornuto, esporao-do-centeio.

Inglés: ergot of rye

Otros: ergot de seigle, blé cornu (Francés), segale cornuto (Italiano), Mutterkorn, Zapfenkorn (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un hongo parásito de muchas especies de gramíneas, especialmente del centeno (*Secale cereale*) y que pertenece a la familia de las Calvecipitáceas. Caracteriza por criarse en los ovarios de gramíneas de diferentes géneros, *Agropyrum*, *Alopecurus*, *Anthoxanthum*, *Avena*, *Brachypodium*,

Calamagrostis, Festuca, Hordeum, Lolium, Spartina y Triticum. Las esporas son transportadas por insectos o por el viento hasta los ovarios del centeno joven, en donde germinan formando filamentos o hifas. A medida que éstos penetran profundamente en el ovario, se va conformando un tejido denso que lentamente consume toda la sustancia del grano y se endurece, formando así un cuerpo curvo de color oscuro o purpúreo (esclerocio o cornezuelo), de 1-3 cm de largo por 1-5 mm de ancho, siendo una fuente importante de alcaloides.

HÁBITAT

Hace su aparición en otoño, encontrándose distribuido en todas las zonas productoras de cereales, especialmente en España, Portugal, Europa Central y Rusia. Crece silvestre o cultivado para inoculación artificial de esporas sobre plantas de centeno. Los principales cultivos se encuentran en Estados Unidos, Suiza, Europa oriental, norte de África, India y América del Sur. En Argentina suele ser frecuente en la zona correspondiente a la Bahía de Samborombón (provincia de Buenos Aires)..

PARTE UTILIZADA

El esclerocio, el cual representa una forma de resistencia del hongo, siendo parásito de los ovarios de las flores. Los esclerocios caen al suelo en otoño donde desarrollan diferentes etapas hasta que las esporas, por acción del viento o los insectos, llegan a la espiga del centeno. En el caso del cornezuelo de centeno se practica la siembra de esporas en medios azucarados, obteniéndose así una producción abundante en conidios con los que se infesta artificialmente el centeno. Estos conidios se inyectan bajo la forma de suspensión acuosa, sobre las espigas antes de que ocurra la floración. El cultivo completo del cornezuelo en un medio artificial arroja resultados variables en cuanto a la obtención de alcaloides, siendo conveniente introducir en el medio de cultivo precursores de los mismos.

Entre los tipos de cultivos destacan los parasíticos y los saprofitos. En los primeros se hace una suspensión de esporas en agua, utilizando una raza tetraploide (4n) del centeno, obteniéndose esclerocios de mayor tamaño y rendimiento (1%). En los segundos, se emplean caldos de cultivo obteniéndose alcaloides a los 10 días, con un rendimiento superior a los primeros.

La extracción industrial de los alcaloides es una técnica delicada y se fundamenta en técnicas de intercambio iónico y en el empleo de solventes selectivos. Por su parte, el centeno destinado a la venta comercial está sujeto a inspecciones sanitarias, siendo rechazado si contiene más del 0,3% del grano infectado. En Alemania la concentración máxima permitida es de 0,1%. En épocas de sequía el índice de rechazo es generalmente menor al 1%, aunque hubo años en que llegó al 36%. Los cereales infectados recién cosechados son más peligrosos que aquellos que llevan seis meses o más almacenados, ya que con el transcurrir del tiempo los alcaloides se van degradando lentamente.

HISTORIA

El nombre genérico *Claviceps* se refiere a la apariencia claviforme del esclerocio, en tanto *purpurea* alude a su color rojo oscuro. La escasez de cultivos de centeno en la antigüedad hizo que los griegos desconocieran este hongo, a pesar de ser ellos grandes conocedores de plantas que facilitaban el parto. Incluso en ocasión de una eventual introducción en la alimentación, fue drásticamente rechazado en términos tales como «... ese negro producto maloliente de Tracia y Macedonia». Existen algunos escritos que expresan el efecto ocitótico a partir del cornezuelo en extremo Oriente.

Por ejemplo en libros sagrados de la India (años 400 y 300 a.C.) se menciona «... los pastos dañinos que hacen que las mujeres embarazadas dejen caer su matriz y mueran de parto». El cornezuelo de centeno fue muy empleado por las comadronas de la Edad Media, pero recién en 1582, Adam Lonitzer de la ciudad de Frankfurt, descubrió estas virtudes para ser empleadas medicinalmente en Europa, recibiendo la denominación de «*pulvis ad partum*»..

No obstante, el cornezuelo iba a tener gran repercusión negativa debido a los efectos adversos que presentaban quienes consumían ciertos cereales, en especial pan amasado con harina de centeno. Ya 600 años a.C. se podía leer en una tabla asiria «...la nefasta pústula en la espiga del cereal». El cortejo sintomático caracterizado principalmente por alucinaciones, locura, convulsiones, aborto y gangrena en las extremidades, fue denominado **ergotismo**, azotando al continente europeo a modo de epidemia desde el siglo VI hasta el XIX inclusive (la última intoxicación masiva ocurrió en Alemania en 1880). También se conoció a esta enfermedad con el nombre de *Ignis Sancti Antonii* o «fuego de San Antonio» en alusión al grado de lesión en las extremidades que simulaban quemaduras importantes.

Sólo en el altar de este santo los enfermos podían obtener alivio, ya que allí se les proporcionaba una dieta libre de grano contaminado. Grandes obras maestras de la pintura reflejaron esta situación, como las de Grünewald que se pueden visitar en el museo de Colmar, Francia. El efecto devastador del ergotismo hizo que perdiera popularidad el empleo medicinal obstétrico. Gracias a la deducción aplicada por el francés Thuiller, se pudo comprobar la relación existente entre el ergotismo y el cornezuelo de centeno. Finalmente otro francés, Louis R. Tulasne, descubrió que la causa radicaba en un pequeño hongo parásito, el *Claviceps purpurea*, al cual le agregó su propio apellido con el cual se identifica botánicamente a esta especie.

En 1836 la Farmacopea Londinense reconoció su uso en obstetricia. En 1875 Tanret obtiene el primer producto cristalino a partir de estos hongos: la *ergotina*. En 1905 Barger y Carr logran separar la *ergotoxina* cristalizada. En 1918 Stoll logra aislar en Suiza un alcaloide puro y definido: la *ergotamina*. En 1931 es introducido en la Farmacopea Norteamericana, conociéndose como *pulvis parturiens* (polvo del parto) con el cual se facilitaba el parto demorado o retrasado. En 1932 Dudley & Moir descubren la *ergonovina* o *ergometrina*, aunque paralelamente otros investigadores se adjudicaron su descubrimiento. De tal manera que la sustancia tuvo diferentes denominaciones, lo que hizo que Estados Unidos mediara en el litigio y dispusiera el nombre de *ergonovina*. Otros países no aceptaron esa denominación y la llamaron *ergometrina*, a excepción de Suiza que le asignó el nombre de *ergobasina*. En 1943 Albert Hoffmann obtiene del ácido lisérgico la *dietilamida (LSD)* experimentándola en él mismo, comprobando que le ocasionaba síntomas similares a los de la esquizofrenia. En 1960 comenzaron a producirse los alcaloides del cornezuelo por fermentación.

La aceptación de los alcaloides del cornezuelo en Europa demoró varios años debido a la siempre presente vigencia de la epidemia que supo diezmar la población. No obstante, decenas de trabajos relacionaron el mayor número de niños nacidos muertos con la aplicación del cornezuelo en los partos, a tal punto que la Sociedad Médica de Nueva York dispuso investigar el tema. Finalmente se llegó a la conclusión que este producto sea recomendado únicamente para controlar las hemorragias posparto.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides indólicos: Derivados amídicos del ácido d-lisérgico o de su isómero, el ácido isolisérgico. Ambos difie-

ren en la disposición estérica sobre el carbono 8. Los primeros son levógiros, teniendo en común la terminación *ina* en su denominación, siendo los más activos desde el punto de vista biológico representando el 0,4% del peso. Los derivados del ácido isolisérgico, tienen como terminación *imina*, siendo fuertemente dextrógiros y 4 veces menos activos que los anteriores. La sigla LSD es una abreviatura de la designación alemana de la dietilamida del ácido lisérgico = Lyserg Säure Diäthylamid. Según refieren varias farmacopeas, para el desarrollo de efectos farmacológicos, el contenido en alcaloides totales, calculados como ergotamina, no ha de ser inferior al 0,15%; mientras que el contenido en alcaloides hidrosolubles, calculados como ergometrina, tendrá un mínimo del 0,023%.

Se pueden clasificar en:

- **Hidrosolubles:** ergometrina (ergobasina o ergonovina), ergometrinina (ergobasinina o ergonovinina).
- **No Hidrosolubles:** Se encuentran los del grupo ergotamina (ergotamina, ergotaminina, ergosina y ergosinina) y los del grupo ergotoxina (ergocornina, ergocorninina, ergocristina, ergocristinina, ergocriptina y ergocriptinina).

Aminas: tiramina e histamina principalmente como resultado de la decarboxilación de los aminoácidos. En menor proporción metilamina, isoamilamina y etilamina.

Minerales (2- 6 %): conformados principalmente por fosfatos de calcio, magnesio y potasio.

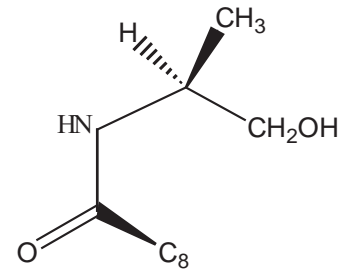
Glúcidos: glucosa, trealosa y manitol.

Lípidos (en forma de aceite: 20-40%): ácidos oleico, linoleico y ricinoleico, fácilmente enranciables. Además: ergosterol y dihidro-ergosterol.

Otros: materias colorantes (1-2%), pigmentos (escleritrina, ergoflavina, endocrocina y clavoxantina), aminoácidos (alanina, valina, triptofano), péptidos, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Cabe señalar que los diferentes alcaloides encontrados en el cornezuelo de centeno presentan acciones variadas e incluso antagonistas entre algunos de ellos. Los alcaloides en su conjunto producen, a dosis terapéuticas, contracción de la musculatura lisa, lo cual se traduce en un efecto oxitócico (reforzado por la acción de la histamina), vasoconstrictor a nivel periférico (reforzado por la acción de la tiramina) y simpaticolítico. Por hidrogenación de estos alcaloides sobre la ligadura 9-10 se suprime el efecto oxitócico, mientras que las propiedades simpaticolíticas se refuerzan. El núcleo de ergolina que poseen estos alcaloides determinan una estructura similar a ciertos neurotransmisores. Por medio de biotecnología genética se han obtenido nuevos derivados alcaloideos (Mukherjee J. et al., 2000; Tudzynski P. et al.,



**ergometrina
(ergobasina)**

En posición 8 tienen amida en vez de ácido

2001). La mayoría de las actividades farmacológicas que aparecen a continuación se refieren a productos hemisintéticos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Acciones Obstetro-Ginecológicas

Pequeñas dosis de estos alcaloides provocan mayor frecuencia y fuerza en las contracciones uterinas, seguidas luego por un grado normal de relajación. En cambio dosis mayores provocan contracciones intensas y prolongadas, sin efecto relajatorio posterior. Esta característica hace que estos alcaloides sean indicados en el post-parto o posaborto para controlar las hemorragias (Goodman L. & Gilman A., 1986).

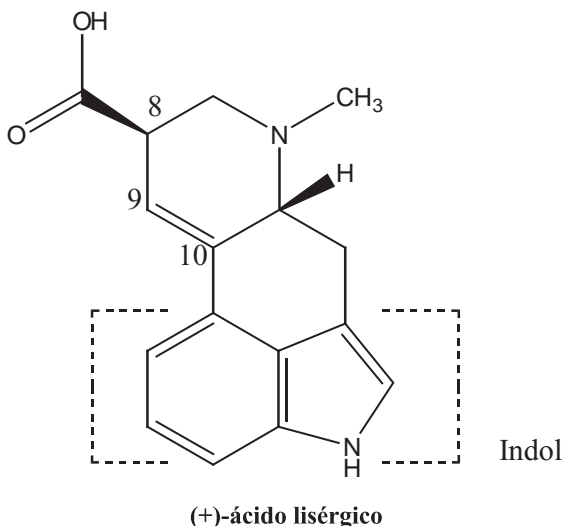
La *ergonovina* (*ergometrina*) es el alcaloide más activo y el menos tóxico, en comparación con *ergotamina* (el alcaloide más potente, aunque no usado como oxitócico), siendo efectiva incluso luego de la administración oral. Es por ello que la *ergonovina*, bajo la forma de maleato, y su derivado semisintético, la *metilergonovina*, sean considerados los principales agentes estimulantes uterinos empleados en obstetricia. Su acción sobre el útero es muy rápida, empleándose en el tratamiento y prevención de hemorragias posparto por atonía uterina (Robbers J. et al., 1996; Kuklinski C., 2000; Mukherjee J. & Menge M., 2000).

En cambio, la *bromocriptina* (derivado del ácido lisérgico) en forma de mesilato se emplea para el tratamiento corto de amenorrea, galactorrea o infertilidad femenina asociada con hiperprolactinemia de origen no tumoral pituitario (Villar del Fresno A., 1999).

Actividad Circulatoria

La *ergotamina* produce vasoconstricción de arterias y venas, mientras que su derivado *dihidro-ergotamina* (por supresión del doble enlace en 9-10), mantiene una considerable actividad vasoconstrictora (más duradera pero menor a la anterior), aunque más marcada sobre los vasos de capacitancia que sobre los de resistencia. La acción sobre el útero no es muy marcada, siendo un buen bloqueador alfa-adrenérgico. Esto hace que sea indicada en los casos de hipotensión ortostática o postural (Goodman & Gilman A., 1986; Mantegani S. et al., 1999; Mukherjee J. & Menge M., 2000).

En cambio, los derivados dihidrogenados de la *ergotoxina* (*dihidroergotoxina*) son mucho menos activos y en general producen hipotensión, utilizándose en casos de hipertensión y trastornos circulatorios cerebrales y periféricos, especialmente en gerontología. La *nicergolina* es otro derivado hemisintético donde se ha modificado la cadena peptídica, teniendo un uso similar a la *dihidroergotoxina* (Kuklinski C., 2000).



(+)-ácido lisérgico

La *dihidro-ergotamina* en combinación con heparina se emplean como profilaxis de la trombosis en cirugía. A su vez el *codergocrimmesilato* (mezcla de alcaloides hidratados de ergotoxina con sales de mesilato) se ha empleado en geriatría para combatir la insuficiencia cerebrometabólica y la enfermedad cerebrovascular (Villar del Fresno A., 1999).

Acción Antijaquecosa

En las dosis usadas en el tratamiento de la jaqueca, la *ergotamina* suele producir pequeños incrementos de la presión arterial, pero aumenta la resistencia vascular periférica, disminuyendo el flujo sanguíneo en varios órganos. La *ergotamina* (agonista α -adrenérgico parcial) si bien es efectiva para aliviar la migraña o jaqueca, no produce efecto analgésico ni sedante. Su beneficio se explica debido a que en la génesis de la jaqueca ocurriría un episodio de oligoemia o menor flujo sanguíneo localizado. A continuación ocurre un aumento de sangre en los vasos intracerebrales y extracraniales acompañado de una mayor amplitud en las pulsaciones de las arterias craneales, principalmente las ramas meníngeas de la carótida externa, que es la principal fuente de dolor (Sakai & Meyer, 1978; Flórez J., 1996; Mantegani S. et al., 1999).

Cuando se presiona digitalmente sobre la carótida se logra reducir la amplitud del pulso, logrando reducir la sensación dolorosa. De igual modo se observa con *ergotamina*, la cual se administra bajo la forma de tartrato o mesilato. Esta sustancia, además de reducir el flujo sanguíneo extracraniano, también reduce la hiperperusión de las regiones irrigadas por la arteria basilar, sin disminuir el flujo hemisférico cerebral. A su vez actúa inhibiendo la captación de noradrenalina en terminales nerviosas simpáticas, con lo cual aumenta la acción vasoconstrictora, siendo además un antagonista de la actividad de serotonina (Robbers J. et al., 1997; Villar del Fresno A., 1999).

La administración conjunta de *cafeína* con *ergotamina* aumenta el índice de absorción y la concentración plasmática máxima de esta última, siendo frecuente encontrarlas juntas en las formulaciones antiyaquecosas. El efecto analgésico entre ambas es mayor que con *ergotamina* sola. Este descubrimiento fue casual y se debió a un grupo de enfermos que tomaba la medicación junto a una taza de café, logrando mejorías más marcadas que con aquellos que la tomaban con agua o leche (Goodman & Gilman A., 1986).

Asimismo, se emplea el *maleato de metisergrida* (sal de *metilergonovina*) obtenida por semisíntesis del *ácido lisérgico*, como profilaxis de cefaleas de origen vascular o migrañas recurrentes al ser un antagonista de la serotonina (Robbers J., 1997; Mukherjee J. & Menge M., 2000).

Otros

La *ergotamina*, y en menor medida la *dihidroergotamina*, estimulan otros órganos con fibra muscular lisa como el intestino. La actividad antiparkinsoniana es debida principalmente a la *bromocriptina*. Esta sustancia exhibe actividad dopaminérgica con preferencia hacia los receptores D2 del cuerpo estriado y suele asociarse al tratamiento convencional con L-Dopa. Por ello se emplea en el tratamiento de signos y síntomas de Parkinson idiopático o post-encefálico. En cuanto a la *dihidroergotoxina*, ha demostrado intensificar la liberación de acetilcolina en corteza cerebral de ratas, lo cual podría ser de utilidad en la Enfermedad de Alzheimer (Flórez J., 1996; Page C. et al., 1998; Mukherjee J. & Menge M., 2000).

La *bromocriptina* también se emplea para controlar la secreción elevada de prolactina, en la prevención de ictericia post-parto o aborto y como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico o radioterápico de la acromegalia (Bruneton J., 1991; Mantegani S. et al., 1999; Villar del

Fresno A., 1999). Al respecto, la *α -ergocriptina* se emplea para disminuir la prolactina en casos de galactorrea. El metanosulfato o mesilato de *dihidroergocriptina* se emplea hoy día para el tratamiento del mal de Parkinson. Al no ser una sustancia totalmente natural no abundaremos en detalle sobre la misma. Por su parte la *ergonovina* o *ergobasina* se emplea también para el diagnóstico de la angina de Prinzmetal (Villar del Fresno A., 1999).

Merece una mención también la dietilamida del *ácido lisérgico*, la que se considera droga alucinógena descubierta por Albert Hoffmann en 1943 (experimentada sobre el mismo) y de la cual derivan los alcaloides del cornezuelo. El LSD estuvo durante mucho tiempo ligado a la llamada «avanzada cultural» de los años '50, '60 y '70, dentro del ámbito de escritores, estudiantes y artistas. Pero los efectos colaterales y el estado de abandono en el que se sumergían quienes querían evadirse de la realidad, hizo que se prohibiera en todos los ámbitos sanitarios y sociales pasando luego a la ilegalidad. La ingesta de LSD produce cambios de humor, alteración del sentido del tiempo, distorsión visual y auditiva, despersonalización y pérdida del sentido de la realidad. Durante los «viajes» suelen aparecer crisis de pánico y reacciones paranoides. Sustancias similares aunque algo menos potentes se han encontrado en el *ololuhqui mexicano* (*Rivea corymbosa*), conformadas por hidroxietilamidas del *ácido lisérgico* (Díaz J., 1996).

El LSD actúa por mecanismo agonista en receptores presinápticos para la 5-HT (hidroxitriptamina) en el mesencéfalo, más específicamente sobre los receptores 5-HT1 y 5-HT2. Una dosis oral de 20 a 25 μ g. produce visiones psicodélicas, acompañadas de efectos de tipo simpaticomiméticos tales como midriasis, taquicardia, hipertensión arterial, euforia, hiperreflexia, temblores, náuseas, piloerección, hipertermia y debilidad muscular. Se trata de auténticos «viajes» (trips) en donde pensamientos y recuerdos pueden surgir vívidamente asociados a estados de alegría o depresión (Goodman L. & Gilman A., 1986; Carod Artal F., 2003). Si bien aún se discute la utilidad del LSD en psiquiatría experimental, por otra parte se ha visto su utilidad en la atenuación del dolor oncológico en pacientes con carcinomas terminales (Grof S., 1977).

FARMACOCINÉTICA

La *ergotamina* se absorbe lenta y de forma incompleta en el tracto gastrointestinal, alcanzando una concentración plasmática máxima a las dos horas (que se incrementa si se adiciona *cafeína*). La dosis efectiva intramuscular de *ergotamina* es cercana al 10% de la dosis oral, mientras que la dosis intravenosa efectiva se ha calculado en un 50% de la dosis intramuscular, observándose un efecto oxiótico en tan sólo 5 minutos (Ibraheem J. et al., 1983). La biodisponibilidad de la *ergotamina* cuando se administra por vía oral es baja, siendo absorbida en tracto gastrointestinal en un 60% (esta absorción se acelera en presencia de *cafeína*) con una t_{max} de 2 horas. Luego es metabolizada en hígado y excretada por bilis en un 90% a través de metabolitos (Eckert H. et al., 1978; Flórez J., 1996).

La *bromocriptina* tiene mejor absorción que la *ergotamina* por vía oral siendo su eliminación más lenta. La *dihidroergotamina* y la *dihidroergotoxina* tienen una pobre absorción, siendo rápidamente eliminadas en comparación con la *ergotamina*. Cuando se administran 0,2 mg de *ergonovina* por vía oral en el post-parto, se observa un efecto uterotónico a los 10 minutos. Se metaboliza más rápido que la *ergotamina*, siendo la vida media plasmática entre media y dos horas (Mantyla R. & Kanto J., 1981).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La administración de *tartrato de ergotamina* en dosis usuales durante cortos períodos de tiempo y en ausencia de contraindicaciones hace de ella una droga segura. En un 10% de los casos por vía oral se puede encontrar estados nauseosos y vómitos (20% por vía inyectable) ya que la misma actúa directamente sobre el centro de la emesis en el SNC. Menos frecuente aparecen parestesias y debilidad en miembros inferiores, precordialgias, edema y prurito. En casi ninguno de los casos es necesario interrumpir el tratamiento, ya que se trata de episodios transitorios. Sin embargo se han detectado en personas que abusan de este tipo de analgésico, un cuadro general muy similar al de ergotismo, con afectación de arterias carótidas y femorales, siendo necesarios estudios angiográficos diagnósticos (Fischbach R. et al., 1990; Bocchia M. et al., 1991).

Los alcaloides del cornezuelo de centeno pueden producir daño arterial durante su acción vasoconstrictora, provocando sobre las extremidades estados de éstasis, trombosis vascular y gangrena, señales características del ergotismo (antiguamente llamado «fuego de San Antonio»).

Como síntomas acompañantes aparecen frialdad, palidez, hipoestesia y mialgias tanto en reposo como con la locomoción. El mecanismo íntimo tóxico no está bien dilucidado, hallándose lesiones en la capa íntima de los vasos (Goodman & Gilman A., 1986; Eadie M., 2003). Se ha postulado que los alcaloides del cornezuelo pueden elevar la concentración intracelular de Ca^{2+} , con inactivación de los receptores α -adrenérgicos, alterando así la síntesis de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas. Este mecanismo sería responsable de la muerte de células productoras de insulina en páncreas, lo cual se relaciona con una mayor incidencia de diabetes en las personas o animales intoxicados (Bannister G. & Stockdale T., 2003).

La *ergotamina* y la *dihidroergotamina* pueden activar la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema, pudiendo provocar náuseas y vómitos (Flórez J., 1996). Entre los efectos adversos observados con productos elaborados con *bromocriptina* (similares a los observados con levodopa) figuran hipotensión arterial (puede producir desmayo con la primer dosis), alucinaciones visuales y auditivas, eritromelalgia, disquinesias, etc. (Page C. et al., 1998). La administración por vía oral de altas dosis de *maleato de ergometrina* a ratas durante 4 semanas produce en los animales aumento de peso del corazón, hígado, ovarios y riñones, disminución en los niveles de tiroxina y glucosa y aparición de nódulos linfáticos en mediastino (Peters Volleberg G. et al., 1996).

En Medicina Veterinaria la ingesta accidental de este hongo por parte de ganado vacuno produce cuadros de hipertermia, ergotismo y muerte (Fraser D. & Dorling P., 1983; Peet R. et al., 1991; Ilha M. et al., 2003). Su ingesta por cerdos de cría junto con la planta *Ammi majus* demostró producir en los animales crisis de ergotismo acompañada de lesiones dérmicas por fotosensibilización (López T. et al., 1997). La ingesta del cornezuelo de centeno por parte de cabras y caballos gestantes produce alteraciones placentarias, agalactia, muerte fetal y aborto (Riet Correa F. et al., 1988; Vogt Engeland I. et al., 1998; Copetti M. et al., 2002).

Para encontrar señales de intoxicación grave debe pensarse en un intento de aborto por parte de la paciente a través de una sobredosis, siendo características la aparición de sed, vómitos, diarrea, parestesias, pulso filiforme, estado confusional e inconciencia. Se ha visto que los alcaloides naturales a menudo se comportan con mayor toxicidad que los dehidrogenados. En casos de sobredosis se procede al vaciado gastrointestinal (inducción del vómito, lavado gástrico con solución de sulfato sódico o permanganato potásico), seguido de administración de carbón activado y

profilaxis del shock. Los angioespasmos se tratan con spray nitrolingual y masaje vascular, sedantes de tipo diazepam contra los espasmos, agentes bloqueantes, control hidroelectrolítico e infusiones de bicarbonato sódico en casos de acidosis (Gruenwald J., 1998).

CONTRAINDICACIONES

La sepsis (por el peligro de gangrena) es una contraindicación bien definida. Tampoco se recomienda el empleo de alcaloides del cornezuelo de centeno en arteriosclerosis, arteritis, tromboflebitis, hepatopatías graves, embarazo (se requieren dosis muy altas para provocar un aborto por vía oral), Síndrome de Raynaud o Buerger, insuficiencia coronaria severa e insuficiencia renal (Gruenwald J., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar alcaloides del cornezuelo junto con inhibidores de la MAO (puede desencadenar crisis hipertensivas por interacción con tiramina), drogas vasoconstrictoras y antibióticos macrólidos (Arteche García A. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El cornezuelo de centeno se encuentra registrado en la Farmacopea Nacional Argentina (6ª Ed.). No está autorizado su registro como suplemento dietario (ANMAT, 2001). Los alcaloides derivados del cornezuelo se encuentran registrados en la mayoría de las farmacopeas europeas. Figura dentro del listado de especies no autorizadas para uso humano por la Comisión E de Alemania (Blumenthal M., 1998).

USOS MEDICINALES

Los principales usos terapéuticos de los alcaloides del cornezuelo de centeno están en relación a dos campos bien definidos: aplicaciones obstétricas y en la terapéutica de la jaqueca. En el primer caso se puede emplear como agente inductor del parto (sobre casos muy especiales que así lo requieran); para controlar la atonía y hemorragias uterinas post-parto o en casos de fibromas; para provocar la contracción uterina después de una operación cesárea y finalmente, para inducir un aborto terapéutico. La *ergonovina* o *metilergonovina* se puede aplicar por vía intramuscular, en dosis de 0,2 a 0,3 mg en un post-parto. El *maleato de ergonovina* se puede administrar entre 1 y 2 mg por dosis. En casos de jaqueca la *ergotamina* es el alcaloide más efectivo, siendo su dosis normal de 2 mg por vía oral, pudiéndose repetir cada 30 minutos (sin sobrepasar los 6 mg diarios). En la actualidad se está desarrollando biotecnología genética para la obtención de nuevos derivados alcaloides (Mukherjee J. et al., 2000; Tudzinski P. et al., 2001).

CURIOSIDADES

El médico francés Thuiller, comprobó en el siglo XVII que el ergotismo atacaba más a los pobres que a los ricos, lo cual ponía en duda el carácter epidémico de esta enfermedad. También observó que los enfermos que morían no contagiaban a los familiares acompañantes junto a sus lechos. Por ello dedujo que el origen podía estar en la alimentación, la cual variaba enormemente entre las clases sociales altas y bajas. En efecto, los pobres solían comer grandes cantidades de pan elaborado con harina de centeno, lo cual indujo a Thuiller a visitar varios de estos cultivos, llamándole la atención que muchos de ellos contenían unas excrecencias oscuras en las espigas que no eran normales, aunque igualmente se cosechaban durante la siega. Este dato le pareció sospechoso y lo envió a la Academia de Medicina de París, la cual envió una comisión especial a estos campos, comprobándose finalmente la relación entre el cornezuelo y el ergotismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires (1998).

- Amorín J.: *Plantas de la Flora Argentina Relacionadas con Alucinógenos Americanos*. Academia Argentina de Farmacia y Bioquímica. 1: 7-61. (1974).

- ANMAT: Disposición 1637 sobre Suplementos Dietarios. Anexo II. Boletín Oficial. Abril 3. (2001).

- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson Ed. (1998).

- Bannister G. and Stockdale T.: An analysis associating the presence of *Claviceps purpurea* in grassland with the incidence of type 1 diabetes. *Med. Hypotheses*. 60 (4): 557-9 (2003).

- Batrakov S. and Tolkachev O.: The structure of triacylglycerols from sclerotia of the rye ergot *Claviceps purpurea*. *Chem. Phys. Lipids*. 86 (1): 1-12 (1997).

- Bocchia M.; Baldini G.; Bertola G. and Zorzoli C.: Risks related to the use of ergotamine in the therapy of hemicrania. *Recenti Prog. Med*. 82 (7-8): 390-3 (1991).

- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council Ed. USA. (1998).

- Bruneton J.: *Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia*. Edit. Acribia. Zaragoza. (1991).

- Carod Artal F.: Neurological syndrome associated with the ingestion of plants and fungi with a toxic component (II). Hallucinogenic fungi and plants, mycotoxins and medicinal herbs. *Rev. Neurol*. 36 (10): 951-60 (2003).

- Copetti M.; Santurio J.; Boeck A.; Silva R.; Bergermaier L.; Lubeck I.; leal A. et al.: Agalactia in mares fed with grain contaminated with *Claviceps purpurea*. *Mycopathologia*. 154 (4): 199-200 (2002).

- Díaz J.: Plantas Mágicas y Sagradas de la Medicina Indígena de México. Etnofarmacología y Psiquiatría Experimental. En: *Plantas Medicinales de México*. Estrada Lugo E. (Ed.). Univ. Autónoma Chapingo. (1996).

- Eadie M.: Convulsive ergotism: epidemics of the serotonin syndrome? *Lancet Neurol*. 2 (7): 429-34 (2003).

- Eckert H.; Kiechel J.; Rosenthalwer J.; Schmidt R. and Schreier E.: Biopharmaceutical aspects: analytical methods, pharmacokinetics, metabolism and bioavailability. In: *Ergot Alkaloids and Related Compounds*. Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. Vol. 49. Springer-Verlag. Berlin. Pp. 719-803. (1978).

- Fischbach R.; Gross Fengels W. and Schmidt R.: Ergotism: an occasional unrecognized cause of acute ischemia of the extremities. *Rontgenblätter*. 43 (5): 213-9 (1990).

- Flórez J.: *Farmacología Humana*. Ed. Masson. España. (1996).

- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. España. (1980).

- Fraser D. and Dorling P.: Suspected ergotism in two heifers. *Aust. Vet. J.* 60 (10): 303-5 (1983).

- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. 7ª Ed. (1986).

- Grof S.; Goodman L.; Richards W. and Kurland A.: LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *Intern. Pharmacopsych.* 8: 129-44 (1977).

- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, USA. (1998).

- Ibraheem J.; Paalzow L. and Tfelt-Hansen P.: Low bioavailability of ergotamine tartrate after oral and rectal administration in migraine sufferers. *British J. Clinical Pharmacol.* 16: 695-9 (1983).

- Ilha M.; Loretta A. and Barros C.: Hyperthermic syndrome in dairy cattle associated with consumption of ergots of *Claviceps purpurea* in southern Brazil. *Vet. Hum. Toxicol.* 45 (3): 140-5 (2003).

- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S.A. España. (2000).

- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos*. Edit. Acribia S. A. 2a. edición. (1995).

- López T.; Campero C.; Chayer R. and de Hoyos M.: Ergotism and photosensitization in swine produced by the combined ingestion of *Claviceps purpurea* sclerotia and *Ammi majus* seeds. *J. Vet. Diagn. Invest.* 9 (1): 68-71 (1997).

- Mantegani S.; Brambilla E. and Varasi M.: Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity. *Farmacol.* 54 (5): 288-96 (1999).

- Mantyla R. and Kanto J.: Clinical pharmacokinetics of methylergometrine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 19: 386-391 (1981).

- Mukherjee J. and Menge M.: Progress and prospects of ergot alkaloid research. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 68: 1-20 (2000).

- Okide G. and Ajali U.: Better biosynthesis of ergot alkaloids. *Boll. Chim. Farm.* 142 (4): 187-90 (2003).

- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Harcourt Ed. (1998).

- Peet R.; McCarthy M. and Barbelli M.: Hyperthermia and death in feedlot cattle associated with the ingestion of *Claviceps purpurea*. *Austr. Vet. J.* 68 (3): 121 (1991).

- Peters Volleberg G.; Beems R. and Speijers G.: Subacute toxicity of ergometrine maleate in rats. *Food Chem. Toxicol.* 34 (10): 951-8 (1996).

- Riett Correa F.; Mendez M.; Schild A.; Bergamo P. and Flores W.: Agalactia, reproductive problems and neonatal mortality in horses associated with the ingestion of *Claviceps purpurea*. *Aust. Vet. J.* 65 (6): 192-3 (1988).

- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocotecnologia*. Edit. Premier. Brasil (1997).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).

- Tudzynski P.; Correia T.; Keller U.: Biotechnology and genetics of ergot alkaloids. *Appl Microbiol Biotechnol* 57(5-6):593-605 (2001).

- Van Dongen P., De Groot A.: History of ergot alkaloids from ergotism to ergometrine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 60 (2):109-16 (1995).

- Vanhaelen M., Vanhaelen-Fastre R.: Photodensitometric in situ determination of *Seale cornutum* alkaloids. *J Chromatogr* 72 (1):139-44 (1972).

- Villar del Fresno A (Ed.): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).

- Vogt Engeland I.; Andresen O.; Ropstad E.; Kindahl H.; Waldeland H.; Daskin A. and Olav Eik L.: Effect of fungal alkaloids on the development of pregnancy and endocrine foetal-placental function in the goat. *Anim. Reprod. Sci.* 52 (4): 289-302 (1998).

CUCHARERO



NOMBRE CIENTÍFICO

Echinodurus macrophyllum (Kunth.) Mich (Alimastaceae).
Sinonimias: *Echinodorus scaber* Rataj.

NOMBRES POPULARES

Español: cucharero, cucharón, achira de agua.
Portugués: chapéu-de-couro, chá-de-campanha, erva-do-pântano, erva-do-brejo, congonha-do-brejo.
Inglés: burhead, sword plant.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta rizomatosa perenne, perteneciente a la familia de las Alismatáceas, caracterizada por presentar una altura de 50 a 150 cm; hojas con gruesos pecíolos de hasta 1 metro de largo, láminas ovadas de 15-40 cm de largo

por 6-30 cm de ancho; flores con pétalos blancos, orbiculares, de 1,5-2 cm de diámetro, con una mancha amarilla en la base, reunidas en 6-10 verticilos de hasta 10 flores cada uno, conformando inflorescencias paniculadas y erguidas de hasta 50 cm de largo, sobrepasando el alto de las hojas. La floración y fructificación ocurre de octubre a mayo. El fruto es un aquenio rostrado de 2,5-3 mm de longitud.

HÁBITAT

Planta americana distribuida desde México y Cuba hasta el sur de Brasil, Uruguay y Argentina (llega hasta la provincia de Buenos Aires, zona del delta del Paraná). Es un elemento palustre común en pajonales mixtos próximos a los cursos de agua y en pantanos y lagunas interiores.

HISTORIA

Es una planta medicinal de larga tradición en los estados del sudeste del Brasil. El término *Echinodorus* proviene del griego *echinos* = erizo, y *chloé* = gramínea, en alusión al estilo persistente y duradero que forma una suerte de rostro en el fruto. La apariencia exterior del follaje le asemeja a una cuchara grande (de ahí la denominación de «cucharero» o «cucharón») o a un sombrero de cuero (*chapéu-de-couro*) designación popular otorgada en Brasil.

PARTE UTILIZADA

Hojas (principalmente), corteza y raíz. Las hojas son consideradas como droga vegetal, las cuales son inodoras y de sabor amargo.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Diterpenos: echinofilinas A-F, equinodólidos A y B, chapecoderinas A-C (todos presentes en las hojas).

Otros: flavonoides, heterósidos cardiotónicos (equinodorsidos), saponinas, sales minerales, taninos, alcaloides, derivados cumarínicos, yodo y resina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A pesar de ser una planta muy empleada popularmente, en especial en el Brasil, hasta la fecha se han realizado muy pocos estudios científicos con la misma. El extracto hidroetanólico (7:3) de *E. grandiflorus* demostró poseer una marcada actividad inhibitoria (zona de inhibición > 10 mm) sobre gérmenes Gram negativos (Duarte M. et al., 1997).

Los equinodorsidos ejercen un efecto inotrópico positivo en corazón de animales de laboratorio. La planta, a su vez, presenta un efecto laxante no irritativo presumiblemente a través de una actividad colagoga y colerética. Los alcaloides ejercerían una actividad de tipo alexifármaco al neutralizar enzimas presentes en venenos de algunos ofidios. Los flavonoides serían responsables de su efecto diurético, en tanto los taninos han demostrado efectos protectores y antisépticos sobre mucosas inflamadas. Su contenido en yodo puede resultar útil en zonas endémicas de bocio (Teske M. & Trentini A., 1995; Flora Natural Database 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No se han reportado hasta la fecha. Recientemente fueron efectuados en Brasil estudios toxicológicos en animales con esta especie. El extracto acuoso de las hojas ensayado en el test de mutagenicidad sobre *Salmonella sp.* arrojó resultados negativos. El extracto crudo (> 7,5 mg/ml) no resultó citotóxico en cultivos de hepatomas y de células epiteliales del riñón (Da Costa López L. et al., 2000). La administración continua del extracto acuoso liofilizado (dosis de 3, 23 y 297 mg/k), a lo largo de seis semanas en ratas macho; y del extracto crudo (dosis de 2.200 mg/k), provocaron una pérdida de peso corporal en los animales del orden del 5-47 %, sin evidencias de trastornos hemáticos y con una

toxicidad hepática muy baja (subclínica). La administración en ratas de 23 mg/k (dosis equivalente a la humana), no reveló efectos genotóxicos. Luego de realizados todos estos estudios, los investigadores consideraron como seguro el empleo humano de *E. macrophyllus* en dosis apropiadas (Da Costa López L. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

No se han reportado en la literatura consultada.

STATUS LEGAL

La American Herbal Products Association de Estados Unidos ha catalogado a esta especie en clase 1, es decir, como hierba segura dentro de un uso y dosis apropiadas (McGuffin M. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

La especie tiene una larga tradición de uso popular en Brasil, en calidad de energizante, diurético, uricosúrico, anti-reumático, laxante, colagogo, depurativo, hipocolesterolemizante, antisifilítico y astringente. También en infecciones respiratorias y como alexifármaco en casos de envenenamiento por ofidios. El macerado de la raíz se emplea externamente como emplasto en casos de forúnculos, eczemas y dermatitis.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 20 g/l de hojas. Se administran 3-4 tazas diarias.

Polvo: 300-600 mg, 3 veces al día.

Tintura: 5 ml, 3 veces al día.

OTROS USOS

Se cultiva como planta ornamental en acuarios, estanques y lagos artificiales. En los estados del sudeste de Brasil se prepara una bebida refrescante a partir de las hojas.

BIBLIOGRAFÍA

- Cruz G.: *Dicionário das plantas úteis no Brasil*. 3ª Ed. Río de Janeiro, Brasil. (1985).
- Da Costa López L.; Albano F.; Travasso Laranja A. et al.: Toxicological evaluation by *in vitro* and *in vivo* of an aqueous extract prepared from *E. macrophyllus* leaves. *Toxicol. Lett.* 116 (3): 189-98 (2000).
- Duarte M.; Soares I.; Brandão M.; Jácome R.; Ferreira M.; Silva C. y Oliveira A.: *Phytochemical and antibacterial screening of some Brazilian weed plants*. WOCMAP II, abstract P-326. Nov. 10-15, Mendoza, Argentina (1997).
- Flora Medicinal. Base de datos en Internet. www.floramedicinal.com.br (2001).
- Kobayashi J.; Sekiguchi M.; Shimamoto S.; Shigemori H. and Ohsaki A.: Echinophyllins C-F, new nitrogen-combining diterpenoids from *Echinodorus macrophyllus*. *J. Nat. Prod.* 63 (11): 1576-9 (2000).
- Kobayashi J.; Sekiguchi M.; Shigemori H. and Ohsaki A.: Chapecoderins A-C, new labdand-derived diterpenoids from *E. macrophyllus*. *J. Nat. Prod.* 63 (3): 375-7 (2000).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Mehlreter K.; Haloua M. y Canda G.: *Plantas de la Costa*. Edit. L.O.L.A. Argentina (1997).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press, USA. (1997).
- Moreira Filho H.: *Plantas Medicináveis*. Curitiba, Imprensa Universitária Federal do Paraná. (1972).
- Oliveira F.; Akisue G. y Akisue M.: Farmacognosia. Edit. Atheneu. Brasil. (1998).
- Shigemori H.; Shimamoto S.; Sekiguchi M.; Ohsaki A. and Kobayashi J.: Echinolides A and B, new cembrane diterpenoids with an eight-membered lactone ring from the leaves of *Echinodorus macrophyllus*. *J. Nat. Prod.* 65 (1): 82-4 (2002).
- Teske M. y Trentini A.: *Compêndio de Fitoterapia*. 3ª Edic. Herbarium. (1995).

CULANTRILLO



NOMBRE CIENTÍFICO

Adiantum capillus veneris L.

NOMBRES POPULARES

Español: culantrillo, culantrillo de pozo, doradillo.

Portugués: avenca, avenca dos poços.

Inglés: maidenhair fern, lady's hair, Venus hair.

Otros: adiante (Francés), frauenhaar (Aleman), adianto y capilvenere (Italiano)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un helecho perenne perteneciente a la familia de las Polipodiáceas, caracterizado por presentar una altura de 10-40 cm; hojas verdes ovoides o triangulares, finamente pinnadas, con pínulas en forma de abanico y dentadas; soros pardo-rojizos en el envés del extremo de las hojas; pecíolos finos y delicados de color negro brillante; limbo

dividido en pinnas flabeladas. Los esporangios (sitos en el borde de las pinnas) están protegidos por pseudoindusios.

HÁBITAT

El género *Adiantum* comprende unas 200 especies. El culantrillo es originario de Europa, pero con una amplia distribución en todas las zonas tropicales y subtropicales del planeta. Crece silvestre especialmente cerca del mar, sobre muros húmedos o cuevas. Puede encontrarse hasta los 1.300 metros de altura. Se cultiva como planta de maceta en una mezcla de arcilla y humus de hojas. En Norteamérica se encuentra la especie relacionada *Adiantum petatum* y en el Río de la Plata *Adiantum raddianum*, ambas conocidas también con el nombre de culantrillo.

PARTE UTILIZADA

Sumidades aéreas (frondes). Ocasionalmente el rizoma. Según la BHP no debe contener más de 2% de materia orgánica extraña y no menos de 22% de materia extraíble con alcohol al 45%. Almacenar al abrigo de la luz solar.

HISTORIA

El nombre genérico *Adiantum* proviene del griego *a* = «sin» y *diantos* = «mojado», en virtud que su frondes son impermeables al agua, siendo que esta planta crece en climas húmedos. El nombre de especie (*capillus-veneris*) hace referencia a la similitud del pelo de los genitales externos humanos con los pecíolos finos, negros y brillantes de este helecho. Dioscórides la llamaba *adianton* y la recomendaba para tratar el asma, mientras que en otras regiones se recomendaba como tónico capilar.

El nombre popular «culantrillo» hace referencia a su parecido con el cilantro. Culpeper ya la recomendaba para la tos, asma y pleuresía. Agustín Farfán en 1610 mencionaba que el polvo de culantrillo mezclado con aceite de laurel hacía crecer el pelo. Antiguamente el culantrillo era uno de los principales componentes de un jarabe muy popular para la tos conocido como «capillaire», empleado hasta el siglo XIX. Durante las misiones jesuíticas los misioneros lo empleaban para expulsar la sangre después del parto.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides: rutina, isoquercitrina, astragalina (3-glucósido de kaempferol), heterósidos del kaempferol, quercetol y luteol.

Triterpenoides: adiantona, hidroxiadiantona, 21-HO-adiantona, adiantóxico, epoxifilicano.

Otros: ácido gálico, ácido tánico, principios amargos, goma, aceite esencial (trazas), abundantes mucílagos, oxalato de sodio y potasio, nitrato y silicatos de sodio y calcio, esteroides (β -sitosterol, estigmasterol y campesterol).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios en humanos con esta especie. La abundancia en mucílagos le proporciona al culantrillo propiedades demulcentes, antiinflamatorias, expectorantes y béquicas sobre el árbol respiratorio (las dos últimas reforzadas por la presencia de principios amargos); y emolientes en uso externo sobre la piel. La presencia de principios amargos estimula las secreciones biliar y gástrica.

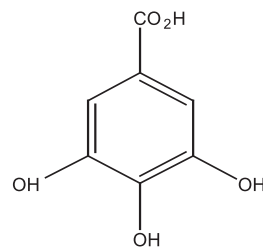
Estudios antimicrobianos realizados con el extracto acuoso y etanólico no revelaron actividad frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. De igual modo la tintura elaborada con las hojas demostró ser inactiva frente a *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella flexneri*, *Salmonella typhi* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres A., 1996). En cambio, el extracto metanólico de las partes aéreas demost

tró propiedades inhibitorias *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* (Mahmoud M. et al., 1989).

Un estudio llevado a cabo en Francia con el extracto etanólico del rizoma de culantrillo en base a 1 g/ml de alcohol, demostró *in vitro* propiedades antivirales frente al virus de la estomatitis vesicular (Husson G. et al., 1986). En tanto, las hojas demostraron ser activas contra bacterias fitopatógenas (*Erwinia carotovora* y *Xanthomonas campestris*). Investigadores belgas demostraron en ratones, actividad hipoglucemiante a partir de extractos alcohólicos de las hojas de culantrillo (Neef H. et al., 1995).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios de toxicidad realizados sobre peces del género *Mollinesia* resultaron negativos. En uso adecuado no se han registrado adversidades ni efectos tóxicos. En altas dosis puede resultar emetizante (McGuffin M. et al., 1997).



ácido gálico

CONTRAINDICACIONES

No se conocen. Ante la falta de estudios durante el embarazo y lactancia, no se recomienda el empleo de culantrillo bajo estas circunstancias hasta tanto se pueda demostrar su inocuidad (McGuffin M. et al., 1997; Gruenwald J. et al., 1998).

STATUS LEGAL

Es oficial en varias farmacopeas. En Estados Unidos se lo considera como agente saborizante, permitido únicamente en bebidas alcohólicas (FDA, 1994). El Ministerio de Sanidad de España ha reconocido su empleo medicinal humano en la Ordenanza Ministerial del 3 de octubre de 1973 (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Ocasionalmente en muestras de droga vegetal se suelen encontrar frondas de otros helechos como el *Pteridium aquilinum* (Gruenwald J. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El culantrillo es muy empleado en afecciones respiratorias tales como bronquitis, asma, tos catarral, etc. (en general combinado con sauco, grindelia, hinojo y marrubio). También es recomendado en casos de faringitis (gárgaras), cistitis, uretritis, como aperitivo y como emenagogo suave. Con menor frecuencia en litiasis urinaria e ictericia. Tópicamente se recomienda en casos de dermatitis, eczemas, paradontopatías, gingivitis, vulvovaginitis, caída del cabello y seborrea capilar. En la región del Río de la Plata los frondes se consumen en el agua para el mate. También el cocimiento de los frondes como abortivo.

Mezclado con raíces de siete sangrías (*Cuphea fruticosa*) se recomienda como anticonceptivo. En Egipto se emplea contra mordeduras de serpientes y picaduras de arañas. En Marruecos se emplea la infusión como antiparasitario. En India y algunos países de Europa le atribuyen propieda-

des hipoglucemiantes. En Cerdeña (Italia) los frondes se utilizan en forma de cataplasma para tratar inflamaciones locales. Asimismo el polvo de los frondes se inserta en cavidades o absesos dentarios como analgésico local. En México se utiliza como diurético, eliminador de cálculos en árbol urinario, en nefritis, bronquitis, hipotensor arterial y antiarteriosclerótico.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5%, infundiendo durante 20-30 minutos. Tomar 3 tazas al día después de las comidas.

Decocción: Al 2%, junto a plantas organolépticas como el anís, regaliz o menta.

Extracto fluido: Relación 1:1, dosificándose 30-50 gotas,

2-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, administrándose 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Jarabe: Se emplea generalmente en niños a partir del extracto fluido (15%) administrándose 30-60 gotas al día.

Extracto glicólico: Al 2-5% para ser utilizado en fitocosmética en forma de champúes y lociones capilares contra la caída del cabello, anticapa o cabellos seboreicos.

OTROS USOS

El culantrillo se emplea en farmacia práctica como corrector organoléptico y colorante. En algunas regiones se emplea como repelente de mosquitos.

BIBLIOGRAFÍA

- Arteché García A. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Ed. España. (1998).
- BHP: *British Herbal Pharmacopeia*. British Medicine Association. Bournemouth. Pp. 255 (1983).
- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. Univ. San Carlos de Guatemala. (1996).
- Cruz G.: *Diccionario das plantas uteis do Brasil*. 5ª Ed. Bertrand. Río de Janeiro. (1995).
- F.D.A.: *Code of Federal Regulations: Foods and Drugs*. (1994).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana de Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA (1998).
- Husson G. et al.: Research into antiviral properties of a few natural extracts. *Ann. Pharm. Franc.* 44 (1): 41-48 (1986).
- Komatsu K.: Pharmacognostical studies on *Adiantum* plants. *Yakugaku Zasshi*. 116 (2): 125-137 (1996).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. LOLA Ed. Buenos Aires. (1998).
- Mahmoud M. et al.: *In vitro* antimicrobial activity of *Salsola rosmarinus* and *Adiantum capillus veneris*. *Int. J. Crud Res.* 27 (1): 14-16 (1989).
- Marino A.: Phytochemical investigation of *Adiantum capillus veneris*. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 65(5): 461-3 (1989).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Nakane T.; Maeda Y.; Ebihara H.; Arai Y.; Masuda K.; Takano A.; Ageta H.; Shiojima K.; Cai S.; Abdel Halim O.: Fern constituents: triterpenoids from *Adiantum capillus-veneris*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 50 (9): 1273-5 (2002).
- Neef H. et al.: Hypoglycaemic activity of selected european plants. *Phytotherapy Res.* 9 (1): 45-48 (1995).
- Palmese M.; Uncini Manganelli R. and Tomei P.: An ethno-pharmacobotanical survey in the Sarrabus district (south-east Sardinia). *Fitoterapia*. 72 (6): 619-43 (2001).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farm. Valencia. Edit. MICOE (1995).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1980).

CÚRCUMA



NOMBRE CIENTÍFICO

Curcuma longa L.

Sinonimia: *Curcuma domestica* Val.; *Amomum curcuma* Jacq.; *Stissera curcuma* Raevsch.

NOMBRES POPULARES

Español: cúrcuma, azafrán de la India, yuquilla (Cuba, Costa Rica), camotillo (Guatemala, El Salvador), zibru (Panamá), palillo (Perú).

Portugués: cúrcuma, açafrao da terra, açafroeiro da Índia, batatinha amarela, gengibre amarelo.

Inglés: turmeric.

Otros: curcuma (Italiano), safran des Indes, (Francés), kurkuma (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a

la familia de las Zingiberáceas, caracterizada por presentar un gran rizoma ovoidal con tubérculos cilíndricos sésiles y anaranjados en su interior; grandes hojas elípticas que parten de dicho rizoma, pudiendo alcanzar hasta 1,2 metros de largo; flores amarillas de 10-15 cm de longitud, agrupadas en espigas densas que hacen su aparición desde fines de la primavera hasta mediados del verano. No se le conocen frutos.

HÁBITAT

El género *Curcuma* contiene cerca de 30 especies. La planta es originaria de la India y del sudeste de Asia siendo posteriormente introducida en América (Antillas) y regiones templadas de Europa. Crece sobre suelos húmedos, ricos y arcillosos. Se cultiva en la mayoría de los países tropicales como India, China, Pakistán, Sri Lanka e Indonesia.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el rizoma. Cuando está recién cortado posee olor agradable similar al jengibre, sabor picante, ligeramente amargo.

HISTORIA

En la antigüedad la cúrcuma fue muy apreciada por su valor alimenticio al igual que el jengibre. Fue mencionada en el Atharva Veda de la India y en antiquísimos textos sánscritos. En China se la menciona en el *Pent-sao* del siglo VII y en los países árabes a partir del siglo X. Sin embargo, su empleo empezó a decaer en la Edad Media. Dioscórides en el año 77 la denominó *Cyperus*, aunque en el siglo XVI le asignaron otras denominaciones: *Crocus indicus*, *turmeracke* y la actual *curcuma*, que deriva del árabe *kurkum* y del hebreo *karkom* = «amarillo». El término *longa* hace referencia a lo alargado del rizoma.

Al tratarse de una planta muy domesticada, hizo que el botánico Valetón le acuñase la denominación *Curcuma domestica*. El nombre inglés *turmeric* provendría del sánscrito

y significa «amarillo», en alusión al tinte que desprenden las sustancias colorantes del rizoma, con los cuales los hindúes teñían sus ropas en actos ceremoniales (nacimientos, casamientos o defunciones). La denominación peruana «pallito» en realidad se refiere a la abreviación de *palo amarillo*, con la cual se conocen aquellas plantas que pueden teñir de ese color. Los monjes budistas suelen teñir aún sus túnicas con esta especie. Actualmente se emplea como alimento, medicina y colorante.

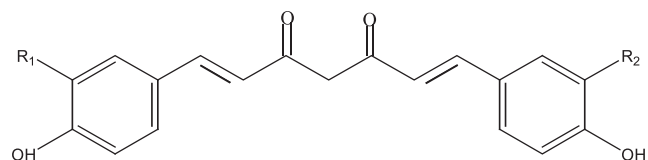
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Curcuminoides o colorantes (2-9%): curcumina o diferuloilmetano (60%), desmetoxi-curcumina (curcumina I), monodesmetoxi-curcumina (curcumina II), bis-desmetoxi-curcumina (curcumina III), dihidro-curcumina, ciclocurcumina. Las curcuminas por oxidación se convierten en vanillina. El Códex de Drogas de Alemania exige un mínimo del 3% de curcuminoides, calculados como curcumina, y no menos del 3% de aceite esencial.

Aceite esencial (1,5 - 5,5%): Compuesto en un 60% por la lactona sesquiterpénica turmerona. Además contiene zingibereno (25%), α y γ -atlantona, bisaboleno, guayano, germacreno, 1,8-cineol, borneol, δ -sabineno, ácido caprílico, deshidroturmerona, 1-fenil-HO-N-pentano, limoneno, linalol, eugenol, curcumenol, curcumenona, curlona y felandreno. De acuerdo con la Farmacopea Alemana (DAB, 1986) el mínimo admitido para el aceite esencial es del 3%, en tanto la OMS sugiere un mínimo del 4%.

Otros: polisacáridos A, B, C y D, arabino-galactano, ukonano, sales potásicas, resina, tirofostinas, glúcidos (40-50%) en especial el almidón, etc.

Análisis proximal por cada 100 g de rizoma fresco: calorías 53, agua (82,4 g); proteínas (4,1 g); grasa (0 g); carbohidratos totales (10,9 g); fibra (1,2 g); cenizas (2,6 g); calcio (51 mg); fósforo (111 mg); tiamina (0,15 mg); riboflavina (0,21 mg); niacina (1,1 mg); ácido ascórbico (5 mg). (Duke A. & Atchley A., 1986).



	R1	R2
curcumina	OCH3	OCH3
desmetoxicurcumina	H	OCH3
bisdesmetoxicurcumina	H	H

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De acuerdo con la gran cantidad de trabajos realizados, fundamentalmente con los *curcuminoides* (colorantes amarillos abundantes en el rizoma), la cúrcuma goza de gran predicamento como hepatoprotector, colerético, digestivo, hipolipemiente, antimicrobiano, antiinflamatorio, antioxidante e inmunoestimulante, entre otras actividades. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta:

Actividad Hepática

En estudios *in vivo* en ratas, los *curcuminoides* demostraron poseer efectos coleréticos y protectores hepáticos. La sal sódica de *curcumina* en dosis oral de 25 mg/k demostró producir un incremento del 100% en la producción de bilis, con incremento de la secreción de sales biliares y de la excreción de bilirrubina, acompañado de una mayor eliminación de

colesterol. Por su parte la *turmerona* ha exhibido también actividad colerética y colagoga (Duke J., 1992; Ammon H., 1991). Un estudio clínico a doble ciego realizado sobre 12 voluntarios sanos, determinó que la *curcumina* en dosis de 40 mg produce efectos colagogos sobre vesícula cercano al 50% de su capacidad contráctil (Rasyid A. et al., 2002).

El efecto colerético de la *curcumina* pudo también ser demostrado en ratas con colestasis inducida por intoxicación aguda por ciclosporina (Deters M. et al., 1999). En esa misma línea de investigación, un estudio posterior efectuado en ratas, demostró que extractos orales de *curcumina* logran reducir la colestasis e hipercolesterolemia inducidas por ciclosporina en un modelo experimental de fístula biliar subcrónica (Deters M. et al., 2003).

Experimentalmente se ha podido constatar en ratas la involución de cálculos de colesterol en vesícula luego de la administración de *curcumina* a lo largo de varias semanas (Hussain M. et al., 1993). La *curcumina* también protegería contra la toxicidad hepática inducida tanto por altas como por bajas dosis de aflatoxina B1, tetracloruro de carbono, paracetamol, hierro, ciclofosfamida y dietilnitrosamina (Kiso Y. et al., 1983; Donatus I. et al., 1990; Deshpande U. et al., 1998; Chuang S. et al., 2000). Las dosis de *curcumina* testeadas en ratas como hepatoprotectoras a lo largo de 10 días, fueron de 30 mg/k diarios (Reddy A. et al., 1996). En tanto el monoterpeno *borneol*, componente del aceite esencial, también ha demostrado actividad hepatoprotectora (Duke J., 1992).

La administración de rizoma de cúrcuma (5-10%) en la dieta de ratas ha evidenciado una mayor actividad por parte de las enzimas hepáticas aril-hidrocarbono-hidroxilasa, UDP-glucoronil-transferasa y glutathion-S-transferasa (Goud V. et al., 1993). Asimismo se constató la inhibición de la enzima citocromo 4501-A, una enzima hepática muy relacionada con la activación de compuestos tóxicos entre los que se incluyen a los benzopirenos (Oetari S. et al., 1996).

En un estudio doble-cego versus placebo llevado a cabo sobre 51 pacientes afectados de hepatitis agudas y crónicas de diferentes etiologías, la administración de cápsulas conteniendo 20 mg de *curcuminoides* provenientes de *Curcuma domestica*, más 5 mg de aceite volátil de *Curcuma xanthorrhiza* (*cúrcuma de Java*), a razón de tres cápsulas diarias, evidenciaron una mejoría considerada como significativa en los parámetros serológicos del grupo que recibió la droga activa (bilirrubina, GOT, GPT, γ -GT, etc). En el caso de hepatitis agudas los parámetros serológicos retornaron a valores normales al cabo de 16-17 días, mientras que en los casos de hepatitis crónicas, llevó mayor cantidad de días normalizar dichos niveles séricos (Sidik & Sujono H., 1997).

En el hígado de ratas alimentadas en su dieta diaria principalmente con cúrcuma, se pudo observar que la peroxidación lipídica celular inducida a través de altas dosis de hierro fue sustancialmente menor que en el grupo no alimentado con cúrcuma, lo que habla de un efecto antioxidante de este vegetal (Reddy A. & Lokesh B., 1994). En este sentido se pudo aislar una sustancia en el extracto acuoso de cúrcuma que sería responsable de dicha actividad, a la cual se la denominó TAP o proteína antioxidante (Selvam R. et al., 1995). Esta actividad antioxidante (superior a las de la vitamina A y E) estaría relacionada directamente con la actividad protectora hepática. (Subramanian M. et al., 1994).

En el extracto acuoso de un ejemplar de cúrcuma cubano se ha podido aislar una molécula del grupo de las *tirofostinas* (flavo-galactopéptido con 3 residuos de aminoácidos). La inoculación de *tirofostinas* purificadas en cultivos de células Hep-2 correspondiente a líneas infectadas con virus de la

hepatitis A, B, C y E produjo una reducción del efecto citopatogénico del 96,89%, lo cual es indicador de una potente actividad antiviral (García Martín J. et al., 2001).

Actividad Digestiva

El compuesto *1-fenil-bidroxil-N-pentano* ha demostrado estimular la producción de secretina, gastrina y bicarbonato a nivel pancreático, tanto en perros como en humanos, contribuyendo así al mantenimiento del pH gástrico (Kiso Y., 1983). Los extractos acuoso (132 mg/k) y metanólico (155 mg/k) elaborados con el rizoma de cúrcuma, demostraron en conejos reducir el volumen de jugo gástrico, la excreción ácida y de pepsina a partir de las 3 horas de su administración (Sakai K. et al., 1989). A nivel de mucosa gástrica de ratas, el extracto etanólico de rizoma de cúrcuma en dosis de 500 mg/k, demostró actividad cipro protectora al reducir la secreción ácida, aumentar el mucus de la pared gástrica y restaurar el contenido sulfídrico no proteico del estómago. Entre las sustancias responsables de dicha actividad se menciona el *zingibereno* (Rafatullah S. et al., 1990).

El efecto mucoprotector también fue observado en ratas cuando extractos de cúrcuma fueron administrados en úlceras inducidas por estrés (hipotermia) y ligadura pilórica (Kosuge T. et al., 1985). De lo que se desprende tras analizar todos estos trabajos, es que la cúrcuma en su conjunto, ejerce un efecto protector gástrico. En cambio la *curcumina* en forma aislada y en altas dosis, puede ser dañina para las células gástricas (Luz Netto Jr. N., 1999). En ileon aislado de cobayos, la *curcumina* (en concentración de 12 µg/ml) demostró efectos antiespasmódicos al inhibir el efecto procontráctil de acetilcolina (Itthipanichpong C. et al., 2003). Hasta el momento se han realizado pocos ensayos en humanos. En un estudio randomizado multicéntrico, a doble ciego controlado con placebo, sobre 116 pacientes adultos con diagnósticos de dispepsia y meteorismo, la administración de extractos orales de rizoma de cúrcuma a lo largo de 7 días produjo mejorías altamente significativas respecto al placebo (Thamlikitkul V. et al., 1989). Un estudio más reciente, en fase II clínica, sobre 45 pacientes con úlcera péptica, demostró luego de 12 semanas de tratamiento, que el 76% de los pacientes tratados con extractos de cúrcuma (2 cápsulas de 300 mg, 5 veces al día) habían cicatrizado sus lesiones tras visualización y verificación endoscópica (Prucksunand C. et al., 2001).

Oncología Experimental

Los primeros trabajos realizados hacia fines de la década del '60 no habían demostrado actividad inhibitoria significativa de los compuestos policíclicos de cúrcuma en modelos experimentales de sarcoma 180, hepatoma 129, virus de la leucemia de Friend y sarcoma humano en huevo embrionado (Dhar M. et al., 1968). Sin embargo, los *curcuminoideos* (en especial la *curcumina III*) han exhibido propiedades inhibitorias sobre sustancias catalogadas como promotores carcinogénicos tales como el 12-0-tetradecanoil-forbol-13-acetato (inductor de tumores de piel en ratas), acetoxi-metil-nitrosamina (promotor de cáncer oral y gástrico), óxido de 4-nitroquinolina (promotor de cánceres orales), N-nitrosometil-bencilamina (inductor de cáncer de esófago), azoximetanol (inductor de tumores en colon) y el fenilimidazolpiridino (inductor de tumores en intestino delgado). (Conney A. et al., 1991; Nagabhushan M. & Bhide S., 1992; Huang M. et al., 1992; Azuine M. & Bhide S., 1994; Ushida J. et al., 2000; Balasenthil S. et al., 2001; Collett G. et al., 2001; Han S. et al., 2002). Incluso un extracto acuoso libre de curcuminas demostró en ratones reducir la multiplicidad de un papiloma gástrico inducido por benzo- α -pireno (Deshpande S. et al., 1997).

La actividad detoxificante de la enzima glutatión-S-transferasa sobre carcinógenos administrados a ratas, parece jugar un papel muy importante (Aruna K. & Sivarama-krishnan V., 1990). La cúrcuma ha exhibido un efecto sinergizante con extractos de hojas de *Areca catechu* en la supresión de tumores inducidos por acetoxi-metil-nitrosamina en hámsters (Azuine M. & Bhide S., 1992). Por otra parte, la administración oral de 200 nmol/k de *curcumina* ha demostrado inhibir las metástasis pulmonares del melanoma B16F10 experimental en ratas y disminución del crecimiento del tumor ascítico de Ehrlich (Menon L. et al., 1995; Ruby A. et al., 1995). Ocho *curcuminoideos* sintéticos fueron ensayados en diferentes modelos de cultivos de células tumorales L-929, observándose en todos los casos un 50% de actividad inhibitoria con concentraciones de 1mg/ml. La eficacia respecto al producto natural *curcumina* resultó ser prácticamente igual (Anto R. et al., 1996).

El rol protector sobre sustancias inductoras de cáncer de colon resultó de mayor eficacia que el observado frente a promotores tumorales mamarios (Pareira M. et al., 1996). La adición en la dieta de ratas de 0,05% de rizoma de cúrcuma ó 0,005% de *curcumina*, demostró reducir significativamente la concentración de la enzima γ -glutamyl-transpeptidasa inducida por aflatoxina B1, disminuyendo así los índices de mutagenicidad y hepatocarcinogenicidad (Soni K. et al., 1997). Entre algunos de los mecanismos de actividad antitumoral investigados, se pudo demostrar que la *curcumina* induce la apoptosis de células tumorales, lo cual pudo ser demostrado en el carcinoma ascítico de Ehrlich (Pal S. et al., 2001), tumores de intestino delgado de ratas (Collett G. et al., 2001) y células A-2780 de cáncer de ovario humano (Zheng L. et al., 2002).

La *curcumina* actúa a través de la elevación de la enzima glutatión-S-transferasa hepática, la cual participa en la desactivación y eliminación de peróxidos lipídicos e inductores tumorales (Piper J. et al., 1998). A ello suma la actividad inhibitoria sobre degradaciones de cromatina y fragmentaciones de ADN (Piwocka K. et al., 2001) con disminución de la expresión del NF-kappa B (p65) y aumento en la expresión de la caspasa-3 (Zheng L. et al., 2002).

Asimismo, las *curcuminas* demostraron inhibir la proliferación de células cancerosas embrionarias (línea PCC4) deteniendo el ciclo en fase G1 después de 4 horas de administración (Bath B. et al., 2001). Por otra parte, la actividad inhibitoria de la *curcumina* sobre la enzima COX2 y en la síntesis de óxido nítrico, estaría relacionada con un bloqueo ejercido sobre el factor nuclear kappa-B (NF-kappa-B). Esto indica la estrecha relación que existe entre los procesos inflamatorios y los tumorales (Surh Y. et al., 2001).

La *turmerona* también demostró propiedades antitumorales *in vitro*, al provocar la apoptosis celular en cultivos de células leucémicas humanas MOLT-4B y HL-60; en cambio, no demostró actividad sobre células de cáncer gástrico KATO III (Aratanachemuge Y. et al., 2002). Por ahora son pocos los estudios realizados en humanos. Un ensayo clínico simple, realizado sobre 62 pacientes con diferentes tumores de piel, reveló que la administración externa de una pomada con *curcumina* reduce en un alto porcentaje de pacientes, el tamaño de las lesiones, la inflamación y el prurito (Kuttan R. et al., 1987). En un estudio controlado sobre 16 pacientes fumadores crónicos a lo largo de 30 días de tratamiento, se determinó que la administración oral de 1,5 g diarios de extractos de cúrcuma, reduce significativamente la excreción urinaria de mutágenos y carcinógenos del tabaco (Polasa K. et al., 1992).

Actividad Antiinflamatoria

El mecanismo de acción de la *curcumina* puede considerarse

multicéntrico, ya que actúa como inhibidor prostaglandínico, estabilizador de las membranas lisosomales, inhibidor de la actividad de leucotrienos y tromboxano B4 (sin afectar la síntesis de prostaciclina), incrementador de la esteroidogénesis adrenal, agotador de la sustancia P en terminales nerviosas (de manera similar a la cayena) y como antioxidante (Srimal R., 1997). Para lograr un efecto antiinflamatorio eficaz, se recomienda una dosis de 500 mg de *curcumina*, 3 veces al día. Dicha dosis equivale al consumo de de 8 a 60 g de rizoma de cúrcuma, 3 veces al día, una cifra impensable para un consumo diario (McCaleb R. et al., 2000).

Las *curcuminas* han exhibido propiedades antiinflamatorias en modelos animales a través de la inhibición de la actividad de las enzimas ciclooxigenasa-2 y lipooxigenasa (Huang M. et al., 1991; Skrzypczak Jankun E. et al., 2000, Lee S. et al., 2002), como así también sobre la enzima óxido nítrico sintetasa (Hong C. et al., 2002; Lee S. et al., 2002). La actividad antiinflamatoria demostró ser menor por vía oral que por vía intraperitoneal, sin embargo el resto de propiedades (colerética, colagoga y hepatoprotectora) no presenta desigualdades por ambas vías (Ammon H. & Wahl M., 1991).

De los distintos extractos evaluados, el acuoso resultó ser uno de los más efectivos, siendo comparable su acción a la hidrocortisona en el test de carragenina. En cambio, en el test sobre bubones de algodón («cotton pellet») el más potente resultó ser el extracto éter-petrólico, siendo comparable su actividad a la de la indometacina (Yegnanarayan R. et al., 1976). El extracto metanólico demostró potente actividad antiinflamatoria en el edema de oreja de ratón inducido por acetato de tetradecanoilforbol, un reconocido agente promotor tumoral (Yasukawa K. et al., 1993).

El índice de ulcerogenicidad de las *curcuminas* medido en ratas resultó ser mucho menor que la fenilbutazona (Srimal R., 1986). Sin embargo una dosis equivalente al doble de la ED50 administrada durante seis días consecutivos resultó ser ulcerogénica en ratas, observándose una marcada reducción en la tasa de *mucina* del jugo gástrico (Gupta B. et al., 1980). En el afán de incrementar la actividad antiinflamatoria, se han ensayado diferentes análogos sintéticos de la *curcumina* pero hasta el momento sin los resultados esperados (Mukhopadhyaya A. et al., 1982).

En un estudio doble-ciego efectuado en 18 pacientes con artritis reumatoidea, se pudo observar que la administración de 1200 mg de *curcumina* diarios brindaba efectos antiinflamatorios equivalentes al grupo que recibió 300 mg/diarios de fenilbutazona. La vía inyectable local sobre los focos reumáticos demostró ser superior a la vía oral (Deodhar S. et al., 1980). Otro ensayo similar a doble ciego versus placebo, demostró que la administración de *curcumina* (450 mg 3 veces al día) en 13 pacientes afectados de inflamaciones pelvianas post-quirúrgicas, resuelve los síntomas dolorosos y edematosos de manera similar a 300 mg diarios de fenilbutazona (Satoskar R. et al., 1986). Entre los mecanismos de acción se cita la inhibición sobre enzimas lisosomales (fosfatasa ácida y catepsina D) como así también la inhibición sobre la peroxidación lipídica, catalogada por Blake en 1989 como una de las formas de producción de artritis reumatoidea (Srivastava R. et al., 1985). En casos de artritis y tendinitis en humanos, los estudios clínicos han determinado el beneficio en la toma de cápsulas conteniendo extractos de rizoma de cúrcuma a razón de 1-2 cápsulas de 500 mg, 3 veces al día (Broadhurst C., 1996).

Actividad Antimicrobiana

La *curcumina* ha demostrado *in vitro* ser altamente tóxica para *Salmonella sp.* aunque no para *Escherichia coli* (Tonnesen H. et al., 1987). Los extractos acuoso, alcohólico y eta-

nólico del rizoma de cúrcuma han exhibido una actividad inhibitoria moderada frente a *Staphylococcus sp.* y *Escherichia coli* (Cáceres A., 1995). Otros estudios *in vitro* determinaron una escasa actividad inhibitoria del aceite esencial contra *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Proteus vulgaris* y *Aspergillus fumigatus*. En cambio no demostró actividad alguna frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Cladosporium cladosporioides* y *Aspergillus niger* (Proença da Cunha A. et al., 2000). Como antiprotozoárico, la *curcumina* y la *bis-demetoxicurcumina* demostraron *in vitro* una moderada actividad frente a *Plasmodium falciparum* y *Leishmania major* (Rasmussen H. et al., 2000). Incluso análogos sintéticos de la *curcumina* mostraron efectos tóxicos sobre promastigotes de *Leishmania amazonensis* (Gomes D. et al., 2002).

A nivel de plagas fitopatógenas agrícolas, los extractos acuoso y etéreo demostraron efectos repelentes frente a *Aedes aegypti*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus oryzae*, *Spodoptera litura*, *Tribolium castaneum*; efectos antifúngicos frente a *Helminthosporium sp.*, *Pyricularia oryzae*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotium oryzae*, *Sclerotium rolfsii*; y nematocida contra *Meloidogyne incognita* (Grainge M. & Ahmed S., 1988). En tanto el aceite esencial de cúrcuma demostró efectos repelentes sobre los mosquitos *Aedes aegypti*, *Anopheles dirus* y *Culex quinquefasciatus*. Esta actividad repelente se ve incrementada con el agregado de 5% de *vainillina*. (Roth G. et al., 1998; Tawatsin A. et al., 2001).

El extracto hexánico del rizoma de cúrcuma demostró inhibir el crecimiento de los hongos *Piedraia hortae*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Microsporium canis*. También demostró efectos inhibitorios sobre *Aspergillus sp.*, causal de intoxicaciones alimentarias en países húmedos debido a la producción de aflatoxinas, como suele ocurrir en la India. En cambio, la actividad frente a *Candida albicans* y *Candida tropicalis* resultó negativa. De igual forma resultó frente a helmintos (Naqvi S. et al., 1991). No así el extracto hexánico de las hojas que demostró poder inhibitorio frente a *Candida albicans*, *Candida kerusei* y *Candida parapsilosis* (Roth G. et al., 1998). Un estudio piloto realizado en India con 814 pacientes que padecían sarna, demostró la eficacia de una pasta de aplicación local elaborada con rizoma de cúrcuma, sin producir efectos tóxicos ni adversos (Charles V. & Charles S., 1992).

Actividad Anti-HIV

La decocción del rizoma de cúrcuma junto con las decocciones de hojas de *Andrographis paniculata*, ramas y raíces de *Cyclea barbata*, hojas de *Morinda citrifolia*, frutos y frijoles de *Merremia mammosa*, administradas por vía oral han sido patentadas como producto fitoterápico contra el virus de la hepatitis B y del tipo inespecífico no-A no-B relacionados con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Blanc W. et al., 1990). Respecto a esto último, la *curcumina* ha demostrado *in vitro* capacidad inhibitoria en la replicación del HIV, con incrementos en la tasa de linfocitos CD4, e inhibición de enzimas implicadas en el mecanismo de entrada intracelular del virus (Li C. et al., 1993; Badmaev V. & Majeed M., 1996). En ese sentido, la *curcumina* ha demostrado un efecto inhibitorio sobre la proteína Tat secretada por el HIV-1, la cual está involucrada en los procesos de penetración e infección celular (Barthelemy S. et al., 1998).

Un estudio reciente efectuado en Cuba reveló el aislamiento de *tirofostinas* a partir de la fracción flavonoide de extractos acuosos de *Curcuma longa*, las cuales demostraron en cultivos de linfocitos de sangre de pacientes portadores de HIV, un efecto reparador del daño primario del ADN producido por dicho virus, del orden del 87,23%. Este tipo de acción se explicaría a través de una actividad inhibitoria

de las *tirofostinas* sobre la transcriptasa reversa presente en el HIV-1. Vale la pena señalar que el compuesto *flavoproteína-Tir* sólo ha sido hallado en ejemplares provenientes de Pinar del Río y Santiago de Cuba, pero no en cúrcumas provenientes de Venezuela, Alemania o Argentina (García Martín J. et al., 2001).

Actividad Hipolipemiante

La administración de *curcumina* (0,15%) en la dieta de ratas a lo largo de 7 semanas, produjo un descenso de colesterol y lípidos totales en plasma (Rao S. et al., 1970). Similares resultados se han observado tras la administración de 0,5% de *curcumina*, durante 8 semanas, a ratas diabéticas. En este estudio se verificó una reducción del LDL-colesterol, VLDL-colesterol, fosfolípidos y triglicéridos. A su vez, la presencia de altos niveles de la enzima colesterol-7- α -hidroxilasa en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas indicaría un efecto catabólico de la *curcumina* sobre el colesterol (Babu P., 1997). El extracto etanólico de *Curcuma domestica* al 50% ha demostrado elevar los niveles de HDL-colesterol y disminuir el número de triglicéridos y la tasa colesterol/fosfolípidos en ratas (Beynen A., 1987; Dixit V. et al., 1988).

Estudios realizados en China demostraron que la administración de 50 g/día de extractos de cúrcuma presentaban un efecto hipolipemiante de la misma magnitud que el clofibrate (Chang H., 1987). La especie hindú *Curcuma xanthorrhiza* produjo en ratas acciones similares: reducción en los niveles séricos de triglicéridos, fosfolípidos, colesterol total, apolipoproteína A1 y de la síntesis hepática de ácidos grasos así como un aumento en la excreción de ácidos biliares por materia fecal (Yasni S. et al., 1993).

La administración oral de extractos hidroetanólicos de cúrcuma demostraron disminuir la hipercolesterolemia e inhibir la oxidación de LDL-colesterol en conejos con arteriosclerosis experimental (Ramírez Tortosa M. et al., 1999). Asimismo, la inclusión de cúrcuma en una dieta rica en grasa en cobayos, demostró disminuir los depósitos de colesterol en aorta, a la vez que se observó disminución en la concentración de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol total en sangre (Ahmad-Raus R. et al., 2001).

En estudios realizados en humanos, los extractos de cúrcuma (500 mg/día durante 7 días administrada vía oral a voluntarios sanos), al disminuir los peróxidos lipídicos en suero (33%) disminuir los niveles de colesterol sérico total (11,65%) y aumentar los niveles de HDL-colesterol (29%), jugarían un papel muy importante en los mecanismos protectores relacionados con la senescencia y aterosclerosis (Soni K. et al., 1992; Ramírez Bosca A. et al., 1995). Estudios recientes en sujetos sanos confirmaron el papel antiaterogénico de una dosis diaria de extracto hidroalcohólico de cúrcuma, al disminuir los niveles de apolipoproteína-B, LDL-colesterol, peroxidasas lipídicas e incremento de la fracción HDL-colesterol y apolipoproteína-A (Ramírez Bosca A. et al., 2000a). Si bien no se puede afirmar una superioridad terapéutica sobre productos sintéticos, indudablemente la seguridad y relativa inocuidad de los extractos de cúrcuma convalidan su empleo en casos de hiperlipidemias (Wegener T., 2002).

Actividad Hipoglucemiante

Con relación al metabolismo de los hidratos de carbono, la administración del extracto etanólico de *Curcuma longa* por vía i.p. en ratas diabéticas bajo inducción de aloxano, demostró poseer propiedades hipoglucemiantes del orden del 37,2 al 54,5% (Singh A. et al., 1991). En conejos diabéticos y bajo inducción con estreptozotocina, la incorporación en la dieta de un 0,5% de *curcumina* a lo largo de 8 semanas,

produjo una reducción no sólo de la glucemia sino también del colesterol, triglicéridos y fosfolípidos en sangre (Babu P. et al., 1995). En un modelo similar de diabetes inducida por estreptozotocina en ratas y ratones, la administración oral y tópica de *curcumina* demostró mejorar significativamente las lesiones renales asociadas a la diabetes y la cicatrización de heridas en piel (Babu P. & Srinivasan K., 1998; Sidhu G. et al., 1999).

Actividad Antiagregante

Las *curcuminas* han demostrado en ratas, poseer efecto antitrombótico e inhibidor de la síntesis de tromboxano A2 a nivel plaquetario, lo cual es indicativo de buenas perspectivas futuras en el manejo de pacientes geriátricos con trastornos coronarios y reumáticos (Kosuge T. et al., 1985). El incremento de la actividad fibrinolítica observada en las paredes arteriales tras la administración de *curcumina* contribuyen a reducir la peroxidación lipídica (actividad antioxidante) y la agregación plaquetaria (Srivastava K. et al., 1995). Al respecto, el extracto hidroalcohólico de *Curcuma longa* ha evidenciado *in vitro* disminuir los valores anormales de fibrinógeno en plasma humano (Ramírez Bosca A. et al., 2000b).

Otros

El extracto éter-petróleo de cúrcuma administrado en dosis de 100-200 mg/k vía oral a ratas hembras demostró producir un efecto antiimplante del orden del 80-100% durante los días 1-7 posteriores al coito (Bhargava S., 1988). Sobre útero aislado de ratas los *curcuminoideos* (8-16 $\mu\text{g}/\text{ml}$) demostraron reducir significativamente la fuerza y frecuencia contráctil inducida por oxitocina (Itthipanichpong C. et al., 2003). La cúrcuma administrada en forma de gotas oculares ha resultado tan efectiva como la soframocina en pacientes con conjuntivitis (Srinivas C. et al., 1989). En un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, la administración oral de *curcumina* en dosis de 375 mg 3 veces al día, ha resultado útil en el manejo de pacientes con uveítis anterior crónica (Lal B., 1999).

A nivel respiratorio, la administración oral del aceite esencial de cúrcuma ha demostrado producir resultados favorables, desde el punto de vista clínico-sintomatológico, en pacientes con asma bronquial (Jain J. et al., 1990). La *curcumina* constituye uno de los ingredientes del preparado herbal hindú «Ksharsutra», que ha resultado muy útil en ensayos clínicos en pacientes con fístulas anales (Varshaney S. et al., 1991).

También demostró presentar un efecto estabilizador de soluciones con nifedipina (Ali A. et al., 1992). El conjunto de polisacáridos administrados por vía intraperitoneal en ratas, demostró presentar actividad antiinflamatoria e inmunoestimulante, al potenciar en forma significativa la actividad del sistema retículo endotelial (Kinoshita G. et al., 1986; Gonda R. et al., 1992). En ensayos en ratones, la *curcumina* también ha demostrado actividad inmunoestimulante, al incrementar la actividad fagocítica de los macrófagos, aumentar la formación de células en placa en bazo e incrementar el tenor de anticuerpos circulantes (Antony S. et al., 1999).

La administración de extractos de *curcumina* en forma tópica sobre heridas en piel de ratas diabéticas demostró mejorar la cicatrización de las mismas, involucrando en el mecanismo de acción reparador un incremento del factor de crecimiento transformante beta, sumado a un aumento en la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa (Mani H. et al., 2002). La *curcumina* en pequeñas dosis ha demostrado capacidad protectora frente al daño cromosomal causado por radiación gamma (Abraham S. et al., 1993). La *curcumina*

también, ha demostrado inhibir el efecto inductor mutagénico de los rayos U.V. (Oda Y., 1995).

Se ha mencionado además, una activación mayor de la *curcumina* frente a la exposición solar, lo cual la haría apta como coadyuvante en patologías cutáneas como la psoriasis. Asimismo, dicha fotoactivación se ha visto útil *in vitro* en el efecto inhibidor de la *curcumina* sobre leucemia de células basófilas (Dahl T. et al., 1994). En ratas con daño cerebral inducido por etanol, la *curcumina* ha demostrado efectos protectores debidos principalmente a su actividad antioxidante determinada por el incremento en los niveles de glutatión y en la disminución de la peroxidación lipídica en membranas neuronales (Rajakrishnan V. et al., 1999). Esta actividad estaría muy relacionada con la acción antimutagénica del aceite de cúrcuma (Jayaprakasma G. et al., 2002).

Por su parte, cuatro *curcuminoides* del rizoma: *curcumina*, *demetoxicurcumina*, *colebina A* y *bisdemetoxicurcumina*, demostraron *in vitro* a través de su capacidad antioxidante, proteger a células del endotelio del cordón umbilical humano y células de feocromocitoma de ratas, del ingreso de beta-amiloide, una sustancia inductora de estrés oxidativo e involucrada en el deterioro neuronal observado en la enfermedad de Alzheimer (Kim D. et al., 2001; Park S. et al., 2002). Los extractos acuoso y etanólico del rizoma de cúrcuma demostraron inhibir en conejos la oxidación de membranas eritrocitarias y microsomas hepáticos producidos por una dieta aterogénica (Mesa M. et al., 2003).

El extracto acuoso del rizoma de cúrcuma administrado a ratas en dosis de 560 mg/k produjo efectos antidepresivos superiores al evidenciado por fluoxetina, actuando especialmente de manera inhibitoria sobre la enzima monooxidasa-B. En dosis menores (140 mg/k) durante 2 semanas de tratamiento demostró en ratones efectos inhibitorios sobre la actividad de la enzima monooxidasa-A, de manera dosis-dependiente. Al igual que la fluoxetina, el extracto acuoso de cúrcuma no alteró la actividad locomotriz del animal (Yu Z. et al., 2002). La *curcumina* ha demostrado en cobayos propiedades antiastmáticas en un modelo de hiperreactividad contráctil de vías aéreas inducido por ovoalbúmina (Ram A. et al., 2003). Finalmente, el extracto metanólico del rizoma demostró inhibir la contracción de anillos aórticos inducida por prostaglandina F₂- α , lo cual sugiere una actividad vasodilatadora del extracto (Sasaki Y. et al., 2003).

FARMACOCINÉTICA

Estudios de farmacocinética realizados en ratas luego de una administración única de 400 mg/k vía oral, indican que la absorción de *curcumina* en el tracto gastrointestinal es de aproximadamente 60-65%. Alrededor de un 40% de la dosis administrada es reconocida sin cambios en materia fecal a los cinco días de su ingreso. En sangre portal se han detectado trazas de *curcumina* (< 5 ug/ml) y cantidades despreciables en hígado y riñones (< 20 ug/tejido) desde 15 minutos hasta 24 horas después de su administración. En orina no pudo detectarse *curcumina* libre, aunque la excreción por esta vía de ácido glucorónico y sulfo-conjugados entre los días 1 y 7 sugieren un mecanismo de circulación enterohepático (Ravindranath V. et al., 1981).

Estudios en humanos indican que a las 4 horas de una administración oral de 2 g de *curcumina*, los niveles séricos de dicha sustancia son indetectables o muy bajos, lo cual indica una pobre biodisponibilidad. Estos niveles, en cambio, aumentan significativamente tanto en ratas como en humanos, cuando se adiciona en forma conjunta piperina, un reconocido inhibidor de la glucoronidación hepática e intestinal, sin producir efectos adversos ni tóxicos (Shoba G. et al., 1998; Heath D. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS y/o TÓXICOS

El rizoma de cúrcuma por lo general es muy bien tolerado por el ser humano aunque se ha señalado que los *curcuminoides* pueden generar a largo plazo alteraciones de la mucosa gástrica (Gupta B. et al., 1980). El aceite esencial de cúrcuma en dosis inadecuadas puede resultar neurotóxico y abortivo en humanos (Arteche García A. et al., 1998). Por otra parte, pacientes que reciban tratamiento diario con extractos de cúrcuma deben evitar la excesiva exposición solar para evitar fenómenos de fotosensibilidad (Bone K., 1991). Han sido señalados unos pocos casos de dermatitis en las manos de personas expuestas laboralmente a esta especie (Seetharam K. et al., 1987).

La administración de *curcumina* por vía oral durante un período de 6 meses en ratas y monos, en dosis de 1.800 y 800 mg/k diarios respectivamente, no produjo cuadros tóxicos (Sethi N. et al., 1976). No se observaron efectos

tóxicos con altas dosis de 5 g/k o más en ratas (Wahlstrom B. et al., 1978). Asimismo la administración crónica a ratas de *curcumina* en dosis de 750 mg/k/día durante un período de 10 semanas tampoco produjo evidencias de toxicidad (Redd A., 1994). Tanto la oleoresina como la *curcumina* no demostraron mutagenicidad en el modelo *Salmonella/microsoma mamario*, correspondientes a las cepas TA-98, TA-100 y TA-1535 (Jensen N., 1982).

Tampoco el extracto etanólico (rico en *curcumina*) resultó mutagénico en dosis de 200 μ g/placa en los tests de *Salmonella typhimurium* TA-97-a, TA-98 y TA-100 (Shah R. & Netrawali M., 1988). La DL₅₀ del extracto acuoso del rizoma por vía intraperitoneal en el ratón fue calculada en 430 mg/k (Yegnanarayan M. et al., 1976). La incorporación en la dieta de ratas y ratones de *curcumina* (0,015%) y rizoma de cúrcuma (0,5%) durante varios meses no demostró producir aberraciones estructurales o numéricas en cromosomas de médula ósea ni efectos mutagénicos en eritrocitos (Vijayalaxmi A., 1980).

La administración de rizoma de cúrcuma en la dieta de ratones durante 3 meses no produjo cambios visibles en el comportamiento de los animales, tampoco cambios histológicos, ni efecto genotóxico por micronúcleo en médula ósea. No se han señalado alteraciones en las cromátidas hermanas ni en la espermatogonia de los ratones (Abraham S. & Kesavan P., 1984). No se observaron señales de teratogenicidad con dosis orales de extractos de cúrcuma administrados a ratas y conejos hembras en estado de gravidez (Handa S. et al., 1992).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años, oclusión de las vías biliares y úlceras gástricas (McGuffin M. et al., 1997; Blumenthal M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La presencia de principios activos con actividad anticoagulante en el rizoma de la cúrcuma puede interferir con aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento anticoagulante (Kosuge T. et al., 1985).

STATUS LEGAL

El rizoma de cúrcuma se encuentra aprobado por las Farmacopeas de Alemania, Brasil (2ª Ed.), Chile, China (IXª Ed.), Corea (IIª Ed.), España (RFE, IIª Ed., 2002), Estados Unidos (XIXª Revisión), Francia (IXª Ed.), Holanda (1966), India (Oficial y Ayurvédica), Indonesia (1965), Japón (Codex Herbal Japonés, 1993), ex-URSS y Vietnam (1971). A partir de 1978 figura en el listado de plantas autorizado por la Oficina de Control de Medicamentos de Berna, Suiza (Germosén Robineau L., 1995). Se encuentra comprendida

en el 1º fascículo. de las monografías seleccionadas por la OMS (OMS, 2000).

A su vez, la cúrcuma figura como suplemento alimentario en Estados Unidos. En 1997 se obtuvo para la cúrcuma una patente como producto alimentario y medicinal (Nº 5.401.504) luego de intensas batallas legales entre la India's Council for Scientific and Industrial Research y la oficina de patentes y marcas de Estados Unidos (Mc Caleb R. & Leigh E., 1997). La raíz seca de cúrcuma se encuentra dentro del listado aprobado de plantas para Atención Primaria de la Salud en Tailandia. El rizoma de cúrcuma se encuentra dentro del listado de drogas vegetales aprobadas para uso humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, estando indicado en alteraciones dispépticas (Blumenthal M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La cúrcuma es muy utilizada popularmente en oriente como hepatoprotector, estimulante de la secreción de vías biliares, antiflatulento, diurético, procesos catarrales, afrodisíaco, antiparasitario, circulatorio, antifebril y antiinflamatorio. En uso externo como cicatrizante y desinfectante de heridas (incluso en oftalmopatías purulentas) y contra reumatismo o esguinces. A tales fines se emplea la decocción del rizoma. Algunas mujeres hindúes aplican o frotran el rizoma sobre la piel para evitar o reducir el crecimiento del pelo. En el nordeste de Brasil suelen dibujar un círculo alrededor de los ojos de niños que sufren sarampión, para evitar que contraigan conjuntivitis. En las Antillas francesas se emplea la decocción como antiescorbútica y en la isla Guadalupe como antídoto contra el envenenamiento con *manzanillo* (*Hippomane mancinella*). En Haití preparan la decocción del rizoma con sal para tratar ictericias. En China se emplea la *Curcuma zedoaria* para el tratamiento de cáncer de cuello uterino.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Del rizoma al 1%, para ser administrado 2-3 veces al día.

Infusión: 20 g/l. Administrar 200-300 ml/día.

Tintura: Relación 1:10, administrar 2,5-5 ml, 1-3 veces al día.

Polvo micronizado: 100 mg/cápsula. Administrar 1 cápsula media hora antes de las principales comidas.

Extracto seco: Relación 5:1, para ser administrado en cápsulas a razón de 50-100 mg, 2-3 veces al día.

Extractos estandarizados: Al 95% de curcuminoides. Se administra 1 cápsula (450 mg por unidad) 3 veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1g = 39 gotas) se dosifica en base a 30-80 gotas diarias, repartidas en 2-3 tomas.

USOS ALIMENTARIOS

La cúrcuma se emplea como colorante culinario y constituye uno de los principales condimentos en la mezcla que compone el curry, una salsa integrada además con pimienta, coriandro, canela, jengibre, clavo de olor, cardamomo, comino y nuez moscada. Se debe tomar con moderación ya que puede provocar en altas dosis efectos irritativos sobre la mucosa gástrica. Es muy utilizado en Brasil en el arte culinario goiano y mineiro.

El consumo por persona de cúrcuma en la India es de unos 200 g al año. La cúrcuma debido a su sabor intenso no sirve como sustituto del azafrán a pesar que se le asigna

ese nombre en algunas regiones de la India. También forma parte de una popular salsa conocida en Oriente como «Temo Lawak Singer» integrada por varias raíces de plantas aromáticas, entre las que destacan la *Curcuma xanthorrhiza* y la corteza de *Rhamnus purshiana*.

Otros usos

En farmacia se utiliza la cúrcuma como colorante y en la industria textil oriental se emplea para teñir seda, lana, algodón e incluso la vestimenta de los monjes budistas. Los laboratorios suelen emplearle como indicador de pH.

ESPECIES RELACIONADAS

***Curcuma zedoaria* Roxb.:** Oriunda de Asia tropical, se cultiva en India, China (*gajitsu*) y Japón (*zhu*), estando aclimatada en Brasil (*zedoaria*). Ya en la dinastía Ming se conocían sus propiedades estimulantes de la circulación. En las antiguas China e India los cantores acostumbraban masticar trozos de raíz para «limpiar» la garganta antes de cantar. Entre los constituyentes principales del rizoma destacan: *curcumenona*, *curcumanólidos A y B* (*espirolactonas*), aceite esencial (1-1,5% rico en *cineol*, mono y sesquiterpenos derivados del germacreno, eleneano, cadineno, eudesmano, guaiano), almidón (50%), *curcumina*, *ciclocurcumina*, *albuminoides*, *vitaminas B1, B2 y B6*, *sales minerales* (*potasio, sodio, fósforo, magnesio y calcio*). Entre sus empleos populares más frecuentes se señala su actividad tónico-estimulante, circulatoria, expectorante, diurética, carminativa, colerética, colagoga, antiséptica, antiinflamatoria, antitumoral, antifúngica y para combatir la halitosis (Teske M. & Trentini A., 1997; Navarro D. et al., 1999).

El extracto alcohólico de *Curcuma zedoaria* ha exhibido propiedades inhibitorias frente a *Entamoeba histolytica* en concentraciones de 1-10 mg/ml (Ansari M. & Ahmad S., 1991). Por su parte, el etil-*p*-metoxi-cinamato ha demostrado potente actividad fungicida (Gupta S. et al., 1976) y la *ciclocurcumina* ha exhibido propiedades nematocidas (Kiuchi F. et al., 1993). En casos de piorrea alveolar el extracto hidroalcohólico del rizoma (en solución colutoria del 7,1%), demostró en una experiencia clínica a doble ciego sobre 42 voluntarios a lo largo de 42 días de tratamiento, actuar inhibiendo la producción del factor TXA-2, el cual es responsable de los cuadros de gingivitis e infección de la placa dentaria (Navarro D. et al., 1999).

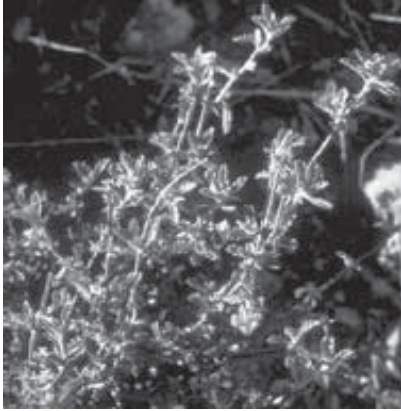
Sobre cultivos de macrófagos de ratas, el extracto metanólico de *Curcuma zedoaria* exhibió efectos inhibitorios sobre PGE2 bloqueando la actividad de la vía COX2 a lo cual se suma una acción inhibitoria sobre la enzima óxido nítrico-intetasa. De esta manera se justificaría el empleo popular de esta especie en procesos inflamatorios (Hong C. et al., 2002). Por su parte, el extracto hidroalcohólico y en especial la fracción diclorometánica (rica en *curcumenol*) demostró propiedades analgésicas en el tests de contorsiones por formalina, aunque sin efectos en la prueba del plato caliente, lo cual sugiere la ausencia de intermediarios opioides en el mecanismo de acción (Navarro D. et al., 2002). Esta especie no debe ser suministrada durante los 3 primeros meses de embarazo ni en ocasión de menstruaciones muy sangrantes (McGuffin M. et al., 1997). En algunas ocasiones se ha observado a través de su administración oral, cuadros de diarrea y cólicos abdominales. En altas dosis es irritante de la mucosa gástrica, por lo que se recomienda no administrar más de 15 g diarios. (Teske M. & Trentini A., 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- Abraham Sand Kesavan P. Genotoxicity of garlic, turmeric and asafoetida in mice. *Mutation Res.* 136: 85-8 (1984).
- Ahmad Raus R.; Abdul Latif E. and Mohammad J.: Lowering of lipid composition in aorta of guinea pigs by *Curcuma domestica*. *BMC Complement Altern Med.* 1 (1): 6 (2001).
- Ali A. and Sharma S.: *Indian J. Pharm. Sci.* 54: 101 (1992).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Ammon H. and Wahl M.: Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med.* 57 (1): 1-7 (1991).
- Ansari M. and Ahmad S.: Screening of some medicinal plants for antiamebic action. *Fitoterapia.* 62 (2): 171 (1991).
- Anto R.; Kuttan G.; Babu K. et al.: *Intern. J. Pharmaceutic.* 131: 1-16 (1996).
- Antony S.; Kuttan R.; Kuttan G.: Immunomodulatory activity of curcumin. *Immunol. Invest.* 28 (5-6): 291-303 (1999).
- Aratanchemuge Y, Komiya T, Moteki H, Katsuzaki H, Imai K, Hibasami H.: Selective induction of apoptosis by ar-turmerone isolated from turmeric (*Curcuma longa* L.) in two human leukemia cell lines, but not in human stomach cancer cell line. *Int J Mol Med* 9(5):481-4 (2002).
- Aruna K. and Sivaramakrishnan V.: Plant products as protective agents against cancer. *Indian J. Exptl. Biol.* 28: 1008-11 (1990).
- Auzuine M. and Bhide S.: Protective single-combined treatments with betel leaf and turmeric against methyl (acetoxymethyl) nitrosamine- induced hamster oral carcinogenesis. *Intern. J. Cancer.* 51: 412-5 (1992).
- Auzuine M. and Bhide S.: Adjuvant chemoprevention of experimental cancer: catechin and dietary turmeric in four estomach and oral cancer models. *J. Ethnopharmacol.* 44: 211-7 (1994).
- Babu P. and Srinivasan K.: *Mol. Cellular Biochem.* 152: 13 (1995).
- Babu P. and Srinivasan K.: Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric in streptozotocin induced diabetic rats. *Mol. Cellular Biochem.* 166: 169 (1997).
- Babu P. and Srinivasan K.: Amelioration of renal lesions associated with diabetes by dietary curcumin in streptozotocin diabetic rats. *Mol. Cell. Biochem.* 181 (1-2): 87-96 (1998).
- Badmaev V. and Majeed M.: Personal communication and complementary approach to immunotherapy. *Health Supplement Retailer.* 6: 28-32 (1996).
- Balasenthil S.; Ramachandran C. and Nagini S.: Prevention of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by garlic. *Fitoterapia.* 72 (5): 524-31 (2001).
- Barthelemy S.; Vergnes L.; Moynier M.; Guyot D.; Labidalle S. and Bahraoui E.: Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat. *Res. Virol.* 149 (1): 43-52 (1998).
- Bath B.; Tripathi R. and Srinivas U.: Curcumin-induced differentiation of mouse embryonal carcinoma PCC4 cells. *Differentiation.* 68 (2-3): 133-40 (2001).
- Beynen A.: Lowering of serum cholesterol by Temoe Lawak Singer, a Curcuma mixture. *Artery.* 14 (4): 190-7 (1987).
- Bhargava S.: Antifertility agents from plants. *Fitoterapia.* 59: 163-73 (1988).
- Blanck W. et al.: Processes for the preparation of medicinal compositions, compositions obtained by these processes and use thereof for the preparation of medicines against viral hepatitis "B" and acquired A.I.D.S. World Intellectual Property Org. U.S. Patent & Trademark Office. N° 8805304. June (1990).
- Bone K.: Turmeric, the spice of life?. *Br. J. Phytother.* 2 (2): 51-50 (1991).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Broadhurst C.: *Turmeric*. Herbs for Health. Novembre-December. Pp. 39-43 (1996).
- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Dislepasa Editores. Lima, Perú. (1993).
- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. Guatemala. (1995).
- Chang H. and But P.: *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica.* (2). World Scientific Publ. Company. Singapore. (1987).
- Charles V. and Charles S.: The use and efficacy of *Azadirachta indica* and *Curcuma longa* in scabies. A pilot study. *Trop. Geogr. Med.* 44 (1-2): 178-81 (1992).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Chuang S.; Cheng A.; Lin J. and Kuo M.: Inhibition by curcumin of diethylnitrosamine-induced hepatic hyperplasia, inflammation, cellular gene products and cell-cycle-related proteins in rats. *Food Chem. Toxicol.* 38 (11): 991-5 (2000).
- Collett G.; Robson N.; Mathers J. and Campbell F.: Curcumin modifies Apc (min) apoptosis resistance and inhibits 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo (4,5-b)pyridine (PhIP) induced tumour formation in Apc (min) mice. *Carcinogenesis.* 22 (5): 821-5 (2001).
- Conney A.; Lysz T.; Ferraro T.; Abidi T.; Manchand P.; Laskin J. and Huang M.: Inhibitory effect of curcumin and some related dietary compounds on tumor promotion and arachidonic metabolism in mouse skin. *Adv. Enzyme Regul.* 31: 385-96 (1991).
- Dahl T.; Bilski P.; Reska K.; Chignell C.: *Photochem. Photobiol.* 59: 290 (1994).
- Dhar M.; Dhar L.; Dhawan B.; Mehrotra B. and Ray C.: Screening of Indian plants for biological activity. Parte I. *Indian J. Expt. Biol.* 6: 232-47 (1968).
- Deodhar S.; Sethi R. and Srimal R.: Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin. *Indian J. Med. Res.* 71: 632-4 (1980).
- Deshpande S.; Ingle A.; Maru G.: Inhibitory effects of curcumin, free aqueous turmeric extract on benzo-(a)-pyrene, induced forestomach papillomas in mice. *Cancer Lett.* 118 (1): 79-85 (1997).
- Deshpande U.; Gadre S.; Raste A.; Pillai D.; Bhide S. and Samuel A.: Protective effect of turmeric (*Curcuma longa* L.) extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *Indian J. Expt. Biol.* 36 (6): 573-7 (1998).
- Deters M.; Siegers C.; Muhl P. and Hansel W.: Choleric effects of curcuminoids on an acute cyclosporin-induced cholestasis in the rat. *Planta Med.* 65 (7): 610-3 (1999).
- Deters M.; Klabunde T.; Meyer H.; Resch K. and Kaever V.: Effects of curcumin on cyclosporine-induced cholestasis and hypercholesterolemia and on cyclosporine metabolism in the rat. *Planta Med.* 69 (4): 337-43 (2003).
- Dixit V.; Jain P. and Joshi S.: Hypolipidaemic effects of *Curcuma longa* and *Nardostachys jatamansi* in triton induced hyperlipidaemic rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 32 (4): 299-304 (1988).
- Donatus I.; Sardjoko D. and Vermeulen N.: Cytotoxic and cytoprotective activities of curcumin. *Bioch. Phar.* 39 (12): 1869-75 (1990).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton. CRC Press. Pp. 389 (1986).
- Duke J.: *Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants*. Boca Raton. CRC Press. (1992).
- García Martín J.; González Canavaliolo V.; Quintana Dovalos N. y Gutiérrez Duarte Y.: Extracción, aislamiento y caracterización de tirofostinas con acción antiretroviral (HIV) a partir de *Curcuma longa*. QF-4. Vº Simposium Internacional de Plantas Medicinales. La Habana, Cuba. 24-27 de setiembre. (2001).
- Germosén Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Edic. TRAMIL n° 7. Enda-Caribe. (1995).
- Gomes D. de C, Alegrio L., León L., de Lima M.: Total synthesis and anti-leishmanial activity of some curcumin analogues. *Arzneimittelforschung* 52 (9):695-8 (2002).
- Gonda R.; Takeda K.; Shimizu N. et al.: Characterization of a neutral polysaccharide having activity on the reticuloendothelial system from the rhizome of *Curcuma longa*. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.* 40 (1):185- 8 (1992).
- Goud V.; Polasa K.; Krishnaswamy K.: *Plants Food for Human Nutrition.* 44: 87 (1993).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plants with Pest-Control Properties*. John Wiley & Son. Pp. 470 (1980).
- Gupta B.; Kulshrestha V.; Srivastava R. and Prasad D.: *Indian J. Medic. Res.* 71: 806 (1980).
- Gupta S. et al.: Isolation of ethyl p-methoxybenzylamine, the major antifungal principle of *Curcuma zedoaria*. *Lloydia.* 39: 218 (1976).
- Han S., Keum Y., Seo H., Surh Y.: Curcumin suppresses activation of NF-kappaB and AP-1 induced by phorbol ester in cultured human promyelocytic leukemia cells. *J Biochem Mol Biol* 35 (3):337-42 (2002).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with anti-inflammatory activity. *Fitoterapia.* 63 (1): 3-31 (1992).
- Heath D., Pruitt M., Brenner D., Rock C.: Curcumin in plasma and urine: quantitation by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 783 (1):287-295 (2003).
- Hong C., Hur S., Oh O., Kim S., Nam K., Lee S.: Evaluation of natural products on inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) in cultured mouse macrophage cells. *J Ethnopharmacol* 83(1-2):153-9 (2002).
- Huang M.; Lysz T.; Ferraro T.; Abidi T. et al.: Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipooxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res.* 51: 813-9 (1991).
- Huang M.; Deschner E. et al.: Effect of dietary curcumin and ascorbyl palmitate on azoxymethanol-induced colonic epithelial cell proliferation and focal areas of dysplasia. *Cancer Lett.* 64: 117-121 (1992).
- Hussain M.; Chandrasekhara N.: *Nutrition Research.* 13: 349 (1993).
- Ithiphanichpong C.; Ruangrungrui N.; kemsri W. and Sawasdiapanuch A.: Antispasmodic effects of curcuminoids on isolated guinea-pig ileum and rat uterus. *J. Med. Assoc. Thai.* 86 (S2): 299-309 (2003).
- Jain J.; Naqvi S. and Sharma K.: *J. Res. Ayurveda Sidha.* 11: 20 (1990).
- Jayaprakasha G., Jena B., Negi P., Sakariah K.: Evaluation of antioxidant activities and antimutagenicity of turmeric oil: a byproduct from curcumin production. *Z Naturforsch [C]* 57 (9-10):828-35 (2002).
- Jensen N.: Lack of mutagenic effect of turmeric oleoresin and curcumin in the Salmonella/mammalian microsome test. *Mutation Res.* 105: 393-6 (1982).
- Kim D.; Park S.; Kim J.: Curcuminoids from *Curcuma longa* L. that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from betaA (1-42) insult. *Neurosci. Lett.* 303 (1): 57-61 (2001).
- Kinoshita G. et al.: Immunological studies on polysaccharide fraction of crude drugs. *Shoyakugaku Zasshi.* 40 (3): 325-32 (1986).
- Kiso Y. et al.: Antihepatotoxic principles of *Curcuma longa* rhizomes. *Planta Med.* 49 (3): 185-7 (1983).
- Kiuchi F.; Goto Y.; Sugimoto N.; Akao N.; Kondo K. and Tsuda Y.: Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. *Chem. Pharm. Bull.* 41: 1640 (1993).
- Kosuge T.; Ishida H. and Yamazaki H.: Active substances in the herbs used for odetsu stagnant blood in chinese medicine. III. Anticoagulant activity. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.* 33 (4): 1499-1502 (1985).
- Kuttan R.; Sudheeran P.; Joseph C.: Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori.* 73: 29-31 (1987).
- Lal B.; Kapoor A.; Asthana O.; Agrawal P.; Prasad R.; Kumar P. and Srimal R.: Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother. Res.* 13 (4): 318-22 (1999).
- Lee S., Hong C., Huh S., Kim S., Oh O., Min H., Park K., Chung W., Hwang J.: Suppressive effect of natural sesquiterpenoids on inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) activity in mouse macrophage cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 21(2):141-8 (2002).
- Li C.; Zhang L.; Dezube B.; Crumpacker C. and Pardee A.: Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 90: 1839-42 (1993).
- Luz Netto Jr. N.: Plantas en destaque: Cúrcuma. *Rev. Racine.* 52: 51-55 (1999).
- Mani H., Sidhu G., Kumari R., Gaddipati J., Seth P., Maheshwari R.: Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. *Biofactors* 16 (1-2):29-43 (2002).
- McCaleb R. and Leigh E.: HRF News: Turmeric patent overturned in legal victory. *Herbalgram* 41: 11 (1997).
- Mesa M.; Aguilera C.; Ramirez Tortosa C.; Ramirez Tortosa M.; Quiles J.; Baro L.; Martínez de Victoria E. and Gil A.: Oral administration of a turmeric extract inhibits erythrocyte and liver microsome membrane oxidation in rabbits fed with an atherogenic diet. *Nutrition.* 19 (9): 800-4 (2003).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Menon L.; Kuttan R. and Kuttan G.: *Carcinogenesis.* 18: 83 (1997).
- Mukhopadhyaya A.; Basu N.; Ghatak N. and Gujral P.: Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. *Agents Actions.* 12: 508-15 (1982).
- Nagabhushan M. and Bhide S.: Curcumin as an inhibitor of cancer. *J. Amer. Coll. Nutrition.* 11: 192-8 (1992).
- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: Anti-bacterial, antifungal and anthelmintic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia.* 62 (3): 221-8 (1991).

- Navarro D. de F.; Sandrini J.; Rocha J.; Ribeiro P. and Koslowski V.: Actividad de un colutorio en base a extracto de *Curcuma zedoaria* sobre la placa dental y gingivitis en humanos. 1er. Seminario de Fitomedicina del centro-oeste. Guarapuaba, Brasil 23-25 de noviembre de 1999. *Fitociencia*. 4 (2): 5 (1999).
- Navarro D. de F. de Souza M., Neto R., Golin V., Nicro R., Yunes R., Delle Monache F., Cechinel Filho V.: Phytochemical analysis and analgesic properties of *Curcuma zedoaria* grown in Brazil. *Phytomedicine* 9 (5):427-32 (2002).
- Odda Y.: *Mutation Res. Lett.* 348: 67 (1995).
- Oetari S.; Sudibyo M.; Commandeur J.; Samhoedi R. and Vermeulen N.: *Bioch. Pharmacol.* 51: 39 (1996).
- OMS: WHO monographs on selected medicinal plants. *Rhizoma Curcumae longae*. Pp. 115-24 (2000).
- Pal S.; Choudhuri T.; Chattopadhyay S.; Bhattacharya A.; Datta G.; Das T. and Sa G.: Mechanisms of curcumin-induced apoptosis of Ehrlich's ascites carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 288 (3): 658-65 (2001).
- Pareira M.; Grubbs C.; Barnes L.; Li H.; Olson G. et al.: *Carcinogenesis*. 17: 1305 (1996).
- Park S., Kim D.: Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from beta-amyloid insult: a drug discovery effort against Alzheimer's disease. *J Nat Prod* 65 (9): 1227-31 (2002).
- Piper J.; Singhal S.; Salameh M.; Torman R.; Awasthi Y. and Awasthi S.: Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 30 (4): 445-56 (1998).
- Piwocka K.; Jaruga E.; Skierski J.; Gradzka I. and Sikora E.: Effect of glutathione depletion on caspase-3 independent apoptosis pathway induced by curcumin in Jurkat cells. *Free Radic. Biol. Med.* 31 (5): 670-8 (2001).
- Polasa K.; Raghuram T.; Krishna T. et al.: Effect of turmeric on urinary mutagens in smokers. *Mutagenesis*. 2: 107-9 (1992).
- Proença da Cunha A.; Gonçalves M.; Martins A. and Salgueiro L.: Atividade antimicrobiana de oleos essenciais de *Zingiber officinale*, *Curcuma longa* e *Aframomum damiellii* da República popular de S. Tomé e Príncipe. P-115. 1º Congreso Internacional Fito 2000. Lima Perú. 27-30 de setiembre (2000).
- Prucksunand C.; Indrasukhsri B.; Lee-thochawalit M. and Hungspreugs K.: Phase II clinical trial on effect of the long turmeric on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 32 (1): 208-15 (2001).
- Rafatullah S.; Tariq M.; Al Yahya M. et al.: Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. *J. Ethnopharmacol.* 29 (1): 25-34 (1990).
- Rajakrishnan V.; Viswanathan P.; Rajasekharan K. and Menon V.: Neuroprotective role of curcumin from *Curcuma longa* on ethanol-induced brain damage. *Phytother. Res.* 13 (7): 571-4 (1999).
- Ram A.; Das M. and Ghosh B.: Curcumin attenuates allergen-induced airway hyperresponsiveness in sensitized guinea pigs. *Biol. Pharm. Bull.* 26 (7): 1021-4 (2003).
- Ramirez Bosca A.; Soler A.; Gutiérrez M.; Alvarez J.; Almagro E.: Antioxidant Curcuma extracts decrease the blood lipid peroxide levels of human subjects. *Age*. 18: 167-9 (1995).
- Ramirez-Bosca A.; Soler A.; Carrión M.; Díaz Alperi J.; Bernd A.; Quintanilla C.; Quintanilla Almagro E. y Miquel J.: An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the apo B/apo A ratio. Implications for atherogenesis prevention. *Mech. Ageing Dev.* 119 (1-2): 41-7 (2000a).
- Ramirez Bosca A.; Soler A.; Carrion-Gutiérrez M.; Pamiés Mira D. et al.: An hydroalcoholic extract of *Curcuma longa* lowers the abnormally high values of human-plasma fibrinogen. *Mech. Ageing Dev.* 114 (3): 207-10 (2000b).
- Ramirez Tortosa M.; Mesa D.; Aguilera M.; Quiles J.; Baro L.; Ramirez Tortosa C.; Martínez Victoria E. and Gil A.: Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 147 (2): 371-8 (1999).
- Rao S.; Sekhara C.; Satynaraina M.; Srinivasam M.: *J. Nutrition*. 100: 1307-11 (1970).
- Rasmussen H.; Christensen S.; Kvist L. and Karzmi A.: A simple and efficient separation of the curcumins, the anti-protozoal constituents of *Curcuma longa*. *Planta Med.* 66 (4): 396-8 (2000).
- Rasylid A., Rahman A., Jaalam K., Lelo A.: Effect of different curcumin dosages on human gall bladder. *Asia Pac J Clin Nutr* 11 (4): 314-8 (2002).
- Ravindranath V. and Chandrasekhara N.: absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicol.* 16: 259 -265 (1980).
- Reddy A. and Lokesh B.: Effect of dietary turmeric on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food Chem. Toxicol.* 32 (3): 279-83 (1994).
- Reddy A. and Lokesh B.: Effect of curcumin and eugenol on iron-induced hepatic toxicity in rats. *Toxicol.* 107: 39-45 (1996).
- Roth G.; Chandra A. and Nair M.: Novel bioactivities of *Curcuma longa* constituents. *J. Nat. Prod.* 61 (4): 542-5 (1998).
- Rubi A. et al.: Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett.* 94 (1): 79-83 (1995).
- Sakai K.; Miyazaki Y.; Yamane T.; Saitoh Y.; Ikawa C. and Nishihata T.: Effect of extracts of Zingiberaceae herbs on gastric secretion in rabbits. *Chem. Pharm. Bull.* 37: 215 -7 (1989).
- San Lin R.: *Phytochemicals and antioxidants*. In: Functional Foods. A Chapman & Hall Publ. N. York. (1994).
- Sasaki Y.; Goto H.; Todha C.; hatanaka F.; Shibahara N.; Shimada Y.; Terasawa K. and Komatsu K.: Effects of curcuma drugs on vasomotion in isolated rat aorta. *Biol. Pharm. Bull.* 26 (8): 1135-43 (2003).
- Satoskar R.; Shah S. and Shenoy S.: Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin in patients with post-operative inflammation. *Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 24 (12): 651-4 (1986).
- Seetharam K.; Pasricha J.: Condiments and contact dermatitis of the finger-tips. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 53: 325-8 (1987).
- Selvam R.; Subramanian L.; Gayathri R. and Angayarkanni N.: The anti-oxidant activity of turmeric (*Curcuma longa*). *J. Ethnopharmacol.* 47: 59-67 (1995).
- Sethi N.; Mukherjee S. Roy A. and Srivastava G.: *U.P. Veterinary J.* 4: 153 (1976).
- Shah R. and Netrawali M.: Evaluation of mutagenic activity of turmeric extract containing curcumin, before and after activation with mammalian cecal microbial extract of liver microsomal fraction in the Ames Salmonella test. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 40: 350-7 (1988).
- Shoba G.; Joy D.; Joseph T.; Majeed M.; Rajendran R. and Srinivas P.: Influence of piperine on the pharmacokinetic of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* 64 (4): 353-6 (1998).
- Sidik H. and Sujono H.: Ethnopharmacology, Chemistry and Pharmacology of Curcuma species grown in Indonesia. Efficacy of Curcuma complex in 51 patients with chronic and acute hepatitis. WOCMAP II. P-298. Mendoza, Argentina. (1997).
- Sidhu G.; Mani H.; Gaddipati J.; Singh A.; Seth P.; Banaudha K.; Patnaik G. and Maheshwari R.: Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair Regen.* 7 (5): 362-74 (1999).
- Singh A.; Chaudhary R. and Manohar S.: Symposium on Herbal Drugs during Indust. Pharmacolog. Society Meeting, New Delhi. P-33. 15 March. (1991).
- Skrzyzeczak Jankun E.; McCabe N.; Selman S. and Jankun J.: Curcumin inhibits lipoxygenase by binding to its central cavity: theoretical and X-ray evidence. *Int. J. Mol. Med.* 6 (5): 521-6 (2000).
- Soni K.; Kuttan R.: Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 36 (4): 273-5 (1992).
- Soni K. et al.: Protective effect of food additives on aflatoxin-induced mutagenicity and hepatocarcinogenicity. *Cancer Letters*. 115 (2): 129-33 (1997).
- Srimal R.: *Science Today*. 20: 26-32 (1986).
- Srimal R.: Turmeric: a brief review of medicinal properties. *Fitoterapia*. 68 (6): 483-93 (1997).
- Srinivas C.; Shalini V.: *Ancient Sci. of Life*. 8: 279 (1989).
- Srivastava R.; Srimal C.: *Indian J. Medicine Res.* 81: 215 (1985).
- Srivastava K.; Bordia A. and Verma S.: Curcumin: a major component of food spice turmeric inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. *Prostagl. Leukotr. Essential Fatty Acids*. 52: 223-27 (1995).
- Subramanian M.; Sreejayan M.; Rao N.; Devasagayam T. and Singh B.: Diminution of singler oxygen-induced DNA damage by curcumin and related antioxidants. *Mutat. Res.* 311 (2): 249-55 (1994).
- Surh Y.; Chun K.; Cha H.; Han S.; Keum Y.; Park K. and Lee S.: Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and i-NOS through suppression of NF-kappa-B activation. *Mutat. Res.* 480: 243-68 (2001).
- Tawatsin A.; Wratten S.; Scott R.; Thavara U. and Techadamrongsin Y.: Repeleency of volatile oils from plants against three mosquito vectors. *J. Vector Ecol.* 26 (1): 76-82 (2001).
- Teske M. and Trentini A.: *Compêndio de Fitoterapia*. 3ª Edição Revisada. Curitiba, Brasil (1997).
- Thamlikitkul V. et al.: Randomized double blind study of *Curcuma domestica* for dyspepsia. *J. Med. Assoc. Thai.* 72 (11): 613-20 (1989).
- Tonnessen H.; De Vries H.; Karlsen J. and Van Henegouwen G.: *J. Pharm. Sci.* 76: 371 (1987).
- Ushida J.; Sugie S.; Kawabata K.; Pham Q.; Tanaka T.; Fujii K.; Takeuchi H.; Ito Y. and Mori H.: Chemopreventive effect of curcumin on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal carcinogenesis in rats. *Jpn. J. Cancer Res.* 91 (9): 893-8 (2000).
- Varshaney S. and Tyagi N.: *J. Nat. Integr. Med. Assoc.* 33: 7-11 (1992).
- Vijayalaxmi A.: Genetic effect of turmeric and curcumin in mice and rats. *Mutat. Res.* 79: 152 (1980).
- Wahlostrom B.; Blennow G.: *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43: 86 (1978).
- Wegener T.: The status of herbal antitumepic agents. *Wien Med Wochenschr* 152 (15-16): 412-7 (2002).
- Yasni S.; Imaizumi K.; Nakamura M. et al.: Effects of *Curcuma xanthorrhiza* and curcuminoids on the level of serum and liver lipids, serum apolipoprotein A-1 and lipogenic enzymes in rats. *Food Chem. Toxicol.* 31 (3): 213-8 (1993).
- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A.; Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytother. Res.* 7: 185-9 (1993).
- Yegnanarayan M. et al.: Comparison of anti-inflammatory effect of various extracts of *Curcuma longa*. *Ind. J. Med. Res.* 64: 601 (1976).
- Yu Z.; Kong L. and Chen Y.: Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 161-5 (2002).
- Zheng L., Tong Q., Wu C.: Inhibitory effects of curcumin on apoptosis of human ovary cancer cell line A2780 and its molecular mechanism: *Ai Zhong* 21(12):1296-300 (2002).

D DAMIANA



NOMBRE CIENTÍFICO

Turnera diffusa Willd. ex Schult.

Sinonimia: *Turnera aphrodisiaca* Ward.; *T. diffusa* var *afrodisiaca* (Ward) Urd.

NOMBRES POPULARES

Español: damiana, turnera, hierba de la pastora, hierba del venado, pastorcita, damiana de California, té de México.

Portugués: damiana.

Inglés: damiana

Otros: damiana (Francés), damiana (Italiano), damiana (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto aromático perenne, perteneciente a la familia de las Turneráceas, caracterizado por presentar una altura máxima de 2 metros; hojas simples, pecioladas y lanceoladas, de hasta 2,5 cm de longitud, color verde amarillento, con nerviación pinnada y prominente en el envés; flores pequeñas, axilares, amarillas, que hacen su aparición a finales del verano seguidas por un fruto capsular, globuloso y pequeño, conteniendo numerosas semillas.

HÁBITAT

El género *Turnera* comprende unas 57 especies en total. La damiana es un arbusto americana que crece silvestre en las regiones subtropicales del continente: México, Baja California, Texas, Antillas, Bolivia, Brasil y algunas zonas de Argentina, extendiéndose hasta el continente africano (Namibia). Crece en suelos secos, arenosos o rocosos, con abundante sol, en alturas comprendidas entre los 500-1950 metros s.n.m..

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas secas, recolectadas durante la estación de floración. Según la Farmacopea Herbal Británica no debe contener más de 10 % de cenizas (máximo de ceniza insoluble en ácido 4%) ni más de 3 % de materia orgánica extraña.

HISTORIA

Esta planta fue muy empleada en calidad de tónico nervioso, energizante físico y como reconstituyente frente a los excesos del alcohol y el sexo por los nativos del sur norteamericano, en especial los de México donde le habían asig-

nado el nombre de hierba de la pastora. Su denominación científica proviene de William Turner, médico inglés que en el siglo XVI publicó dos importantes obras de la época: *New Herbarium* y *Flora Inglesa*. En 1850 es exportada desde México a los Estados Unidos y a partir de 1874 hacia Europa. Ese mismo año las droguerías de Washington D. C. comenzaron a vender botellas de 8 onzas con tintura de damiana a dos dólares cada una, como afrodisíaco por excelencia. Entre 1874 y 1946 estuvo inscrita en el *National Formulary* de los Estados Unidos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite Esencial (0,5-1%): Compuesto principalmente por α y β -pineno (2%), p-cimeno (2%), timol, 1,8-cineol (11%), sesquiterpenos (α -copaeno, δ -cadineno, calameneno, etc). Es de color verde, sabor picante y olor alcanforado.

Otros: arbutina (0,7-1%), principio amargo (6-7 %) denominado damianina, taninos (3-4%), β -sitosterol, tetraflina B (glucósido cianogenético), clorofila (8%), resinas (6,5%), goma (13,5%), almidón (6 %), proteínas (15%), alcaloides (7%), triacantano, gonzalitosina I (flavona), etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La damiana cuenta con propiedades digestivas y tónicas del SNC. Aún faltan mayor cantidad de estudios para confirmar la actividad afrodisíaca de la cual goza en el campo popular. Por el momento se han realizado estudios *in vitro* o en animales, los cuales los dividiremos por aparatos o sistemas para una mejor comprensión.

Sistema Urinario

La acción conjunta entre el aceite esencial y la *gonzalitosina* le confiere a las hojas de la damiana actividad diurética, mientras que la *arbutina* (principio activo encontrado también en la gayuba o uva ursi) genera una actividad antiséptica urinaria. Cabe consignar que la concentración de *arbutina* es sustancialmente menor que la presente en uva ursi (0,7% contra 5-18%).

Actividad Antimicrobiana

En una mezcla herbaria donde la damiana era el componente mayoritario, se pudo observar actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Dicha mezcla herbal también demostró mejorar, en humanos, los síntomas relacionados con vejiga irritable asociada con desórdenes funcionales, neurohormonales y bacterianos (Westendorf J., 1982). Otra especie del mismo género: *T. ulmifolia*, demostró actividad larvicida frente a insectos tales como *Anopheles stephensi*, *Culex quinquefasciatus* y *Aedes aegypti* (Kalyansundaram M. & Das P., 1985). Finalmente el extracto etanólico de raíz, tallo y hojas de damiana resultó inactivo frente a *Neurospora crassa* y *Candida albicans* (Nascimento S. et al., 1990).

Esfera Sexual

En lo concerniente a la supuesta actividad afrodisíaca, no se aislaron principios de tipo hormonal que justifiquen este empleo. En cambio, se piensa que el efecto estimulante sobre el sistema nervioso central y la acción ligeramente irritativa del aceite esencial sobre el tracto urinario (dando mayor sensibilidad a la eyaculación), podrían ser responsables de esta supuesta actividad conferida por el uso popular (Lowry T., 1984).

Sin embargo, en un estudio reciente efectuado en ratas macho con distintos grados de actividad sexual, se pudo constatar que la administración de 1 ml/k de extracto fluido de damiana por vía oral incrementó la capacidad copuladora del grupo de ratas con actividad sexual disminuida.

En ellas se pudo comprobar un aumento en la rapidez de eyaculación sin afectación de la actividad motora. Resultados similares se pudieron observar en el mismo grupo de ratas cuando se les administró un extracto fluido compuesto por 0,5 ml/k de *T. diffusa* y 0,5 ml/k de *Pfaffia paniculata* (Arletti R. et al., 1999).

Otros

El aceite esencial ha demostrado poseer cualidades expectorantes, y en sinergia con *damianina* y *tetrafilina B*, actividad psicoestimulante y eutímica. Respecto a este punto es interesante destacar que casi todas las plantas pertenecientes al género *Turnera*, en especial las correspondientes a las regiones tropicales de América y África, son consideradas como tónico-estimulantes del sistema nervioso. Sin embargo, el extracto etanólico demostró en animales efectos depresores a nivel del SNC (Jiu J., 1966).

La resina le confiere cualidades laxantes suaves, estando indicada en el estreñimiento atónico, mientras que la *damianina* se comporta como eupéptico. Luego de una administración oral o intraperitoneal de extractos de damiana en ratas alloxanizadas (con control con tolbutamida) se ha observado un efecto hipoglucemiante de mediana intensidad (Pérez R. et al., 1984; Alarcón Aguilar F. et al., 1998). En cambio, la administración intraperitoneal del extracto etanólico en ratas con diabetes por estreptozotocina, no evidenció efectos hipoglucemiantes (Alarcón Aguilar F. et al., 2002). El extracto etanólico de las hojas de damiana no presentó actividad antiinflamatoria, hipotensora o antiaterogénica en modelos animales (Jiu J., 1966).

El extracto etanólico de la raíz, tallo y hojas de damiana no presentó actividad citotóxica en cultivos de células tumorales KB (Nascimento S. et al., 1990). La presencia de β -sitosterol podría justificar su inclusión en fórmulas combinadas con *Pygeum africanum* o *Serenoa repens* a efectos de mejorar la función sexual originada en trastornos prostáticos (Alonso J., 1998).

Finalmente, una combinación de extractos de hojas de damiana junto a hojas de *Ilex paraguariensis* (yerba mate) y semillas de *Paullinia cupana* (guaraná), fue ensayado clínicamente en 7 pacientes voluntarios sanos, produciendo luego de 45 días de tratamiento, una reducción de peso significativo debido principalmente a una prolongación del vaciado gástrico respecto al placebo, lo cual contribuye con la sensación de saciedad que se busca en aquellas personas obesas que deseen bajar de peso. Se requerirán nuevos ensayos con un grupo mayor de pacientes a efectos de extraer conclusiones más confiables (Andersen T. & Fogh J., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Dosis muy altas de damiana pueden provocar efectos purgantes, taquicardia, insomnio e irritabilidad en las mucosas del aparato urinario. Se ha mencionado un caso tóxico tras la administración de 200 g de extracto de damiana en donde se pudo observar convulsiones de tipo tetaniformes y paroxismos similares a intoxicaciones con estricnina. Probablemente la presencia de glucósidos cianogenéticos tendría ingerencia en dicho cuadro tóxico (Capasso R. et al., 2000).

Debe tenerse en cuenta que estos compuestos también han demostrado ser tóxicos para el aparato respiratorio cuando se administran en altas dosis. No se recomienda el empleo de damiana en casos de esofagitis por reflujo, úlceras duodenales, enfermedad diverticular y colitis ulcerosa. La *arbutina* en altas dosis (aproximadamente 1 g) es considerada tóxica, aunque se necesitarían 100 g de planta entera para alcanzar esa cifra, lo cual es poco probable con las dosis y empleos habituales.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La damiana puede interferir la absorción de hierro y otros minerales, como así también interactuar con terapias hipoglucemiantes (en especial con insulina) pudiendo llevar a bruscos descensos de la glucemia (Brinker F., 1998).

CONTRAINDICACIONES

La raíz de damiana ha demostrado en animales, actividad uterotónica, por lo que no se recomienda el empleo de esta especie durante el embarazo. La presencia de glucósidos cianogenéticos desaconseja su empleo durante largos períodos, tanto en la senectud como en la niñez y lactancia materna (Farnsworth N., 1975; Newall C. et al., 1995). Su actividad estimulante sobre sistema nervioso central hace contraproducente su recomendación en pacientes con trastornos de ansiedad e insomnio.

STATUS LEGAL

Las hojas de damiana se consideran oficiales en algunos países como México o Inglaterra. Figuró en calidad de medicamento tónico y afrodisíaco en el *National Formulary* de USA desde 1874 hasta 1946, siendo posteriormente aprobada por la FDA norteamericana como suplemento dietario por resolución n° 172.510 (Mc Caleb R., 1993). El *Council of Europe* la ha catalogado en categoría N2 que corresponde a su empleo como saborizante o suplemento dietario con restricciones en su dosificación (Newall C. et al., 1996).

La hoja y/o la planta entera de damiana se encuentra dentro de las hierbas no aprobadas para uso humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, atento a la falta de fundamentación o sustento científico de sus supuestas virtudes terapéuticas (Blumenthal M., 1998). En Bolivia se encuentran sus hojas aprobadas para uso medicinal de acuerdo con el Ministerio de Sanidad de ese país (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular de la damiana está en relación a cuatro actividades fundamentales: antidepresiva, eupéptica, laxante y afrodisíaca. En este último caso se suele asociar a *muira puama* (*Ptychopetalum olacoides* ó *Acanthea virilis*), *ginseng* (*Panax ginseng*), *yohimbo* (*Pausyntalia yohimbe*), *palmito salvaje* (*Serenoa repens*), etc. Por ejemplo en Guadalajara (México), se vende una bebida conocida como «licor a la crema de damiana» muy promocionada como afrodisíaco, aunque sólo contiene mínimas cantidades de la planta, confiriéndole simplemente su aroma especial.

En cuanto a actividad antidepresiva, la damiana se suele combinar con otros estimulantes naturales del sistema nervioso central como la nuez cola. Hay quienes refieren obtener sensaciones similares a la marihuana a los 60-90 minutos de haber fumado hojas de damiana. En México y Guatemala emplean la decocción, infusión o maceración de las hojas para tratar afecciones gastrointestinales, respiratorias y génito-urinarias. También se emplea como sustituto del té y como ansiolítica, en especial combinada al lúpulo.

En el noreste de México la emplean como antianémico, licuando un puñado de hojas frescas con jugo de betabel, a razón de dos tomas diarias (la primera en ayunas). En la península de Yucatán usan la decocción de flores y hojas, para tratar asma y bronquitis; mientras que en Bahamas sólo utilizan las hojas para tratar enuresis. En Colombia emplean las hojas y tallos de *Turnera ulmifolia* (una especie muy relacionada) como afrodisíacas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2-4 g de hojas por taza, prescribiéndose 2-3 tazas al día.

Extracto seco: Relación 5:1; se recomiendan entre 350 y 700 mg/día, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol al 60%, se recomienda a razón de 1-2 ml diarios en 2-3 tomas.

Tintura: Relación 1:5 en etanol 40%, a razón de 25-30 gotas 2 veces al día.

OTROS USOS

La damiana es empleada como saborizante en la elaboración de bebidas alcohólicas y no alcohólicas, postres helados, bombones, dulces, gelatinas, etc. El máximo porcentaje permitido de extracto crudo de damiana es del 0,125% (Leung A. & Foster S., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón Aguilar F.; Román Ramos R.; Flores Sáenz J.; Contreras Weber C. y Balderas Barajas R.: Study of the anti-hyperglycaemic effect of plants used as antidiabetics. *J. Ethnopharmacol.* 61: 101-10 (1998).
- Alarcón-Aguilar F., Román-Ramos R., Flores-Sáenz J., Aguirre-García F.: Investigation on the hypoglycaemic effects of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice. *Phytother Res* 16(4):383-6 (2002).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica de Plantas con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Set-Dic. (1980).
- Andersen T. and Fogh J.: Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J. Hum. Nutr. Diet.* 14 (3): 243-50 (2001).
- Arletti R.; Benelli A.; Cavazzutti E.; Scarpetta G. y Bertolini A.: Stimulating property of *Turnera diffusa* and *Pfafia paniculata* extracts on the sexual-behaviour of male rats. *Psychopharmacol. (Berl)*. 143 (1): 15-9 (1999).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council*. (1998).
- Bown J.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Edit. Grijalbo. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publ. (1998).
- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. (1996).
- Capasso R.; Izzo A.; Pinto L.; Bifulco T.; Vitobello C. and Mascolo N.: Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*. 71(S): 58-65 (2000).
- Domínguez X. and Hinojosa M.: Mexican medicinal plants. XVIII. Isolation of 5-HO-7,3',4'-trimethoxy-flavone from *Turnera diffusa*. *Planta Med.* 30 (1): 68-71 (1976).
- Duke J.: *CRC Handbook of Medicinal Herbs*. U.S.A. (1985).
- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents. *I. J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Green J.: *The Male Herbal. Health Care for Men & Boys*. The Crossing Press. California. (1991).
- Griffith W.: *The Vitamin Fact File*. Diamond Books. London. (1996).
- Gutiérrez Domínguez M. y Betancourt Aguilar Y.: Mercado de plantas medicinales en México: situación actual y perspectivas de desarrollo. *Informe*. www.geocities.com/redmexicana/index.htm (2002).
- Hutchens A.; Tretchikoff N. G. and Tretchikoff N. K.: *Indian Herbarology of North America*. Ed. Mero (1973).
- Jiu J.: A survey of some medical plants of Mexico for selected biological activity. *Lloydia*. 29: 250-9 (1966).
- Kalyansundaram M. and Das P.: Larvicidal and synergistic activity of plant extracts for mosquito control. *Indian J. Med. Res.* 82 (1): 19-23 (1985).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics*. N.Y. John Wiley Interscience (1996).
- Lawry T.: *Damiana*. *J. Psychoactive Drugs*. 16: 267-8 (1984).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. (1993).
- Nascimento S. et al.: *Fitoterapia*. 61: 353 (1990).
- Pérez R. et al.: A study of the hypoglycemic effect of some Mexican plants. *J. Ethnopharmacol.* 12: 253-62 (1984).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1ª Ed. Col. Farmac. Valencia. Ed. MICOE (1995).
- Piacente S.; Camargo E.; Zampelli A.; Gracioso J.; Souza Brito A.; Pízzu C. and Villega W.: Flavonoids and arbutin from *Turnera diffusa*. *Z. Naturforsch.* 57 (11-12): 983-5 (2002).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. S. A. Barcelona. (1981).
- Tyler V.: *The Honest Herbal. Pharmaceutical Products Press*. (1993).
- Westendorf J.: *Therapiewoche*. 32: 6291-7 (1982).
- Willard T.: *The Wild Rose Scientific Herbal*. Alberta, Canada. (1991).

DIENTE DE LEÓN



NOMBRE CIENTÍFICO

Taraxacum officinale Weber ex F.H. Wigg.

Sinonimia: *T. dens leonis* Desf.; *T. retroflexum* H. Lindb.; *Leontodon taraxacum* L.

NOMBRES POPULARES

Español: diente de león, amargón, taraxacón, achicoria amarga, almirón, pelosilla.

Portugués: dente de leão, serralha.

Inglés: dandelion

Otros: piss en lit (Francés), soffione, tarassaco (Italiano), löwenzahn (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta pequeña perteneciente a la familia

de las Compuestas, de no más de 35 cm de alto, caracterizada por presentar un rizoma cónico, corto, ramificado y de sabor agridulce; hojas de sabor amargo, profundamente dentadas, que conforman una roseta basal de donde se elevan los tallos floríferos, huecos y coronados por un capítulo amarillo. El fruto es un aquenio con una larga expansión filiforme terminada en un ala de aspecto sedoso. La floración ocurre desde finales de primavera hasta mediados del verano.

HÁBITAT

Originario de Europa y Asia, el diente de león se encuentra muy difundido actualmente en todo el mundo. Crece en suelos ricos en nitrógeno, praderas, terrenos baldíos, hasta los 2.000 metros de altura.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la raíz, generalmente acompañada por la parte aérea, pero sin las inflorescencias (Cañigueral S. et al., 1998). Las hojas (a menudo la parte que se comercializa) se recolectan antes de la floración. En los meses de mayo-junio (para Europa) las raíces contienen mayor cantidad de látex. En otoño y principios de invierno la cantidad de inulina es máxima (Van Ginkel A., 1998). Los principales países proveedores de la droga vegetal son: Bulgaria, Rumania, Hungría, Polonia y la exYugoslavia.

HISTORIA

La denominación *diente de león* hace alusión a la forma de sus hojas recortadas en forma de dientes agudos y curvos. En cambio, el término *taraxacum* («yo remuevo») fue acuñado por Serapio en honor a sus virtudes laxantes. En la mitología se señala que el diente de león debía masticarse por aquellos navegantes que pretendían pasar por la barca de Caronte a través del impenetrable río Styx, que separa el infierno de la tierra. Los primeros indicios acerca del uso medicinal de esta planta se remontan recién al siglo XI a

través de escritos médicos árabes (el Umdat al-tabib) pertenecientes a Avicena y Rhazes. En la Edad Media no existía tratado medicinal que no citara al diente de león.

Ya en el siglo XVI era ampliamente utilizada en Europa por Leonhard Fuchs y demás boticarios para el tratamiento de problemas hepáticos y como diurético. La teoría de las signaturas daba el sustento para su empleo en enfermedades hepáticas ya que el color amarillo de sus flores asemejaba el color de la ictericia. La indicación como planta diurética hizo que se la conociera también bajo el nombre de *herba urinaria* o *piss a bed* (inglés), derivado del francés *pissenlit* (orinar en la cama). En 1660 comenzó a emplearse en afecciones oftálmicas. En la ex-Unión Soviética, durante la Segunda Guerra Mundial, se aprovechaba el látex extraído a partir de las raíces como fuente sustituta de caucho.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Raíz: inulina (25-38%), derivados triterpénicos pentacíclicos provenientes del látex (isolactucero, taraxerol, taraxasterol, acetatos y sus 16-HO-derivados), lactonas sesquiterpénicas (taraxicina, derivados del ácido taraxínico, 11-β-13-dihidrolactucina, ixerina D, ainslioside), una resina ácida (taraxerina), goma, mucílagos (1%), fitoesteroles (β-sitosterol, estigmasterol), tiamina, ácidos grasos (ácido mirístico, palmítico, linoleico, linolénico), ácidos fenilcarboxílicos (ácido cafeico, ácido clorogénico y *p*-hidroxifenilacético), agua (10-14%), fructosa (hasta 18% en primavera), saponinas, bencil glucósidos, β-fructofuranosidasa (enzima que despolimeriza la inulina), dihidroconiferina, siringina, dihidrosiringina, carotenoides, vitaminas (A, B, C, D, ácido nicotínico, nicotinamida) y sales minerales (8-10%): manganeso, magnesio, hierro, sílice, cromo y potasio especialmente.

Hojas: flavonoides (apigenina, luteolina), vitaminas B, C y D, provitamina A (14.000 UI/100 g, en concentración mayor que en las zanahorias), potasio, germanóolidos, carotenoides (luteína, violoxantina), taraxicina (principio amargo del grupo de las lactonas sesquiterpénicas), aminoácidos (asparagina, glutamina) y cumarinas.

Flores: lecitina, carotenoides (criptoxantina, crisantomaxantina, violaxantina, flaxantina, luteína, luteína-epóxido, criptoxantina-epóxido), taraxicina, β-amirina, β-sitosterol, vitamina B2, arnidiol, farnidiol, lípidos (acilglicéridos y ácidos grasos).

Látex: De color blanco y amargo, contiene alcohol cerílico, glicerol, ácido tartárico, lactucero α y β, caucho (0,1%) y derivados triterpénicos pentacíclicos descritos en la raíz.

Polen: cicloartenol, cicloartanol, 31-norcicloartanol, pollinastanol.

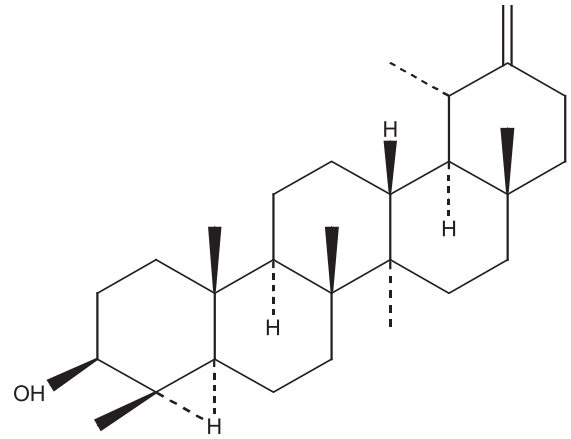
Análisis Proximal por cada 100 g de hojas: calorías 45; agua 85.6%; proteínas 2.7 g; grasa 0.7g; carbohidratos 9.2g; fibra 1.6 g; cenizas 1.8 g; calcio 187 mg; fósforo 66 mg; hierro 3.1 mg; sodio 76 mg; potasio 297 mg; ácido ascórbico 35 mg; riboflavina 0,26 mg; tiamina 0,19 mg; β-caroteno 8.400 μg.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado estudios *in vitro*, en animales y humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Colagoga - Colerética

Los efectos colagogos y coleréticos del que goza esta planta a nivel popular fueron señalados por el monje benedictino Nicolás Alexandre en 1716 y por primera vez corroborados científicamente por Rutherford y Vignal en 1888. Las experiencias realizadas por estos autores en perros, demos-



taraxasterol

traron que los extractos de *Taraxacum officinale* provocaban contracciones de la vesícula similares a las observadas tras la administración de calomel. Luego de inyectar un extracto de diente de león dentro del duodeno de los canes (con ayuno de 24 horas previo), se constató un incremento significativo de la contracción de la vesícula biliar (aunque de corta duración), sin que en el intestino se revelaran efectos purgantes (Decaux F., 1987).

Años más tarde, en 1933, J. Bussenmaker confirma dichas propiedades a través de experiencias realizadas sobre ratas anestesiadas con uretano. Este autor demostró una acción colerética neta (no colagoga) del diente de león en ratas ya que estos animales no poseen vesícula. Distintos autores ingleses (Philip, Neligan y Pemberton) confirman estas pruebas en humanos basados en grupos tratados con extractos de diente de león, verificando entre dos y cuatro veces la cantidad de bilis secretada respecto a los grupos control. El efecto colerético estaría dado por los ácidos fenil-carboxílicos: cafeico y *p*-hidroxi-fenilcarboxílicos (Vogel G., 1977).

Actividad Hepatoprotectora

En Francia, Henri Leclerc ensayó en la década del '40 el jugo fresco de diente de león en dosis de 50-100 g/día, en enfermos con afecciones crónicas hepáticas (hepatitis, cirrosis, insuficiencia hepática) observando una mejoría sustancial en los síntomas acompañantes y funciones digestivas. Este mismo autor señaló la mejora de patologías dermatológicas (eczemas, psoriasis) tras la ingesta del jugo fresco recién exprimido, lo cual evidencia la relación entre un buen funcionamiento hepático y las enfermedades dermatológicas (Leclerc H., 1946). En 1990 el I.N.C (Instituto Nacional del Cáncer) de los Estados Unidos comienza a investigar la lecitina procedente de las flores de esta planta como tratamiento preventivo y coadyuvante en cirrosis hepáticas. El contenido en lecitina de *T. officinale* es de 29.700 ppm (partes por millón) siendo esta cifra muy superior a la hallada en otras especies: cacahuetes 5.000 -7.000 ppm; judías mungo 16.000 ppm y soja 15.000-25.000 ppm (Duke J., 1993).

Actividad Diurética

El efecto diurético producido en ratas con extractos de la raíz, ha mostrado ser casi tan eficaz al logrado por furosemda. En efecto, una dosis de 50 ml/k (equivalente a 2 g de hierba seca) produce un efecto diurético comparable a 80 mg/k de furosemda (Popowska E. et al., 1975). Por su parte extractos de la planta total mostraron un efecto diurético mayor que con extractos de las raíces (Rácz Kotilla et al., 1974). Estos mismos autores han verificado en ratas

y ratones una relación entre la pérdida de peso y la diuresis que experimentan cuando son sometidos a extractos fluidos de diente de león. Empleando dosis bajas, a los 30 días existe un paralelismo entre ambos parámetros. En cambio con dosis de 8 ml/k se observa un adelgazamiento de hasta un 30% del peso inicial. Al decrecer el índice diurético, la acción sobre el peso inicial disminuye también.

Al parecer, la *inulina* (reserva glucídica de la planta) sería responsable del efecto diurético, el cual se caracteriza por ser de tipo volumétrico y azotúrico, actuando como un agente osmótico (Loew D. et al., 1991). Al ser el diente de león una fuente rica en potasio (tres veces superior al hallado en cualquier otra droga vegetal diurética), evita la aparición de calambres tan comunes con los diuréticos de síntesis. A nivel profiláctico, la combinación de saponinas, flavonoides e inulina del diente de león demostró ser útil para prevenir los factores de riesgo de litiasis (citraturia, calciuria, fosfatúria, etc) en ratas (Grases F. et al., 1994).

Actividad Antitumoral - Inmunidad

El extracto acuoso administrado por vía intraperitoneal ya había exhibido actividad antitumoral en modelos oncológicos como el ddY-Ehrlich y el C3H-He-MM46, ambos tumores alogénicos y singénicos (respectivamente) de carácter sistémico. Sobre ellos, el mecanismo de acción observado sería similar al producido por polisacáridos como el *lentinán* presente en *Lentinus edodes* (Baba K. et al., 1981). Vale la pena mencionar que una infusión normal de diente de león provee 1,5 veces las necesidades diarias de vitamina A (expresada en β -caroteno) y altas cantidades de vitamina C, ambas antioxidantes y preventivas de cuadros tumorales. Por otra parte, el extracto acuoso de diente de león ha evidenciado en astrocitos de ratas inhibir la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por inhibición en la producción de IL-1 (Kim H. et al., 2000).

Algunos ensayos indican que el diente de león puede restaurar las funciones deprimidas experimentalmente en sistema inmune de ratas con quemaduras de 2° y 3° grado, por aumento de la inmunidad humoral, celular e inespecífica (Luo Z., 1993; Klinar S. et al., 1995). El extracto acuoso de la raíz demostró elevar la producción de óxido nítrico en macrófagos peritoneales de ratas intoxicadas con cadmio. El cadmio inhibe la producción de óxido nítrico, una sustancia importante en la regulación y defensa del sistema inmune (Kim H. et al., 1998). Del extracto metanólico de la raíz se ha aislado un derivado del *ácido taraxánico* que ha demostrado *in vitro* inhibir la formación de leucotrieno B4 a partir de neutrófilos humanos activados (Kashiwada Y. et al., 2001).

Actividad Hipoglucemiante

Las lactonas sesquiterpénicas componentes del principio amargo han exhibido actividad hipoglucemiante en conejos normoglucémicos, pero no en aquellos con diabetes inducida por administración intraesofágica de alloxano. Al respecto, altas dosis de 500 mg/k producen una significativa reducción de la glucemia, la cual retorna a cifras basales al cabo de 24 horas. El máximo descenso fue observado tras una dosis de 2 g/k, el cual resultó ser equivalente al 65% del efecto producido por 500 mg/k de tolbutamida. El mecanismo de acción de esta sustancia (sulfonilurea) se produce a través de una estimulación de las células β pancreáticas, estimándose que el diente de león actuaría de modo similar (Akhtar M. et al., 1985).

La administración de infusiones de *Taraxacum officinale* en la ración alimenticia diaria (6.25% por peso) de ratas con diabetes inducida por estreptozotocina a lo largo de 25 días no produjo cambios significativos en los niveles de gluco-

sa en sangre (Swanston Flatt S. et al., 1989). Otro aspecto a tener en cuenta en un eventual efecto hipoglucemiante guarda relación con la presencia de inulina, polisacárido compuesto por una larga cadena de moléculas de fructosa repetidas, que actuaría previniendo las fluctuaciones de azúcar en sangre a la manera de un modulador metabólico. También hay que considerar los niveles de cromo presentes en la infusión (1.35 ppm) o en el cocimiento (1.78 ppm) como coadyuvantes de los tratamientos para diabetes tipo II. (López de Ruíz R. et al., 2000).

Finalmente cabe consignar que el diente de león forma parte de varias fórmulas herbales antidiabéticas. Una de ellas comercializada en Croacia (Antidiabetis®), compuesta por el extracto etanólico de 10 hierbas medicinales, demostró efectos hipoglucemiantes en ratones diabéticos aloxanizados (Petlevski R. et al., 2001).

Actividad Antiinflamatoria

Con respecto a actividad antiinflamatoria se han realizado varios ensayos, demostrando el *acetato de taraxasterol* un efecto inhibitorio de formación de edema en modelos experimentales basados en el test inflamatorio con carragenina sobre patas de ratas (Mascolo N. et al., 1987; Singh B. et al., 1991). De igual forma también demostró eficacia el extracto metanólico de *T. officinale* con respecto a la formación de edema en orejas de ratones inducido por acetato de tetra-decanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1993). Asimismo en cultivos de astrocitos de ratas, la administración de 100 y 1000 μ g/ml ha demostrado efectos antiinflamatorios (Kim H. et al., 2000).

Área Dermatológica

Las hojas de diente de león resultan útiles en algunos cuadros de dermatitis, acné, forunculosis y eczemas habida cuenta de su alto contenido en zinc, a lo cual se agrega la abundancia en ácidos grasos insaturados que presentan las flores. En ese sentido, el *ácido linoleico* se constituye en agente quelante del ión zinc, lo cual facilita la penetración de este oligoelemento en la dermis. Asimismo, la planta es rica en iones ferroso que se caracterizan por inhibir a la protoporfirina quelante de zinc hallada en agentes bacterianos que bloquean el paso cutáneo de dicho oligoelemento (Van Ginkel A., 1998).

Otras

La *inulina* presenta a nivel cardíaco un efecto antiarrítmico de tipo cronotrope, batmotrope, dromotrope, inotropo negativo y parasimpaticomimético en animales, contribuyendo así a reducir el ritmo cardíaco en casos de taquicardia supraventricular (Duraffourd C. et al., 1987). La *inulina*, por su acción osmótica, y los derivados terpénicos (leves irritantes intestinales) proporcionan un efecto laxante suave (Peris J., 1995). El diente de león en combinación con *Hypericum perforatum*, *Melissa officinalis*, *Calendula officinalis* y *Foeniculum vulgare* ha demostrado ser efectivo en casos de colitis crónica. En un ensayo realizado sobre 24 pacientes con esta patología, la mezcla herbal demostró reducir los síntomas dolorosos y restaurar la consistencia de las evacuaciones en el 96% de los pacientes al cabo de quince días de tratamiento (Chakurski I. et al., 1981).

El extracto acuoso de las hojas y raíces resultó activo contra bacterias Gram (+) y micobacterias. En cambio la tintura resultó ineficaz frente a protozoarios, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres A. et al., 1987). Los ensayos de inhibición del factor de activación plaquetario (PAF -Test) fueron positivos, aunque inferiores a otras especies vegetales ensayadas, lo cual habla de un efecto antiagregante *in vitro* (Tunon H.

et al., 1995). Tanto la fracción acuosa como la etilacética de extractos elaborados con las flores, demostraron efectos antioxidantes *in vitro* (Hu C. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No observados en las dosis usuales. Puede existir una leve hipotensión arterial si se administra en el verano debido a su efecto diurético. Como sucede con cualquier droga vegetal que contenga principios amargos, puede producir malestar gástrico debido a hiperacidez. Se han documentado algunas reacciones de dermatitis de contacto en personas hipersensibles a las lactonas sesquiterpénicas del diente de león o al polen de las flores. La estructura α -metilen- γ -lactónica del glucósido del ácido taraxínico a menudo es el responsable de estos cuadros (Hausen B. & Schulz K., 1978; Mitchell J. & Rook A., 1979; Mark K. et al., 1999; Ingber A., 2000; Jovanovic M., 2003).

Los estudios de toxicidad aguda en ratones determinaron una DL50 por vía intraperitoneal de 36,8 g/k para extractos de la raíz, y de 28,8 g/k para extractos totales, lo cual se considera toxicológicamente muy bajo. Otros estudios de toxicidad aguda y subaguda en ratas demostraron ausencia de toxicidad del polvo total por vía oral en dosis de 3 g/k, 300 mg/k y 600 mg/k (Ráciz Kotilla et al., 1974). Tampoco se hallaron señales de toxicidad en conejos a los cuales se les suministró diente de león por vía oral en dosis de 3 a 6 g/k durante siete días consecutivos (Akhtar M. et al., 1985). Los estudios de carcinogenicidad en animales resultaron negativos tras 120 días de administración continua (Hirono I. et al., 1978).

CONTRAINDICACIONES

Obstrucciones de vía biliares, íleo paralítico y niños menores de 2 años. La administración de diente de león durante el embarazo no ha generado problemas tóxicos ni teratológicos en las dosis usuales (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El diente de león puede potenciar la actividad de otros diuréticos y puede interferir con la actividad de algunos hipoglucemiantes orales (Newall C. et al., 1996). Administrado simultáneamente con relajantes musculares puede aumentar la respuesta a la tubocurarina y gallamina en caso de producirse pérdidas de potasio. La depleción de sodio por el efecto diurético puede aumentar la toxicidad del litio durante tratamientos antidepressivos (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La raíz de *Taraxacum officinale* se encuentra incluida en gran cantidad de farmacopeas: Suiza, Hungría, ex-URSS, Polonia, Austria, China, Rep. Checa, Inglaterra, Italia, Alemania, México, etc. El Council of Europe la ha catalogado como especie natural en Categoría N2 de saborizantes y alimentos permitidos con limitaciones en sus dosis (Newall C. et al., 1996). La raíz de diente de león estuvo inscrita en la Farmacopea de Estados Unidos entre 1831 y 1926. Actualmente se encuentra registrada por la FDA norteamericana en la categoría de suplemento dietario apto para consumo humano (Mc Caleb R., 1993). La Comisión «E» de Monografías de Alemania la incluye dentro de las hierbas aprobadas para consumo humano (Blumenthal M., 1998). La raíz está aprobada para uso medicinal humano en Bolivia y Colombia (García González M., 2000).



ADULTERACIONES

Poco frecuentes. Ocasionalmente en Europa se ha adulterado con hojas de *Leontodon autumnalis*, en tanto la raíz puede falsificarse con la de *Cichorium intybus* (achicoria). En la provincia de Tucumán (Argentina) se han encontrado adulteraciones con tallos de *Foeniculum vulgare* (hinojo) y trazas de flores del género *Baccharis* sp. (carquejas). (Cremona C. et al., 1997).

USOS MEDICINALES

Según la Farmacopea Herbaria Británica las hojas presentan actividad diurética y colerética, en tanto la raíz ejerce una acción estimulante de las funciones hepáticas. La 31ª Edición del Martindale le atribuye a la raíz propiedades aperitivas y laxantes suaves. La Farmacopea Alemana recomienda el empleo de diente de león en casos de anorexia, meteorismo, dispepsias hepatovesiculares y como diurético (Blumenthal M., 1998). La ESCOP indica el uso de raíz y hojas de diente de león como preventivo de litiasis renal, diurético y dispepsias hepatovesiculares (ESCOP, 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

El diente de león es considerada popularmente como una de las mejores plantas drenadoras (facilitadora de la actividad emuntorial orgánica), ya que ejerce efectos diuréticos, laxantes, colagogos y coleréticos. La infusión de la raíz fresca es utilizada en casos de cálculos biliares, estadios iniciales de cirrosis y hepatitis (1 cucharada sopera por taza a tomar). También se puede emplear en forma de decocción (10%), haciendo hervir 5 minutos e infundiendo luego 15 minutos, para una toma de 2-3 tazas diarias.

Como tónico amargo se indica en caso de dispepsias. A su vez se utiliza como tratamiento coadyuvante en procesos reumáticos y obesidad. El jugo fresco obtenido por expresión se toma en dosis de 1-2 cucharadas soperas diarias durante algunas semanas.

En Ecuador se prepara una decocción con la raíz y hojas en dos litros de agua. Se toma durante todo el día para tratar enfermedades urinarias. El mismo tratamiento es utilizado para tratar excesos de ácido úrico, gota e hipertensión arterial. En Brasil, además de ser empleado en las afecciones ya citadas, también se utiliza como antitérmico.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión-Decocción: 1.2 g/raíz por dosis. Se administran hasta 4-6 g al día. En caso de usar hojas secas: 10g/l. En cualquiera de los casos tomar 3 tazas por día.

Extracto seco: Relación 5:1, se administran 0,5-2 g diarios de la raíz repartidos en 2-3 tomas.

Extracto fluido: (1 g= 31 gotas) se prescriben entre 4 y 8 g de la raíz por día, repartidos en 2-3 tomas. En el caso de las hojas (1:1 en alcohol al 25%) se administran de 4-10 ml, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5 en alcohol al 45%, se administran 5-10 ml. 3 veces al día.

Jugo fresco de la raíz: 1-2 cucharadas al día.

OTROS USOS

La raíz del diente de león, una vez seca, molida y tostada, se utiliza como sustituto del café. También se emplean todas las partes de esta hierba en la preparación de bebidas alcohólicas. En la Inglaterra de la época Victoriana se preparaba el denominado «vino dandelion» a partir de las cabezuelas florales frescas trozadas, maceradas en agua con azúcar,

levadura de cerveza, pasas de uva, zumo y pulpas de limón y naranja. Por su parte las hojas jóvenes son empleadas en la elaboración de ensaladas comestibles.

CURIOSIDADES

Debido a que las flores del diente de león se abren a las cinco de la mañana y se cierran por la tarde, los suizos las

denominaran «reloj del pastor». Existe la creencia que si las semillas salen volando cuando no hay viento, sería indicativo de lluvia inminente. Al fruto popularmente le asignan propiedades adivinatorias: cuando se sopla, las semillas que quedan pueden indicar los años de vida restantes o el número de descendientes que la persona va a tener.

BIBLIOGRAFÍA

- Akhtar M.; Khan Q and Khaliq T.: Effects of *Portulaca oleracea* and *Taraxacum officinale* in normoglycaemic and alloxan-treated hyperglycaemic rabbits. *J. Pakist. Medic. Assoc.* 35 (7): 207-10 (1985).

- Baba K.; Abe S.; Mizuno D.: Antitumor activity of hot water extract of dandelion. *Yagaku Zasshi.* 101: 538-43 (1981).

- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission "E" Monographs. American Botanical Council.* (1998).

- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions. Eclectic Medical Public.* U.S.A. (1998).

- Cáceres A. et al.: Antimicrobial activity of some herbal medicines used in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 20: 223 (1987).

- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana.* OEMF. Internacional S.R.L. (1998).

- Chakurski I.; Mater M.; Koichev A. et al.: Treatment of chronic colitis with an herbal combination of *Taraxacum officinale*, *Hypericum perforatum*, *Melissa officinalis*, *Calendula officinalis* and *Foeniculum vulgare*. *Vutr. Boles.* 20: 51-4 (1981).

- Cremona C.; Jaime G.; Rojo S. de : *Adulterantes de Taraxacum officinale en nuestras herboristerías.* WOCMAP II. Abstract P-477. Mendoza, Argentina. Noviembre 10-15. (1997).

- Decaux F.: *Propiedades Medicinales del Diente de León.* *Natura Medicatrix.* 15: 30-31 (1987).

- Duke J.: *Hierbas con potencial anti-sida.* *Medicina Holística.* 28: 39-43. (1991).

- Duraffourd C.; d'Hervicourt L. et Lapraz J.: *Cuadernos de Fitoterapia Clínica.* Ed. Masson. España. (1987).

- ESCOP. *Taraxaci herba and Taraxaci radix.* *Monographs on the Medicinal Use of Plant Drugs.* Exeter. U.K. (1997).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales.* Cáceres A. (Ed.). CYTED. Colombia (2000).

- Grases F.; Melero G.; Costa Bauza A.; Prieto R. and March J.: *Urolithiasis and phytotherapy.* *Int. Urol. Nephrol.* 26 (5): 507-11 (1994).

- Hansen B. and Schulz K.: *Allergische kontaktdermatitis durch löwenzahn (Taraxacum officinale).* *Dermatosen.* 26 198 (1978).

- Hu C.; Küts D.: *Antioxidant, prooxidant and cytotoxic activities of solvent-fractionated dandelion (Taraxacum officinale) flower extracts in vitro.* *J. Agric. Food Chem.* 51 (1): 301-10 (2003).

- Hirono I.; Mori H.; Kato K. et al.: *Safety examination of some edible plants.* Part II. *J. Environ Pathol. Toxicol.* 1: 71-4 (1978).

- Ingber A.: *Seasonal allergic contact dermatitis from Taraxacum officinale in an Israeli florist.* *Contact Dermatis.* 43 (1): 49 (2000).

- Jorge L. e Oliveira Ferro V.: *As serrilhas do Brasil: Emilia sonchifolia L., Sonchus asper (L.) H. e T. officinale Weber.* VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).

- Jovanovic M. and Poljacki M.: *Compositae dermatitis.* *Med. Pregl.* 56 (1-2): 43-9 (2003).

- Kashimada Y.; Takanaka K.; Tsukada H.; Miwa Y.; Taga T.; Tanaka S. and Ikeshiro Y.: *Sesquiterpene glucosides from anti-leukotriene B4 release fraction of Taraxacum officinale.* *J. Asian Nat. Prod. Res.* 3 (3): 191-7 (2001).

- Kim H.; Lee H.; Shin T.: *Taraxacum officinale restores inhibition of nitric oxide production by cadmium in mouse peritoneal macrophages.* *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 20: 283-97 (1998).

- Kim H.; Shin H.; Lim K.; Ryu S.; Shin T.; Chae J.; Kim H.; Lyu Y.; An N. and Lim K.: *Taraxacum officinale inhibits tumor necrosis factor alpha production from rat astrocytes.* *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 22 (3): 519-30 (2000).

- Kisiel W and Barzecz B.: *Further sesquiterpenoids and phenolics from Taraxacum officinale.* *Fitoterapia.* 71 (3): 269-73 (2000).

- Kliner S.; Castillo R. and Chang C.: *Biological activity of medicinal plants of Ica (Perú).* *Fitoterapia.* 66 (4): 341-5 (1995).

- Leclerc H.: *Les légumes de France: la pharmacologie du pissenlit.* *J. Medicine et de Chirurgie Pract.* 3^e Edic. (1946).

- Lipp F.: *Herbalismo. Culturas de la Sabiduría.* Edit. Debate. 1^a Edic. (1996).

- Llew D.; Heimsoth V.; Kuntz E. et al.: *Fitofármacos: Farmacología y Clínica de los Diuréticos Vegetales.* En: *Diuréticos. Química, farmacología y terapéutica incluida fitoterapia.* Barcelona, Salvat. Pp. 232-259 (1991).

- López de Ruiz R.; Olsina R. y Masi A.: *Determinación de cromo por fluorescencia de rayos X en formas farmacéuticas líquidas de Taraxacum officinale.* Congreso Fito 2000. Setiembre 27-30. Lima, Perú. (2000).

- Luo Z.: *The use of Chinese Traditional Medicines to improve impaired immune functions in scald mice.* *Chung Hua Cheng Hsing.* 9: 56-8 (1993).

- Mark K.; Brancaccio R.; Soter N. and Cohen D.: *Allergic contact and photoallergic contact dermatitis to plant and pesticide allergens.* *Arch. Dermatol.* 135: 67-70 (1999).

- Mascolo N. et al.: *Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity.* *Phytother. Res.* 1: 28-9 (1987).

- Mitchell J. and Rook A.: *Botanical dermatology - plants and plant products injurious to the skin.* Vancouver. Greengrass. (1979).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* Edit. MICOF. Col. Farmac. de Valencia. (1995).

- Petelenski R.; Slijepcevic M. and Juretic D.: *Effect of antidiabetic herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice.* *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 181-4 (2001).

- Rácz Kotilla E.; Rácz G.; Solomon A.: *The action of Taraxacum officinale extracts on the body weight and diuresis of laboratory animals.* *Planta Med.* 26: 212-7 (1974).

- Popowska E. et al.: *Actas Polacas de Farmacología.* 32: 491 (1975).

- Rutherford P. and Deacon A.: *Fructofuranosidases from roots of dandelion (Taraxacum officinale).* *Biochem. J.* 126 (3): 569-73 (1972).

- Singh B.; Ram S.; Pandey V.; Joshi V. and Gambhir S.: *Studies on antiinflammatory activity of taraxasterol acetate from Echinops echinatus in rats and mice.* *Phytoterapy Res.* 5: 103-106 (1991).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega S.A. Barcelona. (1981).

- Swanston Flatt S.; Day C.; Flatt P.; Gould B. and Bailey C.: *Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes.* *Diabetes Res.* 10 (2): 69-73 (1989).

- Tunon H.; Olansdotter C. and Bohlin L.: *Evaluation of antiinflammatory activity of some Swedish medicinal plants.* *J. Ethnopharmacology.* 48: 61-76 (1995).

- Van Ginckel A.: *Taraxacum officinale.* *Monografía. Fitomédica.* 13: 66-77 (1998).

- Vogel G.: *Natural substances with effects on the liver.* In: *Wagner H & Wolff P.* (Eds). *New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutic activity.* Heidelberg, Springer-Verlag. (1977).

- Williams C.; Golstone F.; Greenham J.: *Flavonoids, cinnamic acids and coumarins from the different tissues and medicinal preparations of Taraxacum officinale.* *Phytochemistry.* 42: 121-7 (1996).

- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A. and Takedo M.: *Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced ear oedema in mice.* *Phytoterapy Res.* 7: 185-189. (1993).

DIGITAL



NOMBRE CIENTÍFICO

Digitalis purpurea L.

NOMBRES POPULARES

- Español:** digital, dedalera.
- Portugués:** digital, dedaleira, erva-deda, abeloura.
- Ingles:** foxglove
- Otros:** digitale (Italiano), digitale (Francés), fingerhut (Aleman).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de una planta bianual, ocasionalmente perenne, perteneciente a la familia de las Escrofulariáceas, caracterizada por presentar un llamativo tallo florífero que alcanza los 2 metros de altura; hojas rugosas, lanceoladas, grandes y pubescentes, conformando rosetas; flores de color púrpura y con forma de dedo de guante (de ahí «dedalera» o «digitalis») presentando pequeñas manchas rojizas en su interior, de unos 5 cm de longitud. El fruto es capsular.

HÁBITAT

El género *Digitalis* comprende más de 30 especies de distri-

bución europea principalmente. *Digitalis purpurea* es originaria del oeste de Europa y naturalizada en Norteamérica, siendo su hábitat áreas soleadas (pertenece al grupo de las plantas heliófilas), bosques claros, zonas recién taladas, terrenos silíceos y ácidos. Hoy se encuentra extensamente cultivada y como ornamental en jardines. En Argentina la encontramos en la región lacustre de los valles andino-patagónicos, habiendo sido introducida en el siglo XVII desde la isla Chiloé (Chile) por los jesuitas. Se ha comprobado que la incorporación de manganeso y molibdeno a los cultivos de digital induce un incremento en el contenido de heterósidos digitálicos (Villar del Fresno Á., 1999).

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por las hojas. Presentan escaso olor aunque característico, y sabor amargo. Las hojas deben ser rápidamente desecadas entre 55°-60°C inmediatamente de recolectadas para poder conservar sus principios activos. Los glucósidos cardiotónicos son sensibles al calor y la humedad. Por ejemplo, un exceso de humedad desencadena reacciones enzimáticas que producen la pérdida de la actividad farmacológica. Según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXIII) el contenido en humedad no debe exceder el 6%. Los ensayos de pureza indicados por la Farmacopea Brasileira admiten un máximo de 5% de pérdida por desecación.

El secado en estufa a temperaturas que varían entre 90°C y 125°C durante 45-60 minutos arroja una pérdida del contenido de glucósidos totales, en relación con el mismo secado a temperaturas de 55°C-60°C durante 3-4,5 horas (Sharapin N., 2000). *Digitalis purpurea* es fuente de digitoxina para la industria farmacéutica, aunque *Digitalis lanata* (ver Especies Emparentadas) provee no solo digitoxina sino también digoxina y lanotósidos A y C, lo cual hace que sea esta última la preferida de la industria. Dentro del ciclo bianual de la planta, el pico máximo en heterósidos cardiotónicos en *D. purpurea* acontece en setiembre-octubre y mayo-junio (De Oliveira F. et al., 1998).

HISTORIA

Se trata de un remedio muy antiguo, del cual ya aparecen datos desde el siglo XIII en donde los médicos galeses señalaban sus bondades en el tratamiento de úlceras, denominándole *fox glove* (guantes de zorro). En 1542 Fuchs le dio su actual nombre, digitalis, en honor a la forma digitada de sus flores, pero no la recomendaba medicinalmente ya que la consideraba tóxica. Sin embargo, un botánico graduado de la Universidad de Edimburgo llamado Willam Withering, vuelve a reconsiderar su empleo debido a las virtudes que le comentaban varios campesinos, sobretodo en el tratamiento de la hidropesía, un síntoma acompañante en las insuficiencias renal y cardíaca. A partir de entonces comienza a ensayar su estudio con varios pacientes, llegando al año 1785 en donde resume todos sus trabajos en un libro llamado: « Un informe sobre la Dedalera».

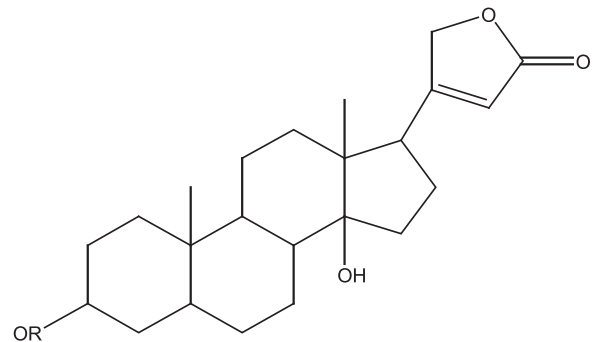
En él hace mención a un efecto secundario sobre el corazón (creía que el primario era el efecto diurético) señalando al respecto: «...La dedalera tiene poder sobre el movimiento del corazón, en grado nunca observado antes en ningún otro medicamento». Fue John Ferriar en el año 1799 quien por primera vez alude a un efecto específico sobre el corazón. Sin embargo, su empleo incorrecto producía intoxicaciones en los pacientes, ya que era difícil cuantificar la cantidad exacta para un tratamiento. En 1875 el farmacéutico Claude A. Nativelle logra aislar uno de los glucósidos activos: la *digitoxina*. A principios de siglo, como resultado de los trabajos de Cushny, Mackensi, Lewis y otros, fue considerada la digital droga específica para el tratamiento de la insuficiencia

cardíaca congestiva. Investigadores argentinos de la talla de Domínguez y Novelli demostraron que *Digitalis purpurea* de la Patagonia argentina y chilena, presentan las mismas cualidades cardiotónicas que sus similares norteamericanos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos o glucósidos cardiotónicos cardenólidos (0,1-0,4%): Presenta un glucósido primario: purpureoglicósido A, cuya estructura es idéntica al lanotósido C salvo por la ausencia del grupo acetilo. Entre los glucósidos secundarios destacan tres grupos que se diferencian según la naturaleza del aglicón: digitoxigenina (de donde deriva entre otros la digitoxina), gitoxigenina y gitaloxigenina (de donde deriva entre otros la gitoxina).

Otros: flavonoides, glucósidos pregnánicos (digiapurpurina, diginina, digitaloninas y saponinas esteroidales (desgalactigonina, digitonina, purpureagitósido).



Digitoxina. R = 3 moléculas de digitoxosa

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se centran casi exclusivamente en el área cardiovascular, en especial en el abordaje de la insuficiencia cardíaca congestiva. Vale la pena señalar que en los mamíferos se ha detectado un factor endógeno semejante a la digital, pero su farmacología está siendo aún estudiada. Por otro lado, un reciente informe que evaluó más de 6000 casos de pacientes con insuficiencia cardíaca, reveló que la *digoxina* no reduce el porcentaje de muertes, en especial en el grupo de pacientes mujeres (ver Efectos Adversos y/o Tóxicos). Ello hace replantear la oportunidad de la prescripción de estos fármacos en determinados casos. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Cardiovascular

La digital (nombre que engloba a los glucósidos cardiotónicos tanto de *Digitalis purpurea* como de *Digitalis lanata*) es empleada principalmente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y para disminuir la frecuencia ventricular en presencia de fibrilación y aleteo auricular. Su acción está basada en su capacidad de aumentar la fuerza de contracción miocárdica (inotropismo positivo) lo cual se traduce en un incremento del volumen minuto, disminución del tamaño cardíaco, descenso de la presión venosa, disminución del consumo de oxígeno y diuresis. Con ello descendiendo el volumen sanguíneo y el edema.

La acción inotrópica positiva beneficiosa en la insuficiencia cardíaca congestiva se ejerce independientemente del ritmo cardíaco predominante, siendo en todos los casos dosis-dependiente. El efecto es similar tanto sobre el músculo auricular como en el ventricular. La acción inotrópica estaría vinculada a un efecto inhibitorio de la enzima ATP-asa Na⁺/K⁺ dependiente unida a la membrana celular (Godman L. & Gilman A., 1986; Navarro E. et al., 2000).

Esta enzima está implicada en el establecimiento del potencial de membrana en reposo de la mayoría de las células excitables. Al parecer, habría un sitio específico o receptor en la bomba ATPasa donde actúa la digital (Thomas R. et al., 1990; Tao Q. et al., 1995; Schmidt T. et al., 2000).

Esta enzima es responsable del intercambio de sodio y potasio a través de la membrana de la célula muscular. La inhibición permite una acumulación de sodio intracelular, y una ligera depleción de potasio, conjuntamente a un incremento secundario del calcio intracelular, todo lo cual conlleva a incrementar la fuerza de contracción miocárdica (Mullins L., 1979). El incremento del calcio intracelular se produce debido a que el bajo gradiente de sodio a través de la membrana disminuye la salida de calcio por el intercambiador Na/Ca que se produce durante la diástole (Neal M., 1996; Page C. et al., 1998). Se han identificado varias isoformas de bomba de sodio en células del músculo cardíaco: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\beta 1$ y $\beta 2$ (McDonough A. et al., 2002).

Por otro lado, la digital incrementa la actividad vagal central, que tiende a disminuir el tono y la excitabilidad cardíaca, contrarrestando el efecto estimulante de la acción periférica. De esta manera se facilita la trasmisión muscarínica en el corazón, lo cual permite disminuir la frecuencia cardíaca (efecto cronotrope negativo), retrasar la conducción auriculoventricular y prolongar el período refractario del nodo A-V y del Haz de His. Este último efecto es útil en la fibrilación auricular (Goodman & Gilman A., 1986).

Por su efecto cardioestimulante y el consiguiente mejoramiento hemodinámico (aumento del tono arteriolar y venoso), la digital tiende a mejorar la excreción renal (diuresis), reducir edemas y contribuir a que el miocardio compense defectos mecánicos o lesiones estructurales. La actividad diurética estaría determinada por la acción conjunta de los heterósidos cardiotónicos, flavonoides y saponinas. A pesar de su uso generalizado, no existe una prueba convincente que la digital tenga un efecto beneficioso en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que si bien los síntomas mejoran, la disfunción permanece (Page C., 1998; Rathore S. et al., 2002).

Otras

Respecto a la movilidad respiratoria diafragmática tras una operación abdominal (colecistectomía por ejemplo), la administración de digital en las 48 horas posteriores al acto quirúrgico demostró mejorar los índices inspiratorios y espiratorios, de manera superior al grupo placebo (Siafakas N. et al., 2000). En otro orden de cosas el extracto metanólico de las hojas, tallos y flores de *Digitalis purpurea* ha demostrado actividad antitumoral en modelos experimentales de leucemia linfocítica P-388 y en cultivos de células pertenecientes al carcinoma humano de nasofaringe (Silva M. et al., 1996; Lindholm P. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

A través de distintos ensayos se pudo establecer que la absorción de *digitoxina* es del 90-100% de lo ingerido (mucho mayor a la *digoxina*) al ser más liposoluble. Después de una administración oral, el tiempo de latencia es de 1-4 horas, con acción máxima entre las 8-14 horas. El inconveniente radica en su larga vida media plasmática (168-192 horas) lo cual hace que sea relegada por la *digoxina* cuando debe optarse por un tratamiento a largo plazo. Luego de suspendido el tratamiento con *digitoxina* puede demorar entre 3-5 semanas en desaparecer completamente del organismo, aun en presencia de enfermedad hepática.

Su distribución es general hacia casi todos los tejidos. En hígado, las enzimas microsomaes hepáticas la metabolizan

dando varios productos, entre ellos la *digoxina*. No obstante, el 50-70% es convertida en geninas inactivas que son excretadas por los riñones. Se estima que el nivel sérico adecuado para lograr un efecto terapéutico es de 14-26 ng/ml. Niveles superiores a 35 ng/ml pueden ocasionar toxicidad. Respecto a la farmacocinética de la *digoxina*, se verá con mayor detalle en *Digitalis lanata* (ver Especies Emparentadas).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Altas dosis de digital pueden causar disturbios en la conducción A-V como ser bloqueos (por los efectos vagales o por su efecto directo sobre el nodo A-V) con latidos de escape, taquicardias, etc. A nivel ventricular genera despolarizaciones prematuras conformando ritmos bigeminados, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. La droga total, debido al sinergismo y la influencia de los saponósidos que potencian la absorción, resulta más tóxica que el conjunto de heterósidos aislados (Alonso J., 1998).

Entre los efectos gastrointestinales más frecuentes figuran anorexia, náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea. Tanto las náuseas como los vómitos se deben a una excitación directa de la zona gatillo posterobulbar. La hoja de digital en infusión es la que con mayor frecuencia genera anorexia, náuseas e irritación del tracto digestivo. En ocasiones aisladas puede llevar a un cuadro de shock cardiovascular con bradicardia importante (Lacassie E. et al., 2000). En casos de intoxicación por digital, la cefalea, neuralgia del maxilar inferior, fatiga, confusión mental, visión borrosa, somnolencia y malestar son los síntomas más frecuentes, los cuales ya se presentan desde los primeros instantes. Algunas alteraciones visuales pueden acontecer aún con dosis usuales (Honrubia A. et al., 2000).

Entre los tratamientos recomendados en casos de intoxicación, además del prematuro lavado gástrico o emesis, destacan el potasio (disminuye la unión de la digital al miocardio) y los antiarrítmicos como la lidocaína o fenitoína. En intoxicaciones neonatales (durante el tratamiento de shunts, *septum* ventriculares, etc) cuenta también la hidratación (Cambonie G. et al., 2000). En casos severos se puede recurrir al suministro intravenoso de anticuerpos antidigital (fragmento de unión del antígeno) conocidos como «fragmentos Fab», obtenidos a partir de anticuerpos específicos de la *digoxina*, para los pacientes con intoxicación que amenaza la vida (Page C. et al., 1998). Rara vez puede aparecer eritrodermia y convulsiones. Recientemente fueron reportados trastornos retinianos y discromías, en pacientes añosos hospitalizados (promedio 81.3 años) que recibían *digoxina* en dosis de mantenimiento (Lawrenson J. et al., 2002). Se ha calculado en 10 g de planta seca la dosis letal para adultos (Kearney K., 2000; Cambonie G. et al., 2000).

La similitud estructural con drogas estrogénicas y/o la presencia de saponinas esteroidales puede inducir una ginecomastia en pacientes con tratamiento digitalítico extenso (Le Winn E., 1953; Tchernitchin A., 1995). Experimentalmente se pudo constatar una disminución en la reabsorción de sodio en túbulo contorneado proximal de riñón en presencia de digitalíticos, lo cual tiene relación con la actividad sobre la bomba de sodio. Este dato puede ser importante en presencia de pacientes digitalizados con insuficiencia renal crónica (Liu J. et al., 2002).

Un reciente informe publicado en el *New England Journal of Medicine* del «*Digitalis Investigation Group*» que evaluó a casi 6.000 pacientes con insuficiencia cardíaca de diferentes grados, demostró que las mujeres bajo tratamiento con *digoxina* presentaban una morbimortalidad mayor que aquellas que estaban con terapia en base de placebo. En los hombres, la morbimortalidad fue similar en ambos grupos. En cambio, se pudo observar tanto en hombres como en mujeres

una disminución de la función sistólica ventricular derecha (Rathore S. et al., 2002). En cuanto a intoxicación en animales, el ganado equino parece ser más susceptible que el ganado vacuno (en el rumen de las vacas existirían enzimas que transforman los glucósidos en compuestos inactivos). En casos de intoxicación, los animales experimentan dolor abdominal, heces sanguinolentas, anorexia, depresión, micción frecuente, alteración del color de la orina, taquicardia, arritmias y muerte por bloqueo y paro cardíaco (González Stuart A., 1989).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en casos de hipercalcemia, antes de una cardioversión, arritmias ventriculares, miocardiopatía hipertrófica obstructiva (Goodman L. & Gilman A., 1986).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *digitoxina* puede acelerar su metabolización hepática cuando se administran drogas inductoras de enzimas microsomas tales como la fenilbutazona, rifampicina, fenobarbital y fenitoína. También potencian su acción: penicilina, tetraciclina, eritromicina, anfotericina B, glucocorticoides, laxantes, diuréticos, calcioantagonistas, reserpina, salicilatos, carboxolona y amiodarona (Brinker F., 1998; Zebrowska Upina I. et al., 2000; Kohler G. et al., 2000).

La administración simultánea de diuréticos fuertes suele ser una de las causas más frecuentes de intoxicación digital, ya que puede disminuir las reservas corporales de potasio. Debe tenerse cuidado con la administración de antibióticos, recetados o por automedicación, ya que se ha comprobado que ciertos fármacos que destruyen la flora intestinal permiten la metabolización de la digital por parte de ciertos microorganismos en un metabolito inactivo: la *2-HO-digoxina*. En ese sentido se ha observado por ejemplo que la neomicina disminuye la absorción intestinal de la digital. (Lindenbaum J. et al., 1981; Brinker F., 1998; Kohler G. et al., 2000).

La administración de quinidina produce un aumento en la concentración plasmática de la digital en más del 90% de los pacientes digitalizados (Bigger J. & Strauss H., 1982). También se deberán tomar precauciones con la administración de agonistas β -adrenérgicos, simpaticomiméticos, metilxantinas, quinidina, inhibidores de fosfodiesterasa o succinilcolina (pueden aumentar la probabilidad de arritmias en pacientes digitalizados), la anfotericina B (puede causar hipopotasemia), nifedipina, espirinolactona, amiloride y triamtireno (reducen la depuración renal de digoxina). (Brinker F., 1998).

En cuanto a anestésicos, se ha comprobado que la interacción entre ellos y la digital produce efectos tóxicos periféricos específicos sobre el sistema cardiovascular, involucrando estructuras centrales del sistema nervioso autónomo. No obstante, la administración i.p. de uretano (etil carbamato) como anestésico en conejos, ha demostrado prevenir la intoxicación con *digoxina*, lo cual se debería a una disminución central de la actividad simpática provocada por el anestésico (Princi T. et al., 2000).

Finalmente, reducen o atenúan la acción del digital: neomicina, citostáticos, difenilhidantoína, potasio, antiácidos compuestos por aluminio y magnesio. Conviene separar de la toma de digoxina las siguientes drogas: colestiramina, carbón medicinal, pectinas y antiácidos. No administrar conjuntamente con calcio endovenoso. La combinación con *Panax ginseng* puede causar modificaciones de la glucemia (Vuksan V., 2000).

STATUS LEGAL

Tanto *Digitalis purpurea* como *D. lanata* se encuentran registradas en la mayoría de las farmacopeas del mundo. En

la Farmacopea Nacional Argentina se encuentran desde la primera edición. La Farmacopea Brasileira (3ª Ed.) reconoce como oficial a *D. purpurea*.

USOS MEDICINALES

Debido a las notables diferencias en cuanto a la composición, cuantificación y actividad de los principios activos hallados en plantas de digital de distinta procedencia (varían según el clima, suelo, época de recolección, etc), las farmacopeas han adoptado el uso de digitálicos semisintéticos, lo cual permite predecir y cuantificar las dosis a administrar con un margen de seguridad mayor. Estos compuestos sintéticos son copias textuales de los hallados en las hojas, lo que indica la importancia de la fuente natural en la solución de los problemas cardíacos descriptos.

Tradicionalmente la dosis inicial de carga que se administra al paciente se denomina *dosis de digitalización* y la misma dependerá de la afección a tratar y de la susceptibilidad del organismo a la droga. La dosis terapéutica de la misma muchas veces se aproxima a la dosis considerada tóxica. El nivel terapéutico de *digoxina* en sangre es de 1-2 nanogramos/ml. En lo que respecta a la *digitoxina* su alta vida media dificulta su utilidad médica.

La digital se recomienda principalmente en casos de insuficiencia cardíaca congestiva y en segundo término en otras situaciones tales como bloqueo atrioventricular de 2º y 3º grado, hipercalcemia, hipocalcemia, cardiomiopatía hipertrófica, síndrome del seno carotídeo, taquicardia ventricular, aneurisma de la aorta torácica y síndrome de Wolf-Parkinson-White (Gruenwald J., 1998). La *digoxina* es empleada cuando el riesgo de intoxicación por digital es grande, ya que su acción es relativamente corta y su eliminación rápida respecto de la *digitoxina*. Esta última es mucho más potente que la anterior, siendo su vida media más larga al igual que su eliminación del organismo. Puede emplearse en casos de insuficiencia renal

Para monitorear a los pacientes digitalizados, fueron desarrolladas técnicas de radioinmunoensayo que posibilitan medir cantidades nanogramáticas de estos glucósidos en el suero sanguíneo. El principio se basa en que el glucósido no radioactivo (en solución padronizada conocida en el suero del paciente) compite con el glucósido marcado radioactivamente por los sitios de combinación situados en el anticuerpo antidigital. En caso de mezclarse cantidades variables de glucósido no marcado con una cantidad padronizada de glucósido marcado, la cantidad de radioactividad ligada por una cantidad padronizada de anticuerpo disminuirá a medida que se agregue más glucósido no marcado.

De esta manera se puede trazar una curva padronizada a partir de la cual se determina la concentración de glucósidos en el suero sanguíneo del paciente con base en la disminución que este provoca en la unión del glucósido radioactivo por el anticuerpo específico. En el comercio norteamericano existen glucósidos marcados radioactivamente y antisueros. Debidamente guardados, los anticuerpos permanecen estables durante muchos años, pudiéndose usar 1 ml de antisuero en más de 100.000 mediciones (Robbers J. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Al considerarla como planta tóxica el uso popular de este especie ha sido muy restringido desde antiguo. Inicialmente se empleó en Irlanda, Escocia, Inglaterra y posteriormente en Europa central. Fue empleada para tratar úlceras, heridas, abscesos (por vía externa) y parálisis, hipertensión arterial, edemas y cefaleas (por vía interna).

FORMAS GALÉNICAS

Debido al alto índice de toxicidad respecto de formas no estandarizadas, no se recomiendan formas galénicas bajo la forma de infusión, tinturas o jarabes.

CURIOSIDADES

Así como hay plantas que no pueden realizar su desenvolvimiento y floración por la influencia del frío, en el caso de la digital parece suceder todo lo contrario. Ella florece y fructifica en el segundo año de su vida, después de haber recibido la influencia del frío.

La digital estuvo en la boca de tormenta de una estafa ocurrida a gran escala en compañías de seguros en los años de la depresión económica en Estados Unidos (1930). En contubernio con abogados y médicos inescrupulosos, algunos individuos hicieron juicio a compañías de seguros para cobrar sumas elevadas por hallarse afectados de arritmias cardíacas, luego de tomar pastillas de digital.

ESPECIES RELACIONADAS

Digitalis lanata Ehrh.: Esta especie, muy similar a la anterior, habita el centro y sur de Europa. Es cultivada en Suiza, Hungría, Grecia, Rusia, Holanda, Canadá y Estados Unidos. Fue introducida en varios países iberoamericanos, entre ellos Ecuador y Brasil. Las flores son de color amarillo cremoso o púrpuro. Tiene mayor cantidad de glucósidos cardiotónicos (0,5-1%) en comparación a *D. purpurea*, los cuales se concentran en las hojas en roseta del primer año de vegetación. El contenido en glucósidos alcanza su máximo durante la época de floración. Las hojas del segundo año de *D. lanata* contienen un mayor porcentaje de *lanatósido C* a pesar que el contenido total de heterósidos sea menor que en hojas del primer año (Villar del Fresno Á., 1999).

Entre los glicósidos cardiotónicos más importantes figuran los glucósidos primarios *lanatósidos A, B, C, D, E*, y los secundarios (por hidrólisis enzimática de los lanotósidos): *digoxina, neodigoxina, digoxigenina, diginatigenina, gitaloxigenina, digitoxigenina*. Los heterósidos más abundantes son los *lanatósidos A y C* y la *digoxina* (cada uno representa alrededor del 30% de los heterósidos totales). De ellos, el *lanatósido C* y la

digoxina son los más empleados. También la planta presenta saponinas (*ígonina y digitonina*)

Las acciones de la *digoxina* a nivel cardíaco ya fueron descritas como digital (ver Acciones Farmacológicas de *D. purpurea*). Respecto a la farmacocinética de la *digoxina* se puede decir que su nivel de absorción es del 60-80%. Esta absorción mejora cuando el vehículo es hidroalcohólico. No obstante, existen variaciones en los diferentes preparados comerciales semisintéticos. En el 10% de los pacientes se ha observado que casi un 40% de la *digoxina* administrada oralmente es convertida por la microflora intestinal en un compuesto inactivo: *dihidro-digoxina*. Luego de una administración oral, el tiempo de latencia es de 30-120 minutos, con una acción máxima entre 2-6 horas. Puede administrarse parenteralmente para que el efecto sea más rápido. Su principal vía de eliminación es la renal, siendo la vida media plasmática de 30-40 horas. Luego de interrumpido un tratamiento con *digoxina*, la desaparición completa de los efectos tarda entre 6-8 días. La obtención de efectos terapéuticos se logra con un nivel sérico de 0,5-2 ng/ml. Niveles superiores a 2,5 ng/ml pueden generar síntomas de toxicidad (Goodman & Gilman, 1986).

Las dosis de digitalización iniciales para pacientes que nunca han recibido tratamiento, dependerán de la urgencia del caso y de la presentación del producto. Una digitalización rápida con comprimidos de *digoxina* 0,25 mg. requerirá 4 comprimidos diarios (1 mg) durante cuatro días. Luego, 1 ó 1 y 1/2 comprimidos diarios como mantenimiento, haciendo descansos dos veces a la semana (por ejemplo, miércoles y domingo). La *digoxina* ha sido empleada exitosamente junto a otros fármacos, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-I) y diuréticos en casos de disfunción ventricular izquierda (Young J. et al., 1995). La demanda de *digoxina* se encuentra aumentada en pacientes con hipertiroidismo y reducida en insuficiencia renal, hipotiroidismo y edad avanzada. Los efectos adversos y/o tóxicos ya fueron señalados en *D. purpurea*. Respecto a los usos etnomedicinales, en Europa solían emplear la infusión de *Digitalis lanata* en uso externo como compresas para cicatrizar heridas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Bigger J. and Strauss H.: *Digitalis toxicity: drugs interactions promoting toxicity and the management of toxicity. Semin. Drug. Treat.* 2: 147-177 (1982).
- Brinker F.: Herb Contraindications and Drug Interactions. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Cambonie G.; An Haack K.; Guyon G.; Badr. M.; Fournier Favre S.; Souksie I. and Guillaumont S.: *Digitalis intoxication during the neonatal period: role of dehydration.* Arch. Pediatr. 7 (6): 633-6 (2000).
- Castro Braga F.; Kreis W. and Braga de Oliveira A.: *Isolation of lanatoside C by rotation locular counter current chromatography.* VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- De Oliveira F.; Akisue G. and Kubota Akisue M.: *Farmacognosia.* Ed. Atheneu. Brasil (1998).
- Go H.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular Diseases.* Pelanduk Publications. University of Malaysia. Kuala Lumpur. (1995).
- González Stuart A.: *Plantas tóxicas para el ganado.* Ed. Limusa-Noriega. México¹ Ed. (1989).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* Edit. Panamericana. 7ª Ed. (1986).
- Goto A.; Yamada K.: *Roles of endogenous digitalis-like factors in hypertension.* Nippon Rinsbo. 58 (1): 492-6 (2000).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines.* Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. (1998).
- Honrubia A.; Andrés J.; Alcaine F.; Bonasa E.; Fernández J. and Luján B.: *Induced visual alterations with therapeutic blood levels.* Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 75 (1): 55-56 (2000).
- Ikeda Y.; Fujii Y.; Nakaya I. y Yamazaki M.: *Quantitative HPLC analysis of cardiac glycosides in D. purpurea leaves.* J. Natural Products. 58 (6): 897-901. (1995).
- Kearney K.: *Emergency: Digitalis toxicity.* Am. J. Nurs. 100 (6): 51-2 (2000).
- Kobler G.; Bode Boger S.; Busse R.; Hoopmann M.; Welte T. and Boger R.: *Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use.* Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 38 (11): 504-13 (2000).
- Kudo M.; Watt R. and Moffat A.: *Rapid identification of Digitalis purpurea using near-infrared reflectance spectroscopy.* J. Pharm. Pharmacol. 52 (10): 1271-7 (2000).
- Lacasse E.; Marquet P.; Martin Dupont S.; Gaulier J. and Lachatre G.: *A non-fatal case of intoxication with foxglove, documented by means of liquid chromatography-electrospray-mass spectrometry.* J. Forensic Sci. 45 (5): 1154-8 (2000).
- Lawrenson J., Kelly C., Lawrenson A, Birch J.: *Acquired colour vision deficiency in patients receiving digoxin maintenance therapy.* Br J Ophthalmol 86(11):1259-61 (2002).
- Le Winn E. *New Engl. J. Med.* 248: 316-9 (1953).
- Lindembaum J.; Rund D.; Butler V.; Tse Eng D. and Saba J.: *Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal by antibiotic therapy.* New England J. Med. 305: 789-794 (1981).
- Lindholm P.; Gullbo J.; Claeson P.; Goransson U.; Johansson S.; Backlund A.; Larsson R. and Boblin L.: *Selective cytotoxicity evaluation in anticancer drug screening of fractionated plant extracts.* J. Biomol. Screen. 7 (4): 333-40 (2002).
- Liu J., Periyasamy S., Gunning W, Fedorova O., Bagrov A., Malhotra D, Xie Z, Shapiro J.: *Effects of cardiac glycosides on sodium pump expression and function in LLC-PK1 and MDCK cells.* Kidney Int 62 (6): 2118-25 (2002).
- McDonough A, Velotta J, Schwinger R, Philipson K, Farley R.: *The cardiac sodium pump: structure and function.* Basic Res Cardiol 97 Suppl 1:119-24 (2002).
- Mullins L.: *The generation of electric currents in cardiac fibers by Na / Ca exchange.* American J. Physiol. 236: 103-110 (1979).
- Navarro E.; Alonso P.; Alonso S.; Trujillo J.; Pérez C.; Toro M. and Ayuso M.: *Cardiovascular activity of a methanolic extract of Digitalis purpurea sp.* Heywoodii. J. Ethnopharmacol. 71 (3): 437-42 (2000).
- Neal M.: *Farmacología Médica en Esquemas.* CTM. Servicios Bibliográficos S.A. (1996).
- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada.* Harcourt Ed. (1998).
- Princi T.; Delbello G. and Grill V.: *Experimental urethane anaesthesia prevents digoxin intoxication: electrocardiographic and histological study in rabbit.* Pharmacol. Res. 42 (4): 355-9 (2000).
- Rathore S, Wang Y, Krumholz H.: *Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure.* N Engl J Med 347 (18):1403-11 (2002).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocnologia.* Ed. Premier. Ed. Brasileria. (1997).
- Robson E. and Robson N.: *Grabados Clásicos de Historia Natural: Plantas.* Edit. Libsa S.A. (1990).
- *Salvia de Villota M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Digital.* Ren. Farmacia Profesional. Julio (1992).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales.* 4ª Ed. Edit. Omega S.A., Barcelona. (1980).
- Schmidt T.; Bundgaard H. and Kjeldsen K.

Receptor occupancy with digoxin vs. receptor occupancy with a putative endogenous digitalis like factor. *Hypert. Res. Suppl.* 539-43 (2000).

- Sbarapin N.: *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos*. CITED, Colombia (2000).

- Stafakas N.; Stathopoulou M.; Tzanakis N.; Mitrouska I.; Georgopoulos D. and Tsoumaki-dou M.: Effect of digoxin on global respiratory muscle strength after cholecystectomy: a double blind study. *Thorax*. 55 (6): 497-501 (2000).

- Silva M.; Hoeneisen M.; Bittner M. y Becerra J.: Compuestos activos aislados de plantas chilenas. *Anales de SAIPA*. 14: 209-224 (1996).

- Sutcliffe J. and Duin N.: *Historia de la Medicina*. Edit. Blume. España. (1993).

- Tao Q.; Soszynski P.; Hollenberg N. and Graves S.: A sensitive (Na,K) ATP-ase assay specific for inhibitors acting through the digitalis binding site. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 25 (6): 859-63 (1995).

- Tchernitchin A. and Tchernitchin N.: Enfer-

medades del adulto causadas por exposición prenatal a sustancias químicas presentes en plantas y otros compuestos via imprinting. 2º Congreso de Plantas Medicinales. Chile 95. *El Canelo de Nos. Chile*. (1995).

- Thomas R. et al.: Digitalis: its mode of action, receptor and structure-activity relationships. *Adv. Drug. Res.* 19: 311-362 (1990).

- Villar del Fresno A.(Ed.): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).

- Vuksan V.; Sievenpiper J.: The variable effects of whole leaf digitalis is a paradigm of the glycemic effects of ginseng. *Arch. Intern. Med.* 160 (21): 3330-1 (2000).

- Young J. B.; Weiner D.H.; Yusuf S.; Pratt C.; Kostis J.; Weiss M.; Schroeder E. and Guillole M.: Patterns of medication use in patients with heart failure. *South Medicine J.* 88 (5): 514-23 (1995).

- Zebrowska Upina L.; Szymczyk G. and Wrobel A.: *Pol. Merkuriusz Lek.* 9 (51): 623-6 (2000).

DIOSCOREA



NOMBRE CIENTÍFICO

Dioscorea villosa L.

No se hace mención de sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: dioscorea, ñame mexicano, barbasco, camote.

Portugués: dioscorea.

Inglés: wild yam, Atlantic yam.

Otros: shan yao (China) como denominación para *Dioscorea opposita*.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba trepadora perenne, perteneciente a la familia de las Dioscoreáceas, caracterizada por presentar un rizoma leñoso y lleno de nudos, alargado, encorvado, ramificado y partido en piezas de longitud variable de entre 6 y 20 mm de espesor; hojas alternas, acorazonadas y flores de color blanco-amarillentas, con aroma a vainilla, que surgen de las espigas axilares y que brotan en el verano. El fruto es una cápsula triangular.

HÁBITAT

El género *Dioscorea* comprende unas 150 especies diferentes. *Dioscorea villosa* es nativa de los países de clima tropical y subtropical, encontrándose en forma abundante en México, este y centro de Estados Unidos, sur de Canadá y América Central. En China y Japón crecen especies muy relacionadas como *Dioscorea opposita*, *Dioscorea japonica*, *Dioscorea hypoglauca* o *Dioscorea tokoro*.

Muchas de ellas se cultivan como ornamentales y otras como alimento. Algunos de los ñames comestibles producen tubérculos muy grandes, como el caso de *Dioscorea alata* o ñame blanco que puede alcanzar los 50 kg de peso. Las dioscoreas son difíciles de cultivar siendo por ello necesario la utilización de plantas nativas para extraer la diosgenina.

PARTE UTILIZADA

Raíces y rizoma.

HISTORIA

El empleo de las dioscoreas ya ha sido mencionada en el libro *Shen Nung Pent' sao* correspondiente al año 25 a.C.

Esta familia de plantas toma su nombre en honor de Dioscórides y se caracterizan por presentar grandes tubérculos en los cuales suele acumularse una considerable cantidad de fécula que se destina a la alimentación del hombre. Este hecho motivó que a mediados del siglo XIX se intentara reemplazar en Europa la batata por el ñame debido a la contaminación en las plantaciones de aquella. Antes de 1940 la obtención de hormonas esteroideas para usos médicos provenía de fuentes glandulares animales, a través de métodos costosos e inseguros.

Esto llevó a la búsqueda de nuevos recursos, siendo así que el químico Russell E. Marker obtuvo en 1943 progesterona a partir de la diosgenina aislada de *Dioscorea mexicana*. Otras dioscoreas que primitivamente también fueron empleadas como fuente de materia prima han sido: *Dioscorea floribunda* y *Dioscorea composita*. En 1952 otros químicos lograron obtener cortisona a partir de la progesterona utilizando un nuevo método: la conversión bacteriana (vía *Rhizopus arrhizus*).

Desde 1950 hasta fines de los '70 la *Dioscorea mexicana* constituyó la única fuente de hormonas sexuales para la producción de pastillas anticonceptivas, lo que hizo que México «nacionalizara» su planta y regulara su exportación. Incluso en 1976 el gobierno llegó a elevar en un 250% el precio de la diosgenina. Ello hizo que se buscaran nuevas fuentes más económicas, encontrándose en el estigmasterol proveniente de la soja un excelente recurso para la obtención de hormonas esteroideas. Hoy en día los ñames se siguen empleando principalmente en la elaboración farmacéutica de esteroideos.

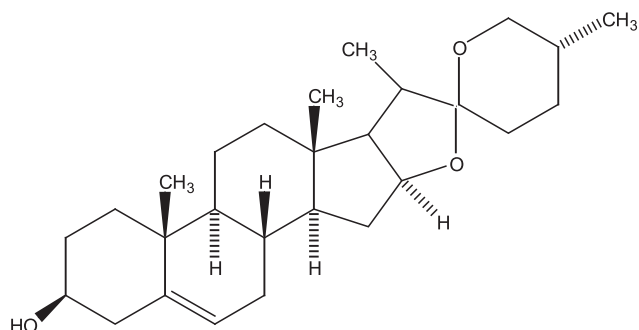
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Sapogenina esteroideal: Casi todas las dioscoreas contienen una sapogenina esteroideal llamada dioscina, cuya aglicona es la diosgenina, aislada en el Japón a partir de *Dioscorea tokoro* y en América a partir de *Dioscorea mejicana*. La *Dioscorea composita* contiene cantidades que fluctúan entre el 0 y el 13%. Su estructura química la hace altamente soluble en solventes orgánicos. Otras saponinas importantes halladas en estas especies son la botogenina, criptogenina y la yamogenina.

Composición Alimentaria por cada 100 g (planta entera): calorías 70-135; agua 65-86 g; proteínas 1,5-3 g; grasas 0,1-0,2 g; hidratos de carbono 15-30 g; fibra 0,5-1,5 g; cenizas 0,5-1,5 g; calcio 10-70 mg; fósforo 15-50 mg; hierro 0,7-5,2 mg; sodio 7-9 mg; potasio 300-365 mg; β -caroteno 0,10 mg; tiamina 0,05-0,15 mg; riboflavina 0,01-0,04 mg; niacina 0,4-0,8 mg; ácido ascórbico 3-18 mg. (Tang S., 1987).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales se centran en su posibilidad de empleo en el laboratorio como precursor de hormonas esteroideas. En cuanto a su posibilidad de empleo como reemplazo hormonal para la mujer menopáusica, aún no se ha podido comprobar que la *diosgenina* pueda convertirse en el organismo en sustancias esteroideas.



diosgenina

Actividad Hormonal

La búsqueda de saponinas en plantas medicinales está centrada mayormente en la posibilidad de obtener precursores para la síntesis de cortisona. Esta sustancia fue aislada primitivamente de la corteza suprarrenal y posteriormente sintetizada a partir de ciertos ácidos biliares del ganado. Cuando estas fuentes limitaron su suministro, la búsqueda continuó a partir de fuentes vegetales proveedoras de sapogeninas esteroidales. Hoy en día se considera que para que un compuesto esteroide sea tomado en cuenta como precursor de la cortisona, debe contar con grupos hidroxilos en los carbonos 3 y 11 de la molécula, o en su defecto poder ser convertido a esta estructura (Tyler V. et al., 1976; Weiss R., 1988).

La *diosgenina* tiene un gran valor medicinal ya que es la precursora no solo de la síntesis de corticoides sino también de la de hormonas esteroidales. Basta señalar que los primeros anovulatorios fueron precisamente desarrollados a partir de esta sustancia. Compuestos de otras plantas también suelen emplearse como precursores hormonales. Por ejemplo *esmilagenina* presente en *Smilax regelii* y *Agave lechuguilla*, o *solasodina* presente en *Solanum marginatum* y la *tomatidina* presente en *Solanum nigrum*. (Ricker M. & Daly D., 1998). Sin embargo, no existen evidencias firmes de que la toma de *diosgenina* en nuestro organismo lleve a la síntesis de hormonas esteroides (Bergner P., 1992; Barron R. & Vanscoy G., 1993; Schulz V., 2001).

No obstante un estudio no controlado llevado a cabo en Estados Unidos con un extracto en forma de crema al 8.5-10 % de *Dioscorea villosa* con un contenido estandarizado de *diosgenina* y aplicado sobre 153 mujeres menopáusicas y premenopáusicas a lo largo de 3-7 meses de tratamiento, demostró efectos benéficos sintomatológicos en el 70% de los casos, escasa mejoría en el 18% y ninguna mejoría en el 12% restante (Pensanti H., 2000). Incluso un estudio previo publicado en «The Lancet» demostró mejorías sintomáticas con la aplicación de cremas elaboradas con extractos de dioscorea en pacientes afectadas de osteoporosis (Lee J., 1990, Lee J., 1993).

Sin embargo, un estudio randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en Australia con una crema de dioscorea aplicada en 23 mujeres con síntomas menopáusicos, no logró demostrar mejorías clínicamente significativas respecto al grupo placebo, luego de 3 meses de tratamiento (Komesaroff P. et al., 2001). Otro estudio llevado a cabo en humanos no pudo comprobar que la administración de extractos de dioscorea influyeran o modificaran los niveles del precursor orgánico de hormonas esteroides: dehidroepiandrosterona (DHEA). (Reichert R., 1996). Asimismo, un estudio reciente demostró que productos elaborados con la raíz de dioscorea presentaban una débil actividad antiestrogénica (Rosemberg Zand R. et al., 2001). En virtud de lo expuesto, no se tienen pruebas fehacientes sobre una probable actividad hormonal de ex-

tractos de dioscorea por vía oral, transdérmica o parenteral, aludiendo algunos autores que los productos correspondientes a ciertos ensayos podían haber sido adicionados con progesterona (Schulz V. et al., 2001).

En el organismo, las hormonas esteroidales pueden ser sintetizadas a partir del colesterol, el cual en primera instancia es convertido en pregnenolona y posteriormente en progesterona. A través de diferentes sistemas enzimáticos, la progesterona es convertida en hormonas sexuales masculinas o femeninas (testosterona o estrógenos) o pasar a formar parte en la síntesis de cortisona.

En el caso de los procesos de síntesis en el laboratorio, la *diosgenina* se transforma a través de una serie de reacciones químicas (acetólisis del anillo piránico seguido de oxidación con óxido crómico) en un derivado preg-16-en-20-ónico y luego en progesterona. Ésta, por hidrólisis bacteriana, se transforma en 11- α -HO-progesterona y luego en hidrocortisona, la cual por intermedio de nuevas reacciones microbianas sufre oxidación en posición 11 y deshidrogenación en posición 1, dando lugar a la prednisolona.

También puede obtenerse prednisolona por oxidación en posición 11 y posterior deshidrogenación en posición 1 por acción de *Corynebacterium simplex*. Finalmente, otro paso importante es la eliminación de la cadena lateral de los fitoesteroides (en especial estigmasterol) para dar progesterona o 17-cetoesteroides (Villar del Fresno Á., 1999; Sharapin N., 2000).

Vale recordar que las fuentes de hormonas esteroidales de origen vegetal no se centran únicamente en la dioscorea, ya que existen otras plantas proveedoras tales como el agave (provee hecogenina), zarzaparrilla (*zarzapogenina*), estrofanto (*sarmentogenina*) y *Solanum spp.* (*solasodina* y *solamargina*). Actualmente la fuente más importante es el estigmasterol proveniente de la soja (Sharapin N., 2000).

Actividad Antiespasmódica

La *diosgenina* ha demostrado experimentalmente actividad antiespasmódica en intestino aislado de cobayo. Por ello se emplea frecuentemente en casos de cólicos o espasmos de las vías urinarias y en algias componentes del síndrome menopáusicos. En este sentido son muy útiles las especies orientales como *Dioscorea hypoglauca*, conocida popularmente como *ñame de siete lóbulos* (Ody P., 1993).

Actividad Hipoglucemiante

El extracto crudo de *Dioscorea japonica*, conocida en Oriente como *sanyaku*, ha exhibido propiedades hipoglucemiantes en ratas normoglucémicas e hiperglucémicas, bajo inducción de aloxano. En dicha actividad intervendrían seis glicanos conocidos como *dioscoranos* A, B, C, D, E y F, los cuales han demostrado ejercer un efecto hipoglucémico significativo al ser administrados en forma intraperitoneal (Hikino H. et al., 1986).

También han reportado actividad hipoglucemiante los polisacáridos obtenidos de los bulbos de *Dioscorea batatas*, *D. bulbiflora*, *D. gracillima* y *D. asclepiadae*. Asimismo los extractos totales obtenidos de los tubérculos de *Dioscorea dumetorum* han exhibido propiedades hipoglucemiantes en ratas y conejos con alimentación normal y en aquellos animales a los que se les indujo diabetes experimental bajo inyección de aloxano (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989).

Otras

Las *sapogeninas* han demostrado poseer, *in vitro*, propiedades antiinflamatorias, antimicóticas, hipocolesterolemiantes, antioxidantes y antitumorales sobre algunos modelos de sarcoma experimental (Herbal Pharmacology, 1975; Tweles A. et al., 1993; Araghiniknam M. et al., 1996). Respecto a

actividad antiinflamatoria, la saponina esteroidea *criptogenina* aislada de *Dioscorea mexicana* ha demostrado dicha propiedad al exhibir inhibición del edema plantar por caolín en ratas, hasta 5 horas después de la inyección del extracto (Handa S. et al., 1992). A nivel digestivo la alimentación en ratas con alto contenido de *diosgenina* demostró atenuar la inflamación subaguda intestinal asociada con dosis tóxicas de indometacina (Yamada T. et al., 1997).

En estudios preliminares, distintos extractos de algunas *Dioscoreas* orientales han demostrado, *in vitro*, un aumento en la capacidad fagocitaria de los leucocitos (Chang S., 1992). El alto contenido en mucílagos hace que esta especie pueda ser indicada en casos de inflamaciones de las mucosas (Veninga L. & Zaricor B., 1976). Asimismo los taninos ubicados en la raíz le confieren propiedades antidiarreicas (Chin W. & Keng H., 1990). En estudios en ratas con amnesia experimental bajo inducción con escopolamina, el extracto de *Dioscorea opposita* administrado oralmente durante una semana no produjo mejoras sobre la capacidad cognitiva de los animales, a diferencia de otras especies como *Panax notoginseng*, *P. ginseng*, *Gastrodia elata* y *Coptis chinensis* (Hsieh M. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

De acuerdo con la American Herbal Products Association, la *D. villosa* y *D. opposita* se encuentran clasificadas en clase 1, es decir, que pueden consumirse libremente dentro de las dosis recomendadas (McGuffin M. et al., 1997). En un estudio llevado a cabo en 153 mujeres menopáusicas y premenopáusicas con cremas elaboradas con extracto de *Dioscorea villosa* (con un porcentaje de *diosgenina* estandarizada), solamente 17 evidenciaron algún efecto secundario y 2 mujeres debieron suspender el tratamiento. Entre los efectos secundarios figuran irritación cutánea, prurito y sangrado entre ciclos como los más relevantes (Pensanti H., 2000).

El exceso en el consumo de tubérculos de ñame puede ocasionar disturbios gastrointestinales. Por ejemplo la tintura de *D. villosa* en altas dosis ha demostrado provocar cuadros de emesis (McGuffin M. et al., 1997). La administración diaria de extractos de *diosgenina* (500 mg) a ratas ovariectomizadas durante 45 días, produjo un significativo aumento de peso corporal e incremento de peso en el bazo. A nivel adrenal el aumento de peso fue discreto (Benghuzzi H. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

Atento la falta de estudios relacionados con inocuidad del producto durante el embarazo y la lactancia, se desaconseja su empleo en estas circunstancias hasta poder obtener más datos.

USOS MEDICINALES

La *Dioscorea* se emplea medicinalmente como medicación coadyuvante de osteoporosis, síndrome premenstrual y síntomas climatéricos (depresión, pérdida de libido, calores). Existen extractos con 25 mg de *27-deoxacetin-glucósido* con valoración de 1 mg de triterpeno. El vehículo más empleado es el gel (15%).

Existe un complejo sintetizado a partir de especies de *Dioscoreas* salvajes conocido como *Dermasterona*, el cual presenta alta absorción y biodisponibilidad. Se aplica sobre piel fina del cuerpo: abdomen, nalgas, tórax, procurando alternar el sitio de aplicación cada 3-4 días. Otro producto efectivo es el óvulo vaginal en concentración al 10%, aunque no es el más aceptado por las pacientes.

A inicios de la década del '90 comenzó a ser muy empleada la vía de absorción oral para la *diosgenina*, la cual se emplea asociada a ácidos grasos de cadena larga, lo que facilita su absorción intestinal. Especialmente indicada en la segunda fase del ciclo menstrual en casos de falencias del cuerpo lúteo, o también como reposición regularizadora hormonal en el período del pre-climaterio (Alves D. & Regina da Silva R., 2002).

USOS ETNOMEDICINALES

Referidas principalmente a *Dioscorea opposita* o *D. batatas*, cuyos tubérculos se emplean en Oriente en forma de decocción en casos de anorexia, diarrea crónica, asma, tos seca, incontinencia urinaria, síndrome menopáusico, diabetes, reumatismo, astenia y cualquier otro proceso donde el componente espasmódico esté presente. En algunas zonas de India emplean la hoja fresca en forma de compresas para tratar el dolor de espalda. La medicina ayurvédica la emplea para tratar casos de impotencia, infertilidad, cólicos abdominales e histeria.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 1-2 cucharaditas por taza a tomar, prescribiéndose 3 tazas al día.

Extracto Seco: Con estandarización de *diosgenina* (6%) 62 mg. Se administran 2 tomas diarias sublinguales

Gel transdérmico: En base a *diosgenina* 3,7 mg en gel percutáneo base 60 g.

Óvulo vaginal: Extracto estandarizado de *diosgenina* 3,7 mg x 10 unidades. Un óvulo diario por la noche.

Extracto Fluido: 1-3 g diarios.

Tintura: 2-4 ml tres veces al día. En uso externo lo indican en casos de forúnculos y abscesos.

Homeopatía: Se emplea en dosis infinitesimales para tratar dolores gástricos principalmente.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alves D. and Regina da Silva C.: Fitobormônios. Edít. Atheneu. Brasil (2002).
- Amorin J.: Guía Taxonómica con Plantas Medicinales de Interés Farmacéutico. Rev. IN-FYB. Mayo (1980).
- Araghiniknam M.; Chung S.; Nelson White T.; Eskelson C. and Watson R.: Antioxidant activity of *Dioscorea* and DHEA in older humans. *Life Sci.* 59 (11): 147-57 (1996).
- Barron R. and Vansoy G.: Natural products and the athlete: facts and folklore. *Ann. Pharmacother.* 27: 607-15 (1993).
- Benghezzi H.; Tucci M.; Eokie R. and Hughes J.: The effects of sustained delivery of *diosgenin* on the adrenal gland of female rats. *Biomed. Sci. Instrum.* 39: 335-40 (2003).
- Bergner P.: Wild yam and hormonal synthesis. *Medical Herbalism.* 4 (4). Winter (1992).
- Bown D.: Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos. Edít. Grijalbo. (1996).
- Chang S.: About AIDS treatment with chinese herbs. University of California (USA). Personal Report. (1992).
- Chin W. and Keng H.: Chinese medicinal herbs. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Duke J.: Handbook of Medicinal Herbs: *Dioscorea composita*. Pp. 168. CRC Press. (1985).
- Duke J.: Wild Yam. The Business of Herbs. Pp. 12. (1995).
- Giral F.: Las *Dioscoreas* en la Industria Farmacéutica. Pp. 116-129. III° Simposio Farmacobot. Americ. (1957).
- Grieve M.: A modern herbal. Dover Public. Inc. New York. (1990).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia.* 40 (3): 195-21 (1989).
- Handa S.; Chawla A.; Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia.* 63 (1): 3-31 (1992).
- Herbal Pharmacology in the People's Republic of China: Trip Report of the American Herbal Pharmacology Delegation. Pp. 137. National Academy of Sciences, Washington DC. (1975).
- Hikino H.; Konno C.; Takahashi M.; Hama-kami M. et al.: Isolation and hypoglycemic activity of dioscorans A, B, C, D, E and F; glycosides of *D. japonica* rhizophors. *Planta Med.* 3: 168-71 (1986).
- Hsieh M.; Peng W.; Wu C. and Wang W.: The ameliorating effects of the cognitive-enhancing chinese herbs on scopolamine-induced amnesia in rats. *Phytother. Res.* 14 (5): 375-7 (2000).
- Komisaroff P.; Black C.; Cable V. and Sudbir K.: Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climateric.* 4 (2): 144-50 (2001).
- Lee J.: Osteoporosis reversal with transdermal progesterone. *Lancet.* 336: 1327 (1990).
- Lee J.: Natural progesterone: the multiple roles of a remarkable hormone, revised. BBL Publishing, Sebastopol. California. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: Botanical Safety Handbook. CRC Press. USA. (1997).
- Mirkin G.: Estrogen in yams. *JAMA.* 265 (7): 912 (1991).
- Ody P.: Las Plantas Medicinales: Ñame. Pp. 52. Edít. Javier Vergara S. A. (1993).
- Pensanti H.: *Diosgenina: Química y posible papel en la menopausia y la premenopausia*. Med. Holística 60: 87-89 (2000).
- Reichert R.: Yam and DHEA. Quarterly Review of Natural Medicine. Winter. Pp. 259-68 (1996).
- Ricker M. and Daly D.: Botánica Económi-

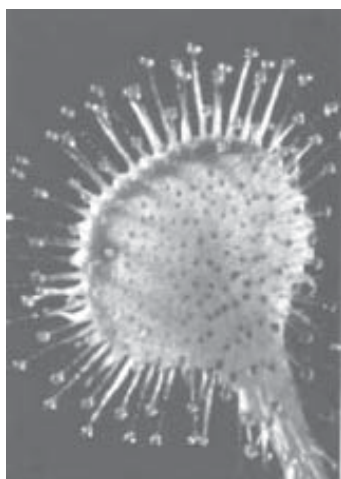
ca en Bosques Tropicales. Diana Ed. México (1998).
 - Roman I.; Tweles A. and Coleman R.: Fractionation of livers following diosgenin treatment to elevate biliary cholesterol. *Biochem. Biophys. Acta.* 1255 (1): 77-81 (1995).
 - Roseberg Zand R.; Jenkins D. and Diamandis E.: Effects of natural products and nutraceuticals on steroid hormone-regulated gene expression. *Clin. Chim. Acta.* 312 (1-2): 213-9 (2001).

- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy.* Springer. U.S.A. (2001).
 - Sharapin N.: Saponinas esteroideas: Materia prima para la fabricación de hormonas esteroideas. En: *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos.* Cytel. (2000).
 - Tang S.: Analysis of nutrient constituents in *Dioscorea opposita.* *Chung Yao Tung Pao.* 12 (4): 36-8 (1987).
 - Tweles A.; Parslow R. and Coleman R.: Effect

of diosgenin on biliary cholesterol transport in the rat. *Biochem. J.* 291: 793-8 (1993).
 - Tyler V.: *Pharmacognosy.* 7^a Edic. Lea & Febiger. Philadelphia, Penns. Pp. 91. (1976).
 - Valdés Castrillón B.: *La Flora Iberoamericana.* Edit. Anaya. S. A. (1988).
 - Veninga L. and Zaricor B.: *A pharmacognosy of Wild Herbs.* Pp. 178. Ruka Public. Santa Cruz, C.A. (1976).
 - Villar del Fresno A.: *Farmacognosia General.*

Edit. Síntesis. España. (1999).
 - Weiss R.: *Herbal Medicine. Skin Diseases.* Portland (U.S.A.). (1988).
 - Willard T.: *The Wild Rose Scientific Herbal.* Calgary, Alberta, Canadá. (1991).
 - Yamada T.; Hoshino M.; Hayakawa T.; Obara H.: Dietary diosgenin attenuates subacute intestinal inflammation associated with indomethacin in rats. *American J. Physiol.* 273 (2 Pt 1): G355-64 (1997).

DROSERA



NOMBRE CIENTÍFICO

Drosera rotundifolia var. *furcata* Y.Z. Ruan.

NOMBRES POPULARES

Español: drosera, hierba de la gota, rocío de sol, rosolís, atrapamoscas.

Portugués: rorela, orvalinha

Inglés: sundew, youth wort.

Otros: drosera, rosolida (Italiano), rundblättriger Sonnentau (Alemán), droséra, rosée du soleil, rossolis (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una pequeña planta perenne, perteneciente a la familia de las Droseráceas, caracterizada por presentar tallos floríferos que no superan los 15 cm; hojas pecioladas en forma de roseta basal, pedunculadas, cubierta de pelos glandulares rojizos con papilas globosas en los extremos que pueden recurvarse hacia el centro de la hoja y así atrapar insectos, que posteriormente la planta digiere en breve tiempo debido a la segregación de un líquido ácido rico en diastasas, lo cual permite la digestión de pequeños tejidos blandos. Las flores son de color blanco y se agrupan en escapos o racimos erectos, haciendo su aparición en el verano. El fruto es una cápsula oval.

HÁBITAT

Del género *Drosera* existirían unas 150 especies en total. *Drosera rotundifolia* es oriunda de la zona templada boreal tanto de Europa como de América del Norte. Actualmente tiene una distribución bastante amplia, en especial en turberas, zonas húmedas de ciénagas y montañas con aguas oligotrofas. En la mayoría de los países de Europa se encuentra protegida ya que se ha alertado sobre su eventual peligro de extinción.

Por este motivo existen sustituciones aceptadas provenientes de 18 especies de *Droseras* de África, aunque muchas de ellas carecen de una buena proporción de naftoquinonas.

En América del Sur se la encuentra en los altos Andes, en tanto en Tierra del Fuego (Chile y Argentina) crece una variedad muy emparentada: *D. uniflora* Smith. La drosera se encuentra hasta altitudes de 1.500 metros snm.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la planta entera o sus partes aéreas. La mayor parte de la droga que se consume en Alemania y Austria deriva de la especie africana *D. madagascariensis* DC. (= *D. ramentacea* Oliv.) y una pequeña parte de la especie asiática *D. peltata* Smith.

HISTORIA

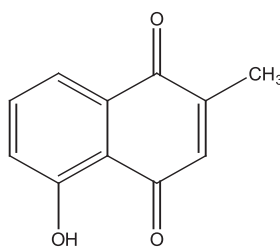
Las diferentes variedades de droseras comparten en común su actividad insectívora, lo cual ha despertado la imaginación de varios escritores para crear historias fantásticas con plantas carnívoras de enorme porte que en nada se asemejan a estas diminutas especies. Los pelos de las hojas segregan pequeñas gotas mucilaginosas que les otorga la apariencia de estar cubiertas de rocío, de allí su denominación vulgar de *rosolís*, *hierba de la gota* o *rocío del sol*. Precisamente *drosera* es una palabra griega que significa "rocío". El término *rotundifolia* hace mención a la forma redondeada de la hoja. Durante el siglo XVI Thallio ya la recomendaba para tratar bronquitis, asma y tos ferina. La *Drosera rotundifolia* fue objeto de estudio del naturalista Charles Darwin y a partir de él se ha avanzado en el conocimiento de estas raras especies.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

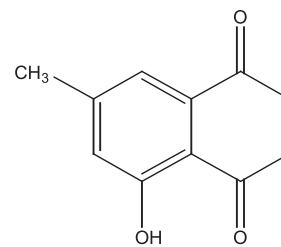
Naftoquinonas (0,25%): plumbagina, hidropiumbagina, 5-glucosil-droserona. En otras droseras: 7-metil-juglona (rosolisido) y ramentaceona. El porcentaje de naftoquinonas varía según la droga de procedencia. Por ejemplo *D. madagascariensis* (0,006-0,06%) presenta menor porcentaje que *D. peltata* (0,3-0,6%). En el caso de *D. ramentacea* Burch (no confundir con *D. ramentacea* Oliv.) contiene 0,25% (principalmente ramentona y ramentaceona).

Flavonoides: kaempferol, quercetina, miricetina, hipe-rósido.

Otros: resina, taninos, ácidos orgánicos (butírico, cítrico,



plumbagina



7-metiljuglona

fórmico, gálico, málico, propiónico), ácido ascórbico, leucoantocianidinas, enzimas como producto secretorio glandular (proteasas, pepsinasas, taninos (1,5%), isosinanolona (posible precursor de la plumbagina presente en algunas especies), aceite esencial y carotenoides.

Contenido en naftoquinonas de las diferentes Droseras. (++) = abundante, (+) = escaso

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Aparato respiratorio

La drosera ha sido una especie muy difundida dentro del espectro terapéutico de enfermedades respiratorias, en especial en casos de constricción bronquial, asma, tos y bronquitis. En estudios sobre animales, los extractos de esta planta han demostrado prevenir los fenómenos de broncoespasmos inducidos por acetilcolina o histamina. La actividad antiespasmódica, debida a la presencia de naftoquinonas, también fue observada en intestino aislado de ratas bajo inducción espasmódica de clorhidrato de bario. Asimismo la drosera ha sido reportada como especie capaz de prevenir accesos de tos inducidos por excitación del nervio laríngeo en conejos (Oliver-Bever B., 1986). La *quercetina* obtenida de esta especie ha demostrado *in vitro* inhibir las contracciones inducidas por carbachol en íleon aislado de cobayo, lo que contribuiría con el efecto antiespasmódico bronquial atribuido a esta especie (Kolodziej H. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

Las naftoquinonas han demostrado poseer propiedades antimicrobianas *in vivo*, en especial sobre gérmenes Gram positivos, Gram negativos, virus de la Influenza, protozoarios y hongos oportunistas (Brantner A. & Grein E., 1994). *In vitro*, una solución de *plumbagina* en concentración 1: 50.000 ha exhibido actividad inhibitoria frente a *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* y Neumococo, pero escasa o nula frente a *Haemophylus pertussis*, *Llamblia muris* y bacilo de Koch. Infecciones provocadas por *Microsporium sp* en cobayo, s fueron tratadas satisfactoriamente con soluciones locales de *plumbagina* al 0,25-0,50% en alcohol (40%), o en emulsión al 1% (Vichkanova S. et al., 1972).

<i>D. rotundifolia</i>	<i>D. ramentacea</i> B.	<i>D. madagascariensis</i>	<i>D. peltata</i>
<i>Plumbagina</i> (++)	<i>Ramentona</i> (++)	<i>7-metil-juglona</i> (++)	<i>Plumbagina</i> (++)
<i>Ramentaceona</i> (+)	<i>Ramentaceona</i> (++)	<i>Plumbagina</i> (+)	<i>Droserona</i> (+)
<i>5-glucosil-droserona</i> (+)	<i>Biramentaceona</i> (+)		<i>8-HO-droserona</i> (+)
<i>Hidroplumbagina</i> (+)	<i>Plumbagina</i> (+)		

Otros

Algunos ensayos determinaron que los extractos acuosos de drosera presentan una acción digestiva eupéptica similar a la pepsina (Morelli I. et al., 1983). Estudios *in vitro* han demostrado que tanto extractos de drosera como de *plumbagina* ejercen un efecto citotóxico o inmunosupresivo sobre cultivos de granulocitos y linfocitos humanos. En cambio, pequeñas concentraciones provocan efectos inmoestimulantes (Wagner H. et al., 1986). A nivel externo el jugo extraído de esta planta presenta una acción cáustica a partir de sus componentes enzimáticos ubicados en los tentáculos foliares, los cuales resultan útiles para tratar verrugas y callosidades.

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La *plumbagina* ha demostrado su inocuidad en ensayos en ratas, no afectando los parámetros sanguíneos tales como recuento de hematías, sistema de coagulación y fibrinólisis, así como tampoco produjo cambios en hígado, riñón y otros órganos (Ingre V., 1978). En cambio dosis terapéuticas de *plumbagina* han provocado efectos irritativos sobre la piel (Mitchell J., 1979). Por vía interna y en dosis altas la drosera puede provocar irritación en la mucosa digestiva y coloración oscura de la orina (Brinker F., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No administrar extractos por vía oral durante el curso de úlceras gastroduodenales. Debido a la falta de datos concernientes a embarazo y lactancia, convendrá abstenerse de prescribir formas galénicas de drosera durante dichos periodos hasta tanto obtener datos de inocuidad que garanticen su toma (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

La planta entera se encuentra dentro del listado de drogas aprobadas para consumo humano por la Comisión E de Alemania, en calidad de antitusivo y antiespasmódico bronquial. Farmacéuticamente se emplea no solo *Drosera rotundifolia*, sino también otras variedades: *D. longifolia*, *D. intermedia*, *D. peltata* (registrada en la Farmacopea Belga) y *D. ramentacea*. Por su parte la monografía de *Drosera rotundifolia* figura en la Farmacopea Herbaria Británica (1983) y en la 30ª edición de Martindale.

USOS MEDICINALES

La drosera es una especie que puede emplearse como expectorante y béquico en casos de tos y bronquitis, y como coadyuvante de asma bronquial (Blumenthal M., 1998; Grünwald J., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular le confiere propiedades expectorantes, antiastmáticas, béquicas y antibronquíticas. También se la emplea como diurético, antiespasmódico, afrodisíaco y en casos de tuberculosis pulmonar. En todos los casos se emplea la infusión. En aplicación externa se emplea el jugo contra verrugas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1,5-2%, infundir 10 minutos y prescribir 3-4 tazas diarias. Tener en cuenta que si la hierba procede de África (*D. madagascariensis*) la infusión debe estar más

concentrada, pudiéndose emplear hasta 10 g diarios.

Extracto fluido: 1 g = 37 gotas, se administran 25 gotas, 2-3 veces al día, en un poco de agua.

Extracto seco: Relación 4:1, se prescribe en forma de cápsulas de 250 mg cada una. Administrar 2 cápsulas diarias.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 5-20 gotas, 3-5 veces al día. También en relación 1:5, se administran 25-50 gotas, 3-5 veces al día. En niños se aconsejan 1-5 gotas/dosis (máximo 20 gotas diarias), diluidas en agua, jugo o infusión.

Jarabe: Se prescriben 4-6 cucharadas de postre por día (cada cucharada equivale a 0,10 g de extracto fluido).

Homeopatía: Es muy empleada en forma de diluciones homeopáticas infinitesimales bajo la forma de glóbulos, papeles o gotas.

USOS ALIMENTICIOS

La *plumbagina* puede ser empleada como preservante de bebidas cuando es empleada en dosis que no excedan de 0.8-1 mg/l, o lo que es igual 0.00008 - 0,0001 % del producto terminado (Ingre V., 1978).

CURIOSIDADES

La extrema sensibilidad y selectividad de los pequeños pelos de las hojas constituyen una verdadera maravilla vegetal. Por ejemplo, la introducción experimental de un delgado pelo de 0,000822 mg es suficiente para producir el encorvamiento hacia el centro de la hoja. Las partículas

extrañas que no son orgánicas, por ejemplo un grano de arena, logran un recurvamiento inicial que en breves segundos se detiene al “detectar” que no se trata de un elemento nutritivo. La fuerza del viento o las gotas de lluvia tampoco logran “engañarla”.

La adaptación fisiológica de estas plantas a su ambiente

ácido es tan grande que resulta muy difícil cultivarlas. Si se riegan con agua corriente (por lo general con alto contenido en sales) hace que la planta no sobreviva y muera en corto tiempo. Por ello cuando se cultivan deben ser regadas únicamente con agua de lluvia o agua destilada.

DULCAMARA



NOMBRE CIENTÍFICO

Solanum dulcamara L.

NOMBRES POPULARES

Español: dulcamara, gloria (México).

Portugués: dôce amarga.

Inglés: bittersweet, blue nightshade.

Otros: douce-amère, morelle (Francés), dulcamara (Italiano), bittersüss (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta vivaz, perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizada por presentar una altura entre 30-150 cm; tallo trepador leñoso, a menudo acostado o rastroso; hojas pecioladas, ovales agudas, alternas, trilobulares las superiores y enteras las inferiores; inflorescencias en racimos irregulares de cimas colgantes con flores color violeta o azul-violáceas con algunas manchas amarillas, que hacen su aparición entre mayo y setiembre (hemisferio norte). Los frutos son bayas ovoides, colgantes, carnosas y rojizas en la madurez, con numerosas semillas reniformes.

HÁBITAT

La familia Solanáceas comprende unas 1700 especies, destacando entre ellas plantas comestibles (papas, pepinos) y medicinales. La dulcamara es originaria de Europa y Asia menor, estando naturalizada en Norteamérica y norte de África. Crece en zonas nitrificadas con suelos húmedos y profundos (como los de la región mediterránea), bosques, sotobosques de ripisilvas y aledaña a riachuelos, torrentes y corrientes de agua, hasta los 2.000 metros de altura.

Parte Utilizada

Tallos (2-3 años) y con menor frecuencia la corteza de la raíz, hojas y sumidades floridas. Se cortan en primavera o después de la caída de las hojas en otoño. El olor desagradable de la planta fresca desaparece con el desecado.

HISTORIA

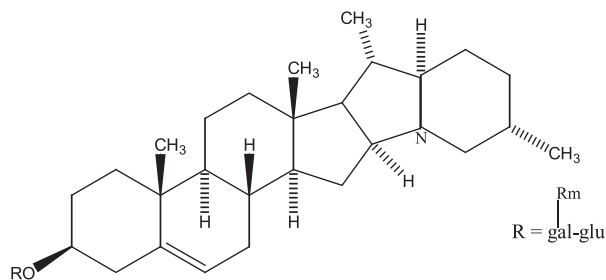
El empleo medicinal de la dulcamara data de tiempos muy remotos. Galeno le atribuyó propiedades contra las verrugas, mientras que Dioscórides (que la denominaba vid salvaje) preconizaba el empleo de la decocción en casos de hidropesía. Frutos secos de dulcamara entrelazados formando un collar, fueron encontrados dentro del tercer ataúd de Tutankamon. El nombre de dulcamara surge de su introducción medicinal en Alemania en el siglo XVI, donde recibió el nombre de *Dulcis amara* en alusión al doble sabor de esta planta cuando se mastica: dulce y amarga. A partir de ese siglo formó parte de los remedios que utilizaban comúnmente los herbolarios alemanes, siendo popularizado su uso en enfermedades de la piel, asma, ictericia y reumatismo.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Glucoalcaloides (espirosolanoles): solacénina (solancénina) cuyo aglicón es la solanidina; β -solamarina, solasonina, tetrósido de solanodulcina, solanina (también en el fruto), solamargina, soladulcamarina, soladulcínas A y B, α -solanina. El número de alcaloides se encuentra (en orden decreciente) en: bayas verdes, hojas, tallos y bayas maduras.

Saponinas esteroídicas: Sus agliconas son la diosgenina, yamogenina y tigogenina. Los dos últimos son más abundantes en las inflorescencias.

Otros: ácido dulcamarético (sapogenina) y ácido dulcamárico (saponina), solaceína (glucósido de carácter básico) y solayamocinósidos (saponinas de cadena abierta responsables del gusto amargo). Los frutos maduros contienen hasta un 31,5% de fructosa y carecen de saponinas. Contienen además pequeñas cantidades de ácido cítrico y acético.



α -solanidina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Debido a que se trata de una especie potencialmente tóxica por vía interna, no se han realizado hasta la fecha trabajos clínicos en humanos. Si bien la droga vegetal (tallos) contiene escasa cantidad de alcaloides, su empleo interno debe ser realizado bajo supervisión profesional. La posibilidad de aplicación de esta especie es por el momento para uso tópico. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con las áreas estudiadas.

Actividad Antitumoral

En uno de los primeros estudios efectuados en la década del '60 la fracción alcaloide de *Solanum dulcamara* administrada

en forma de extracto alcohólico, demostró poseer actividad inhibitoria sobre el sarcoma 180 en ratas. La fracción β -*solanina* resultó poseer la mayor actividad (Kupchan B. et al., 1965). En otro estudio posterior se pudo comprobar que la actividad inhibitoria demostrada *in vivo* sobre el sarcoma 180 por parte de los solasodín-glucósidos, requiere del monosacárido ramnosa para unirse a las células tumorales. La ramnosa forma parte de la estructura química de *solasonina*, *solamargina* y de los diglucósidos de *solasodina* (Cham B. & Daunter B., 1990).

Glucoalcaloides derivados de la especie relacionada *S. sodomaeum* demostraron una alta eficacia (83%) en la regresión de tumores malignos de piel (carcinomas de células basales y carcinomas de células escamosas) bajo la forma de aplicación tópica al 10% junto con dimetilsulfóxido (DMSO) en concentración del 10%. La tasa de regresión de tumores benignos (queratoacantoma y queratosis) con el mismo preparado fue del 100%. Al cabo de tres años no se observó recurrencia de los procesos. El grupo tratado sólo con DMSO, en ninguno de los casos observó regresiones. No se observaron efectos adversos o tóxicos tanto a nivel local como hematológico (Cham B. & Meares H., 1987).

Cuatro años más tarde, el mismo grupo de investigadores logró efectos regresivos del 100% (48 pacientes) en carcinomas de células basales (28) y carcinomas de células escamosas (20), con la aplicación tópica de *solasodina* (proveniente de *S. sodomaeum*) al 0,05%. El grupo placebo (14 pacientes) no obtuvo respuesta regresiva (Cham B. et al., 1991).

Área Dermatológica

Experimentalmente las saponinas esteroidales han demostrado ejercer una actividad de tipo corticoide sobre la piel, por lo cual podría explicarse su empleo tradicional por vía externa en casos de psoriasis (Niedner R., 1996; Amenta R., et al., 2000; Schulz V. et al., 2001). En un estudio clínico multicéntrico con pacientes con eczema crónico y prurito, los extractos de dulcamara aplicados por vía externa demostraron ejercer un alivio sintomático considerado estadísticamente significativo (Hölzer I., 1992).

Otros

Los glucoalcaloides, en especial la *solacina*, presentan actividad diurética moderada de tipo uricosúrica, laxante suave y analgésica en uso externo. Su riqueza en taninos le proporciona actividad astringente, siendo particularmente empleada en casos de acné, forunculosis, psoriasis o eczemas (Peris J. et al., 1995; Gruenwald J., 1998). Extractos totales de dulcamara han demostrado, en ensayos sobre actividad antiinflamatoria *in vitro*, una fuerte inhibición del Factor de Activación Plaquetaria (antiagregante) acompañado de una débil respuesta sobre la vía de la ciclooxigena. La *solanidina* tendría un papel vital en dicha actividad (Tunón H. et al., 1995). La *solanina* administrada intraperitonealmente a ratas en dosis de 5-30 mg/k provoca hiperglucemia, desconociéndose el mecanismo de acción. Además provoca irritación de las mucosas, inflamación de los túbulos renales e inhibición de la colinesterasa (Liener I., 1980). La *solanina* así como su aglicón, se absorben poco en intestino, pasando rápidamente a orina y heces (Lindner E., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Todas las partes de esta planta, en especial las hojas y las bayas verdes pueden resultar tóxicas. Se han registrado algunos casos de envenenamiento en niños, aunque no en animales (Villar del Fresno Á., 1999). La absorción de una decena de estas bayas (en especial verdes) puede ocasionar la muerte de un niño. No se deben administrar extractos del

fruto en forma parenteral por peligro de hemólisis (Forsyth A., 1968; Mc Millan M., 1979).

Los *espirosolanos* de la dulcamara han demostrado inducir malformaciones craneofaciales congénitas en ratas (Keeler R. et al., 1990). La ingesta forzada del fruto maduro de dulcamara en ratas no produjo cambios histopatológicos en tracto gastrointestinal (sí se ha visto con los frutos verdes), lo cual indicaría que pequeñas cantidades del fruto maduro consumidos por niños no parecen ser peligrosos ni justifican medidas desintoxicantes bruscas o desmesuradas (Hornfeldt C. et al., 1990).

La dosis tóxica de *solanina* en el hombre es de 25 mg y la letal superior a 400 mg (Lindner E., 1995). Altas dosis en adultos pueden generar cefalea, náuseas, vómitos, ardor en garganta, sopor, diuresis y pérdida de conocimiento. En casos de niños que presentaron crisis anticolinérgica tras la ingesta de frutos de dulcamara, ha sido de utilidad la administración intravenosa de 0.02 mg/k de *fisostigmina*, en dos dosis separadas por 50-60 minutos (Ceha L. et al., 1997). Aún suministrando las formas galénicas en dosis normales, las mismas pueden generar algún grado de toxicidad manifestada por trastornos gastrointestinales, vómitos y diarrea.

En altas dosis los glucoalcaloides presentan acción atropínica caracterizada por sequedad de boca, náuseas, vómitos, vértigos, hipotensión arterial, midriasis, bradicardia y depresión respiratoria. La caída accidental de gotas con extractos de dulcamara pueden ocasionar midriasis importante (Rubinfeld R. & Currie J., 1987).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en casos de colitis, diarreas, gastralgias o úlceras gastroduodenales debido a la actividad irritativa sobre mucosas. El tenor en alcaloides hace no recomendable el empleo interno de esta especie durante el embarazo y la lactancia (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La dulcamara fue registrada en la 2ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina, y en la actualidad figura en el listado negativo de drogas vegetales que no pueden incluirse en la fórmula de medicamentos fitoterápicos ni registrarse como suplemento dietario. (ANMAT, 2000). No se permite su inclusión en la formulación de infusiones o suplementos dietarios en México, de acuerdo con los artículos 234 y 245 de la Ley General de Salud (ANIPRON, 2001). La Comisión E de Alemania considera a la corteza seca de 2-3 años de edad dentro de las drogas vegetales para uso en humanos, en calidad de astringente, antimicrobiana, como soporte de eczemas crónicos y antiinflamatoria (Blumenthal M. et al., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No asociar con parasimpaticolíticos por la posibilidad de sinergizar sus efectos.

USOS ETNOMEDICINALES

Los tallos secos de esta especie son utilizados popularmente en forma de infusión en casos de eczemas y psoriasis (vía externa), asma, artritis, gota y bronquitis crónica, a razón de 2-3 tazas diarias. Menos frecuentemente en ictericia, colitis ulcerosa, como narcótico, diurético y antifebril. En forma externa como analgésico en hemorroides. En caso de picaduras de avispas o abejas se suele frotar las hojas o el fruto sobre la zona inflamada.

FORMAS GALÉNICAS

Emplear siempre bajo supervisión profesional.

Infusión: Al 2%, empleando los tallos. Se administran 2-3

tazas diarias durante pocos días de tratamiento.

Extracto fluido: (1 g=40 gotas) se prescribe en base a 20-40 gotas, 2-4 veces al día, evitando superar los 4 g diarios.

Tintura: (1:5) se prescribe a razón de 5 g, 1-2 veces al día.

Uso Externo: Se emplea la infusión o decocción equivalente a 1-2 g de droga por cada 250 ml de agua.

Jarabe: 5 g del extracto fluido en jarabe simple, c.s.p. 100 g. Dar 2-4 cucharadas/día, sin superar los 50 g diarios.

Homeopatía: Se emplean glóbulos, papeles o gotas de dulcamara en dosis infinitesimales para el tratamiento de afecciones del tracto respiratorio principalmente.

USOS ALIMENTICIOS

Como saborizante en algunos alimentos, siendo el límite máximo para la *solanina* de 10 mg/k (Stuart M., 1980).

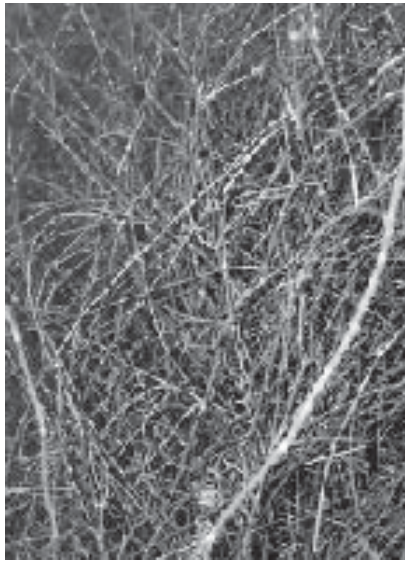
CURIOSIDADES

Al masticar los tallos se percibe en primera un sabor amargo, y posteriormente un dulce debido al desprendimiento del azúcar separado del glucoalcaloide, por la acción hidrolítica de la saliva (Font Quer P., 1981).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amenta R.; Camarda L.; Di Stefano V.; Lentini F. and Venza F.: *Traditional medicine as a source of new therapeutic agents against psoriasis*. *Fitoterapia*. 71 (Supl): 13-20 (2000).
- ANIPRON: *Asociación Nacional de la Industria de Productos Naturales A. C. Boletín* 3: 6-7 (2001).
- A.N.M.A.T.: *Disposición 1788/2000. Para Especialidades Medicinales*. Buenos Aires, Argentina. (2000).
- Arteche García A.et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson. 3ª Edic. (1998).
- Blumenthal M.: *The Complete German Commission E Monographs*. Austin, Tx. USA. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo S. A. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Ceba L.; Presperin C.; Young E.; Allsvede M. and Erickson T.: *Anticholinergic toxicity from nightshade berry poisoning responsive to physostigmine*. *J. Emerg. Med.* 15 (1): 65-9 (1997).
- Cham B. and Meares H.: *Glycoalkaloids from Solanum sodomaeum are effective in the treatment of skin cancers in man*. *Cancer Lett.* 36: 111-8 (1987).
- Cham B. and Daunter B.: *Solasodine glycosides. Selective cytotoxicity for cancer cells and inhibition of cytotoxicity by rhamnose in mice with sarcoma 180*. *Cancer Lett.* 55: 221-5 (1990).
- Cham B.; Daunter D. and Evans R.: *Topical treatment of malignant and premalignant skin lesions by very low concentrations of a standard mix of solasodine glycosides*. *Cancer Lett.* 59: 183-92 (1991).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovada*. Edit. Labor S. A. 7ª Edic. (1981).
- Forsyth A.: *Iniciación a la Toxicología Vegetal*. Edit. Acribia. (1968).
- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. (1998).
- Hölzer I.: *Dulcamara extrakt bei neurodermitis und chronischem ekzem. Ergebnisse einer klinischen prüfung*. *Jatros Dermatologie*. 6: 32-6 (1992).
- Hornfeldt C. and Collins J.: *Toxicity of nightshade berries (Solanum dulcamara) in mice*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 28 (2): 185-92 (1990).
- Keeler R.; Baker D. and Gaffield W.: *Spirosolane-containing Solanum species and induction of congenital craniofacial malformations*. *Toxicol.* 28 (8): 873-84 (1990).
- Kostens J. and Willuhn G.: *Sterol glycosides and fatty acid esters of sterol glycosides in the leaves of Solanum dulcamara*. *Planta Med.* 24 (3): 278-85 (1973).
- Kupchan B.; Barboutis S.; Knox C. and Lau C.: *Beta-solamarine: tumor inhibitor isolated from Solanum dulcamara*. *Science*. 150: 1827-8 (1965).
- Liener I.: *Miscellaneous toxic factors: In: Toxic Constituents of Plant Foodstuffs*. Academic Press, N. Y. (1980).
- Lindner E.: *Toxicología de los alimentos*. 2ª Edición. Edit. Acribia S. A. (1995).
- Mc Millan M. and Thompson J.: *An outbreak of suspected solanine poisoning in schoolboys*. *J. Medic New Ser.* XL. 8 (190): 227 (1979).
- Niedner R.: *Solanum dulcamara L., ¿a plant cortisone? Med. Monatsschr. Pharm.* 19 (11): 339-40 (1996).
- Peris J.; Stübting G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micoj S. A. Col. Farmac. Valencia. (1995).
- Phillips R.: *Flores Silvestres*. Editorial Blume S. A. 1ª edición. (1986).
- Rubinfeld R. et al.: *Accidental mydriasis from blue nightshade "lipstick"*. *J. Clinical Neuroophthalmol.* 7 (1): 34 -7 (1987).
- *Salvia de Villota M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales*. Dulcamara. Farmac. Profes. Pp. 78, oct. (1991).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S. A. 4ª Edic. (1980).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer. (2001).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1980).
- Tunón H.; Olavsdotter C. and Bohlin: *Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants*. *J. Ethnopharmacol.* 48: 61-76 (1995).
- Vilar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).
- Willuhn G. and Liebau A.: *Water soluble complexes of sterols in leaves of Solanum dulcamara*. *Planta Med.* 29 (1): 63-5 (1976).
- Yamashita T.; Matsumoto T.; Yabara S.; Yoshida N. and Nohara T.: *Structures of two new steroidal glycosides, soladulcosides A and B from Solanum dulcamara*. *Chem. Pharmac. Bull. Tokyo*. 39 (6): 1626-8 (1991).

E EFEDRA



NOMBRE CIENTÍFICO

Ephedra sinica Stapf.

Sinonimias: *Ephedra ma-huang* Liu.

NOMBRES POPULARES

Español: efedra

Portugués: efedra.

Inglés: ephedra

Otros: ma huang (China), ephèdre (Francés), Ephedrakraut (Alemán), efedra (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o subarbusto denso y junciforme, perteneciente a la familia Efedráceas, caracterizado por presentar una altura entre 15 cm y 1,20 metros; tallo leñoso y retorcido con ramas erectas, estriadas en sentido longitudinal y organizadas entre nudos de donde surgen las hojas, reducidas a pequeñas vainas o escamas membranosas, de 2 mm de largo, sin clorofila; 2-3 espigas masculinas con 4-8 flores poco vistosas y espigas femeninas solitarias (aparecen a inicios del verano) con 1-2 flores. El fruto es ovoide, de color rojo, comestible y de unos 10 mm de largo.

HÁBITAT

Ephedra sinica es originaria de las regiones templadas secas del Himalaya alpino, Mongolia y de China, creciendo silvestre en alturas comprendidas entre 2.250 y 4.500 metros. Se asigna también el nombre de efedra a otras especies de *Ephedra sp.* que contienen efedrina. Actualmente *E. sinica* tiene una distribución amplia, observándose por ejemplo en matorrales y bosques perennifolios de la región mediterránea del continente europeo, norte de África y América subtropical. Algunas especies se cultivan como tapiz ornamental en lugares secos.

PARTE UTILIZADA

Sumidad aérea, tallos. Es importante para que fructifiquen que se cultiven plantas masculinas y femeninas. Los tallos se pueden recolectar en cualquier época del año.

HISTORIA

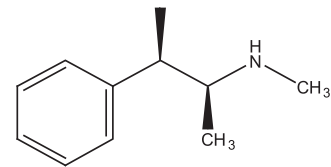
La efedra es una planta muy antigua y ha sido utilizada desde los mismos albores de la historia de Oriente contra enfermedades respiratorias alérgicas, en especial el asma bronquial. Los botánicos consideran este género como nexo evolucionario entre las plantas floridas y las coníferas. El nombre *Ephedra* proviene del griego = «sobre el agua». Al parecer esta denominación fue conferida erróneamente por Plinio para designar al *Equisetum*, aludiendo al parecido de los tallos y su cercanía con los cursos de agua. En tanto *ma huang* en idioma chino significa «astringente amarillo». En 1923 investigadores alemanes de la compañía Merck aislaron *efedrina* y *pseudoefedrina*, y a partir de 1924 fue introducida en la medicina occidental.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides (0,5-2%): Derivados del núcleo fenil-etilamina (anfetamínico), destacando la efedrina y sus isómeros: pseudoefedrina, metilefedrina, metil-pseudoefedrina, norefedrina, nor-pseudoefedrina (catina). Entre todos representan entre el 30-90% de los alcaloides totales. Al tener dos carbonos asimétricos, la efedrina da lugar a la formación de cuatro estereoisómeros posibles. Sin embargo sólo la l-efedrina y la efedrina racémica se utilizan en clínica.

Alcaloides macrocíclicos: Son derivados de la espermina, destacando las efedradinas (orantinas) A, B, C, D y E. Algunos se han encontrado también en las ramas y otros en las raíces (feruillistamina).

Otros: flavonoides, proantocianidoles, oxazolidona (ramas), taninos. El aceite esencial (tallos) contiene cerca de 130 sustancias diferentes, entre los que destacan según la especie: α -terpineol en *E. sinica* (31,64%); 1,4-cineol (12,80%) en *E. intermedia*; y ácido hexadecanoico (26,22%) en *E. equisetina*.



efedrina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las actividades farmacológicas de la efedra son debidas a la *efedrina* y los alcaloides relacionados. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios farmacológicos de acuerdo con el área biológica ensayada.

Actividad sobre S.N.C.

La actividad de la *efedrina* y los demás alcaloides relacionados es de tipo simpaticomimética (α y β -adrenérgica) con una marcada acción estimulante de los centros nerviosos respiratorios a nivel bulbar. Su potencia es menos marcada que la correspondiente a las anfetaminas o a la epinefrina y su actividad central se debe en parte a su acción sobre las neuronas post-ganglionares, produciendo la liberación de noradrenalina por las vesículas de almacenamiento de las terminales nerviosas (Goodman & Gilman A., 1991; Furuya I. & Watanabe S., 1993). No obstante, la *nor-pseudoefedrina* se considera como una verdadera anfetamina por su intenso efecto psicoestimulante, vastamente empleado en preparados magistrales adalgazantes, combinado con bases xantínicas como la *cafeína* (Kalix P., 1991).

Actividad Cardiovascular

Los efectos de la *efedrina* a nivel cardiovascular son similares a los de la epinefrina, pero se prolongan hasta unas 10 veces más en el tiempo. La frecuencia cardíaca puede permanecer

sin modificaciones, o aumentar si se bloquean los reflejos vagales. Con un retorno venoso adecuado, aumentan la fuerza contráctil y el gasto cardíaco (Schumann H. et al., 1978). La *efedrina* también provoca una acción vasoconstrictora periférica que contribuye a aumentar la presión arterial tanto sistólica como diastólica (Chase S., 2001).

La circulación renal y esplácnica disminuyen, en cambio la circulación coronaria, cerebral y muscular aumentan. Al no degradarse durante la absorción intestinal (tal como ocurre con la adrenalina) permite su empleo por vía oral. Sin embargo la administración de dosis sucesivas o continuas le resta efectividad (Starke K., 1972).

En un estudio realizado sobre 12 voluntarios sanos (normotensos), se administraron cápsulas de 375 mg con polvo de efedra (4 cápsulas en el desayuno y 4 cápsulas en la cena, siguiendo las indicaciones del rótulo del producto). Los análisis cromatográficos de las muestras determinaron una concentración de 19,4 mg de *efedrina*, 4,9 mg de *pseudoefedrina* y 1,2 mg de *metilefedrina*, cada 4 cápsulas. Al finalizar el ensayo, en 6 de ellos se constató un aumento estadísticamente significativo del ritmo cardíaco a las 12 horas siguientes de la toma de la dosis, en tanto la presión arterial tuvo un incremento leve a moderado en 4 de ellos a las 3 horas de la toma de una dosis. En contraste, dos personas mostraron un descenso de la presión arterial diastólica. La falta de estandarización en el contenido de alcaloides de los suplementos dietarios en base a efedra constituyen su principal riesgo, el cual puede ser leve siguiendo un control de las dosis y bajo supervisión médica (White L. et al., 1997).

Área Metabólica

Tanto la *efedrina* como los alcaloides macrocíclicos aislados de la raíz, producen un aumento transitorio de la glucemia en ratas (Ellis S., 1980; Harada M. & Nishimura M., 1981; Shabana M. et al., 1990). Otros estudios efectuados en ratas revelaron que los extractos alcohólicos y acuosos de *Ephedra distachya* producen una transitoria hiperglucemia seguida de una larga y sostenida hipoglucemia. La investigación, llevada a cabo en modelos normales e hiperglucémicos inducidos por aloxano, demostraron que los compuestos más activos en dicha actividad son los *efedranos* A, B, C, D y E (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989). La administración de extractos de *E. sinica* en adipocitos de epidídimo de ratas evidenciaron estimular la lipogénesis tomando como sustrato la glucosa, a la vez que inhibieron la lipólisis inducida por norepinefrina (Jiang H. et al., 1999). Otros estudios en ratas con diabetes experimental, demostraron que el extracto crudo de efedra como así también su alcaloide principal *efedrina*, regeneran la atrofia celular producida por estreptozotocina en islotes pancreáticos, restaurando la secreción de insulina y corrigiendo posteriormente la hiperglucemia (Xiu L. et al., 2001).

Respecto a su utilidad como reductor de peso se han realizado estudios clínicos en los cuales la *efedrina* demostró un incremento metabólico y termogénico del orden del 10% por estimulación en la síntesis de noradrenalina en SNC. La adición de *cafeína* demostró incrementar dichos efectos (Astrup A. et al., 1986; Liu Y. et al., 1995; Boozer C. et al., 2002). En un estudio llevado a cabo sobre deportistas y gimnastas, la *efedrina* no demostró incrementar el rendimiento físico deportivo, salvo cuando se combina con *cafeína* (Bucci L., 2000). Respecto esto último, un estudio randomizado a doble ciego controlado con placebo, que abarcó 167 pacientes obesos a lo largo de seis meses de tratamiento, demostró la eficacia y seguridad de una combinación de 90 mg/día *efedrina* y 192 mg/día de *cafeína* (obtenidas de *E. sinensis* y *Kola nitida*, respectivamente). Comparado con el placebo, la combinación herbaria

produjo un descenso de peso significativo (-5.3 +/- 5.0 vs. -2.6 +/- 3.2 kg; P< 0.001), de las grasas totales, del LDL-colesterol y un incremento del HDL-colesterol. Los cambios en la presión arterial fueron muy poco importantes (+3 a -5 mmHg; P< 0.5) al igual que la aparición de arritmias (P>.05). (Barclay L., 2002).

Actividad en Aparato Respiratorio

La *efedrina* genera una actividad simpaticomimética de tipo α y β -adrenérgica, con una marcada acción estimulante de los centros respiratorios a nivel bulbar. A nivel bronquial produce una relajación muscular menos marcada aunque más sostenida, que con noradrenalina. Ello posibilita su administración en casos de asma leve o crónico y no durante episodios de ataques agudos (Webb Johnson D., 1977). Cuando la *efedrina* se emplea como descongestivo nasal, su acción vasoconstrictora sobre la mucosa actúa durante cuatro o seis horas, pero al cabo de ese lapso retorna la congestión debiendo el paciente recurrir a otra dosis o incluso dosis mayores, lo cual puede condicionar un proceso crónico. Ello hace que su uso como descongestivo respiratorio no deba exceder los 4-5 días continuos. Para estos casos se suele emplear la *pseudoefedrina* la cual presenta un margen terapéutico superior (Villar del Fresno A. 1999).

Otros

Se ha observado que la *efedrina* reduce la actividad contráctil del músculo uterino aislado de ratas. Produce midriasis cuando se aplica localmente sobre los ojos, sin provocar modificaciones en los reflejos ni en la presión intraocular. Este efecto oftálmico es más marcado estadísticamente en individuos con iris claro (Grant W., 1969). La *pseudoefedrina* se ha revelado como un agente antiinflamatorio al igual que el *efedroxano*, un análogo de la *efedrina* (Konno C. et al., 1979; Handa S. et al., 1992). A través de este mecanismo, se reveló su actividad como agente antitusivo en medicina oriental (Hikino H. et al., 1980; Kasahara Y. et al., 1985).

El extracto seco de efedra y sus taninos han demostrado también su eficacia en el funcionamiento renal de ratas con fallo renal crónico inducido por adenina. Por otra parte, el extracto corrigió los desórdenes relacionados con calcio y fósforo y especialmente demostró inhibir la producción de metilguanidina (Wang G. et al., 1994). Otros ensayos en ratas han demostrado que extractos de efedra presentan una actividad bloqueante de la activación de la vía del complemento, lo que coadyuvaría en la mejoría de los procesos inflamatorios renales (Ling M. et al., 1995). La actividad agonista α -adrenérgica que provoca la *efedrina* genera a nivel del árbol urinario una elevación de la presión intrauretral. Esto suele ser útil en los tratamientos de incontinencia urinaria por estrés, donde se intenta incrementar la resistencia de salida (Page C. et al., 1998).

El extracto acuoso de efedra ha evidenciado efectos antimutagénicos y anticarcinogénicos moderados en ratas sometidas a una dieta rica en benzo(a)pirenos, 3,9-dinitrofluorantenos y 1,6-dinitropirenos (Horikawa K. et al., 1994). La *efedrina*, pero no la *pseudoefedrina*, ha demostrado su eficacia en la resolución de cuadros de anafilaxia cutánea en ratas al cabo de 48 horas de su administración (Shibata H. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La gran variabilidad en cuanto al contenido en alcaloides entre ejemplares idénticos de efedra hace que se recurra frecuentemente a formas farmacéuticas bien estandarizadas. No obstante, estudios cromatográficos sobre suplementos dietarios en base a efedra comercializados en USA demostraron una gran variabilidad entre los porcentajes hallados de alcaloides (aún en lotes de una misma marca) y lo

que marcaban sus rótulos (Gurley B. et al., 2000). El grado de molienda de la droga vegetal, la temperatura y tiempo de hervor de las tisanas son elementos a tener en cuenta para evitar mayor toxicidad (Lee M. et al., 2000).

Las reacciones observadas son por lo general imputables a los efectos de la *efedrina* sobre el SNC, en especial ansiedad, temblores, insomnio y dependencia (cuando se administra en forma muy continuada). Trastornos neurológicos por hipertensión arterial y excepcionalmente psicosis tóxica también fueron señalados (Haller C. & Benowitz N., 2000). La observación de hipertensión arterial, palpitaciones, taquicardia e incluso miocarditis, no es infrecuente de observar, por lo general durante tratamientos prolongados o dosis superiores a las recomendadas (Kurt T., 2000; Leikin J. & Klein L., 2000; Chase S., 2001; Samenuk D., 2002). Un caso de infarto de miocardio (revertido por verapamilo) fue asociado al consumo de *efedrina* en un paciente que estaba realizando tratamiento adelgazante (Rezcalla S. et al., 2002). Sólo en muy altas dosis la *efedrina* se ha podido asociar a cuadros de hemorragias cerebrales (Kaberli Otard J. et al., 2002; Morgenstern L. et al., 2003).

El extracto acuoso de efedra no resultó ser mutagénico, teratogénico ni carcinogénico en ratas (Morimoto I. et al., 1982; Lee E., 1982; Horikawa K. et al., 1994). Se ha reportado el caso de una hepatitis aguda asociada a la toma de un suplemento dietario adelgazante en base a efedra, aunque se sospecha que el producto podría estar contaminado o adulterado con algún otro componente (Nadir A. et al., 1996). Ha ocurrido una muerte en Estados Unidos en un estudiante de 20 años de edad quien consumió altas dosis de un producto denominado Herbal Ecstasy®, en cuya composición figuraba como ingrediente la efedra. Hasta el año 1998 se habían contabilizado en Estados Unidos 17 decesos relacionados con el consumo de suplementos dietarios en base a efedra, entre ellos productos relacionados con la marca Ultimate X-phoria® (Gurley B. et al., 1998).

Ello motivó por parte de la FDA la conformación de un comité de discusión sobre las dosis autorizadas de esta especie, la conformación de los prospectos y su revisión como suplemento dietario (Dickinson A., 1996; Hutchins G., 2001). La propia FDA realizó una casuística nacional de toma de productos conteniendo *efedrina* entre 1997-1999, denunciando un 47% de efectos adversos a nivel cardiovascular y un 18% de trastornos de índole neurológico. En el transcurso de ese tiempo se registraron 10 decesos y 13 casos de personas con daños irreversibles (Arditti J. et al., 2002). Por otra parte, el Centro de Control de Intoxicaciones de USA reportó 1178 casos de reacciones adversas relacionadas con toma de productos conteniendo efedra durante el año 2001 (Guharoy R. & Noviasky J., 2003).

CONTRAINDICACIONES

Hipertensión arterial, insuficiencia coronaria, hipertiroidismo, diabetes tipo II, glaucoma, atonía vesical, hipertrofia prostática, anorexia, niños menores de 6 años, lactancia y embarazo (McGuffin M. et al., 1997; Fetrow C., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *efedrina* puede interactuar con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y estimulantes tiroideos, potenciando su acción (McGuffin M., 1997). Las plantas ricas en taninos pueden interferir con la absorción de efedrina, por lo que se recomienda separar las tomas con un mínimo de 60 minutos entre tomas (Meletis C., 2001). Se recomienda no asociar a digitálicos o halotano (puede alterar el ritmo cardíaco), guanetidina y beta-bloqueantes en general (incrementa los efectos simpaticomiméticos), hipérico (inhibidor de MAO), derivados del cornezuelo de centeno (picos hipertensivos) y

preparados o bebidas estimulantes que contengan metilxantinas (guaraná, té, café, mate, nuez cola, etc) ya que la cafeína demostró sinergizar la acción de los alcaloides (Blumenthal M., 1998; Haveson B., 1999; Haller C. et al., 2002).

Sin embargo, dos estudios a doble ciego, controlados con placebo, determinaron que el suministro a voluntarios sanos entre 14 días y 6 meses de tratamiento con productos comerciales que combinan *efedrina* asociada a *cafeína* no produjeron alteraciones en el funcionamiento cardiovascular, ya sea en la frecuencia cardíaca, tensión arterial, función diastólica, función de eyección ventricular y funcionamiento valvular (Kalman D. et al., 2002; Boozer C. et al., 2002). Se recomienda suspender el suministro de *efedrina* dos semanas antes de la fecha de una operación quirúrgica que implique el suministro de anestesia general (Hodges P. & Kam P., 2002). La asociación con drogas antipsicóticas en pacientes esquizofrénicos ha demostrado empeorar el curso de la enfermedad (Verduin M. & Labbate L., 2002).

STATUS LEGAL

En lo que se refiere a su rango como producto comercial, han existido y continúan existiendo muchas controversias en lo atinente a su aprobación como suplemento dietario o producto OTC en los Estados Unidos (Traub S. et al., 2001; Hutchins G., 2001). Tanto la *efedrina* como la *pseudoefedrina* fueron aprobadas entre 1985 y 1986 por la FDA como ingredientes de tipo OTC (Over The Counter) en calidad de drogas broncodilatadoras, descongestivas y antialérgicas. La Farmacopea Japonesa contempla hasta 0,6% de alcaloides totales, en tanto la Farmacopea China recomienda la planta en forma de infusión entre 1,5-9 g/día, siendo el total de alcaloides admitido relacionados con la *efedrina* (*efedrina*, *pseudoefedrina*, *norpseudoefedrina*, *norefedrina*, *metilefedrina*, *metilsseudoefedrina*, etc) entre 15-30 mg por dosis, hasta los 300 mg diarios (Yen K., 1992).

La American Herbal Products Association recomienda limitar el consumo diario de alcaloides vinculados a la *efedrina* hasta 120 mg/día repartidos en 4 tomas iguales. La dosis máxima propuesta recientemente en Estados Unidos por la FDA y GAO (General Accounting Office) para los alcaloides relacionados con la *efedrina* es de 24 mg diarios (hasta 8 mg por cápsula). Debe tenerse en cuenta que casi un 70% de los productos comercializados en USA contienen dosis bastante mayores (Blumenthal M., 1999).

Los entes regulatorios han propuesto restringir la venta de *efedrina* y alcaloides derivados (anularlos como productos adelgazantes de venta libre), delimitando el tiempo máxima de toma a 7 días, e incluyendo en los rótulos las advertencias sobre toxicidad y contraindicaciones. Asimismo, ya no están contemplados los productos en base a efedra como aditivos alimentarios (Blumenthal M., 1995). En cambio, la Comisión E de Alemania ha registrado a la planta entera de efedra dentro del listado de hierbas aprobados medicinalmente para consumo humano en casos de enfermedades del tracto respiratorio, incluyendo broncoespasmos. Se permite a partir de los 6 años de edad pero con las restricciones del caso (Blumenthal M., 1998).

El Departamento de Protección de la Salud del Canadá había contemplado a la efedra como producto OTC, admitiendo entre 6 y 8 mg de alcaloides totales por dosis, con un máximo de 3-4 tomas diarias. De esta manera las denuncias sobre efectos adversos y/o tóxicos habían sido mucho menores comparando con las más de 1.000 recibidas sólo en el estado de Texas durante 1996 (la mayoría de origen cardiovascular) que toleraba dosis más altas. No obstante, los productos para adelgazar que contemplan a la efedra en formulaciones asociadas han sido revocados recientemente como productos OTC (Van der Hooft C. et al., 2002).

En Nebraska (USA) y debido a la fuerte presión del Colegio de Farmacéuticos, se categorizó a la efedra en Lista IV que contempla a todos los productos que deben ser prescriptos únicamente con receta médica. Iguales medidas tomaron los estados de Texas y Ohio (Brown Ch., 1996). En el Condado de Suffolk (perteneciente al estado de New York) fue recientemente prohibida su venta (Cooper J., 2003). Asimismo, la *American Society of Health System Pharmacists* junto a la *American Heart Association* (USA) solicitaron recientemente al gobierno federal la prohibición de venta de productos conteniendo efedra en su formulación (Guharoy R., 2003).

Algunas empresas norteamericanas han decidido sustituir la efedra por *Sida cordifolia*, una antigua planta perteneciente a la medicina ayurvédica, cuyas semillas contienen alrededor de un 0,3% de alcaloides siendo su principal constituyente la *efedrina*. Al parecer la toma a largo plazo con esta especie debido a su escaso tenor en *efedrina* no generaría los problemas tóxicos hallados con *E. sinica*. (Schulz V. et al., 2001). Las especies *E. nevadensis* y *E. trifurca* carecen de *efedrina* (Fetrow C. & Avila J., 2001). En Argentina *E. sinica*, *E. equisetina*, *E. distachya*, *E. gerardiana* y *E. intermedia* se encuentran dentro del Anexo II (listado negativo) de la Disposición 1637 que prohíbe su registro como suplemento dietario (ANMAT, 2001). El Comité Olímpico Internacional incluyó a la *efedrina* y sustancias derivadas dentro del grupo de drogas consideradas como doping para la práctica de deportes (Ros J. et al., 1999).

USOS ETNOMEDICINALES

La efedra es empleada popularmente en casos de asma, fiebre y alergias de todo tipo. Los chinos la emplean de acuerdo con su concepción filosófica oriental en la llamada «debilidad renal» equivalente a cuadros de nefritis aguda. Combinándola con *Prunus dulcis* se recomienda en casos de tos y asma, y con *Mentha arvensis* en alergias. También es muy común en casos de gripe el empleo de efedra junto a *Bupleurum falcatum*, *Ledebouriella seseloides* y *Cinnamomum sp.*, siendo comercializada esta mezcla con el nombre de Sinogrip®. La medicina ayurvédica la emplea en artritis o edemas, y combinada con hisopo, primula o

marrubio en casos de asma y alergia.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2%, infundiendo 10 minutos y administrando 2-3 tazas al día después de las comidas.

Extracto fluido (1:1): (1 g = 40 gotas) la valoración de alcaloides es del 0,4%, administrándose 3-5 g diarios.

Tintura 1:4: (en alcohol de 45%), se administran 6-8 ml al día.

Sales de Efedrina: Existen varios preparados en base al *sulfato de efedrina* (l-isómero) en el circuito farmacéutico para ser utilizados en casos de asma bronquial, congestión nasal, síndrome de Stokes-Adams, fiebre del heno y como colirio ocular. En otras épocas se ha empleado como agente presor durante la anestesia espinal y como agente estimulante central en casos de narcolepsia. El *clorhidrato de efedrina* se expende en cápsulas (25-50 mg), jarabes, colirios, gelatina (para descongestión de la mucosa bronquial) o soluciones estériles (25-50 mg/ml) pudiéndose administrar 25-50 mg por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, según los casos.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Ephedra americana* H. et B. (ex Willd):** Se trata de una efedra latinoamericana que se encuentra en la cordillera de los Andes, puna y sierras de la Argentina hasta la provincia de San Luis. Popularmente se la conoce como *suelda con suelda*, *belcho* o *pingo-pingo*, empleando los gajos en forma de infusión como diurético y en cistitis. También para combatir el empacho en los niños (Ratera E. y Ratera M., 1980); y en uso externo como hemostático, en afecciones bucales (buches, enjuagues) y consolidación de fracturas (emplasto con planta entera). (Palacios Vaccaro J., 1997).

Otras: En la estepa patagónica se encuentra *E. frustillata* y *E. andina* (ésta no contiene *efedrina*) con similares propiedades a las anteriores y frutos comestibles (Rapaport E. et al., 1999). En el noroeste argentino, sur de Brasil y Uruguay crece *E. tweediana* conocida como *tramontana*, empleándose como diurética, digestiva, astringente, antiinflamatoria y antinefrítica. La infusión de sus gajos se emplea para tratar el «empacho» en los niños (Marzocca A., 1997). El jugo de los frutos y la decocción de la raíz se usan en blenorragias (De Nucci A., 1988; Lahitte H. et al., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Aggarwal A. and Ades P.: Interactions of herbal remedies with prescription cardiovascular medications. *Coron Artery Dis* 12 (7):581-4 (2001).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- ANMAT: Disposición n° 1637 sobre Suplementos Dietarios. Boletín Oficial. 3 de Abril (2001).
- Arditti J., Bourdon J., Spadari M., de Haro L., Richard N., Valli M.: Ma Huang, from dietary supplement to abuse. *Acta Clin Belg Suppl* (1): 34-6 (2002).
- Astrup A.; Madsen J.; Holst J. et al.: The effect of chronic ephedrine treatment on substrate utilization, the sympathoadrenal activity, and energy expenditure during glucose-induced thermogenesis in man. *Metabolism*. 35 (3): 260-5 (1986).
- Barclay L.: Ephedra plus caffeine safely lowers weight in controlled trial. *Int. J. Obesity*. 26: 593-604 (2002).
- Blumenthal M.: FDA holds expert advisory committee bearing on Ma Huang. *Herbalgram* 36: 21-3 (1995).
- Blumenthal M. (Ed): *The German Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).
- Blumenthal M.: GAO criticizes FDA's proposed regulations on ephedrine-containing dietary supplements. *HerbalGram*. 47: 34-36 (1999).
- Boozer C., Daly P., Homel P., Solomon J., Blanchard D., Nasser J., Strauss R., Meredith T.: Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. *Int J. Obesity Relat Metab Disord*. 26 (5):593-604 (2002).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Brown Ch.: Texas wants products with ephedrine base by prescription only. *Austin American States*. (1996).
- Bucci L.: Selected herbals and human exercise performance. *Am. J. Clin. Nutr.* 72 (Suppl. 2): 624-36 (2000).
- Buendia E.: Tratamiento de la gripe con fitoterapia. *Medic. Complem.* 31: 43-4 (1992).
- Chase S.: Ephedra is linked to CNS, cardiovascular risks. *RN*. 64 (2): 103 (2001).
- Chen K. and Schmidt C.: Ephedrine and related substances. *Medicine (Baltimore)*. 9: 1-117 (1930).
- Chin W. and Keng H.: Chinese Medicinal Herbs. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Cooper J.: New York County bans ephedra sales. *Informe personal*. Febrero 2 (2003).
- De Nucci A.: *La medicina tradicional del noroeste argentino*. Ediciones del Sol. (1988).
- Dickinson A.: Food advisory committee meeting on ephedra containing dietary supplements. *Pharmacol. Ther.* 57 (10): 963-9 (2000).
- Ellis S.: Effects on the metabolism. In: *Adrenergic activators and inhibitors* (Szekeres L. Edit). *Experimental Pharmacol.* 54 (1): 319-49. Springer-Verlag (1980).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines*. 2nd. Edition. Springhouse. USA (2001).
- Firsiroti I. and Watanabe S.: Discriminative stimulus properties of ephedra herb *Ephedra sinica* in rats. *Japan J. Psychopharmacology*. 13 (1): 33-8 (1993).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. 8ª Ed. (1991).
- Grant W.: Action of drugs on movement of ocular fluids. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9: 85-94 (1969).
- Guharoy R. and Noviasky J.: Time to ban ephedra. *Nov. www.medscape.com/viewarticle/460220*. September 9 (2003).
- Gurley B.; Gardner S.; White L. and Wang P.: Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing *Ephedra sinica* (ma-huang). *Ther. Drug Monit.* 20 (4): 439-45 (1998).
- Gurley B.; Gardner S. and Hubbard M.: Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 57 (10): 963-9 (2000).
- Haller C. and Benowitz N.: Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N. Engl. J. Med.* 343 (25): 1833-8 (2000).
- Haller C., Jacob P. 3rd, Benowitz N.: Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin Pharmacol Ther* 71(6):421-32 (2002).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia*. 63 (1): 13 (1992).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 204 (1989).
- Harada M. and Nishimura M.: Contribution of alkaloid fraction to pressor and hyperglycemic effect of crude *Ephedra* extract in dogs. *J. Pharmacobiodyn.* 4 (9): 691-9 (1981).
- Haveson B.; Yardley P.: *Herbal Appetite Suppressant and Weight Loss Composition*. Plant Patents. In: *HerbalGram* 46: 25 (1999).
- Hikino H.; Konno C.; Takata H. and Tamada M.: *Cbem. Pharm. Bull.* 28: 2900 (1980).
- Hodges P., Kam P.: The peri-operative implications of herbal medicines. *Anaesthesia* 57 (9): 889-99 (2002).
- Horikawa K., Mohri T.; Tanaka Y. and Tokiwa H.: Moderate inhibition

of mutagenicity and carcinogenicity of benzo(a)pyrene, 1,6-dinitropyrene and 3,9-dinitrofluoranthene by Chinese medicinal herbs. *Mutagenesis*. 9 (6): 523-6 (1994).

- Hutchins G.: Dietary Supplements containing ephedra alkaloids. *N. Engl. J. Med.* 344 (14): 1095-6 (2001).

- Ji L.; Xu Z.; Pan G.; Yang G.: GC-MS analysis of constituents of essential oils from stems of *Ephedra sinica* Stapf, *E. intermedia* Sch. et C.A. Mey. and *E. equisetina* Bge. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 22 (8): 489-92 (1997).

- Jiang M, Takaku T, Okuda H.: Experimental research of *Ephedra sinica*'s influence on lipid metabolism of lipocyte. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 24 (5): 302-4, 320 (1999).

- Kaberi-Otarod J, Conetta R, Kundo K., Farkash A.: Ischemic stroke in a user of thermadrene: a case study in alternative medicine. *Clin Pharmacol Ther* 72 (3): 343-6 (2002).

- Kalix P.: *The pharmacology of psychoactive alkaloids from ephedra and catha*. *J. Ethnopharmacol.* 32 (1-3): 201-8 (1991).

- Kalman D, Incledon T, Gaunaud I, Schwartz H, Krieger D.: An acute clinical trial evaluating the cardiovascular effects of an herbal ephedra-caffeine weight loss product in healthy overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26 (10):1363-6 (2002).

- Kasahara Y.; Hikino H.; Tsurufuji S. et al.: *Planta Med.* 325 (1985).

- Konno C.; Taguchi T.; Tamada M. and Hikino H.: *Phytochemistry*. 18: 697 (1979).

- Kurt T.: *Hypersensitivity myocarditis with ephedra use*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38 (3): 351 (2000).

- Labitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Halona P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. LOLA. Edic. (1998).

- Lee E.: *Teratogenicity of the extracts of crude drugs*. *Korean J. Pharmacogn.* 13: 116-21 (1982).

- Lee M.; Cheng B.; Che C.; Hsieh D.: *Cytotoxicity assesment of ma-buang (Ephedra) under different conditions of preparation*. *Toxicol. Sci.* 56 (2): 424-30 (2000).

- Leikin J. and Klein L.: *Ephedra causes myocarditis*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38 (3): 353-4 (2000).

- Liu X.: *Pharmacologic action and clinical use of herbal ephedrae*. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih.* 9 (4): 255-6 (1989).

- Liu Y.; Toubro S.; Astrup A. et al.: *Contribution of $\alpha 3$ -adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans*. *International J. Obesity*. 19: 678-85 (1995).

- Marzocca L.: *Vademecum de malezas medicinales de la Argentina, indígenas y exóticas*. *Orientación Gráfica Editora. Argentina* (1997).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).

- Meletis C.: *Complete Guide to Safe Herbs*. *Natural Health Magazine*. D.K. Editors. U.S.A. (2001).

- Morgenstern L., Viscoli C., Kernan W., Brass L., Broderick J., Feldmann E., Wilterdink J., Brott T., Horwitz R.: *Use of Ephedra-containing products and risk for hemorrhagic stroke*. *Neurology* 60 (1): 132-5 (2003).

- Morimoto I. et al.: *Mutagenicity screening of crude drugs with Bacillus subtilis rec-assay and Salmonella/microsome reversion assay*. *Mutation Res.* 97: 81-102 (1982).

- Nadir A.; Agrawal S.; King P. and Marsball J.: *Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-buang*. *Am. J. Gastroenterol.* 91 (7): 1436-8 (1996).

- Nanwar M.; El Sissi H. and Barakat H.: *Flavonoids constituents of Ephedra*. *Phytochemistry*. 23 (12): 2937-9 (1984).

- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M.; Hoffman B.: *Farmacologia Aplicada*. Harcourt Edic. (1998).

- Palacios Vaccaro J.: *Plantas Medicinales Nativas del Perú*. *Concytec, Perú. Serie Ciencias*. (1997).

- Rai M.: *Herbal medicines in India*. *Fitoterapia*. 65 (6): 483-91 (1994).

- Rapoport E.; Ladio A. y Sanz E.: *Plantas Nativas Comestibles de la Patagonia Andina Argentino-Chilena*. Parte. I. *Univ. Nacional del Comahue & National Geographic Society. Edic. Imaginaria. Argentina*. (1999).

- Rezkalla S., Mesa J, Sharma P, Kloner R.: *Myocardial infarction temporally related to ephedra--a possible role for the coronary microcirculation*. *WJM* 101 (7): 64-6 (2002).

- Roig F.: *Flora medicinal mendocina*. *Univ. Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina* (2000).

- Ros J.; Pelders M. and De Smet P.: *A case of positive doping associated with a botanical food supplement*. *Pharm. World Sci.* 21 (1): 44-6 (1999).

- Samenuk D., Link M., Homoud M., Contreras R., Theohardes T., Wang P., Estes N. 3rd.: *Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine*. *Mayo Clin Proc* 77(1):12-6 (2002).

- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer. Germany. (2001).

- Schumann H.; Wagner J.; Knorr A. et al.: *Demonstration in human atrial preparations of alpha-adrenoceptor mediating positive inotropic effects*. *Nannyn Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 302: 333-6 (1978).

- Shabana M.; Mirbom Y.; Genenab A. et al.: *Study into wild Egyptian plants of potential medicinal activity*. *Archiv. Exp. Veterinarmed.* 44 (3): 389-94 (1990).

- Shibata H.; Nabe T.; Yamamura H.; Kohno S.: *Ephedrine is a major constituents of Mao-Bushi-Saishin-To, one of the formulas of Chinese medicine, which shows immediate inhibition after oral administration of passive cutaneous anaphylaxis in rats*. *Inflamm. Res.* 49 (8): 398-403 (2000).

- Starke K.: *Alpha-sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart*. *Nannyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 274: 18-45 (1972).

- Traub S.; Hoyek W- and Hoffman R.: *Dietary supplements containing ephedra alkaloids*. *N. Engl. J. Med.* 344 (14): 1096 (2001).

- Van der Hoof C., Stricker B.: *Ephedrine and ephedra in weight loss products and other preparations*. *Ned Tijdschr Geneeskde* 146 (28):1335-6 (2002).

- Verduin M., Labbate L.: *Psychosis and delirium following metabolife use*. *Psychopharmacol Bull* 36 (3):42-5 (2002).

- Villar del Fresno A. (Ed): *Farmacognosia General*. Edic. Sintesis. España. (1999).

- Wang G. and Hikokichi O.: *Experimental study in treating chronic failure with extract and tannins of herba sphedra*. *Zhongguo Zhong Xi Xi Jie He Za Zhi*. 14 (8): 485-8 (1994).

- Webb Johnson D. and Andrews J.: *Bronchodilator therapy*. *New England J. Med* 297: 476-82 (1977).

- White L.; Gardner S.; Gurley B.; Marx M.; Wang P. and Estes M.: *Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-buang (Ephedra sinica) in normotensive adults*. *J. Clin. Pharmacol.* 37: 116-122 (1997).

- Xiu L., Miura A., Yamamoto K., Kobayashi T., Song Q., Kitamura H., Cyong J.: *Pancreatic islet regeneration by ephedrine in mice with streptozotocin-induced diabetes*. *Am J Chin Med* 29 (3-4): 493-500 (2001)

- Yen K.: *The Illustrated Chinese Materia Medica*. Taipei. SMC Publishing Inc. (1992).

ELEUTEROCOCO



NOMBRE CIENTÍFICO

Eleutherococcus senticosus (Rupr. & Maxim.) Maxim.
Sinonimias: *Acanthopanax senticosus* (Rupr. & Maxim) Harms y otras.

NOMBRES POPULARES

Español: ginseng siberiano, eleuterococo
Portugués: eleuterococo.
Inglés: spiny ginseng, Siberian ginseng.
Otros: huang qi (China), ciwujia (Siberia), Taigawurzel (Alemania), eleuthérocoque (Francés), eleuterococo (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto espinoso perteneciente a la familia de las Araliáceas, que puede alcanzar hasta 3 metros de altura. La raíz y el rizoma son bastante grandes, alcanzando un tercio del peso total de la planta. Presenta hojas largamente pecioladas, agrupadas de a cinco y conformando una especie de palma. Las flores, pequeñas, se reúnen de manera tal que se asemejan a pequeñas sombrillas en algunos casos, o con forma de globos en otros. Tienden a presentar diferentes tonalidades según el sexo: amarillas si son femeninas, violáceas si son masculinas. Finalmente, los frutos tienen forma ovoide y son de color gris oscuro o negruzco.

HÁBITAT

El eleuterococo es oriundo de la ex-Unión Soviética, en especial de los distritos siberianos de Primorski y Jaborovsk donde conforma extensos bosques que cubren cerca de 10 millones de hectáreas. También se lo encuentra, aunque en menor medida, en la región de Amur y en la isla de Sajalin. Los estados de Japón, Corea del Sur y China (provincias del noreste: Shansi y Hopei) son el resto de países que conforman el hábitat natural de este arbusto.

HISTORIA

No existe demasiada información sobre esta especie en cuanto al uso por comunidades primitivas de Siberia. El nombre chino *huang qi*, proviene de *huang* = "amarillo", y *qi* = "energía ancestral". Su acción adaptógena fue evaluada recién en la década del '60 por el Dr. Israel Brekhsman del Instituto de Ciencias de la ex-URSS, quien inició sus trabajos a partir de escritos que hacían referencia al uso de esta especie por los pobladores que emigraban a la zona del

Tibet (más de 2.000 metros de altura) en la década del '50. Posteriormente se ensayó con éxito, en astronautas soviéticos que debían permanecer mucho tiempo en el espacio, lo cual redujo notoriamente los efectos del desarraigo y depresión en ese tipo de actividad.

PARTE UTILIZADA

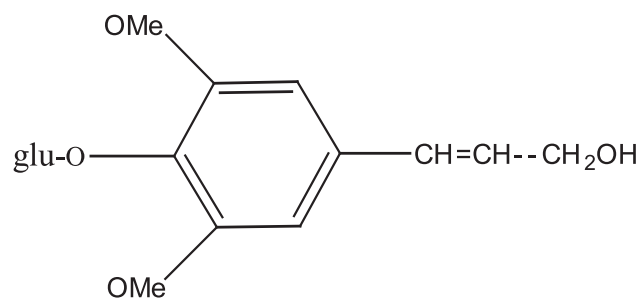
Fundamentalmente la corteza de la raíz, y en menor medida el resto de las partes subterráneas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos (0,6- 0,9%): Denominados eleuterósidos (A, B, B1, B4, C, D, E, E1, E2, F, G, I, K, L y M). Algunos de estos heterósidos presentan agliconas muy variables, tales como β -sitosterol y daucosterol (eleuterósido A), siringenina (eleuterósido B), isofraxidina (eleuterósido B1), siringaresinol (eleuterósido D y E) y sesamina (eleuterósido B4).

Polisacáridos (eleuteranos): Denominados PES-A-G.

Otros: beta caroteno, vitamina E, cumarinas, timidina, isomaltol- α -piranosido, aceite esencial (0,8%), derivados fenilpropánicos (ácido cafeico libre o esterificado, aldehído coniferílico), ácido oleánico, etc.



eleuterósido

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El eleuterococo es una especie adaptogénica empleada desde hace varias décadas tanto en Asia como en el resto de los continentes. Del conjunto de actividades que se han ensayado con esta especie, destacan sus cualidades hipoglucemiantes e inmunomoduladoras. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo al área o actividad comprobada.

Actividad Adaptogénica

El término adaptógeno fue acuñado inicialmente por los investigadores soviéticos Brekhman y Dardymov a fines de la década del '60, en ocasión de describir los efectos preventivos y terapéuticos del *Panax ginseng* (para mayores datos ver monografía de Ginseng). Esta cualidad implica que la planta en cuestión ejerce un mecanismo regulador de la homeostasis y un incremento del sistema de defensas en forma inespecífica, a través de la estimulación de mediadores químicos los cuales dirigen el desenvolvimiento de los tejidos y sistemas, en especial ante situaciones de emergencia (estrés) o condiciones ambientales desfavorables (Brekhman I. & Dardymov I., 1969). Últimamente se ha mencionado que la actividad antioxidante jugaría un importante rol en el mecanismo adaptogénico (Davydov M. & Krikorian A., 2001).

Esta cualidad le ha sido conferida a otras especies vegetales tales como *Panax ginseng*, *Withania somnifera*, *Ocimum sanctum*, *Rhodiola rosea* y *Hoepa dichotoma* (Wagner I., 1992). Otras plantas que también son consideradas adaptógenas serían: *Schizandra sinensis*, *Andrographis paniculata*, *Echinacea purpurea* y

E. angustifolia, *Angelica sinensis*, *Rhaponticum carthamoides* y *Astragalus membranaceus* (ver tabla 1).

Los primeros estudios realizados sobre el eleuterococo datan de la década del '60, en donde se pudieron aislar e identificar inicialmente siete compuestos denominados *eleuterósidos*. Estos estudios fueron realizados en la ex-URSS, en el Instituto de Sustancias Biológicamente Activas de Vladivostok (Ovodov Y. et al., 1965). Fue así que se efectuaron diferentes ensayos sobre personas sanas y estresadas a efectos de evaluar la mencionada capacidad adaptogénica. Uno de los primeros estudios fue realizado sobre 19 radiotelegrafistas que trabajaban en un medio laboral con altos índices de ruido, a quienes se les administró 2 ml. de extracto de eleuterococo, 3-4 veces por día, durante dos semanas. Al finalizar la evaluación se verificó una disminución significativa en el número de errores y un aumento en la velocidad de recepción de telegramas (Baburin E., 1966).

Tabla 1: plantas adaptógenas

Planta adaptógena	P. Usada
<i>Andrographis paniculata</i>	Planta entera
<i>Angelica sinensis</i>	Raíz
<i>Aralia manchurica</i>	Raíz y corteza
<i>Astragalus membranaceus</i>	Raíz
<i>Echinacea angustifolia</i>	Raíz
<i>Echinacea purpurea</i>	Raíz
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Corteza de raíz
<i>Hoepa dichotoma</i>	Planta entera
<i>Ocimum sanctum</i>	Hojas
<i>Panax ginseng</i>	Raíz
<i>Rhaponticum carthamoides</i>	Raíz
<i>Schizandra sinensis</i>	Fruto y semilla
<i>Withania somnifera</i>	Raíz

Algunos de los síntomas presentes en situaciones desfavorables (o de adaptación) son: insomnio, fatiga, vértigos, palpitaciones, inestabilidad emocional, jaqueca y anorexia. En un estudio clínico llevado a cabo en China, sobre 120 pacientes que presentaban algunos o varios de esos síntomas, la administración de 2,5 ml. del extracto etanólico de raíz de eleuterococo, 2 veces al día durante 4 semanas, arrojó un 60% de mejoría significativa (de ellos, el 20% tuvo desaparición total de síntomas), un 10% de mejoría leve y sólo un 10% de efecto nulo (Grau J., 1991). Recientes investigaciones revelaron que entre los mecanismos de acción adaptogénica propuestos para el eleuterococo, resalta la inhibición sobre la enzima catecol-oxi-metil-transferasa (COMT), lo cual limita la unión con sus receptores, de hormonas relacionadas al estrés (Gaffney B. et al., 2001).

Actividad Inmunomoduladora

Una de las principales acciones farmacológicas investigadas en el eleuterococo, está en relación a su efecto inmunomodulador, en el cual jugarían un papel fundamental los polisacáridos PES-A y PES-B (Wagner H. et al., 1985). Dichos polisacáridos demostraron ser más activos que los de *Astragalus membranaceus* (Dharmananda S., 1992). De acuerdo con un estudio llevado a cabo en Gothenburgo, se determinó que el espectro inmunomodulador del eleuterococo aumenta cuando se combina con otros adaptógenos tales como *Schizandra sinensis* o *Andrographis paniculata*, lo cual habla de un efecto sinergizante entre estas especies (Wikman G., 1985; Panossian A. et al., 2002).

Respecto a los *eleuteranos A-G*, se comprobó que estimulan *in vitro* la formación de anticuerpos específicos contra la albúmina en sangre de vacas. Asimismo en experiencias *in vivo* con animales, se pudo constatar un aumento de los granulocitos y macrófagos circulantes (Halsted B., 1985; Chang S., 1992). El producto comercial Kan Jang® (combinación de extractos estandarizados de *Andrographis paniculata* y *E. senticosus*) demostró inhibir *in vitro* la proliferación linfocitaria en sangre periférica, a la vez que interviene en la formación de INF- γ , TNF- α y con los marcadores inmunológicos neopterinina, β 2-microglobulina y receptores solubles para IL2 (Panossian A. et al., 2002).

En un estudio clínico a doble-ciego, realizado en voluntarios sanos que a lo largo de seis meses consumieron extractos de eleuterococo, se demostró que el extracto etanólico de la raíz, en dosis de 30-40 ml diarios, resultó ser el extracto más efectivo, observándose un importante incremento en el recuento linfocitario, en especial sobre los niveles de los linfocitos T-helpers, sin alterar el resto de la serie blanca (Bohn B. et al., 1987).

Otro estudio similar sobre 10 voluntarios sanos con el mismo extracto determinó que el eleuterococo influye marcadamente en la síntesis de citoquinas, de manera dosis dependiente, esto es estimulando a bajas dosis las interleuquinas IL-6 e IL-13, e inhibiendo a altas dosis la producción de las interleuquinas IL-4, IL-5 e IL-12 (Schmolz M. et al., 2001). Un estudio inmunofarmacológico *in vitro* efectuado con el extracto fluido etanólico total de eleuterococo demostró incrementar el nivel de las interleuquinas IL-1 e IL-6, lo cual no pudo ser constatado con las fracciones aisladas de los *eleuterósidos B* y *E* (Steinmann G. et al., 2001).

En cuanto a los estudios que indican una presunta actividad antitumoral, los mismos están en vías de investigación. El uso combinado de eleuterococo y drogas antitumorales ha permitido evidenciar una disminución de los efectos adversos de estas últimas. Por ejemplo la administración i.p. de 20 ml/k a cobayos pretratados con el antibiótico antitumoral rubromicina C ha demostrado una mejor tolerancia hacia sus efectos tóxicos (Hikino H. et al., 1986). También se pudo constatar una actividad protectora en animales de laboratorio expuestos al carcinógeno N-nitroso-etilurea (Goldberg E. et al., 1971; Bepalov V. et al., 1992).

El suministro del polvo de eleuterococo en forma de tabletas en 43 pacientes con leucopenia (<4.000/mm³) causada por quimioterapia, radioterapia o de etiología desconocida, arrojó un 70% de resultados favorables. Aquellas leucopenias provocadas por quimioterapia (5-fluoracilo, tiothepa y camptotecina) lograron mejorías significativas del orden del 84%. En cambio, los casos provocados por hipersplenismo de etiología desconocida no demostraron mejorías sustanciales (Sabubova V. y Titova A., 1966). Asimismo, se ha constatado un mejoría del estado general de estos pacientes, observándose una disminución en la concentración de antimetabolitos utilizados como antiproliferativos de las células cancerosas, a través de una probable activación de los mecanismos de recuperación del ADN celular (Kupin V. et al., 1987).

La interrelación entre el efecto adaptógeno y el inmunomodulador parecen jugar un papel muy importante en los procesos antiproliferativos, a la luz de las numerosas investigaciones de la psiconeuroinmunoendocrinología, la cual sugiere una acción indirecta del eleuterococo sobre el sistema neuro-endócrino (ver también *Panax ginseng*) a través de la estimulación del sistema pituitario-adrenocortical. Al respecto se ha podido verificar en ratas, que a los 60 minutos de aplicada una inyección intraperitoneal de extractos de eleuterococo, se produce un aumento en los niveles plasmáticos de cortisona (Bohn B. et al., 1987). En

las reacciones a las situaciones de estrés prolongadas, se ha observado en animales de laboratorio que las glándulas suprarrenales y el timo pueden sufrir atrofas funcionales, lo cual se evita mediante la administración previa de eleuterococo (Golotin V. et al., 1989; Zhu-Fan S., 1996).

Por otra parte, la actividad inmunomoduladora ha podido ser determinada a través de un incremento de la actividad fagocitaria en modelos de quimioluminiscencia, lo cual podría abrir un camino importante en la lucha contra las enfermedades inmunosupresoras como el SIDA. Dicha investigación sugiere que las sustancias inmunoestimulantes halladas, producen un incremento no específico del sistema de defensas orgánico, característico en los vegetales adaptógenos (Wagner H. et al., 1985). En este sentido, la administración de extractos de eleuterococo ha demostrado, *in vivo*, un incremento del poder fagocitario de granulocitos y monocitos humanos frente a *Candida albicans* (Wildfeuer A & Mayerhoffer D., 1994).

Rendimiento Físico

Respecto a la resistencia física al entrenamiento y a una mejor adaptación a los niveles de hipoxemia, fue llevado a cabo un estudio en 76 esquiadores de alto rendimiento, a quienes se administró 4 ml del extracto etanólico de eleuterococo, dando como resultado mejorías estadísticamente significativas sobre ambos parámetros en casi la totalidad de los competidores (Dalinger O., 1966). En ensayos simples, controlados con placebo, realizados en gimnastas masculinos, el eleuterococo produjo una disminución del gasto de glucógeno, de fosfocreatina y de ATP, acompañado de un descenso en el acúmulo de ácido láctico sobre el músculo estriado. La toma prolongada de eleuterococo favorece la movilización de carbohidratos y una mejor utilización de compuestos fosfatados macroenergéticos. Por otro lado, el eleuterococo aumenta la síntesis de triptofaniferolasa, y en pruebas ergoespirométricas demostró una alta oxigenación tisular (Asano K. et al., 1986; Szolomicki J. et al., 2000). En cambio, otros estudios realizados durante entrenamientos de alta competencia no mostraron una actividad ergogénica superior al placebo (Dowling E. et al., 1996; Eschbach L. et al., 2000).

Acciones Metabólicas

Algunos estudios preliminares arrojaron resultados auspiciosos en el control de diabetes experimental en animales. En efecto, la administración del extracto de la raíz de eleuterococo a conejos, como así también la administración intraperitoneal del extracto acuoso de la raíz en ratas, logró reducir hiperglucemias inducidas por adrenalina y aloxano en conejos y ratas, respectivamente (Martínez B. & Staba J., 1984; Molokovskii D. et al., 1989). Asimismo, en humanos que ingirieron una dieta rica en carbohidratos, el eleuterococo también redujo los niveles altos de glucemia (Medon P., 1981). Las fracciones más activas obtenidas por monitorización del extracto fueron los *eleuterósidos A, B, C, D, E, F* y *G*. (Hikino H. et al., 1986; Handa S. & Chawla A., 1989).

Actividad Cardiovascular

A nivel circulatorio se evidenciaron mejorías subjetivas y objetivas en 45 pacientes con arteriosclerosis, tras la administración de extractos de raíz de eleuterococo, encontrándose descensos significativos en las mediciones de los niveles séricos de colesterol y protrombina (Golikov A., 1967). La administración del extracto fluido de eleuterococo a niños entre 7-10 años con hipotensión arterial recurrente, demostró incrementar los niveles de presión sistólica y diastólica, como así también un incremento en la resistencia periférica (Kaloeva Z., 1986). Estudios en animales revelaron que esta

especie activa los sistemas de anticoagulación, generando un efecto protector frente a la inyección intravenosa de tromboplastina (Bazazian G. et al., 1987). El ácido 3-4-dihidroxi-benzóico se ha señalado como el compuesto antiagregante más activo del eleuterococo, siendo su potencia algo menor a la de la aspirina (Yun-Choi H. et al., 1987). Con referencia a la función cardíaca, la administración intravenosa lenta de extractos de eleuterococo, producen negativización del potencial ventricular tardío en el 74% de los casos tratados (Shang S. et al., 1991).

Actividad sobre SNC

La administración en animales de extractos de eleuterococo reduce el tiempo de latencia del sueño en un 47%, aumentando la duración del mismo a través de un mecanismo competitivo con los barbitúricos (Medon P. et al., 1984). Uno de sus principios activos, la *isofraxidina*, ha demostrado poseer a través de ensayos *in vitro*, efectos sedativos importantes, desconociéndose el mecanismo íntimo de acción (Dharmananda S., 1991). Otros ensayos en animales realizados con extractos de corteza y raíz evidenciaron efectos antidepressivos (Deyama T. et al., 2001). Por otra parte, en un estudio randomizado a doble ciego, controlado con placebo, extractos estandarizados de raíz de eleuterococo (625 mg por vía oral, dos veces al día) administrados a 24 sujetos sanos durante 3 meses, evidenciaron una mejoría de las funciones cognitivas, en especial en lo atinente a la memoria selectiva, la cual demostró superioridad frente al placebo y al *Ginkgo biloba* (este último sólo obtuvo resultados equiparables, en personas mayores de 48 años de edad). Los niveles de actividad cerebral también se mostraron superiores en el grupo que recibió eleuterococo (Winther K. et al., 1997).

Actividad Respiratoria

La administración de extractos de raíz de eleuterococo sobre 100 pacientes con bronquitis crónica, exhibió un aumento global en la capacidad pulmonar funcional en la mayoría de ellos (Lyobromudrov V. et al., 1970). Un dato interesante surge de lo observado sobre 180 pacientes con bronquitis crónica, a los que se suministró el extracto en dosis de 6-8 g, fraccionados en 3 tomas. La evaluación final no sólo demostró una disminución de la disnea y expectoración en la mayoría de ellos, sino que se pudo constatar además un aumento de los 17-cetosteroides en la orina de todo el grupo, lo cual evidencia una probable estimulación del haz hipofiso-suprarrenal (Grau J., 1991).

Otros

El suministro de extractos etanólicos de eleuterococo (1,5 ml 2 veces al día) a 282 pacientes con glaucoma primario (102 casos), conjuntivitis (58 casos) y miopía (122 casos), produjo mejorías estadística y clínicamente significativas en cada caso (Zaikova M. et al., 1968). La administración profiláctica de extractos alcohólicos de raíz de eleuterococo en ratones y conejos demostró reducir el grado de infectividad de agentes virales y de otros gérmenes como el de la listeriosis. Estudios *in vitro* evidenciaron una fuerte actividad inhibitoria de la replicación sobre ARN-virus, especialmente en rinovirus, virus sincicial respiratorio e influenza-A (Glatthaar-Saalmuller B. et al., 2001).

En otro orden de cosas, la inyección intravenosa de extractos de esta especie reduce los efectos tóxicos de glucósidos cardiotónicos, aloxano y ácido dietilglicólico, en ranas, ratas y ratones respectivamente (Farnsworth N. et al., 1985). A nivel endócrino la identificación de glucósidos de β -sitosterol en el *eleuterósido A* hace presumir una acción gonadotropa sobre la próstata y vesículas seminales. La ad-

ministración intraperitoneal de eleuterococo en ratones y ratas jóvenes o inmaduras ha provocado actividad gonadotrófica, estrogénica y anabólica (Farnsworth N. et al., 1985). Extractos alcohólicos de eleuterococo demostraron reducir los efectos nocivos de altas radiaciones sobre piel de ratas (Yonezawa M. et al., 1989).

El extracto metanólico (100%) de la raíz demostró inhibir *in vitro* la inducción de agregación plaquetaria mediada por ADP en sangre de ratas y humanos (Yun Choi H. et al., 1987). Un extracto de corteza de eleuterococo evidenció, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* sobre ratones, inhibir el fenómeno de anafilaxia por medio de inhibición de la síntesis de histamina a partir de células mastoides (Yi J. et al., 2002). En un estudio clínico, randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, se pudo determinar la eficacia de un producto comercial (ImmunoGuard®) conteniendo *E. senticosus*, *Andrographis paniculata*, *Schizandra sinensis* y *Glycyrrhiza glabra*, en casos de fiebre mediterránea familiar (Amarayan G. et al., 2003). Por último, las fracciones etil-acética y n-butanólica de la raíz de eleuterococo evidenciaron *in vitro* actividad antioxidante y citotóxica en siete líneas celulares de cáncer humano (Yu C. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios realizados en Rusia que involucraron cerca de 2.100 personas que consumieron extractos alcohólicos de raíz de eleuterococo, revelaron una excelente tolerancia al producto, sin que se hayan documentado efectos adversos o tóxicos. Algunos pacientes manifestaron luego de una toma oral, la presencia de somnolencia diurna o insomnio nocturno, por lo que se recomienda tomar los recaudos necesarios en aquellas personas que desarrollan actividades en esos horarios. Se han descrito algunos casos de hiperestrogenismo, lo cual hace que no se recomiende su uso en pacientes con carcinoma mamario o durante la segunda mitad del ciclo menstrual (Meerson F., 1967). Otros autores mencionan una actividad mixta, es decir, androgénica y estrogénica a la vez, lo cual no está suficientemente comprobado. (Duraffourd C. et al., 1987).

Fue documentado un caso de androgenización neonatal por el supuesto uso de eleuterococo, en una madre gestante. La investigación posterior reveló que en realidad el producto había sido falsificado por *Periploca sepium*, perteneciente a la familia Asclepidaceae (Farnsworth N., 1994). Al respecto, la cromatografía en fase líquida de alta resolución demostró algunas diferencias. Por ejemplo, el eleuterococo presenta un 1% de *vainillina*, mientras que *Periploca sepium* contiene *isovainillina*. Además, esta última presentó el compuesto *aldehído 4-metoxisalicílico*, el cual está ausente en el eleuterococo. De todos modos, se investigó en la Oficina de Investigación de Medicamentos del Ministerio de Salud del Canadá, si *Periploca sepium* presentaba propiedades androgenizantes en ratas. El resultado fue negativo, lo cual hace presuponer que la respuesta obtenida en humanos se debe a una reacción idiosincrática del organismo a esta especie vegetal (Awang D., 1991).

Los ensayos de toxicidad aguda arrojaron un tenor de riesgo muy bajo para el empleo de raíz de eleuterococo. En Estados Unidos la droga vegetal es considerada segura. En 1976 sobre un total de 3 millones de personas que consumieron este producto en Rusia, no fueron reportados casos de toxicidad (Farnsworth N. et al., 1985). Los estudios de toxicidad subcrónica (90 días) efectuados en el Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile, evidenciaron que el 20% de la DL 50 no logra afectar parámetros tales como hemograma, proteinograma e índice de ganancia de peso, entre otros. Tampoco

se observaron efectos teratogénicos en animales gestantes (Hancke J., 1991). Los ensayos en ratas no evidenciaron efectos carcinogénicos, teratogénicos ni mutagénicos (OMS, 2001).

CONTRAINDICACIONES

Hiperestrogenismo o antecedentes de tumores ginecológicos hormono-dependientes (Meerson F., 1967). La Comisión "E" de Alemania no recomienda el empleo de eleuterococo en pacientes hipertensos, aunque ello parece ser discutible. Si bien se considera que el conjunto de principios activos de esta especie ejercería una acción normotensora, se recomienda no suministrar la droga a individuos con presión arterial superior a 180/90 mmHg (McGuffin M. et al., 1997). Se sugiere además, no suministrar eleuterococo durante la segunda parte del ciclo menstrual debido a la posibilidad degenerar efectos estrogénicos (Arteche García A., 1998).

STATUS LEGAL

La raíz de eleuterococo se encuentra registrada por las Farmacopeas de China y Rusia (extracto etanólico al 33%). Por su parte, la Comisión "E" de Alemania ha catalogado a la raíz de eleuterococo dentro del grupo de hierbas aprobadas para uso humano, recomendándola en casos de fatiga, debilidad, astenia y durante la convalecencia de enfermedades (Blumenthal M., 2000). De igual modo, el Ministerio de Sanidad de Bolivia reconoce al rizoma y raíz de eleuterococo para uso medicinal humano (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar simultáneamente junto a alcaloides de la rauwolfia, bloqueantes cálcicos (diltiazem, nifedipina, verapamilo), heterósidos digitálicos, etionamida, griseofulvina, metildopa, fenotiazinas y espirinolactona (Arteche García A. et al., 1998). El eleuterococo ha demostrado incrementar los efectos del hexobarbital y la eficacia de antibióticos (monomicina y kanamicina) para el tratamiento de disenterías por *Shigella sp.* y *Protelus sp.* Debido a su efecto hipoglucemiante, se deberá ajustar las dosis de insulina en aquellos pacientes diabéticos (tipo I) que estén tratados simultáneamente con eleuterococo (Brinker F., 1998).

Un estudio realizado en 12 voluntarios sanos demostró que los extractos estandarizados de raíz de eleuterococo administrados por vía oral, no interfieren con la actividad citocromal CYP2D6 ni CYP3A4, lo cual fue evaluado por medio del suministro de las drogas dextrometorfano y alprazolam, respectivamente (Donovan J. et al., 2003).

ADUTERANTES

En los distintos mercados de comercialización de este

producto, se han realizado falsificaciones con otras hierbas de menor actividad terapéutica tales como *Periploca sepium* (China) y *Acanthopanax sessiflorus* (Corea). En el mercado norteamericano, sobre una muestra de 25 productos que contenían ginseng o eleuterococo, se constataron diferencias importantes de concentración de *eleuterósidos* y *ginsenosídeos* en cada muestra, lo que sugiere adquirir productos comerciales que contengan estandarización de los principios activos (Harkey M. et al., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

El empleo del eleuterococo en China se preconiza como preventivo de resfríos y gripes. Las regiones del noreste de China tienen alta prevalencia de bronquitis crónica debido a sus condiciones atmosféricas, de manera tal que la toma de este producto se ha popularizado mucho en este tipo de afección. Asimismo, se emplea como tónico cardiovascular, sedante, en artritis reumatoidea, en gastritis y contra la impotencia sexual.

En casos de estrés (una de las indicaciones más prescritas) se ha observado una menor incidencia de hemorragias digestivas. Actualmente se prescribe en aquellos pacientes con cáncer sometidos a quimio y/o radioterapia, como atenuador de los efectos adversos de dichos tratamientos. Dentro del contexto de la Medicina Tradicional China, se considera al eleuterococo como una especie tónica cálida y amarga para el riñón, pulmón y corazón.

FORMAS GALÉNICAS

Se recomiendan tratamientos que no excedan los 3 meses de toma continua. La Comisión E de Alemania y la OMS recomiendan, salvo otra prescripción: 2-3 g de droga, o la dosis equivalente de sus preparados.

Decocción: Se emplean 9 a 27 g diarios de material vegetal (en China hasta 150 g en casos de cáncer).

Extracto seco: Relación 5:1, administrándose a razón de 0,5 a 1 g diario.

Tintura madre: Relación (1:10) a razón de 50-100 gotas, una a tres veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1, se administra en dosis de 30 gotas una a tres veces al día.

ESPECIES RELACIONADAS

Acanthopanax sessiflorus L.: Esta especie crece en Corea y ocasionalmente se emplea como sustituto del eleuterococo. Se ha realizado un estudio en modelos de diabetes experimental, constatándose que el *glicósido A* (obtenido de la corteza) produce una leve hipoglucemia, lo cual no pudo ser verificado cuando se administra el total de los glicósidos aislados (Handa S. & Chawla A., 1989).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amaryan G.; Astratsatryan V.; Gabrielyan E.; Panossian A.; Panosyan V. and Wikman G.: Double-blind, placebo-controlled, randomized, pilot clinical trial of ImmunoGuard TM. *Phytomedicine*. 10 (4): 271-85 (2003).
- Arteche García A; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson Edic. (1998).
- Asano K.; Takabashi T.; Miyashita M.; Matsuzaka A.; Muramatsu S.; Kuboyama M.; Kugo H. and Imai J.: Effect of *Eleutherococcus senticosus* extract on human physical working capacity. *Planta Med.* 3: 175-7 (1986).
- Awang D.: Head of Natural Products Section. Bureau of Drug Research. Health & Welfare, Ottawa, Canada. Personal Communication to Farnsworth Norman. April 18. (1991).
- Baburin E.: *Eleutherococcus sinensis*. *Lek. Sredstva Dal' negro, Vostoka*. 7: 179. (1966).
- Bazazian G.; Liapina L.; Pastorova V. and Zvereva E.: Effect of *Eleutherococcus* on the functional status of the anticoagulation system in older animals. *Fiziol. Zh. SSSR*. 73 (10): 1390-5 (1987).
- Bepalov V.; Aleksandrov V.; Iarenenko K.; Davydov V.; Lazareva N. et al.: The inhibiting effect of phytoadaptogenic preparations from bioginseng, *Eleutherococcus senticosus* and *Rhaponticum carthamoides* in the development of nervous system tumors in rats induced by N-nitrosoethylurea. *Vopr. Onkol.* 38 (9): 1073-80 (1992).
- Bobn B.; Nebe C. and Birr C.: Flow-cytometric studies with *E. senticosus* extract as an immunomodulatory agents. *Arzneimittelforsch.* 37 (10):1193-6 (1987).
- Brekban I. and Dardymov I.: New substances of plant origin which increase non-specific resistance. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9: 419-430 (1969).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Chang S.: *Sobre el tratamiento del Sida con medicinas de hierbas chinas*. En: *Estimular las defensas de otra forma*. *Embid. A. Edit. Medicinas Complementarias*. Madrid. (1992).
- Davydov M. and Krikorian A.: *Eleutherococcus senticosus* as an adaptogen: a closer look. *J. Ethnopharmacol.* 72 (3): 345-93 (2000).
- Deyama T, Nishibe S, Nakazawa Y.: Constituents and pharmacological effects of *Eucommia* and *Siberian ginseng*. *Acta Pharmacol Sin* 22 (12):1057-70 (2001).
- Dharmaranda Subbuti: *Fitoterapia China*. En *Estimular las Defensas de Otra Forma*. *Embid. A. Editorial de Medicinas Complementarias*. Madrid. (1992).
- Donovan J.; deVane C.; Chavin K.; Taylor R. and Markowitz J.: *Siberian Ginseng*. Effects on CYP2D6 and CYP3A4 activity in normal volunteers. *Drug Metab. Dispos.* 31 (5): 519-22 (2003).
- Dowling E.; Redondo D.; Branch J.; Jones S.; McNabb G. and Williams M.: *Effect of Eleutherococcus senticosus on submaximal and maximal exercise performance*. *Med. Sci. Sports Exerc.* 28 (4): 482-9 (1996).
- Duraffourd C.; d'Hervicourt L. et Lapraz J.: *Cuadernos de Fitoterapia Clínica*. N° 4. Masson Ed. (1987).
- Eschbach L.; Webster M.; Boyd J.; McArthur P. and Eretoich T.: *The effect of Eleu-*

- therococcus senticosus* on substrate utilization and performance. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metabol.* 10 (4): 444-51 (2000).
- Farnsworth N. et al.: Siberian ginseng. *Economics and Medicinal Plant Research. Vol. 1.* Wagner H. et al. Ed. Academic Press, London. Pp. 155-209. (1985).
- Farnsworth N.: Inocuidad relativa de los remedios a base de plantas. *Natura Medicatrix.* 37 (1994).
- Gaffney B.; Hugel H. and Rich P.: Panax ginseng and Eleutherococcus senticosus may exaggerate an already existing biphasic response to stress via inhibition of enzymes which limit the binding of stress hormones to their receptors. *Med. Hypotheses.* 56 (5): 567-72 (2001).
- Gagarin I.: Prophylaxis of Eleutherococcus on patients in Zanolajpyaj (Russia). *Adaptation and Adaptogens.* 2: 128. (1977).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Glatthaar-Saalmuller B, Sacher F, Esperester A.: Antiviral activity of an extract derived from roots of Eleutherococcus senticosus. *Antiviral Res.* 50 (3):223-8 (2001).
- Goldberg E.; Shubina T and Shternberg I. *Antibiotiki.* 16 (2): 113. Moscow. (1971).
- Golikov A.: Effects of Eleutherococcus senticosus in fourtiffive arteriosclerosis patients. *Kazan. Med. Zh.* 5: 76. (1967).
- Golotin V.; Gonenko V.; Zimina V. et al.: Effect of ionol and eleutherococcus on changes of the hypophyse-adrenal system in rats under extreme conditions. *Vopr. Med. Khim.* 35 (1): 35-7 (1989).
- Grau J.: Eleuterococo: últimos datos clínicos. *Natura Medicatrix.* 24: 42-44. (1991).
- Halsted B. and Hood L.: Eleutherococcus senticosus. *Oriental Healing Arts Institute, Long Beach, CA.* (1985).
- Hancke J.: Los adaptógenos: una ventana al futuro. Instituto de Farmacología de la Universidad Austral de Chile. *Natura Medicatrix.* 27: 14-17. (1991).
- Handa S. and Chavla A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia.* 60 (3): 195-221 (1989).
- Harkey M.; Henderson G.; Gershwil M.; Stern J. and Hackman R.: Variability in commercial ginseng products: an analysis of 25 preparations. *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (6): 1101-6 (2001).
- Hikino H. et al.: Isolation and hypoglycaemic activity of eleutherans A-G. *J. Nat. Prod.* 49: 293-7 (1986).
- Kaloera Z.: Effect of the glycosides of Eleutherococcus senticosus on the hemodynamic indices of children with hypotensive states. *Farmakol. Toksikol.* 49 (5): 73 (1986).
- Kapin V.; Polevaia E. and Sorokin A.: Immunomodulating action of an Eleutherococcus extract in oncologic patients. *Soviet. Medic.* 5: 114-6 (1987).
- Li X., Barnes D., Khan I.: A new lignan glycoside from Eleutherococcus senticosus. *Planta Med.* 67 (8): 776-8 (2001).
- Martínez B. and Staba E.: The physiological effects of Aralia, Panax and Eleutherococcus on exercised rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 35 (2): 79-85 (1984).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. USA. (1997).
- Medon P. et al.: Hypoglycaemic effect and toxicity of Eleutherococcus senticosus following acute and chronic administration in mice. *Acta Pharmacol. Sinica.* 2: 281-5 (1981).
- Medon P. et al.: Effects of Eleutherococcus senticosus extracts on hexobarbital metabolism in vivo and in vitro. *J. Ethnopharmacology.* 10: 235-41 (1984).
- Meerson F.: Eleuterococcus senticosus. *Russk. Maxim. Izdatelstvo Nauka, Moscú.* 317 (1967).
- Molokovskii D.; Davydov V. and Tiudenev V.: The action of adaptogenic plant preparations in experimental alloxan diabetes. *Probl. Endokrinol. Mosk.* 35 (6): 82-7 (1989).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press, London.* (1996).
- OMS: *WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol. II. Radix Eleutherococci.* Pp. 83-96 (2001).
- Orvodov Y.; Orvodova R.; Solovera T.; El'yakov G. and Kochetkov N.: Eleuterococcosinensis radix. *Khimistr. Prim. Soedim.* 1: 3 (1965).
- Panossian A., Davtyan T., Gukassyan N., Gukasova G., Mamikonyan G., Gabrielian E., Wikman G.: Effect of andrographolide and Kan Jang--fixed combination of extract SHA-10 and extract SHE-3--on proliferation of human lymphocytes, production of cytokines and immune activation markers in the whole blood cells culture. *Phytomedicine* 9 (7): 598-605 (2002).
- Peris J.; Stübing G. y Vanachocha B.: Fitoterapia Aplicada. Ed. MICOE. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid.* (1992).
- Sabubova V. y Titova A.: Adaptogens plants and chemotherapy. *Kazan Med. Zh.* 6: 38 (1966).
- Schmolz M.; Sacher F. and Aicher B.: The synthesis of Rantes, G-CDF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 and IL-13 in human whole-blood cultures is modulated by an extract from E. senticosus L. roots. *Phytother. Res.* 15 (3): 268-70 (2001).
- Shang S.; Ma Y.; Wang S. et al.: Effect of eleutherosides on ventricular late potential with coronary heart disease and myocarditis. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih.* 11 (5): 280-1 (1991).
- Steinmann G.; Esperester A. and Joller P.: Immunopharmacological in vitro effects of Eleutherococcus senticosus extracts. *Arzneimittelforsch.* 51 (1): 76-83 (2001).
- Szolomicki J.; Samochovec L.; Wojcicki J.; Prodzik M. and Szolomicki S.: The influence of active components of Eleutherococcus senticosus on cellular defence and physical fitness in man. *Phytother. Res.* 14 (3): 225 (2000).
- Wagner H.; Prokesh A.; Vollmar A.; Krentzcamp B. and Bauer J.: In vitro phagocytosis stimulation by means of isolated plant compounds measured in the phagocytosis chemoluminescence model. *Planta Medica.* 18: 139-144. (1985).
- Wagner H. and Wiesenauer M.: *Phytotherapie. Gustav Fischer. Stuttgart. (Germany).* (1995).
- Wagner I.; Norr H. and Winterhoff H.: Drugs with adaptogenic effects for strengthening the powers of resistance. *Zeitschrift für Phytotherapie.* 13: 42-54 (1992).
- Wikman G.: Schizandra sinensis. *J. Instit. Traditional Med.* 2 (4):12-17 (1985).
- Wildfeuer A.; Mayerhofer D.: Untersuchung des einflusses von phytopreparaten auf funktionen der körpereigige Abwehr. *Arzneimittelforschung.* 44 (3): 361-6 (1994).
- Winther K. et al.: Russian root improves cognitive functions in middle aged people, whereas Ginkgo biloba seems effective only in the elderly. *J. Neurologic Sciences.* 150:5-90 (1997).
- Yi J., Hong S., Kim J., Kim H., Song H., Kim H.: Effect of Acanthopanax senticosus stem on mast cell-dependent anaphylaxis. *J. Ethnopharmacol.* 79 (3): 347-52 (2002).
- Yun-Choi H. et al.: Potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources. III. *J. Natural Prod.* 50: 1059-64 (1987).
- Yonezawa M. et al.: Radiation protection by Shigoka extract on split dose irradiation in mice. *J. Radiation Res.* 30 (3): 247-54 (1989).
- Yu C.; Kim S.; Lim J.; Kim M. and Chung I.: intraspecific relationship analysis by DNA markers and in vitro cytotoxic and antioxidant activity in Eleutherococcus senticosus. *Toxicol. In Vitro.* 17 (2): 229-36 (2003).
- Yun Choi H.; Kim J. and Lee J.: Potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources. III. *J. Nat. Prod.* 50 (6): 1059-64 (1987).
- Zaitkova M.; Verba A. and Snegireva M.: Eleutherococcus in ophthalmology. *Vest. Oftalmol.* 81 (3): 70-4 (1968).
- Zhu-Fan S.: *Best of Traditional Chinese Medicine. Esatern Dragon Press. Kuala Lumpur, Malaysia* (1996).

ENCINA

NOMBRE CIENTÍFICO

Quercus ilex L.

No se han citado sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: encina, encino, carrasco, lecinera, sardón.

Portugués: azinheira, azinho.

Inglés: oak, holm oak, evergreen oak.

Otros: chéne vert, yeuse, gravelier (Francés), Eicherinde (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perennifolio perteneciente a la familia de las Fagáceas, que alcanza una altura cercana a los 20 - 25 m. Caracteriza por presentar una copa muy ancha y abombada, con un tronco corto que comienza a ramificarse a poca altura del suelo y ramas gruesas ascendentes. La corteza es de color pardo oscuro intenso; las hojas generalmente alargadas-aovadas, planas, presentan una longitud entre 4 y 10 cm. Las diversas especies del género *Quercus* (entre las que se incluye a los robles) caracterizan por presentar bellotas, de 2-3 cm de longitud, envueltas hasta la mitad por un revestimiento o cúpula, denominado cascabillo. En su interior se encuentra una sola semilla cubierta por una telilla parduzca. Presenta flores de dos clases: femeninas y masculinas, haciendo su aparición en

primavera. Las bellotas alcanzan su madurez a fines de verano e inicios del otoño.

Existen algunos híbridos en esta especie, como es el caso de *Quercus x turneri*, originario de Gran Bretaña, y conformado por el cruce de *Quercus ilex* y *Quercus robur*. No obstante, este árbol perennifolio no se planta con frecuencia.

HÁBITAT

La encina se encuentra ampliamente distribuida en toda la región mediterránea, apareciendo como árbol ornamental en otras regiones de clima templado en invierno. Crece sobre terrenos secos, de preferencia silíceos, con escasos nutrientes, hasta los 500 metros s.n.m. en el norte de África, y hasta los 2900 metros s.n.m. en la cordillera del Atlas. Los bosques de encinas son tan densos, que la vegetación del monte bajo suele desarrollarse muy escasamente debido a la carencia de luz. Se conoce con el nombre de *maquia* a los bosques perennifolios conformados principalmente por la encina, madroño (*Arbutus unedo*), brezo (*Erica arborea*) y coscoja (*Quercus coccifera*), entre otros árboles.

PARTE UTILIZADA

Corteza y con menor frecuencia las hojas y brotes tiernos. También se pueden utilizar las agallas (excrecencias que se producen en las hojas y ramas), debido a la picadura de ciertos insectos (género *Cynips* sp). En ellas ponen sus huevos donde finalmente desarrollará la larva. Estas excrecencias son fuente de principios activos (ver monografía de roble = *Quercus robur*).

HISTORIA

La palabra *Quercus* derivara del celta *quer* = «elegante» y *cuez* = «árbol», en alusión a su frondoso porte. Los bosques de encinas fueron consagrados a los dioses como surge en Geórgicas III de Virgilio. Fue famoso el encinar conocido como Silva Cimina, ubicado junto a las fronteras de Etruria, en la que se reunían los representantes de las 12 tribus etruscas a deliberar. Tan denso era este bosque que Livio suponía que no existían hombres capaces de atravesarlo. Cerdeña también supo tener gran cantidad de encinares, los cuales fueron quemados por los cartagineses.

De sus usos medicinales ya hablaba Dioscórides en el capítulo 121 del Libro I, haciendo alusión del empleo de la subcorteza y del pellejo de la cáscara de la bellota, en forma de decocción, para combatir disenterías y hemoptisis. El cocimiento de las bellotas y sus cáscaras, bebido junto con leche, era empleado como neutralizador de sustancias tóxicas. Para Dioscórides las bellotas de la encina tenían mayores propiedades que las del roble. La riqueza en taninos que presenta la corteza fue muy importante para la industria de curtidos, antes de la aparición de los productos químicos.

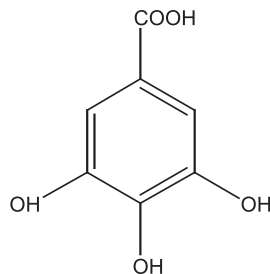
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Corteza: Especialmente rica en taninos tales como el ácido quercitánico y otros. La mayor concentración se encuentra en los ejemplares jóvenes, aproximadamente entre los 15 y 20 años de edad. También se han aislado los ácidos gálico y elálgico, flobafeno, quercinita, quercita, levulina, pectinas y diversos azúcares.

Bellotas: Contienen alrededor de un 50% de fécula, con diferentes azúcares, y pequeñas cantidades de grasa y taninos (máximo 10%).

Agallas: ácido gálico y ácido tánico en concentraciones cercanas al 30%.

Hojas: Contiene monoterpenos, principalmente α -pineno, β -pineno, sabineno y en menor medida limoneno.



ácido gálico

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La abundante cantidad de taninos que contiene esta especie le confiere propiedades astringentes, hemostáticas y cicatrizantes, debiéndose emplear preferentemente por vía externa o llegado el caso por vía interna junto a demulcentes (como el malvavisco). Las semillas que se encuentren dentro de las bellotas presentan una actividad astringente menor a la de la corteza (Ruíz de Sola F., 1990). Aplicado en forma de crema puede ser útil como antiinflamatorio y protector solar para filtrar rayos UV (Lubiano C., 1996).

Entre los primeros ensayos *in vitro* realizados con esta

especie se pudo observar una escasa actividad antitumoral (10%) por parte de pequeños trozos de hojas de encina puestas en discos sobre cultivos de tumor ascítico de Ehrlich. La actividad inhibitoria en este tipo de ensayo es a través de la acción inhibitoria sobre la enzima deshidrogenasa de la célula tumoral (Massotta A., 1965). De las hojas se han aislado siete cepas diferentes de *Epicoccum purpurascens* las cuales han demostrado *in vitro* poseer propiedades antibacterianas frente a *Staphylococcus aureus* y antifúngicas frente a *Trichophyton mentagrophytes*. Entre los compuestos que mayor actividad antimicrobiana demostraron figura el *flavipin* (Mattea M. et al., 1991). Los flavonoides de las hojas de *Quercus ilex* han demostrado en ratas actividad antiinflamatoria significativa, estimándose la misma superior a la indometacina y con un efecto más prolongado en el tiempo (Bingol F. & Sener B., 1995).

El extracto acuoso de la corteza de la raíz de encina así como el ácido tánico, han demostrado en ratas actividad gastroprotectora frente a úlceras gástricas producidas por etanol. Dichas sustancias evidenciaron un 100% de precipitación de hemoglobina de oveja *in vitro*. Las lesiones tratadas con ambos productos experimentaron una remisión o involución estimada entre un 47-76% (Gharzouli K. et al., 1999; Khenouf S. et al., 1999). A nivel ambiental, la concentración de monoterpenos que presenta y emite el follaje de la encina es muy importante para la conformación de la capa de ozono y de oxidantes fotoquímicos en la tropósfera (Fischbach R. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El ácido digálico (impureza del ácido tánico presente en las agallas) puede producir daño hepático severo (Leung A. & Foster S., 1996). Tanto el ácido tánico como el ácido quercitánico pueden irritar la vía digestiva, por lo que se desaconseja su empleo en forma interna. Diferentes tests realizados en piel y conjuntiva de personas con predisposición alérgica en áreas donde crece abundante este árbol revelaron que el polen de la encina no es alergénico (Prados M. et al., 1995). La ingesta de bellotas de encina en humanos puede provocar reacciones anafilácticas, caracterizadas principalmente por una reacción urticariana en todo el cuerpo (Vega A. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad úlcero-péptica en actividad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los taninos de la encina pueden reducir la absorción de pectina, sales de hierro o alcaloides (Brinker F., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Como astringente, se emplea el cocimiento de 100 g de corteza en un litro de agua, por vía externa, en casos de blenorragia, hemorroides, fisuras de ano, heridas sangrantes y leucorreas. En casos de sabañones suele agregarse 2 g de alumbre en cada litro de cocimiento.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 2-4%, administrando 100-150 ml diarios por vía interna. La misma decocción puede aplicarse por vía externa sobre zonas inflamadas

Polvo: 0,5-1 g diario.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad M., Jain N., Kamil M. and Ilyas M.: Flavonoids from *Quercus infectoria*. *Fitoterapia*. 62 (3): 283. (1991).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Bingol F. and Sener B.: A review of terrestrial plants and marine organisms having antiinflammatory activity. *Intern. J. Pharmacogn.* 33 (2): 81-97 (1995).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. 2ª Edic. (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Malaysia. (1990).
- Fischbach RJ, Zimmer I, Steinbrecher R, Pfeiffer A, Schnitzler JP.: Monoterpene synthase activities in leaves of *Picea abies* (L.) Karst. and *Quercus ilex* L. *Phytochemistry*. 54 (3):257-65 (2000).
- Font Quer P.: *Botánica Pintoresca*. Edit. Sopena. Barcelona. (1974).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª Edición. Edit. Labor S. A. (1981).
- Gharzouli K, Khennouf S, Amira S, Gharzouli A. Effects of aqueous extracts from *Quercus ilex* L. root bark, *Punica granatum* L. fruit peel and *Artemisia herba-alba* Asso leaves on ethanol-induced gastric damage in rats. *Phytother Res.* 13 (1): 42-5 (1999).
- Getachew G, Makkar HP, Becker K. Effect of polyethylene glycol on in vitro degradability of nitrogen and microbial protein synthesis from tannin-rich browse and herbaceous legumes. *Br J Nutr.* 84 (1):73-83 (2000).
- Khennouf S, Gharzouli K, Amira S, Gharzouli A. Effects of *Quercus ilex* L. and *Punica granatum* L. polyphenols against ethanol-induced gastric damage in rats. *Pharmacazie.* 54 (1):75-6 (1999).
- Kremer B.: *Árboles*. Editorial Blume S. A. Barcelona. (1994).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients*. John Wiley & Sons. U.S.A. (1996).
- Lubiano C.: *Protegerse del Sol*. *Fitomedica*. 2: 36. España. (1996).
- Makkar HP, Dawra RK, Singh B.: Protein precipitation assay for quantitation of tannins: determination of protein in tannin-protein complex. *Anal Biochem.* 166 (2):435-9 (1987).
- Mallea M, Pesando D, Bernard P, Khoualene B.: Comparison between antifungal and antibacterial activities of several strains of *Epilobium purpurascens* from the Mediterranean area. *Mycopathologia* 115 (2):83-8 (1991).
- Massotta O.: Búsqueda de sustancias anti-tumorales en vegetales superiores. *Prensa Med. Arg.* 52: 2453-70 (1965).
- Prados M, Aragón R, Carranco MI, Martínez A, Martínez J. Assessment of sensitization toholm oak (*Quercus ilex*) pollen in the Merida area (Spain). *Allergy*. 50 (5):456-9 (1995).
- Ruiz de Solá F.: *Plantas Astringentes*. *Medicina Natural*. 12: 36-37. (1990).
- Valdés Castrillón B.: *La Flora Iberoamericana*. Edit. Anaya. S. A. Barcelona. (1988).
- Vega A, Domínguez C, Cosmes P, Martínez A, Bartolome B, Martínez J, Palacios R.: Anaphylactic reaction to ingestion of *Quercus ilex acorn nut*. *Clin Exp Allergy* 28 (6):739-42 (1998).

ENDRINO



NOMBRE CIENTÍFICO

Prunus spinosa L. Sinonimias: *P. domestica* var. *spinosa* (L.) Kuntze.

NOMBRES POPULARES

Español: endrino, bruño, arañón, espino negro, ciruelo silvestre, arán.

Portugués: abrunheiro bravo, brunheiro, ameixeira brava, acácia das alemãs.

Inglés: blackthorn berry, sloetree.

Otros: épine noire, prunellier (Francés), Schwarzdorn, Schlehdorn (Alemán), pruno selvático (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto espinoso perteneciente a la familia de las Rosáceas, que puede desarrollar entre 2 y 8 metros de altura siendo su porte extendido con ramaje intrincado y espinescente; corteza color pardo-negruzca; hojas caducas, aovado-lanceoladas, de 2-4 cm, parcialmente pubescentes; flores pequeñas, numerosas, con pétalos de 5-8 mm., blancas, que hacen su aparición antes que las hojas en época otoñal. El estigma madura antes que las anteras liberen su pegajoso polen (lo cual impide que las flores se polinicen a sí mismas). Los frutos son unas drupas globulosas azuladas de sabor ácido y áspero.

HÁBITAT

El endrino es nativo de Europa, extendiendo su hábitat hasta el norte de África y Asia occidental. Suele encontrarse en montes, setos, calveros y espesuras.

PARTES UTILIZADAS

Principalmente los frutos. En segunda instancia las flores y rara vez la corteza y las hojas. El fruto conviene recolectarlo hacia fines del verano e inicios de otoño.

HISTORIA

No existen demasiadas referencias sobre la utilización medicinal del endrino. Se sabe que fue empleado desde épocas antiguas debido al hallazgo de pepitas de los frutos en restos de ciudades lacustres. Dioscórides recomendaba el vino de endrino en forma de gargarismos en casos de anginas y encías sangrantes. Comenta Andrés de Laguna que esta especie era útil también para combatir la fiebre y trastornos estomacales.

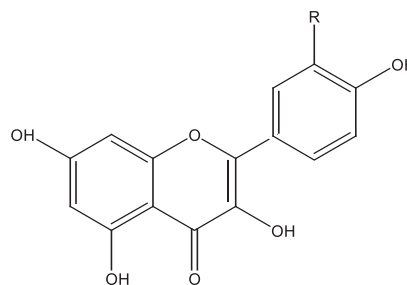
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: flavonoides (3,7-diglucósidos de kaempferol y quercetina), sorbitol.

Flores: flavonoides (kaempferol, rutina, quercetina y sus glucósidos), derivados de afzelequina y catequina, trazas de amigdalina (compuesto cianogénico que desaparece al secar la droga), nitrilglucósidos.

Frutos: taninos, β -sitosterol, compuestos alifáticos (nonacosano, 10-nonacosanol), antocianinas (3-glucósidos y 3 rutinósidos), flavonoides (glucósidos de quercetina, rutina), derivados del ácido hidroxicinámico (ácido cafeoil-3'-quinico), hidroxicumarinas, vitamina C, dulcitol, ácido málico (hasta 3%), ácido prúsico, prunicianina (pigmento rojizo), pectina, flobafeno.

Otros: amigdalina (semillas), umbeliferona y escopoletina (jugo).



Kaempferol: R = H
Quercetina: R = OH

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El endrino es reconocido principalmente como un buen astringente, debido al alto contenido en taninos de los frutos lo que le proporciona cualidades útiles en casos de diarreas, hemorragias y como cicatrizante externo. La combinación de *kaempferol* y su arabinofuranósido en concentraciones

de 20-200 µg/l, demostró poseer actividad espasmolítica en útero e intestino aislado de gatos, conejos y cobayos (Makarov V., 1968; Makarov V., 1972). El jugo de las flores contiene *umbeliferona* y *escopoletina*, las cuales presentan actividad espasmolítica y colerética demostrada en animales de laboratorio (Lekiasirlı E. & Platonov I., 1976; Ramos T. & Macheix J., 1990). Por su parte, el extracto etanólico de las flores de endrino presenta efecto relajante en útero aislado de cobayos (Rodríguez R. et al., 1986).

La combinación de flavonoides de las hojas y flores demostró efecto antiinflamatorio y disminución de la permeabilidad capilar en cobayos. Este último efecto, de tipo vitamina P, se pudo observar a lo largo de una semana de tratamiento con dosis de 50 mg/k/día (Makarov V. & Khadzhai Y., 1969). A su vez, la misma combinación de flavonoides de las hojas y flores produjo en cobayos efecto diurético (en dosis de 20 mg/k) y aumento de la contractilidad cardíaca, sin alteración de la frecuencia (Makarov V., 1972). Por su parte, la decocción de ramas de endrino, en dosis de 750 mg/k, produjo en ratones efectos analgésicos, antihipotérmicos y antiespasmódicos (Las Heras B. et al., 1986; Castiella E. et al., 1990). Finalmente, extractos del fruto de endrino evidenciaron en ratas efectos anticonvulsivantes (Otano I. et al., 1991).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La corteza que reviste la raíz, tronco y ramas es tóxica. Las semillas contenidas en el fruto, al igual que las flores, son también tóxicas pero únicamente en estado fresco, debido al contenido en glucósidos cianogénicos. Durante el proceso de desecado, estos compuestos se desnaturalizan y pierden así su toxicidad. No obstante, se recomienda la toma de extractos de *Prunus spinosa* únicamente por cortos períodos de tiempo, sin exceder las dosis recomendadas (McGuffin M. et al., 1997). La DL50 de los flavonoides aislados de las hojas y flores es de 1.050 mg/k, lo cual evidencia una muy baja toxicidad (Ciulei I. et al., 1990).

CONTRAINDICACIONES

No se conocen. En virtud de la falta de datos acerca de inocuidad durante el embarazo y la lactancia se recomienda precautoriamente no consumir extractos de endrino en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

El fruto de endrino se encuentra dentro del grupo de hierbas aprobadas por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, recomendándose como astringente (2-4 g/día) en casos de inflamaciones de la mucosa orofaríngea. En

cambio las flores no están aprobadas por insuficiente documentación que valide su empleo (Blumenthal M., 1998).

ADULTERANTES

Se desconocen. Las flores suelen ser adulterantes de los frutos de *Crataegus oxyacantha* (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Los frutos son empleados popularmente en forma de decocción para combatir gingivitis, aftas, estomatitis (en aplicación externa), como estimulantes del sistema nervioso central y en diarreas. Un puñado de frutos cocidos durante 10 minutos en un litro de agua, es recomendado en ciertos lugares de Europa como un eficaz remedio contra las hemorragias nasales administrándolo en forma de instilación. Las flores en infusión se indican como laxantes, diuréticas, antiespasmódicas de vejiga y externamente en afecciones de piel (acné, forunculosis, etc).

En niños constipados mayores de cinco años se suele utilizar la decocción de una cucharadita de flores por taza durante un minuto, a razón de una taza diaria. La corteza y las hojas en decocción se emplean en casos de diabetes, fiebre, cólicos (espasmolítico) y procesos inflamatorios. En Marruecos emplean el fruto maduro macerado para aplicarlo en el rostro por medio de fricciones en casos de acné, forúnculos y absesos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 10-30 g/l a partir de las flores. Tomar 2-3 tazas diarias.

Jarabe: En casos de diarreas se suele preparar un jarabe mediante el cocimiento de 500 g de frutos con 500 g de azúcar y un vaso de agua. Se calienta la mezcla y se deja en reposo 15 minutos. Luego se cuela a través de una gasa, se exprime el residuo y se guarda en una botella. Se toma finalmente de a cucharadas hasta que cese el cuadro.

Decocción: Para los frutos, 1 cucharada sopera por taza, hirviendo unos 5 minutos. Corteza y hojas al 2-3%. Se hierve 5 minutos y se infunden 10. Tomar 2-3 tazas diarias o aplicar externamente sobre las áreas afectadas.

OTROS USOS

El endrino es útil para setos en zonas frías o costeras. Sus frutos suelen aromatizar ciertos tipos de ginebra.

CURIOSIDADES

Los frutos del endrino al natural resultan bastante agrios. Sin embargo, cuando son afectados por las heladas se tornan dulzones.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A.; Vanaolocha B. y Col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Edición. (1998).
- Blumenthal M. (Ed) y Col.: *The Complete German Commission "E" Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Burnie D.: *The tree. A Dorling Kindersley Limited*. London Wcpe 885. (1988).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. (1997).
- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Castiella E.; Ucelay M.; Las Heras B.; Frechilla D. and Cenarruzabeitia E.: *Neuropharmacological activity of Prunus spinosa stem extract in mice*. *Phytother. Res.* 4 (3): 101-5 (1990).
- Ciulei I.; Istudor V.; Palade M.; Albuiescu D and Cristea E.: *Phytochemical and pharmacological research on anthocyanins for obtaining new natural drugs*. *An. Real Acad. Farm.* 56 (4): 531-7 (1990).
- Crespo A.; Fernández M.; González A. and Ravelo A.: *Constituents of Prunus spinosa*. *J. Nat. Prod.* 55 (4): 450-4 (1992).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª Ed. Editorial Labor S. A. (1981).
- Irizar A.; Fernández M.: *Constituents of Prunus spinosa*. *J. Nat. Prod.* 55: 450-4 (1992).
- Kremer B.: *Árboles*. Editorial Blume S. A. Barcelona. (1994).
- Las Heras B.; Turillas P.; Cenarruzabeitia E.: *Preliminary pharmacologic study of Prunus spinosa, Amelanchier ovalis-medikus, Juniperus communis and Urtica dioica*. *Planta Med.* *Phytother.* 20 (3): 219-26 (1986).
- Lekiasirlı E. and Platonov I.: *Hydroxycoumarins of blackthorn fruit juice*. *Izv. Vyssb. Uchebn. Zaved. Pishch. Tekhnol.* 5: 151-2 (1976).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Makarov V.: *Spasmolytic and antitonic action of Prunus spinosa flavonoids*. *Aktual. Vop. Farm.* 76: 188-90 (1968).
- Marakov V. and Khadzhai Y.: *Antiphlogistic and P-vitamin activity of blackthorn flavonols*. *Farmakol. Toksikol.* 32 (4): 438-41 (1969).
- Marakov V.: *Chemical and pharmacological study of Prunus spinosa flavonoids*. *Rast. Resur.* 8 (1): 42-9 (1972).
- Olszewska M. and Wolbis M.: *Flavonoids from the flowers of Prunus spinosa L.* *Acta Pol. Pharm.* 58 (5): 367-72 (2001).
- Olszewska M.; Glowacki R.; Wolbis M. and Bald E.: *Quantitative determination of flavonoids in the flowers and leaves of Prunus spinosa L.* *Acta Pol. Pharm.* 58 (3): 199-203 (2001).
- Otano I.; Castella E.; Ucelay M.; Las Heras B.; Frechilla D. and Cenarruzabeitia E.: *Neuropharmacological activity of Prunus spinosa fruit*. *Fitoterapia.* 62 (1): 29-38 (1991).
- Ramos T. and Macheix J.: *Phenols from Prunus spinosa fruit*. *Plant. Med. Phytother.* 24 (1): 14-20 (1990).
- Rodríguez R.; Las Heras B. and Cenarruzabeitia E.: *Pharmacological activity of Prunus spinosa on isolated tissue preparations*. *Planta Med.* 4: 256-9 (1986).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4ª Ed. Editorial Omega. S. A. Barcelona. (1980).

ENEBRO



NOMBRE CIENTÍFICO

Juniperus communis L. Sinonimias: Se han citado 12 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: enebro, junipero.

Portugués: zimbros.

Inglés: juniper

Otros: genièvre (Francés), ginépro (Italiano), Wacholder (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto de 1-3 metros de alto perteneciente a la familia de las Cupresáceas, caracterizado por presentar una corteza rugosa de color gris y hojas aciculares (planas por arriba), perennes, de color verde claro, insertadas simétricamente de a tres. Presenta flores masculinas y femeninas en pies diferentes, pequeñas y de color amarillo-verdoso, y unos conos o nebrinas (similares a bayas), denominados arcétidas o gálbulos, de 7 y 10 mm, color verde en el primer año y negro-azulado en el segundo, carnosos, dulces al sabor y aroma acanelado. Erróneamente se siguen llamando bayas o frutos a los conos, ya que las escamas que lo bordean no son leñosas sino carnosas, lo que los diferencia de otros géneros de coníferas. Los gálbulos se consideran maduros en el otoño del tercer año.

HÁBITAT

El enebro es de origen mediterráneo y su hábitat está comprendido desde el norte de África, toda Europa (en especial Escandinavia y Pirineos) hasta Asia (parte noroccidental del Himalaya), creciendo desde terrenos llanos hasta alpinos, conviviendo con hayas, robles y pinos, hasta los 2.400 metros de altura. En Austria es especie protegida. Los principales productores son Italia, Hungría, Francia, Austria, Albania, República Checa y la ex-Yugoslavia.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los conos fructíferos (gálbulos) maduros desecados. El sabor de la droga es dulce, aromático-especiado, con olor característico (a especia). Para evitar pérdidas de aceite esencial, la Farmacopea Alemana establece que la droga en polvo no debe conservarse durante más de 24 horas a partir del instante en que los gálbulos hayan sido triturados (Wichtl M., 1994).

HISTORIA

El enebro fue empleado desde épocas antiguas por médicos griegos y árabes. En la Edad Media se mezclaba con incienso y se colocaba ardiendo en templos y casas con la idea de purificar el aire y ahuyentar los «malos espíritus», costumbre que se mantuvo durante siglos, en especial durante las epidemias de peste. Actualmente el método sigue utilizándose

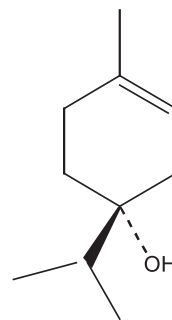
para desinfectar ambientes y ahuyentar mosquitos. Desde que el profeta Elías descansó bajo su sombra, se consideró al enebro como árbol sagrado, con propiedades para lograr la paz interior y facilitar la meditación. Sin embargo, su uso más importante fue como especia aromatizante de carnes en conserva, licores y en especial de la ginebra. Durante mucho tiempo los gálbulos se utilizaron como sustitutos de la pimienta, y una vez tostados como reemplazantes del café. En 1820 el enebro fue validado como diurético y antiséptico urinario, lo que le valió su registro en la 1ª edición de la USP (Farmacopea Norteamericana) permaneciendo hasta su exclusión (por toxicidad) en 1960.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,5-3,4%): Presente en la planta entera y especialmente en los gálbulos, compuesto por los siguientes hidrocarburos terpénicos: alcanfor, α -pineno, β -pineno, borneol, canfeno, limoneno y terpinen-4-ol; sesquiterpenos: α -cariofileno, cadineno, epoxi-dihidro-cariofileno y β -elemeno; principio amargo (juniperina), alcoholes y un ciclobutano monocíclico monoterpénico: la junionona. Cada gálbulo contiene no menos de 10 ml/kg de aceite esencial, calculado respecto a la droga desecada.

Flavonoides: cupresoflavona, amentoflavona, apigenina, hipoaletín-7-O- β -D-glucósido, quercetol, rutina.

Otros: resina (8-10%), taninos catéquicos (galocatequinas, epigalocatequinas), azúcar invertido (30-33%, lo cual le confiere un sabor dulce a los gálbulos), β -sitosterol, gejeirona (terpenoide), ácidos ascórbico, glicérico y glicólico y por último ácidos orgánicos (acético, cafeico, clorogénico, cinámico, fórmico, glucurónico, l-ascórbico, málico, oxálico y paracumarínico). En el leño se han identificado taninos (galocatequinas), diterpenos inusuales tales como sugiol, xantoperol y ácido comúnic; sesquiterpenos: tuyopseno, pigmaína, etc. En la corteza se aisló el terpeno longifeno.



terpinen-4-ol

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Del enebro destacan sus propiedades digestivas y antimicrobianas, a partir de la utilización del aceite esencial. La administración como diurético y como antiinfeccioso urinario, deberá ser evaluada muy cuidadosamente. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades ensayadas por aparatos o sistemas.

Aparato Urinario

Los componentes de la esencia le confieren propiedades diuréticas, antisépticas y uricosúricas, reforzadas especialmente por los flavonoides y los ácidos glicérico y glicólico (Lowe D. et al., 1991). El terpinen-4-ol ha sido signado como el principal componente diurético (acuareético), el cual incrementaría la tasa de filtración glomerular principalmente (Tyler V., 1993). Este compuesto en altas concentraciones es irritativo para las mucosas, aunque no suele serlo en la

cantidad en que se encuentra en el enebro (Tisserand R. & Balacs T., 1995).

Probablemente junto con el *terpinen-4-ol* intervengan otros pinenos, cuyos efectos irritativos sobre el riñón producen en el epitelio glomerular, una hiperemia y su consiguiente actividad filtrante (Wichtl M., 1994). La Comisión «E» de Alemania reporta actividad antiespasmódica en ensayos realizados en animales, lo cual sería de utilidad en procesos espasmódicos del tracto urinario. No obstante dicha Comisión no avala el empleo del enebro como diurético, por tratarse de un efecto más que nada tóxico-irritativo (Blumenthal M. et al., 2000).

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial ha demostrado poseer propiedades anti-sépticas en vías urinarias y respiratorias. En algunas pruebas *in vitro*, el aceite esencial de enebro ha demostrado actividad antibacteriana (frente a *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella sonnei* y *Escherichia coli*), antifúngicas (frente a *Trichophyllum mentagrophytes* y *Penicillium notatum*) y antiviral (frente al *Herpes virus* e influenza). (Hejtmánková N. et al., 1973; Peris J. et al., 1995). La actividad antiherpética sería responsabilidad de un lignano aislado del extracto, denominado *desoxi-podofilotoxina* (Markkanen T., 1981); mientras que la actividad antiviral general sería responsabilidad de las *amentoflavonas* del aceite esencial (Chandler R., 1986). Finalmente, de las hojas de algunos enebros españoles se ha descubierto un hongo endofítico del género *Hormonema*, del cual se ha aislado un glucósido triterpénico conocido como *enfumafungina* que presenta una importante actividad antimicótica *in vitro* (aunque menos marcada *in vivo*) frente a *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* (Peláez F. et al., 2000).

Actividad Antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria del extracto acuoso elaborado a partir de los frutos, demostró moderada actividad en el test de inhibición de prostaglandinas y en el test PAF (Factor de Agregación Plaquetaria) inductor de exocitosis, siendo responsables de dicha actividad los flavonoides (Tunón H. et al., 1995). En otro estudio realizado en ratas con edema inflamatorio plantar inducido por carragenina, los extractos del fruto de enebro administrados en dosis de 100 mg/k, mostraron una efectividad del 60% de la potencia evidenciada por indometacina (droga control). En dosis de 5 mg/k, la efectividad fue del 45%, lográndose una respuesta máxima a los 60 minutos (Mascolo N. et al., 1987).

Otros.

Luego de la administración intravenosa de 25 mg/k de un extracto de enebro a ratas, se observó hipertensión arterial transitoria seguida de un efecto hipotensivo más prolongado (Lasheras B. et al., 1986). El principio amargo *juniperina* es responsable de la acción tónica digestiva, mientras que el aceite esencial exhibe propiedades carminativas. Por su parte, los taninos le confieren actividad astringente útil en casos de diarreas y heridas de piel. El extracto derivado de la decocción de los frutos de enebro demostró un efecto hipoglucemiante, tanto en ratas normales (en dosis de 250 mg/k) como en ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina (125 mg/k). Asimismo se pudo comprobar en este ensayo una menor mortalidad y menor pérdida de peso respecto a grupos de ratas diabéticas del control (Sánchez de Medina F. et al., 1994). En ese sentido, el enebro forma parte de varias fórmulas herbarias mixtas (una de ellas patentada en Croacia), las cuales exhibieron propiedades hipoglucemiantes de manera significativa tanto en ratas

normales como en diabéticas bajo inducción por aloxano o estreptozotocina (Swanston Flatt S. et al., 1990; Petlevski R. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En casos de sobredosis por vía oral se han observado síntomas tales como dolor en fosas renales, diuresis aumentada con albuminuria y/o hematuria, olor a «violetas» de la orina, taquicardia, hipertensión arterial y muy rara vez metrorragia, convulsiones o aborto (Duke J., 1985; Wichtl M., 1994; Brinker J., 1998). Los componentes α -pineno y β -pineno del aceite esencial pueden irritar el endotelio renal e intestinal, originando albuminuria y/o hematuria durante su uso prolongado (más de 6 semanas continuas). Estos hidrocarburos también se han reportado como sustancias narcóticas, requiriéndose para ello muy altas dosis o de mecanismos idiosincráticos (Pellecuer J., 1995). El uso muy prolongado también puede provocar hipokalemia (Newall C. et al., 1996).

Algunos casos de nefrotoxicidad reportados por la utilización de aceite de enebro, revelaron que en realidad se trataba de adulteraciones con aceite de *trementina* (Schilcher H. & Heil B., 1994). El aceite esencial por vía externa no ha reportado casos de fotosensibilidad o hipersensibilidad, salvo contados casos de irritación en piel humana o de animales, caracterizados por eritema, quemazón, ampollas y edemas (Tisserand R. & Balacs T., 1995).

Un efecto antiinfertilidad del 60-70% de los casos, fue observado con extractos de enebro en ratas gestantes, tras la administración de 300-500 mg del mismo por vía oral, durante los días 1 a 7 de embarazo. En cambio, efectos abortivos fueron observados cuando el mismo extracto se administró durante los días 14 a 16. No se encontraron evidencias de teratogenicidad en ninguno de los casos (Agrawal O. et al., 1980; Prakash A. et al., 1985). Entre las sustancias abortificantes del enebro se ha identificado al *ácido isocuprésico*, presente también en *Pinus contorta* (Gardner D. et al., 1998).

Los estudios de toxicidad aguda efectuados en ratas, tras la administración de extractos de enebro en dosis orales de 2,5 g/k, durante 7 días, revelaron una muy buena tolerancia, sin mostrar efectos tóxicos. Una dosis algo superior: 3 g/k, indujo en el 10-30% de los casos, la aparición de hipotermia y diarrea moderada. Tras una inyección intraperitoneal del extracto de gábulos en ratas, la DL50 ha sido estimada en 3 g/k (Mascolo N. et al., 1987).

CONTRAINDICACIONES

Nefritis, insuficiencia renal, hematuria, lactancia, niños y embarazo, en éste último caso debido a la posible estimulación uterina de su aceite (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El enebro puede potenciar los tratamientos hipoglucemiantes y diuréticos (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El enebro se encuentra registrado en las Farmacopeas de Alemania (DAB 1996), Austria, Bélgica, Hungría, Inglaterra (BHP 1983), Italia (IX^a), Portugal, Rep. Checa, Rumania, Rusia, Suiza (7^a) y ex-Yugoslavia. La FDA lo ha catalogado como suplemento dietario (Mc Caleb R., 1993), en tanto la Comisión «E» de Monografías de Alemania ha aprobado el empleo del fruto seco de enebro para la elaboración de aceite esencial en casos de dispepsia (Blumenthal M. et al., 2000). En América se encuentra aprobado para uso medicinal por parte de los Ministerios de Sanidad de Venezuela (fruto maduro) y Bolivia (planta entera). (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Ocasionalmente con gábulos de otras especies, por ejemplo *Juniperus oxycedrus* y *J. sabina*. (Wichtl M., 1994).

USOS ETNOMEDICINALES

Los gábulos en infusión son empleados como diuréticos y desinfectantes de la vejiga (cistitis). Para este último uso en Sardinia (Italia), lo mezclan con frondes de *Ceterach officinarum*. En casos de acidez de estómago, suele recomendarse masticar alrededor de 10 gábulos, procurando expulsar las semillas y deglutir el jugo. También son utilizados como aperitivo amargo digestivo (favorecerían las secreciones gástricas), balsámico, expectorante y regulador del ciclo menstrual. En este último caso, junto al romero y la ruda, forman una popular combinación para tratar amenorreas. En uso externo se emplean compresas o lavajes con la decocción de los gábulos para friccionar sobre superficies dolorosas tales como neuralgias postherpéticas y lumbociatalgias. El leño de enebro se usa como diurético, antibronquítico (aromaterapia), diaforético, antirreumático, antigotoso y en afecciones cutáneas.

FORMAS GALÉNICAS

En cualquiera de los casos se recomienda no exceder de las 6 semanas de toma (Gruenwald J., 1998).

Infusión: Según ESCOP administrar 2-3 gábulos en infusión (150 ml), 3-4 veces al día.

Esencia: Puede administrarse a razón de 1 ó 2 gotas, dos a tres veces al día, sobre un terrón de azúcar.

Extracto seco: Relación 10:1 (donde 1 g equivale a 10 g de planta seca), siendo la dosis de 0,25 a 1 g por día.

Extracto Fluido: Relación 1:1 (g/ml). Administrar 2-3 ml, 3 veces al día.

Uso externo: La decocción de los gábulos (20-30 g/l).

Tintura: Según ESCOP, la tintura (1:5) en etanol 45%, se administra a razón de 1-2 ml, 3 veces al día. También en forma de frías para combatir la alopecia.

OTROS USOS

Los gábulos son empleados en Centroeuropa para condimentar coles fermentadas (chucruts), carnes (jamón ahumado, conservas de cerdo, jabalí y gamo) y otros platos (verduras, salsas, legumbres, sopas y arroz). También para elaborar miel y aromatizar ginebras. El máximo nivel permitido de aceite esencial en bebidas alcohólicas es del 0,006% y para el extracto (bebidas alcohólicas y no alcohólicas) es del 0,01% (Leung A. & Foster S., 1996).

CURIOSIDADES

Desde tiempos antiguos el enebro fue utilizado para aromatizar carnes en conserva y bebidas alcohólicas, en especial, la ginebra. El alcohol obtenido por fermentación de cereales (maíz, centeno, malta, etc) y destilado con los

gábulos del enebro y otras plantas aromáticas, es la base de la fabricación de la ginebra. Precisamente la palabra «gin» deriva de una abreviación de *hollands geneva*, primera denominación dada a la esencia de enebro que procedía entonces de Holanda. A su vez, el término *geneva* proviene del holandés *jenever*, cuya traducción significa «enebro», quedando en definitiva dicha denominación para designar a esta especie. Para que el lector tenga una idea, con un kilo de gábulos de enebro se aromatizan más de cuatrocientos litros de ginebra.

Un dato curioso acaeció en Londres en 1957, cuando la entonces Junta Británica de Medicina aprobó una resolución en la que aconsejaba a todos los médicos a prescribir ginebra a pacientes con enfermedades incurables de acuerdo a varios testimonios documentados sobre mejorías significativas e incluso remisiones de enfermedades en pacientes que tomaban una copa diaria de dicha bebida. En realidad, la ginebra en muy bajas dosis sólo brinda un efecto digestivo postprandial.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Juniperus oxycedrus* L.:** Conocido popularmente en España e islas Baleares como *enebro de la miera*. El término *oxy* deriva del griego = «punzante», haciendo referencia al carácter espinoso de esta especie. Se diferencia en algunos aspectos morfológicos con respecto al enebro común. Por ejemplo, los frutos son de color pardo rojizo, cubiertos muchas veces por una cera blanco-azulada que se desprende al frotarles. En el caso de las hojas, presenta dos líneas blanquecinas de estomas por el haz. Por destilación seca de la madera se obtiene un alquitrán vegetal conocido como *miera* o más comúnmente *aceite de cade*, cuyo sabor es amargo, siendo muy utilizado en la preparación de pomadas y linimentos para el tratamiento de eczemas, herpes, etc. En cosmética se emplea para combatir caspa y seborrea y en veterinaria para la cura de sarna y otras afecciones de piel del ganado, sobretodo en el caso de las ovejas esquiladas para prevenirles infecciones en las heridas.

***Juniperus sabina* L.:** Conocido como *sabina*, esta especie de casi 5 metros de altura crece en el centro y sur de Europa, Cáucaso, norte de USA y sur de la ex-URSS. El aceite esencial (3-5%) presenta como compuesto principal al *sabineno*. Otros componentes hallados: *lignanos*, *podofilotoxina* e *hidroximarinas*. Los lignanos de la sabina han sido ensayados en modelos animales, evidenciando propiedades antitumorales y antivirales. Se recomienda su empleo únicamente por vía externa (tratamiento de verrugas) debido a la gran irritabilidad mucosa que presenta su consumo interno (Gruenwald J., 1998). En Argentina los gábulos de enebro no están autorizados para su registro como suplemento dietario (Resolución ANMAT, 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal O.; Santosh B. and Mathur R.: Antifertility effects of fruits of *Juniperus communis*. *Planta Med.* 40: 98-101 (1985).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Anónimo. Final report on the safety assessment of *Juniperus communis* extract, *Juniperus oxycedrus* extract, *Juniperus oxycedrus* Tar., *Juniperus phoenicea* extract and *Juniperus virginiana* extract. *Int. J. Toxicol.* 20 (Suppl. 2): 41-56 (2001).
- Artech García A.; Vanaclocha B. y Col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Edic. S. A. 3ª Edición. España. (1998).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinkmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (2000).
- Brinker F.: *Herbs Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. 2ª Edic. USA. (1998).
- Cavaleiro C.; Salgueiro L. and Proença de Cunha: *Contribution to the standardisation of J. communis subs. alpina berry oil from Portugal*. WOCMAP IIª. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Chandler R.: An inconspicuous but insidious drug. *Rev. Pharm. Can.* Pp. 563-6 (1986).
- Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. Boca Raton, Florida. CRC. Press. (1985).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovada*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1980).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gardner D.; Panter K.; James L. and Stegelmeier B.: Abortifacient effects of lodgepole pine (*Pinus contorta*) and common juniper (*Juniperus communis*) on cattle. *Vet. Hum. Toxicol.* 40 (5): 260-3 (1998).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Publications. USA. (1998).
- Hejtmanková N. et al.: The antifungal effects of some Cupressaceae. *Acta Univ. Palacki Olomuc Fac Med.* 60: 15-20 (1973).
- Koray Sakar M. and San Feliciano A.: Diterpenoids of *Juniperus foetidissima* unripe berries. *Fitoterapia.* 65 (4): 304-5. (1994).
- Lasheras B. et al.: Étude pharmacologique préliminaire de *Prunus spinosa*. *Plan. Méd. Phytoth.* 20: 219-26 (1986).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients*. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Loew D.; Heimsoth V.; Kuntz E. y Schilcher H.: *Fitofármacos: Farmacología y Clínica de los Diuréticos Vegetales*. Ed. Barcelona, Salvat. Pp. 232-259. (1991).

- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
 - Markkanen T.: Antitherpetic agents from juniper tree. *Drugs Exp. Clin. Res.* 7: 69-73 (1981).
 - Mascolo N. *et al.*: Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Res.* 1: 28-31 (1987).
 - Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
 - Palmese M.; Uncini Manganelli R. and Tomei P.: An ethno-pharmacobotanical survey in the Sarrabus district (south-east Sardinia). *Fitoterapia.* 72 (6): 619-43 (2001).
 - Peláez F.; Cabello A.; Platas G.; Diez M. *et al.*: The discovery of enfumafungin, a novel antifungal compound produced by an endophytic *Hormonema* species biological activity and taxonomy of the producing organisms. *Syst. Appl. Microbiol.* 23 (3): 333-43 (2000).
 - Pellecuer J.: Aromoterapia y toxicidad de los aceites esenciales. *Natura Medicatrix.* 37: 36-40.(1995).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. MICOF Ed. Col. Farmac. de Valencia. (1995).
 - Petlevski R.; Hadzija M.; Slijepcevic M. and Juretic D.: Effect of antidiabetic herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 181-4 (2001).
 - Prakash A. *et al.*: Anti-implantation activity of some indigenous plants in rats. *Acta Eur. Fert.* 16: 441 (1985).
 - Sánchez de Medina F. *et al.*: Hypoglycaemic activity of *Juniperus berries*. *Planta Med.* 60: 197 (1994).
 - San Feliciano A.; Miguel del Corral J.; Gordaliza M. and Castro M.: Coumarins and related compounds from *Juniperus sabina*. *Fitoterapia.* 62 (5): 435-8 (1991).
 - Schilcher H.; Heil B.: Nierentoxizität von wacholderbeerbereitungen, eine kritische literaturauswertung von 1884 bis 1993. *Zeitschrift für Phytotherapie.* 15: 205-213 (1994).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
 - Swanston Flatt S.; Day C.; Bailey C. and Flatt P.: Traditional plant treatment for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia.* 33 (8): 462-4 (1990).
 - Tisserand R. and Balacs T.: *Essential oil safety*. Edinburgh: Churchill Livingstone. (1995).
 - Tunón H.; Olavsdotter C. and Bohlin L.: Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 48: 61-76 (1995).
 - Tyler V.: *The honest herbal*. 3ª Edic. Philadelphia, USA. Strickley Ed. (1993).
 - Wichtl M. and Bisset N. (Eds): *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Stuttgart, Medpharm Scientific Publish. (1994).

ENELDO



NOMBRE CIENTÍFICO

Anethum graveolens L. Sinonimia: *Peucedanum anethum* Baill.

NOMBRES POPULARES

Español: eneldo, hinojo silvestre, aneldo, aneto, hinojo (Cuba y Rep. Dominicana).

Portugués: endro, aneto, endrao.

Inglés: dill

Otros: dilla (Italiano), Dill (Alemán), aneth (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática anual, perteneciente a la familia de las Umbelíferas, cuyos tallos estriados y muy ramificados pueden alcanzar hasta el metro de altura. Es muy parecida al hinojo del cual se diferencia en que no tiene el capuchón en el extremo apical de las hojas, las cuales aparecen divididas. Las flores amarillas se disponen en forma de una umbela simple con 15 a 25 radios, mientras que los frutos son aquenios ovalados, de color gris parduzco al madurar, sabor picante y aroma que recuerda al del comino y anís. Las semillas son aladas, permitiéndoles su reproducción a larga distancia.

HÁBITAT

De origen presuntamente asiático (India e Irán), el eneldo crece actualmente en zonas tropicales y subtropicales del mundo, sobre terrenos baldíos secos, viñedos, campos incultos y pedregosos. Cultivada medicinal y culinariamente en Europa central, España, Inglaterra, Finlandia, India, América del Norte, Japón, Nicaragua e Israel.

PARTE UTILIZADA

Partes aéreas, en especial los frutos.

HISTORIA

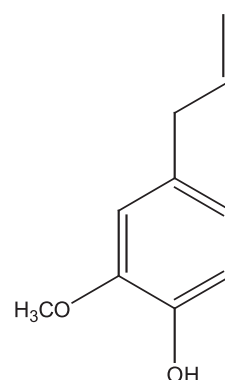
El eneldo es una de las tantas plantas que ya figuraban en el papiro egipcio de Ebers, preconizándose su empleo como condimento alimenticio y como planta medicinal. Los romanos masticaban sus semillas para promover una mejor digestión. El Talmud (antigua legislación judía) indicaba que el eneldo estaba sujeto al pago de un diezmo. En el Libro III, capítulo 63, de la obra de Dioscórides, se menciona al eneldo como una planta capaz de estimular la secreción láctea en la mujer, provocar la diuresis, calmar los dolores cólicos y evitar las náuseas. Para Culpeper, la planta estaba regida por Mercurio de manera tal que fortalecería la actividad cerebral. A su vez, recomendaba la semilla para combatir flatulencias y dolores espasmódicos digestivos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

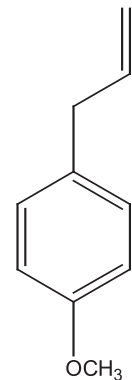
Aceite Esencial (3-4%): Contenido en todo el follaje, pero principalmente en los frutos. Compuesto principalmente por los monoterpenos: carvona (30-60%), anetofurano y d-limoneno, un hidrocarburo (felandreno), eugenol, anetol, cariofileno, dilapiol, miristicina, etc. En la semilla se concentra hasta la quinta parte (en peso) del aceite de eneldo.

Glucósidos flavonólicos en hojas: quercetin-3-β-glucorónido, isoramnetina-3-β-glucorónido, glucósidos, galactósidos y ramnoglucósidos de quercetina e isoramnetina; en semillas: isoramnetina-3-sulfato (persicarina) y quercetín-3-sulfato; en frutos: kaempferol-3-glucurónido.

Otros: trazas de flavonoides (kaempferol), ácidos fenólicos, saponinas, cumarinas (escopoletina, esculetina, bergapteno, umbeliferona), ácidos grasos, β-sitosterol, β-glucopiranosidos de 9-HO-piperitona, p-mentenediol, 8-HO-geraniol (los 3 últimos aislados del extracto metanólico), poliactenos (raíz).



eugenol



anetol

Análisis proximal de 100 g de semilla: (Duke J. & Atchley A., 1986): calorías (305), agua (7,7%), proteínas (16 g), grasas (14,5 g); carbohidratos (55,2 g); fibra (21,1 g); ceniza (6,6 g); calcio (1516 mg); fósforo 277 mg; hierro (16,3 mg); sodio (20 mg); potasio (1.186 mg); caroteno (32 µg); tiamina (0,42 mg); riboflavina (0,28 mg); niacina (2,81 mg).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Al igual que ocurre con otras especies aromáticas, los componentes del aceite esencial de las semillas de eneldo presentan efectos antiespasmódicos, carminativos y eupépticos, posicionándolo como un producto efectivo en el área digestiva, junto a *Carum carvi* (*alcaravea*) o *Foeniculum vulgare* (*hinojo*). También merecen destacarse sus propiedades bacteriostáticas y nutritivas (rica fuente de hierro, potasio y calcio). Para una mejor comprensión se dividirán los estudios biológicos según el área de actividad ensayada.

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial de eneldo ha demostrado poseer una fuerte actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Shigella dysenteriae*, *Lactobacterium buchneri* y *Salmonella typhi*, la mayoría de ellos microorganismos responsables de diarreas e infecciones del tubo digestivo (Dhar M. et al., 1968; Shcherbanovsky L. & Kapelev I., 1975). También ha reportado poseer propiedades antifúngicas frente a *Microsporium gypseum*, *Saccharomyces vini*, *Trypophyllum rubrum* y *Trypophyllum equinum* (Castleman M., 1996; Delaquis P. et al., 2002).

Actividad sobre S.N.C

Infusiones preparadas con las hojas de eneldo (750-1000 mg/k) demostraron poseer acción depresora sobre el S.N.C en ratones. Dicha actividad fue evaluada a través de distintos tests, como el de la placa agujerada (mide la curiosidad y la reacción de exploración del animal), el Rota-Rod (mide la coordinación de los movimientos) y el de la chimenea (mide la motricidad del animal). (Reyes M. y Saravia G., 1995). A su vez, esta actividad depresora fue confirmada por medio del test de potenciación del sueño, en donde las hojas de eneldo alargaron el tiempo de duración del mismo en más del 50% respecto al control efectuado con pentobarbital. Esta actividad resultó ser algo menor que la manifestada por las hojas de *zanahoria* (*Daucus carota*). (Carballo A., 1989).

Oncología Experimental

Los monoterpenos *anetofurano*, *carvona* y *limoneno* han demostrado *in vitro* actividad potencialmente quimiopreventiva, sobre cultivos de células tumorales de ratón, tras inducción con la enzima detoxificante glutatión-S-transferasa. En el mecanismo de acción jugarían un rol importante las cetonas insaturadas α y β de la *carvona* (Zheng G. et al., 1992). Del extracto metanólico de la raíz de eneldo se han aislado poliacetilenos que demostraron *in vitro*, actividad antiproliferativa en cultivos tumorales de líneas celulares MK-1, HeLa y B16F10 (Nakano Y. et al., 1998). En tanto, el aceite esencial de las semillas de eneldo resultó citotóxico *in vitro*, sobre cultivos de linfocitos humanos (Lazutka J. et al., 2001).

Otros

Entre los primeros ensayos realizados con el aceite esencial de las semillas, se pudo constatar actividad espasmolítica en músculo liso aislado de ratas. Asimismo, la administración intravenosa a gatos de 5-10 mg/k de dicho aceite emulsionado al 5%, produjo incremento del volumen respiratorio y descenso de la presión arterial (Shipochliev T., 1969). Por su parte, extractos del fruto evidenciaron en animales de

laboratorio propiedades hipoglucemiantes, galactógenas y antitumorales (Chang I. & Woo W., 1980; Feiz J. & Moattar F., 1985), en tanto las semillas demostraron poseer propiedades vasodilatadoras (Souza Brito, 1992).

La administración de extractos hidroalcohólicos de las partes aéreas de eneldo por vía intraperitoneal a ratones, demostró poseer propiedades antihepatotóxicas sobre el sistema enzimático microsomal (Han Y. et al., 1984). Fue reportada en perros actividad diurética con el extracto etanólico de las semillas y con su aceite esencial, evidenciando una significativa exfoliación de sodio y cloro por orina (Mahran G. et al., 1992).

El extracto acuoso de las hojas de eneldo administrado a ratas con hiperlipemia inducida por dieta grasa, evidenció a lo largo de 14 días de tratamiento una actividad hipotriglicéridemiante (50%) e hipocolesterolemiantes (20%). Dicha actividad no se vio particularmente alterada cuando se ensayó el mismo extracto sin la fracción cumarínica (extraída con cloroformo). A su vez, el aceite esencial de las semillas de eneldo demostró producir, en la misma fracción de tiempo, un efecto hipotriglicéridemiante del orden del 42% (Yazdanparast R. & Alavi M., 2001). El *anetol* y sus derivados (*hidroxianetol* y *dihidroxianetol*) en dosis de 300 mg/k, evidenciaron *in vitro*, efectos gastroprotectores frente a úlceras gástricas inducidas por etanol. Sobre la producción de mucus, únicamente el *anetol* demostró ejercer dicha propiedad (Souza Freire R. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El eneldo es una especie que, en las dosis recomendadas y por cortos períodos de tiempo, presenta muy buena tolerancia. La DL50 del extracto hidroalcohólico del fruto por vía intraperitoneal en ratones fue de 1 g/k (Dhar M. et al., 1968). Únicamente una megadosis de 35 mg/k administrada a cobayos por vía intraperitoneal, produjo un shock anafiláctico (Shipochliev T., 1969). El extracto hidroalcohólico del fruto no ha presentado señales de toxicidad aguda en ratones hembras, en dosis de hasta 5 g/k durante 8 días de tratamiento (Reyes M. y Saravia G., 1995).

Respecto al alto contenido de *carvona* del aceite esencial, se debe limitar su empleo abusivo ya que puede ocasionar convulsiones, sobretodo en niños (Pellecuer J., 1995). En cuanto a la presencia de *miristicina* (emparentada químicamente con la *mescalina*, la cual provoca cuadros de narcolepsia y alucinaciones) las cantidades en las que se encuentra son muy pequeñas como para generar toxicidad (Lindner E., 1995).

En estudios de fototoxicidad de cumarinas de especies vegetales sobre *Artemia salina*, la *umbeliferona* arrojó resultados negativos, en cambio el *bergapteno* resultó positivo, aunque en menor cuantía que el *psoraleno*. Ha de tenerse en cuenta que el eneldo presenta *umbeliferona* y *bergapteno* entre sus cumarinas (Ojala T. et al., 1999). El aceite esencial de las semillas de eneldo resultó mutagenético en el test de *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA100, resultando responsables de dicho efecto los compuestos *persicarina* (isoramnetina-3-sulfato) y *quercetin-3-sulfato* (Fukuoka M. et al., 1980). La administración de 175 mg/k del extracto acuoso de las hojas por intubación gástrica a ratas gestantes, indujo un efecto teratogénico y embriotóxico (Sethi N. et al., 1989). En cambio el aceite esencial de las semillas resultó inactivo como mutagenético en el test sobre *Drosophila melanogaster* (Lazutka J. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

Como con cualquier planta que posea cumarinas fotosensibilizantes, no se recomiendan largas exposiciones solares mientras se consuman extractos de esta especie. Debido

a la composición del aceite esencial, no se recomienda su empleo durante el embarazo, lactancia, niños menores de seis años, colitis ulcerosa, colon irritable, enfermedad de Crohn y trastornos neurológicos (Arteche García A. et al., 1998; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El eneldo se encuentra registrado en las siguientes Farmacopeas: de Medicina Oriental (1969), Francesa (9ª Ed), India (1955-1960), Caribeña (1997), Ex-URSS, Ministerio de Salud Pública de Bulgaria (1977-90), Directorio Japonés de Drogas (1973), Códex Farmacéutico Británico (1973), Oficina de Control de Medicamentos de Suiza (1978). En USA tanto *Anethum graveolens* como *A. sowa* se encuentran enlistados en la categoría de Suplemento Dietario (McCaleb R., 1993). Las semillas se encuentran aprobadas para uso humano por la Comisión E de Alemania (recomendadas en dispepsias, como antiespasmódicas y bacteriostáticas). En tanto, los tallos y hojas no están aprobados por falta de evidencias científicas que justifiquen su empleo (Blumenthal M., 1998). En América se encuentra aprobado para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Colombia y Cuba (González García M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El eneldo es empleado por lo general en forma de infusión como digestivo, en la resolución de dispepsias y gases; dolores ginecológicos y como diurético. También se emplea

en casos de indisposiciones digestivas en animales. Anti-guamente se recomendaba como galactogogo. La misma tisana puede aplicarse en forma de cataplasma externa para desinfectar heridas o llagas en piel. En Estados Unidos es muy popular la tisana hecha con las semillas (llamada «agua de eneldo») en la resolución de dolores cólicos, gases y dispepsias. En formulaciones europeas se emplea bastante una infusión para flatulencias en base a semillas de eneldo y alcaravea (5 g cada una), más 20 g de manzanilla. Se administra en base a 2 cucharaditas por taza, a razón de 2-3 tazas después de las comidas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2 g/taza de frutos y flores. Tomar 1 taza después de cada comida principal. La Farmacopea Inglesa, reconoce la dosis de 1-4 g, 3 veces al día, como carminativo en niños.

Aceite Esencial: Según la ESCOP entre 0,1-0,3 g/día.

OTROS USOS

Sus hojas frescas y sus frutos son muy empleadas en el arte culinario (sobretudo de Europa central y Escandinavia) como condimento o aderezo para encurtidos, pescados, salsas, sopas, conservas, licores y repostería. Con el eneldo también preparan vinagres y su aceite (por la *carvona*) es empleado como odorizante de jabones. El máximo nivel admitido en perfumería es del 0,4% (Leung A. & Foster S., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Edición. España. (1998).
- Bonnländer B. and Winterhalter P.: 9-HO-piperitone beta-D-glucopyranoside and other polar constituents from dill (*Anethum graveolens*) herb. *J. Agric. Food Chem.* 48 (10): 4821 - 25 (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Medical Eclectic Publications. USA. (1998).
- Carballo A.: *Reunión TRAMIL IV. Tela, Honduras. U.N.A.H/Enda-Caribe*. (1989).
- Castleman M.: *Spice-Rack Remedies. Herbs for Health*. Pp. 22-26. November- December (1996).
- Chang I. and Woo W.: *Screening of Korean medicinal plants for antitumor activity*. *Arch. Pharm. Res.* 3 (2): 75-8 (1980).
- Delaquis P.; Stanich K.; Girard B.; Mazza G.: *Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils*. *Int. J. Food Microbiol.* 74 (1-2): 101-9 (2002).
- Dhar M.; Dhar M.E.; Dhawan B. et al.: *Screening of indian plants for biological activity. Part I: Indian J. Exp. Biol.* 6: 232-47 (1968).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton, Florida. CRC Press. USA. (1986).
- Feiz J.; Moattar F.: *Formulation, preparation and evaluation of medicinal plants on quantity and quality of human milk*. *Internat. Res. Congr. Nat. Prod. Chapel Hill, Univ. Carolina. USA.* (1985).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1980).
- Fukuoka M.; Yoshibira K.; Natori S.; Sakamoto K.; Inahara S.; Hosaka S. and Hirono I.: *Characterization of mutagenic principles and carcinogenicity of dill weed and seeds*. *J. Pharmacol.* 3 (5): 236-44 (1980).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Edic. Tramil. Santo Domingo. (1997).
- González García M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Han Y.; Shin K. and Woo W.: *Effect of spices on hepatic microsomal enzyme function in mice*. *Arch. Pharm. South Korea Res.* 7 (1): 53-6 (1984).
- Ishikawa T.; Kudo M.; Kitajima J.: *Water-soluble constituents of dill*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 50 (4): 501-7 (2002).
- Kartnig V.; Moeckel H. and Maunz B.: *The occurrence of coumarin and sterols in tissue-cultures of roots of Anethum graveolens and Pimpinella anisum*. *Planta Med.* 27 (1): 1-13 (1975).
- Lazutka J.; Mierauskiene J.; Slapsyte G. and Dedonyte V.: *Genotoxicity of dill (Anethum graveolens), peppermint (Mentha x piperita) and pine (Pinus sylvestris) essential oils in human lymphocytes and Drosophila melanogaster*. *Food Chem. Toxicol.* 39 (5): 485-92 (2001).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients*. 2ª Edic. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Lindner E.: *Toxicología de los alimentos*. Edit. Acribia S. A. 2ª Edic. (1995).
- Mahran G. et al.: *Diuretic effect from ethanolic extracts of dill seeds and volatile oil in dogs*. *Phytother. Res.* 5: 169 (1992).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Nakano Y.; Matsunaga H.; Saita T.; Mori M.; Katano M. and Okabe H.: *Antiproliferative constituents in Umbelliferae plants II. Screening for polyacetylenes in some Umbelliferae plants, and isolation of panaxynol and falcariindiol from the root of Heracleum moellendorffii*. *Biol. Pharm. Bull.* 21 (3): 257-61 (1998).
- Ojala T.; Vuorela P.; Kiviranta J.; Vuorela H. and Hiltunen R.: *A bioassay using Artemia salina for detecting phototoxicity of plant coumarins*. *Planta Med.* 65 (8): 715-8 (1999).
- Pellecer J.: *Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales*. *Natura Medicatrix*. 37: 36-40. (1995).
- Reyes M. y Saravia G.: *Contribución al estudio farmacológico de las hojas de Dancus carota L., Anethum graveolens L. y Achillea millefolium L., de uso popular en Guatemala como sedantes e hipnóticos*. Depto. de Farmacología, Escuela de Química Farmacéutica, Universidad de San Carlos, Guatemala. (1995).
- Shipochev T.: *Chem. Abstr.* 70: 86144-e (1969).
- Shcherbanovskiy L. and Kapelev I.: *Volatile oil of Anethum graveolens as inhibitor of yeast and lactic acid bacteria*. *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 11 (3): 476-7 (1975).
- Sethi N.; Nath D.; Sing R.: *Teratological evaluation of some commonly used indigenous antifertility plants in rats*. *Int. J. Crude Drug Res.* 27 (2): 118-20 (1989).
- Singh A.; Randhava G. and Mabey R.: *Oil content and oil yield of dill (Anethum graveolens) herb under some agronomic practices*. *Acta Horticulturae*. 208: 51-60 (1987).
- Souza Brito A.: *XIIº Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*. Abstract P-64 (1992).
- Souza Freire, R.; Aragão Catunda-Junior, F. E.; Maia de Moraes, S.; Nunes-Pinheiro, D.; Sintese, Avaliação dos parâmetros hematológicos e atividade gastroprotectora do anetol e seus análogos. *Ciências Fisiológicas, UEC; Medicina Veterinária, UEC; Química, UEC. XVIIIº Reunión FesBe 2003*. Abstract 12.083. Brasil (2003).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Yazdanparast R. and Alavi M.: *Antihyperlipidaemic and antihypercholesterolaemic effects of Anethum graveolens leaves after the removal of furocoumarins*. *Cytobios.* 105 (410): 185-91 (2001).
- Zheng G.; Kenney P. and Lam L.: *Anethofuran, carvone, and limonene: potential cancer chemopreventive agents from dill weed oil and caraway oil*. *Planta Med.* 58 (4): 338-41 (1992).

EQUINÁCEA



NOMBRE CIENTÍFICO

Echinacea angustifolia DC.; *Echinacea purpurea* (L.) Moench. y *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt.

NOMBRE POPULAR

Español: equinácea.

Portugués: equinacea.

Inglés: coneflower, black sampson (*E. pallida*), purple coneflower (*E. purpurea*)

Otros: echinacea (Francés), echinace (Italiano), Kegelblume, Sonnenhut (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba perenne perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura máxima cercana al medio metro; raíz axonomorfa; tallo delgado, veloso y hueco; hojas ásperas, lanceoladas o lineares, enteras, entre 7,5 y 20 cm de largo, e inflorescencia solitaria sobre un pedúnculo terminal, conformado por flósculos radiales de 3 cm de largo, color malva, blanco o púrpura, y por flósculos discoideos erectos de 3 cm de largo, color púrpura. Hacen su aparición desde mediados de verano hasta principios de otoño.

HÁBITAT

Es originaria del centro y sudoeste de Estados Unidos. Crece en lugares secos, praderas y bosques en forma silvestre. Las flores que se cultivan en jardines pueden presentar tonalidad color malva (*E. angustifolia*), púrpura (*E. purpurea*) y blancas (*E. pallida*). En la actualidad la equinácea es cultivada en Norteamérica, Australia, Nueva Zelanda, China y en menor escala en otras partes del mundo, como ser el caso de Argentina. La variedad más cultivada suele ser *E. purpurea* ya que tiene mayor facilidad de propagación que *E. angustifolia*.

PARTES UTILIZADAS

Raíces, las cuales se recolectan en otoño, cuando la planta ha dado semillas. La equinácea necesita entre 3 y 4 años para que sus raíces sean lo suficientemente grandes como para aprovecharlas medicinalmente. De las partes aéreas también pueden obtenerse principios activos útiles, siendo ello una práctica más reciente. La droga vegetal presenta olor suave y aromático, gusto dulce inicialmente para transformarse al poco tiempo en picante, dejando una sensación de hormigueo en la lengua.



HISTORIA

El término *Echinacea* proviene del griego *echinos* = «erizo», en alusión a la forma que tienen las brácteas puntiagudas del receptáculo floral. Esta planta era utilizada por los nativos norteamericanos (quienes la llamaban *ek-ib-NAY-see-uh*) para tratar y prevenir enfermedades de tipo infeccioso y tumoral, como así también para contrarrestar el efecto tóxico de las mordeduras de serpiente. Los indios Sioux fueron los primeros que reconocieron en la equinácea un antídoto contra la rabia mucho tiempo antes del descubrimiento de Luis Pasteur. Los nativos Meskwakis utilizaban la raíz rallada como antiespasmódico, mientras que su masticado por parte de los indios Cheyennes formaba parte del ritual de la Danza del Sol.

En las culturas indígenas e incluso entre los primeros colonos, la planta era comúnmente fumada para tratar cefaleas, siendo incluso soplado su humo sobre las fosas nasales de caballos excitados o furiosos, con la idea de calmarlos. El masticado de la raíz era utilizado también en casos de dolor de muelas, mientras que su jugo se aplicaba localmente sobre quemaduras y heridas. En Inglaterra fue introducida en 1699. Los primeros colonos no tardaron en adoptar la planta como remedio frente a cuadros gripales y resfriados, siendo muy popular entre los médicos eclécticos del siglo XIX.

En 1890 la Lloyd Brothers se constituyó en la primera compañía norteamericana que exportó equinácea al mercado europeo. Finalmente la Farmacopea Norteamericana tuvo en consideración la tintura de equinácea como remedio inmunomodulador desde fines de ese siglo. En la década del '30 Gerhard Madaus (fundador del Laboratorio Dr. Madaus & Co. de Alemania) en su visita a Estados Unidos, se interesó en esta especie y llevó varias semillas para hacer cultivos en Alemania. Sin embargo, las semillas que había comprado a una empresa de Chicago correspondían a *E. purpurea*, siendo así que prácticamente todos los estudios de investigación europeos se centralizaron en esta última especie. Fue ese laboratorio quien desarrolló un proceso para extracción del jugo de las partes aéreas de la planta, surgiendo así el primer medicamento líquido empleado en inmunología, el Echinacin®.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcámidas: En la raíz fueron identificadas cerca de 20, representadas principalmente por *isobutilamidas* (la mayoría en *E. angustifolia*). Presentes en alto número se pueden localizar también en las partes aéreas. En *E. angustifolia*, la mayoría de las veces, se presentan conjugadas con un carbonilo, en tanto que en *E. purpurea* se presentan con una estructura 2,4-diénica. La equinacéina (de existencia discutida en la raíz de *E. angustifolia*) fue la primera en ser descrita, siendo que la mayoría son isobutilamidas isoméricas del ácido 2E, 4E, 8Z, 10E/Z-tetraenoico.

Glucósidos del ácido fenilcarbónico: Entre ellos destaca el equinacósido (0,3-1,3%), conformado por glucosa, rhamnosa, ácido cafeico y benzocatequin-etil-alcohol. El equinacósido es un éster que deriva del ácido cafeico. También la cinarina (ácido 1,5-dicafeilquinico) y el ácido chicórico (en raíz, flores y hojas). La cinarina sería exclusiva de *E. angustifolia*.

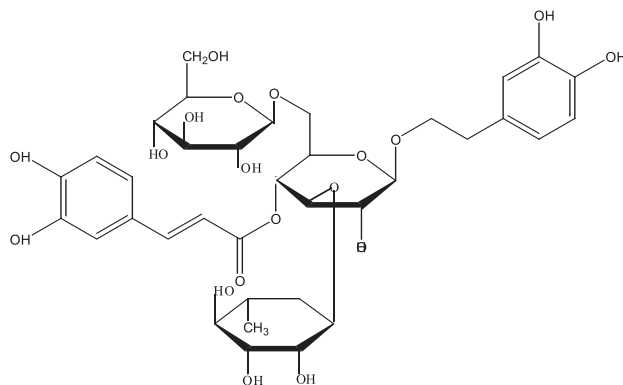
Resina (1,9%): Conteniendo ácidos grasos (oleico, linolénico, cerotínico y palmítico) y fitoesteroles.

Aceite esencial (0,05-1,5%): Conteni-

do en la parte aérea y compuesto por 1,8Z-pentadecadieno (44%), 1-pentadeceno, humuleno, burneol, burnil acetato, germacreno D, cariofileno, cariofileno epóxido, echinolona, etc.

Mucopolisacáridos (o Heteroglicanos): Son moléculas de alto peso molecular. Las hay de 45.000 PM (arabinorhamnogalactanos compuestos por arabinosa, xilosa y galactosa) y de 35.000 PM (heteroxilanos compuestos por rhamnosa, arabinosa, xilosa y galactosa).

Otros: Trazas de alcaloides pirrolizidínicos (tusilagina e isotusilagina), poliacetilenos, inulina (5-8%), betaína (0,8-1%), sales minerales, azúcares reducidos, flavonoides (rutina), triterpenos (1,9%), equipurósido A, y ácidos orgánicos (derivados del cafeoil-etílico, verbascósido, ácido clorogénico e isoclorogénico).



equinacósido

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Gran cantidad de trabajos han sido realizados con *equinácea*, destacando la actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Inmunomoduladora - Inmunoestimulante

Los *mucopolisacáridos* de alto peso molecular situados en la raíz han demostrado poseer un efecto inmunoestimulante inespecífico demostrado a varios niveles: *aumento en la producción de leucocitos y linfoquinas, aumento en la tasa de properdina, elevación de la producción de interferón, inhibición de la hialuronidasa y aumento de la capacidad de fagocitosis por parte de los macrófagos*. Las pruebas fueron corroboradas *in vitro* e *in vivo* con la fracción polisacárida en forma de extracto acuoso (Meissner F., 1980; Wagner H. et al., 1985; Kim L. et al., 2002).

Probablemente estas sustancias presentan una gran afinidad de unión con las membranas de las células inmunocompetentes. Una de las primeras evidencias a nivel inmunológico fue observado con la inyección a ratas de la fracción polisacárida de *equinácea*, en donde se constató una elevación de los granulocitos y de la fagocitosis histogénica (Chone B., 1965). En pruebas *in vitro* dicha fracción logra estimular la producción de interleukinas 1 y 6 por parte de los macrófagos, como así también la producción del TNF- α (*Factor de Necrosis Tumoral-alfa*) aún en presencia de inmunosupresores como la ciclofosfamida y ciclosporina A (Steinmuller C. et al., 1993). En cualquiera de los casos, el efecto inmunológico produce intermediarios reactivos al oxígeno, lo cual es vital para la sobrevivencia y multiplicación de los gérmenes (Wagner H., 1987).

La eficacia inmunoestimulante de los preparados orales, fue constatada *in vivo* por medio del test de depuración por carbono en cobayos; e *in vitro*, por medio de la actividad fagocitaria de los leucocitos a través de extratos alcohólicos de tres variedades de plantas (Bauer R. et al., 1988).

En cuanto a la acción inhibitoria sobre la hialuronidasa, se sabe que esta enzima organiza el grado de polimerización y viscosidad de los espacios extracelulares favoreciendo la expansión de los procesos infecciosos. En ese sentido, la equinácea (por medio de los *ácidos chicórico y caftarico* sitos en las raíces y partes aéreas), impide la capacidad despolimerizante de dichos procesos al igual que lo hacen otras sustancias como la *rutina, hesperidina, catequina, estrógenos y glucocorticoides* (Kortig G. & Born W., 1954; Molinero I., 1992; Facino R. et al., 1993). Esta actividad antihialuronidasa (deletérea para la cápsula de un germen) tiene una equivalencia con la cortisona en el orden de 0,03 ml para 1 mg de cortisona, calculándose en siete veces esa cifra como capaz de inhibir la enzima al 100% (Bonadeo I., 1973).

La elevación del nivel de properdina es un indicador no específico del poder de resistencia del organismo, habiéndose observado que interviene en los procesos de lisis bacteriana. El mantenimiento en la tasa de properdina guarda una relación directa con la liberación de polisacáridos. Se ha visto que cuando se inyectan los polisacáridos ocurre una respuesta bifásica, es decir, una caída inicial del tenor de properdina que luego comienza a elevarse progresivamente manteniéndose durante largo tiempo en esa situación (Molinero I., 1992).

En cuanto al nivel de interferón se pudo constatar un aumento en el tenor del mismo luego de la administración de polisacáridos de *equinácea*. El interferón no es específico de un virus por lo que puede ser activo contra varios, aunque es específico de especie y una vez que se produce sólo puede utilizarse en aquella misma especie que inició la infección (Wacker A. & Hilbig J., 1978).

Se sabe que el interferón es un producto celular natural que se genera en respuesta a la aparición de virus o elementos nucleicos extraños para el organismo, pudiéndose detectar incluso a los 120 minutos de producida la infección. Entre otros hechos, el interferón elabora una sustancia denominada "TIP" (*Traduction Inhibitor y Protein*) que se fija a los ribosomas nucleares bloqueando selectivamente la traducción de ARN viral, inhibiendo de tal forma la replicación del virus sin perjudicar la traducción del ARN mensajero del huésped.

De las cabezas florales se ha podido aislar el *ácido chicórico* el cual ha demostrado *in vitro*, incrementar la fagocitosis celular (Brown D., 1996). No obstante, las *alcamidas* halladas en la raíz de la *equinácea* parecerían ser los compuestos de mayor importancia en el incremento de la función fagocitaria. Éstas y los derivados polares del *ácido cafeico (equinacósido, verbacósido y ácido clorogénico)* contribuyen a incrementar la labor fagocitaria, aumentando la actividad de los polimorfonucleares en un 27% y la liberación de linfoquinas por los linfocitos en casi un 180%. Las *alcamidas* constituyentes de *E. purpurea* tendrían mayor potencia que las encontradas en *E. angustifolia* (Bauer R., 1996). Respecto a esto, las *alcamidas* de cadena larga pertenecientes a *E. angustifolia* han exhibido propiedades antitumorales *in vivo*, inhibiendo el crecimiento del tumor de Walker en ratas como el de la leucemia linfocítica (p 388) en ratas (Voaden D. & Jacobson M., 1972).

La capacidad de fagocitosis puede ser medida a través de pruebas de quimioluminiscencia sobre sangre completa heparinizada frente a extractos de *equinácea*, la cual parece tener un efecto estimulante dosis-dependiente (Gaisbauer M. et al., 1990). En los años 1994 y 2003 aparecieron sendos trabajos de revisión que abarcaba casi 60 investigaciones científicas sobre los efectos inmunomoduladores de *equinácea*, encontrando los autores algunos errores metodológicos y de interpretación en casi la mitad de los trabajos publicados, incluyéndose como trabajos positivos algunos

que combinaban equinácea con otras hierbas, por lo que concluyeron que deben realizarse mayor cantidad de estudios para extraer resultados más concluyentes (Melchart D. et al., 1994; Barrett B., 2003).

En un estudio doble-ciego, controlado por placebo, la administración de 8 ml/día del jugo prensado de inflorescencias de *E. purpurea*, administrado previamente durante 28 días a triatletas de alta competición, produjo mejorías en los parámetros inmunológicos, comparado con el uso de 43 mg de magnesio. La validez de este ensayo radica en la posibilidad de estabilización inmunológica durante los esfuerzos físicos excesivos. En ese sentido, la equinácea disminuye significativamente los niveles de interleukina-2R en sangre y orina, con aumento en la tasa de IL-6 y macrófagos (Berg A. et al., 1998; Bauer R., 2002). La acción de los extractos etanólicos, muy utilizados en los Estados Unidos, son comparables al del jugo de la planta, que es el preferido en Europa. (Wagner H., 1997). La actividad inmunomoduladora también fue confirmada *in vitro* a través de un producto que combina *Echinacea purpurea*, *E. pallida*, *Baptisia tinctoria* y *Thuja summitates* (Bodinet C. et al., 2002a).

Actividad antiinflamatoria

Experimentalmente, la equinácea ha demostrado presentar propiedades antiparasitarias y antiinflamatorias. Recordemos que en líneas generales, una acción antiinflamatoria refuerza una actividad antiinfecciosa (Tyler V., 1980; Rombi M & Lecomte A., 1992). Por su parte, los fitoesteroides participan del mecanismo antiinflamatorio y la isobutilamida se comporta como un inhibidor específico de la enzima lipooxigenasa, involucrada también en los procesos inflamatorios (Wagner H. et al., 1989; Ríos Cañavate J., 1995). Las alcanidas representan otros componentes de la equinácea (como así también de la especie *Achillea*) que han demostrado actividad inhibitoria, *in vitro*, sobre las enzimas 5-lipooxigenasa y ciclooxigenasa (Muller Jakic B. et al., 1994).

Asimismo, los mucopolisacáridos están también involucrados como agentes antiinflamatorios tisulares (Tubaro A. et al., 1987; Handa S. et al., 1992) siendo ensayados como potenciales agentes anti-HIV (Duke J., 1991). Extractos de raíz de equinácea administrados por vía oral han demostrado reducir los síntomas inflamatorios articulares en 42 pacientes. En el plasma de los mismos se pudo constatar un aumento en el contenido de linfocitos y en el número de inmunoglobulina A, como así también una reducción de los procesos de peroxidación lipídica (Babynina L. et al., 1994; Hryzhak M. et al., 1994).

A nivel dermatológico los extractos acuosos purificados de la raíz de equinácea y la fracción polisacárida, produjeron inhibición del edema en la oreja de ratón inducido por aceite de croton. En dicho estudio y desde el punto de vista antiinflamatorio, el extracto acuoso ha sido reportado como más efectivo por uso tópico que la benzidamida (Tragni E. et al., 1985). Se ha señalado que las aplicaciones tópicas de equinácea aceleran la transformación de fibroblastos en fibrocitos a la vez que estimulan la elevación de las células epidérmicas del estrato germinativo, lo cual explica su uso popular como cicatrizante. Vale recordar que en 1831 un médico alemán ya había comunicado la eficacia de la equinácea en la curación de tejidos epiteliales dañados (Schumacher A. & Friedberg K., 1991).

El extracto acuoso purificado administrado intraperitonealmente en ratas, redujo el edema subplantar inducido por carragenina (Tubaro A. et al., 1987). Análisis efectuados por el método Western Blot demostraron que los extractos de raíz de *Echinacea purpurea* (en especial las alcanidas) ensayados *in vivo* (100 mg/k) e *in vitro* (100 µg/ml), ejercen un efecto modulador sobre la expresión de las enzimas COX-1

y COX-2 (Raso G. et al., 2002; Clifford L. et al., 2002).

Actividad sobre vías respiratorias

En líneas generales existe suficiente casuística avalatoria del suministro de extractos de equinácea para el alivio y acortamiento de síntomas relacionados con patologías del tracto respiratorio superior (Hoheisel O. et al., 1997; Jaber R., 2002, Kim L. et al., 2002; Schwarz E. et al., 2002). Al respecto, un estudio doble ciego llevado a cabo en Alemania con 180 pacientes voluntarios, con síntomas respiratorios tales como congestión nasal, rinitis, resfríos y estado gripal, fueron divididos en tres grupos. El primero de ellos fue tratado con 900 mg diarios de extracto de equinácea; un segundo grupo recibió 450 mg y el tercero fue tratado con placebo. Al cabo de cuatro días, el primer grupo fue el único que al cuarto día de toma mostraba disminución estadísticamente significativa de los síntomas (Bräunig B. et al., 1992).

Asimismo un estudio anterior realizado sobre 1.280 niños que padecían bronquitis aguda a repetición fueron separados en dos grupos. El primero recibió el jugo exprimido fresco de equinácea, mientras que el segundo grupo recibió el tratamiento antibiótico convencional. Pasados unos meses, los niños del primer grupo tuvieron menores porcentajes de recaídas y recidivas respecto a los del segundo grupo (Baetgen D., 1988). Otro estudio similar (a doble ciego) realizado en Alemania abarcando 108 pacientes con síntomas respiratorios recurrentes, fueron tratados durante ocho semanas con un extracto obtenido del jugo fresco de plantas de equinácea (conservado en alcohol de 22°) en una dosis de 2-4 ml diarios. El grupo tratado con la droga activa obtuvo mejorías sustanciales respecto al grupo placebo, observándose un alargamiento o prolongación de la aparición de recidivas (Schöneberger D., 1992).

Un tercer estudio clínico efectuado sobre 160 pacientes con la misma naturaleza de síntomas, tratados con 900 mg diarios del extracto de *Echinacea pallida*, también demostró mejorías estadísticamente significativas (Dorn M. et al., 1997). Ese mismo año fue llevado a cabo un nuevo ensayo a doble ciego controlado con placebo en 120 pacientes con infecciones de vías aéreas superiores, demostrándose luego de 10 días de tratamiento los beneficios clínicos del suministro del jugo de equinácea (Echinacin®), con muy buena tolerancia en prácticamente todos los casos (Hoheisel O. et al., 1997).

Un quinto estudio, realizado en Suecia con voluntarios sanos, demostró que el extracto de raíz de equinácea es eficaz en la profilaxis de las infecciones respiratorias periinvernales (Brinkeborn R. et al., 1998). En cambio, en tres recientes estudios aleatorios envolviendo 450 voluntarios con infecciones de vías respiratorias altas, no fueron observadas mejorías significativas al cabo de 12 semanas de administración de extractos padronizados de *E. angustifolia* y *E. purpurea* (Barnes J., 1998; Melchart D. et al., 1998; Barrett B., 2002). Un nuevo estudio doble-ciego, controlado por placebo, envolviendo 263 pacientes con trastornos diversos en las vías respiratorias (congestión, gripe, resfriado) demostró la eficacia del producto Esberitox®, elaborado a base de 0,125 ml de un extracto acuoso-alcohólico (1:11) conteniendo 10 mg de raíz de *Baptisia tinctoria*, 7,5 mg de la mezcla en partes iguales de raíces de *E. purpurea* y *E. pallida* más 2 mg de hojas de *Thuja occidentalis*. Esta preparación demostró ser más eficaz en los estadios iniciales de la afección respiratoria (Henneicke von Zepelin H. et al., 1999).

Un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, efectuado en 40 pacientes con patologías comunes del vías aéreas altas, demostró la eficacia del jugo exprimido a partir de las inflorescencias de *E. purpurea* a

lo largo de 14 días de suministro diario. Los estudios de laboratorio evidenciaron un efecto estimulante inmunitario no específico, determinado por incremento del poder fagocitario de los leucocitos polimorfonucleares, estimulación macrofágica y mayor producción de citoquinas. No se evidenció que el extracto influyera sobre la producción de TNF- α ni IL-1 β (Schwarz E. et al., 2002). Resultados similares, salvo la producción de interferón y TNF- α incrementados, fueron observados en ratas tras la administración por sonda gástrica del jugo de equinácea 2 veces por día durante 4 días (Goel V. et al., 2002).

El suministro de extractos de equinácea 2-3 semanas previas a los cambios de estación invernales ha resultado estadísticamente una alternativa viable a las vacunas antigripales (Jefferson T., 2002). En medicina veterinaria, el suministro junto a la alimentación diaria de un extracto en polvo de equinácea (1 g c/10 k de peso) durante 8 semanas de tratamiento a perros con infecciones de tracto aéreo superior, determinó una mejoría clínicamente significativa en el 92% de los animales ya a partir de la cuarta semana (Reichling J. et al., 2003).

Actividad antiinfecciosa

El *equinacósido*, ha demostrado *in vitro* propiedades bacteriostáticas, mientras que los *poliacetilenos* presentan propiedades bacteriostáticas y fungostáticas (Schulte K. et al., 1967; Sicha J. et al., 1989). Estudios *in vitro* han probado la actividad inhibidora de *E. purpurea* sobre *Trichomonas vaginalis*, lo cual reafirma su uso tópico en forma de ungüentos o lavados vaginales (Van Ginkel A., 1997). Estudios *in vitro* con extractos acuosos y alcohólicos demostraron efectos antivirales de la *equinácea* frente a los virus de la Influenza, Herpes simplex y de la Estomatitis Vesicular (Wacker A. & Hilbig W., 1978; Bodinet C., 1991; Bodinet C. et al., 2002). Sobre Herpes simplex tipo I los mejores resultados inhibitorios fueron observados con extractos n-hexánicos (predominio de *alcamidas*) y en menor escala con el extracto etilacético (predominio de derivados del ácido cafeico). La mayor actividad correspondió a las inflorescencias de *Echinacea pallida* var. *sanguinea* con una CIM=0,026 mg/ml (Binns S. et al., 2002). En varias mezclas herbales que contenían equinácea se ha podido observar en animales actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Staphylococcus aureus*. Se ha señalado que estos dos últimos gérmenes serían más sensibles a la *equinácea* que el resto de las hierbas (Westendorf J., 1982).

A nivel micótico, la adición de *E. purpurea* a los tratamientos antifúngicos convencionales permite reducir las interurrencias de vulvovaginitis candidiásica (Coeugniet E. & Kühnast R., 1986). Nuevas investigaciones demostraron que los polisacáridos de la equinácea administrados en forma inyectable logran proporcionar una protección del 100% frente a infecciones por *Listeria monocytogenes* y del 90% contra *Candida albicans* (Roesler J. et al., 1991). Un interesante trabajo evidenció el incremento entre un 30-45% de la fagocitosis granulocítica y monocítica sobre *Candida albicans*, *in vitro*, a partir de una combinación de extractos de las raíces de *E. purpurea* y *Eleutherococcus senticosus* (Wildefeuer A. & Mayerhofer D., 1994). Finalmente, el *arabinogalactano ácido* (un polisacárido altamente purificado) obtenido de la raíz de *E. purpurea* ha demostrado citotoxicidad *in vitro* frente a *Leishmania enrietti* (De Carvalho P. et al., 2001).

Otros

Estudios realizados con los extractos alcohólicos de equinácea, fue demostrado que las *alcamidas equinacéina* e *isobutilamidas* poseen actividad insecticida, en especial sobre estadios larvarios de *Aedes aegypti* (Jacobson M., 1954;

Bohlmann F. & Grenz M., 1966; Clifford L. et al., 2002). Investigaciones realizadas en ratas, demostraron que los compuestos polifenólicos de la equinácea se comportarían como agentes antioxidantes (Paranich A. et al., 1994). A su vez, las topificaciones dérmicas con extracto de esta planta protegen al tejido colágeno del daño causado por irradiaciones UV-A y UV-B, encontrándose en el *equinacósido* y los ácidos orgánicos derivados del *cafeoil-etílico*, a los principales componentes protectores (Facino R. et al., 1995).

Si bien existen algunas discrepancias en cuanto a la concentración de principios activos entre iguales ejemplares, se puede decir que no existen grandes diferencias a nivel terapéutico entre las dos especies comerciales más difundidas: *E. angustifolia* y *E. purpurea* (Foster S., 1996). Algunas líneas de investigación sugieren el beneficio del empleo de raíces y flores frescas de la tintura de *E. purpurea* en úlceras gástricas (Voitenko H. et al., 1995). La aplicación de extractos de equinácea sobre el glándula favorece la erección peneana a través de un doble mecanismo: estimulación nerviosa refleja y vasodilatación local (Peris J. et al., 1995).

A nivel prostático, se pudo observar en ratas macho que el suministro de extractos orales de *E. purpurea* (50 mg/k) junto a la ración diaria alimenticia a lo largo de 8 semanas de tratamiento reduce el tamaño glandular e incrementa el número de linfocitos. Existen en el mercado farmacéutico algunos productos que combinan equinácea con *Sabal serrulata* y *Pygeum africanum* (Skaudickas D. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: La equinácea es considerada una planta segura para uso humano dentro de la posología y tiempo de uso recomendados (no más de ocho semanas consecutivas). En algunos pacientes se ha observado durante la toma de equinácea la aparición de sialorrea, mientras que altas dosis pueden ocasionar náuseas y vértigo. Las formas inyectables (se expenden en Alemania) pueden ocasionar escalofríos, fiebre y debilidad muscular. Esto no ocurre con las formas orales, las cuales pueden suministrarse hasta doce semanas consecutivas sin que aparezcan efectos adversos o tóxicos, tanto en niños como adultos (Parnham M., 1996). Los *alcaloides pirrolizidínicos* no han demostrado hepatotoxicidad en humanos al carecer del sistema cíclico necina 1,2 insaturado. Tampoco se ha observado en dichos compuestos aberraciones cromosómicas con concentraciones mayores a 100 mM. En Australia fue reportado un caso de anafilaxia en una mujer después de la ingestión de un producto a base de extracto seco de equinácea (Mullins R., 1998). Como cualquier integrante de la familia Compositae, pueden ocurrir alergias o dermatitis de contacto con esta especie (Paulsen E., 2002). Se ha documentado un caso de aparición de leucopenia tras uso prolongado de extractos de equinácea (Kemp D. et al., 2002).

Estudios en Animales - In vitro: El jugo exprimido liofilizado de *E. purpurea* en dosis muy superiores a las empleadas en humanos, ha demostrado atoxicidad en ratas, mientras que *in vitro*, los tests de carcinogenicidad han resultado negativos. Hasta el momento no se han realizado estudios de toxicidad aguda o crónica con extractos totales de equinácea. En cambio, sí se han realizado estudios toxicológicos sobre la fracción polisacárida de las partes aéreas, calculándose la DL50 en ratas, entre 2.500 y 5.000 mg/k (ESCOP, 2001).

Los pulmones de los animales que fallecieron a las 24 horas de una inyección intraperitoneal de 5.000 mg/k mostraron un marcado edema intersticial e intra-alveolar con leucodiapedesis localizada, lo cual es un indicador de fallo circulatorio agudo. De ello se dedujo que la muerte de los

animales no se debió a los polisacáridos en sí, sino a la naturaleza hiperosmolar y viscosa de las soluciones (Mengs U. et al., 1991).

El test de Ames para mutagenicidad sobre cultivos de linfocitos humanos, demostró la inocuidad de la administración de 500 µg/ml de polisacáridos, sin observarse aberraciones estructurales cromosómicas (Kraus C. et al., 1985). En vista de estos resultados, se concluye que la toxicidad genética in vivo de la fracción polisacárida de equinácea es muy poco probable (Schimmer O. et al., 1994). Un estudio realizado en hámsters evidenció los daños causados en sus células reproductivas, debido a altas dosis de la planta. No obstante, debido a algunos artificios de técnica introducidos en el ensayo, el resultado fue discutido (Ondrizek R. et al., 1999; Mc Caleb R., 1999).

CONTRAINDICACIONES

La Comisión "E" del Departamento Federal de Salud de Alemania, no recomienda el uso de equinácea en ciertas enfermedades que puedan comprometer el sistema inmunológico tales como diabetes, esclerosis múltiple, SIDA, tuberculosis, leucemia, colagenosis, lupus eritematoso, etc, hasta tanto se obtengan mayor cantidad de estudios que puedan avalar su utilidad e inocuidad en estos casos (Blumenthal M. et al., 1998). Las formas inyectables no deben ser suministradas a personas hipersensibles o con antecedentes de alergia a la familia Compositae. La seguridad durante la lactancia y embarazo no ha sido confirmada (Blumenthal M., 1998).

PRECAUCIONES - ADVERTENCIAS

Los preparados por vía parenteral no deben superar las tres semanas de tratamiento, en tanto los de uso oral y tópico no superarán las ocho semanas (Blumenthal M. et al., 1998). Los preparados parenterales pueden empeorar la situación metabólica de pacientes con diabetes debido a su composición glucídica. Asimismo, la administración por esta vía a embarazadas se desaconseja.

ADULTERANTES

Ensayos por cromatografía de capa delgada han permitido detectar numerosas adulteraciones con *Parthenium integrifolium* L., lo cual se pone de manifiesto por la presencia de ésteres sesquiterpénicos propios de esta última y por la ausencia de ácido chicórico (Bauer R. & Wagner H., 1988; Cañigueral S. et al., 1998). En Europa es frecuente la sustitución de *E. angustifolia* por *E. purpurea*, a pesar de que esta última no contiene equinacósido (Wagner H. et al., 1985). La distinción entre los tres tipos de raíces de equinácea puede ser hecha por medio de análisis por HPLC, a través de la observación de los picos correspondientes a equinacósido, cinarina y ácido chicórico los cuales difieren de manera característica según la especie que se trate (Bauer R. & Wagner H., 1991).

La detección por HPLC de derivados del ácido cafeico y alcámidas suele ser muy empleado para la comprobación de *E. purpurea* (Luo X. et al., 2003). También se han hallado falsificaciones con *Calendula officinalis* (Alonso J., 1997). Las ventas de equinácea representan casi un 10% del mercado de suplementos dietarios norteamericano, pero el 10% de los productos evaluados por medios cromatográficos (HPLC) no demostró marcadores para equinácea. Sobre 21 productos estandarizados, sólo el 43% reveló concentraciones iguales al rótulo de los envases (Gilroy C. et al., 2003).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La toma simultánea por espacio mayor a 8 semanas de extractos de equinácea junto con amiodarona, esteroides anabólicos, ketaconazol o metrotexate puede generar hepatotoxicidad. A su vez se ha señalado que los extractos de equinácea antagonizan los efectos de corticosteroides y ciclosporina. (Miller L., 1998). En cuanto a otras drogas, no han sido señaladas interacciones (Krigler B., 2003).

STATUS LEGAL

La equinácea fue introducida en la Farmacopea de los Estados Unidos en 1885, hecho que perduró hasta 1950. Existen monografías en la British Herbal Pharmacopea (1983 y 1990), donde se incluyen las raíces de *E. angustifolia* y *E. purpurea*, figurando en las Farmacopeas Alemana (DAB 9) y Francesa (Xª. Ed). La Comisión E de Monografías de Alemania autoriza para uso humano la raíz de *E. pallida* (1992) y la planta entera para *E. purpurea* (1989). En cambio no reconoce la planta entera y la raíz de *E. angustifolia* y planta entera de *E. pallida* (Blumenthal M. et al., 2000).

En Suecia está clasificada como producto natural para la salud humana. La Organización Mundial de la Salud refrenda las aprobaciones de la Comisión E de Alemania, indicando su uso como soporte de infecciones crónicas del sistema respiratorio y urinario, como así también de manera tópica en las inflamaciones de la piel. En Bolivia ha sido aprobada la raíz de *E. angustifolia* para uso medicinal humano (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La raíz de equinácea es usada popularmente en casos de gripe, afecciones respiratorias, cuadros sépticos, procesos inflamatorios y, en forma de gárgaras, en abscesos dentales y ulceraciones de la mucosa oral.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: A partir de la raíz, administrándose 1 g por cada 150 ml (durante diez minutos), 3 veces al día.

Extracto seco: La dosis es de 500 mg -1 g diario. Algunos productos estandarizados contienen 4 a 5% de equinacósido. En otros se valoriza el ácido chicórico. La ESCOP recomienda para la raíz de *E. pallida* el extracto hidroetanólico correspondiente a 900 mg de droga seca, o preparados equivalentes.

Tintura: Una de las formas más populares de administración. La ESCOP recomienda para la raíz de *E. purpurea* una relación 1:5, con etanol 55% V/V, a razón de 3 x 60 gotas (equivalente a 3 x 300 mg de droga). Según la Farmacopea Alemana: tintura (1:5) con 50% de etanol (equivalente a 900 mg de droga cruda diaria). Dosis: 2-6 ml al día. La Comisión «E» recomienda para la raíz de *E. pallida* una relación 1:5 con 50% (V/V) etanol del extracto seco original (etanol 50%, 7-11:1), correspondiente a 900 mg de droga.

Uso externo: También se preparan pomadas cicatrizantes en base a la tintura y lanolina (proporción 1:9) o apósitos (tintura diluida en agua 1:3) para ser aplicados sobre forúnculos, carbunclos y abscesos dérmicos. La ESCOP y la Comisión «E» de Alemania recomiendan para las partes aéreas de *E. purpurea* preparados semisólidos con un mínimo de 15% de zumo obtenido por expresión.

Jugo exprimido: La ESCOP y la Comisión E de Alemania recomiendan para la parte aérea de *E. purpurea* (concentración de 2,5: 1 y estabilizado con 22% de alcohol) una dosis de 6 a 9 ml al día del jugo obtenido por expresión de la droga fresca u otros preparados a dosis equivalentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J: *Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).
- Arceche García A; Vanaolocha B y Col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Ed. Masson. 3ª Edición. España. (1998).
- Babynina L.; Voitenko H. and Bentsa T.: Immunomodulating activity of nastoyka echinocaja purple in treatment of proliferative arthritis. *Farmatsychnyi Zhurnal*, Kiev. 4: 104-7 (1994).
- Baetgen D.: Treatment of acute bronchitis in children: a practice study with an immunostimulant from *E. purpurea*. *T. W. Pädiatrie*. 1: 66-70. (1988).
- Barnes J.: Lack of evidence of efficacy of echinacea in URTI. *Pharm. Journal*. 260: 67 (1998).
- Barrett B, Brown R, Locken K, Maberly R, Bobula J, D'Alessio D.: Treatment of the common cold with unrefined echinacea. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 137(12):939-46 (2002).
- Barrett B.: Medicinal properties of Echinacea: a critical review. *Phytomedicine* 10 (1): 66-86 (2003).
- Bauer R.; Jurcic K.; Puhlmann J. and Wagner H.: *Arzneimittelforschung*. 38: 276 (1988).
- Bauer R. and Wagner H.: *Phytotherapy*. 9: 151 (1988).
- Bauer R. and Wagner H.: Echinacea species as potential immunostimulatory drugs. *Economic and Medicinal Plant Research*. Academic Press, London. 5: 253-321 (1991).
- Bauer R.: Two day symposium on Phytomedicines at the 212º American Chemical Society Meeting. Florida, August 27- 28. (1996).
- Bauer R.: New knowledge regarding the effect and effectiveness of *Echinacea purpurea* extracts *Wien Med Wochenschr* 152 (15-16): 407-11 (2002).
- Binns S., Hudson J., Merali S., Arnason J.: Antiviral activity of characterized extracts from echinacea spp. (Heliantheae: Asteraceae) against herpes simplex virus (HSV-1). *Planta Med* 68(9):780-3 (2002)
- Blumenthal M. (Ed) et al.: *The Complete German Commission E Monographs*. ABC, Austin, Texas (1998).
- Blumenthal M.; Goldberg A.; Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. A.B.C. Austin, Texas. (2000).
- Bodinet C.; Beuscher N.: Antiviral and immunological activity of glycoproteins from *E. purpurea* radix. *Planta Med*. 57: A33-A34 (1991).
- Bodinet C, Lindequist U, Teuscher E, Freudenstein J.: Effect of an orally applied herbal immunomodulator on cytokine induction and antibody response in normal and immunosuppressed mice. *Phytomedicine* 9 (7): 606-613 (2002a).
- Bodinet C, Mentel R, Wegner U, Lindequist U, Teuscher E, Freudenstein J.: Effect of oral application of an immunomodulating plant extract on Influenza virus type A infection in mice. *Planta Med* 68 (10): 896-900 (2002b).
- Bohlmann F. and Grenz M.: *Chem. Ver*. 99: 3197 (1966).
- Bonadeo I.: *Riv. Italiana Ess*. 53: 281-3. (1971).
- Bräunig B. et al.: *Echinacea purpurea* radix for strengthening the immune response in flu-like infections. *Zeits. für Phytotherapie*. 13: 7-13. (1992).
- Brinkeborn R.; Shah D.; Geissbühler S. et al.: Echinaforce® in the treatment of acute colds (in German). *Schweizer Zeitschrift Ganzheits Medizin*. 10: 26-29 (1998).
- Brown D.: European phytomedicines: research updates on chemistry, pharmacology and clinical application. *Herbal-Gram*. 39: 62- 66. (1996).
- Camerino J.: La Inmunidad. *Fitomédica*. 4: 26-33. Noviembre-Diciembre 1996.
- Cañigüeral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF. International Inc. 1998.
- Chone B.: *Arzneimittelforschung*. 11: 611 (1965).
- Clifford L., Nair M., Rana J., Dewitt D.: Bioactivity of alkaloids isolated from *Echinacea purpurea* (L.) Moench. *Phytomedicine* 9 (3): 249-53 (2002).
- Coeugnet E. and Kühnast R.: Recurrent candidiasis: adjuvant immunotherapy with different formulations of Echinacin®. *Therapiewoche*. 36: 3352-8. (1986).
- De Carvalho P.; Ferreira E.: Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. *Fitoterapia*. 72 (6): 599-618 (2001).
- Dorn M. et al.: Placebo-controlled, double-blind study of *Echinacea pallida* radix in upper respiratory tract infections. *Complementary Therapies in Medicine*. 5 (1): 40-2 (1997).
- Duke J.: Hierbas con Potencial Anti-Sida. *Medicina Holística*. 28: 39-42. (1991).
- Facino R.; Carini M.; Aldini G. et al.: Direct characterization of caffeoyl esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from *Echinacea angustifolia* roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry. *Farmaco*. 48: 1447-61 (1993).
- Facino R.; Carini M.; Aldini G.; Saibene L.; Pietta P. and Mauri P.: Echinacoside and caffeoyl conjugates protect collagen from the radical induced degradation: a potential use of *Echinacea* extracts in the prevention of skin photodamage. *Planta Medica*. 61: 510-514. (1995).
- Foster S.: Echinacea: an herb for all seasons. *Herbs for Health*. Pp. 18-22. March (1996).
- Gaisbauer M.; Schelich T.; Stickl H. and Wilczek I.: Untersuchungen zum einfluss von *Echinacea purpurea* M. auf die phagozytose von granulozyten mittels messung der chemilumineszenz. *Arzneimittel Forschung* N° 40 (5): 594-8 (1990).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gilroy C., Steiner J., Byers T., Shapiro H., Georgian W.: Echinacea and truth in labeling. *Arch Intern Med* 163 (6): 699-704 (2003).
- Goel V, Chang C, Slama J, Barton R, Bauer R, Gahler R, Basu T.: Echinacea stimulates macrophage function in the lung and spleen of normal rats. *J Nutr Biochem* 13 (8): 487 (2002).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia*. Vol. 63: 3-31 (1992).
- Henneicke von Zepelin H.; Hentschel C.; Schnitker J.; Kohner R.; Köhler G. and Wüstenberg P.: Echinacea-Herb Combination Effective for Common Cold in Clinical Study. *Current Medical Research and Opinion*. 15 (3): 214-227 (1999).
- Hoheisel O.; Sandberg M.; Bertram S.: Echinagard treatment shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Clinical Research*. 9: 261-8 (1997).
- Hryzhak M.; Ornat S.; Hudikov Y.; Voitenko H.; Fundytus V. and Semeniv D.: Frankovsk I. Medicine Institute Ukraine. *Farmatsychnyi Zhurnal*, Kiev. 3: 76-8 (1994).
- Jaber R.: Respiratory and allergic diseases: from upper respiratory tract infections to asthma. *Prim Care* 29 (2): 231-61 (2002).
- Jacobson M.: *Science*. 120: 1028 (1954).
- Jefferson T.: Advances in the Diagnosis and Management of Influenza. *Curr Infect Dis Rep* 4 (3): 206-210 (2002).
- Kemp D., Franco K.: Possible leukopenia associated with long-term use of echinacea. *J Am Board Fam Pract* 15(5):417-9 (2002).
- Kim L., Waters R., Burkholder P.: Immunological activity of larch arabinogalactan and Echinacea: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Med Rev* 7 (2):138-49 (2002).
- Kortig G. and Born W.: *Arzneimittel Forschung*. 4: 424 (1954).
- Kraus C.; Abel G.; Schimmer O.: Untersuchung einiger Pyrrolizidinalkaloide auf chromosomenschädigende Wirkung in menschlichen Lymphocyten *in vitro*. *Planta Med*. 51: 89-91 (1985).
- Krigler B.: Echinacea. *Am Fam Physician* 67 (1): 77-80 (2003).
- Li J., Wang B., Qiao L., Ai T., Zhao Y.: Studies on water-soluble constituents of *Echinacea purpurea*. *Yao Xue Xue Bao* 37 (2): 121-3 (2002).
- Luo X., Chen B., Yao S., Zeng J.: Simultaneous analysis of caffeic acid derivatives and alkaloids in roots and extracts of *Echinacea purpurea* by high-performance liquid chromatography-photodiode array detection-electrospray mass spectrometry. *J Chromatogr A* 986 (1): 73-81 (2003).
- Mc Caleb R.: Possible shortcomings of fertility study on herbs. *HerbalGram*. 46: 22 (1999).
- Meissner F.: *Dissertation. Personal report. München*. (1980).
- Melchart D.; Linde K.; Worku F.; Bauer R. and Wagner H.: Immunomodulation with *Echinacea*: a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine*. 1: 245-254 (1994).
- Melchart D.; Walther E.; Linde K.; Brandmaier R. and Lersch C.: Echinacea root extracts for the prevention of upper respiratory tract infections. *Archives of Family Medicine*. 7: 541- 5 (1998).
- Mengs U.; Clare C. and Pooley J.: Toxicity of *Echinacea purpurea*. Acute, subacute and genotoxicity studies. *Arzneimittel Forschung*. 41(10): 1076-81. (1991).
- Miller L.: Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Archives of Internal Medicine*. 158: 2200-11 (1998).
- Molinero I.: La suspensión integral de equinácea en la estimulación de la inmunidad. *Medicina Holística*. 29: 68-72 (1992).
- Muller Jakic B.; Breu W.; Probstle A.; Redl K.; Greger H. and Bauer R.: In vitro, inhibition of ciclooxigenase and 5-lipoxygenase by alkyamides from *Echinacea* and *Achillea* spp. *Planta Medica*. 60 (1): 37- 40 (1994).
- Mullins R.: *Medical J. Austr*. 168: 170-1 (1998).
- Ondrizek R.; Chan P.; Patton W. et al.: An alternative medicine study of herbal effects on the penetration of zonafree hamster oocytes and the integrity of sperm deoxyribonucleic acid. *Fertil. Steril*. 71 (3): 517-22 (1999).
- Paraniach A.; Pocherniaeva V.; Dubinskaia G.; Mishchenko V.; Mironova N.; Gugalo V. and Nazarets V.: Effect of supposed radioprotectors on oxidation-reduction of vitamina E in the tissues of irradiated rats. *Rad. Biol. Radiocool*. 33(5): 653-7 (1993).
- Parnham M.: Benefit-risk assessment on the squeezed sap of the purple coneflower for long term oral administration. *Phytomedicine*. 3 (1): 95-102 (1996).
- Paulsen E.: Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis* 47 (4):189-98 (2002).
- Raso G., Pacilio M., Di Carlo G., Esposito E., Pinto L., Meli R.: In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*. *J Pharm Pharmacol* 54 (10): 1379-83 (2002)
- Reichling J.; Fitz J.; Furst-Jucker J.; Bucher S. and Saller R.: Echinacea powder: treatment for canine chronic and seasonal upper respiratory tract infections. *Schweiz Arch. Tierheilkd*. 145 (5): 223-31 (2003).
- Ríos Cañavate J.: Fitoterapia de la Inflamación. *Natura Medicatrix*. N° 37-38: 80- 85. (1995).
- Roesler J. et al.: *Int. J. Immunopharmacol*. 13 (1): 27- 37. (1991).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. España. 1992.
- Schimmer O.; Kruger A.; Paulini H. and Haebele F.: An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. University Erlangen-Nurnberg. *Pharmazie*. 49 (6): 448- 51 (1994).
- Schöneberger D.: The influence of immune stimulating effects of pressed juice from *Echinacea purpurea* on the course and severity of colds. *Forum Immunology*. 8: 2-12. (1992).
- Schwarz E., Metzler J., Diedrich J., Freudenstein J., Bode C., Bode J.: Oral administration of freshly expressed juice of *Echinacea purpurea* herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Immunother* 25 (5): 413-20 (2002).
- Schulte K.; Rüdiger G. and Perlick J.: *Arzneimittelforschung*. 17: 825 (1967).
- Schumacher A. and Friedberg K.: The effect of *E. angustifolia* on non specific cellular immunity in the mouse. *Arzneimittelforschung*. 41 (2): 223-7 (1991).
- Sicha J.; Hubik J. and Dusek J.: Substances in the Echinacea family wich are potential antiviral agents and immunostimulants. *Cesk Farm*. 38 (9): 424-8 (1989).
- Skaudickas D.; Kondrotas A.; Baltusaitis K. and Vaitekaitis G.: Effect of *Echinacea purpurea* preparations on experimental prostate gland. *Medicina. (Kaunas)*. 39 (8): 761-6 (2003).
- Steinmuller C.; Roesler J.; Grottrup E.; Franke G.; Wagner H. and Lohmann Matthes M.: Polysaccharides isolated from plant cell cultures of *Echinacea purpurea* enhance the resistance of immunosuppressed mice against systemic infections with *Candida albicans* and *Listeria monocytogenes*. *Int. J. Immunopharm*. 15: 605-14 (1993).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. 1981.
- Tragni E. et al.: Evidence from two classical irritation tests for an anti-inflammatory action of a natural extract echinacea. *Fd. Chem. Toxic*. 23: 317-9 (1985).
- Tubaro A.; Tragni E.; Negro P.; Galli C. and della Loggia R.: *J. Pharm. Pharmacol*. 39: 567 (1987).
- Tyler V.: *Pharmacie International*. Elsevier Publ., Amsterdam. Pp. 204. August 1986.
- Van Ginkel A.: Monografía: Equinácea. *Rev. Fitomédica*. 9: 72-81 (1997).
- Voaden D. and Jacobson M.: Tumor inhibitors. *J. Med. Chem*. 15: 619-23 (1972).
- Voitenko H.; Varchenko V.; Lipkan H. et al.: Influence of preparations made from roots and flowers of *E. purpurea* over formation of experimental stomach dystrophy. *Farmatsychnyi Zhurnal* (Kiev). 5: 86 (1995).
- Wacker A. and Hilbig W.: *Medicine Plant Res*. 33: 89-102 (1978).
- Wacker A. and Hilbig W.: Virus inhibi-

tion by *Echinacea purpurea*. *Planta Med.* 33: 89-102 (1978).
 - Wagner H.; Proksch A.; Kreutzkamp B.; Bauer J. and Vollmar A.: In vitro phagocytosis stimulation by means of isolated plant compounds measured in the phagocytosis chemoluminescence model. *Planta Med.* 46: 139-144. (1985).
 - Wagner H.: *Zeitschrift für Phytotherapie.* 8: 125-6. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1987.
 - Wagner H.; Breu W.; Willer F. et al.: In vitro inhibition of arachidonate metabolism by some alkaloids and prenylated

phenols. *Planta Med.* 55: 566-7 (1989).
 - Wagner H.: Herbal immunostimulants for the prophylaxis and therapy of colds and influenza. *European J. Herbal Med.* 3: 22-30 (1997).
 - Westendorf J.: Carito® in vitro Untersuchungen zum Nachweis spasmolytischer

und kontraktiler Einflüsse. *Therapiewoche.* 32: 6291-7 (1982).
 - Wildfeuer A. and Mayerhofer D.: The effects of plant preparations on cellular functions in body defense. *Arzneimittelforschung.* 44 (3): 361-66 (1994).

EQUISETO MENOR



NOMBRE CIENTÍFICO

Equisetum arvense L. Sinonimia: *E. boreale* Bong; *E. calderi* B. Boivin.

NOMBRES POPULARES

Español: equiseto menor, cola de caballo, yunquillo, yerba de los plateros, yerba del tigre, cola de lagarto (Uruguay), tembladera pequeña (Colombia), canutillo (Guatemala).

Portugués: cavalinha, lixa vegetal, cauda de cavalo.

Inglés: horsetail, bottlebrush, scouring rush.

Otros: équiset, prêle des champs (Francés), Schachtelhalm, Ackerschachtelhalm (Alemán), equiseto, equiseto sommità (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, rizomatosa y reptante, perteneciente a la familia de las Equisetáceas, caracterizada por presentar dos tipos de tallos: unos fértiles, pardo-amarillentos, que nacen a fines de invierno o primavera y culminan en sendas espigas esporangíferas de 10 a 20 cm de alto; y otros estériles, verdes, de 20-80 cm de alto, que surgen de los primeros, haciendo su aparición a mediados del verano y mueren con la llegada del invierno. En cualquiera de los casos los tallos son huecos, acanalados y articulados con numerosas ramificaciones verticiladas. Carece de flores y se propaga por medio de esporas.

HÁBITAT

El equiseto menor es originario de Europa, procediendo de los gigantescos antecesores que en la Era Mesozoica formaban grandes bosques. Actualmente abunda en terrenos baldíos, arcillosos, arenosos y húmedos, en forma silvestre a los lados de los caminos, márgenes de ríos y en campo abierto, siendo medianamente cultivado en Europa oriental.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las partes aéreas de tallos o

pies estériles, los cuales se recogen a finales del verano. Se presentan en el comercio en haces o bien cortados en trozos. No tienen olor y su sabor es ligeramente salado.

HISTORIA

Sus virtudes medicinales, en especial como hemostática, datan de muchos años atrás. Plinio (77 d.C) se refería a ella diciendo: "... Tan maravillosa es su naturaleza, que su simple contacto detiene la hemorragia en el paciente". Galeno (130-200) recomendaba su empleo como diurético. En la época medieval se la conoció con el nombre "cauda equina" debido a la forma similar de sus tallos con la cola de los equinos (del latín *equus* = "caballo" y *setum* = "cola"). En la Edad Media un médico francés llamado Arnaud de Villeneuve realizó la curación de una fistula pectoral mezclando cola de caballo con legumbres, huevos y carne, siguiendo el consejo de un colega. A partir de este hecho y observándose los excelentes efectos regeneradores y cicatrizantes, comienza a reconocerse el uso de cola de caballo en casos de tuberculosis. Esta planta fue objeto de comercio desde la Edad Media hasta el siglo XVIII en donde se comenzó a emplear como pulidora de objetos de estaño o madera. Por su parte Culpeper en el siglo XVII al referirse a ella mencionó: "... posee un gran poder para detener las hemorragias, tanto internas como externas y alivia hinchazones, temperatura alta e inflamaciones de las partes secretas del hombre y la mujer". En el siglo XVIII Hoffmann preconizó su utilidad en pacientes con litiasis urinaria. En el siglo XIX los terapeutas de la Escuela Ecléctica Norteamericana recomendaban el empleo del equiseto en casos de gonorrea, prostatitis y enuresis.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Sales Minerales (12-25%): ácido silícico (casi 2/3 partes), potasio, calcio, fósforo, manganeso (en escasa cantidad) y compuestos hidrosolubles derivados del sílice. Sólomente las cenizas (15-18%) contienen casi un 70% de sílice. En estado fresco la cantidad de ácido silícico oscila entre 3,21 y 16,25% (dependiendo de las variedades) mientras que la parte soluble alcanza sólo 0,06 y 0,33%.

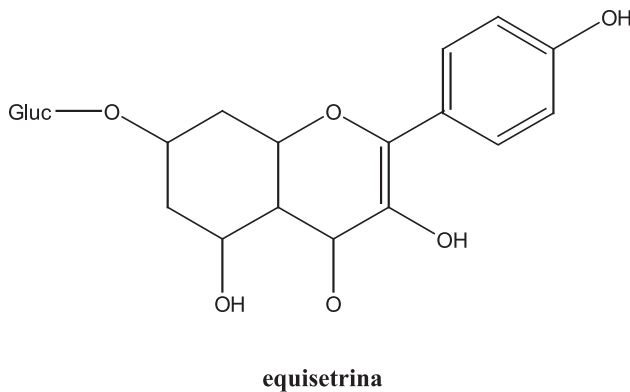
Al parecer las plantas jóvenes son las que concentran mayor cantidad de sílice soluble o en disolución, lo cual hace que sea más aprovechable para el ser humano. Es de destacar que este mineral se localiza en la membrana externa de la epidermis de los tallos, así como en la epidermis de las hojas y también en las raíces.

Flavonoides: quercetina e isoquercitrina, kaempferol (con sus derivados), galuteolina y equisetrina.

Otros: trazas de alcaloides (nicotina, 3-metoxipiridina, equisetina, palustrina y palustrina), taninos, fitosteroles (β -sitosterol, campesterol, isofucoesterol), equisetonina (5%), saponina que por hidrólisis produce arabinosa, fructosa y equisetogenina; ácidos grasos (linoleico, linólico y oleico), ácido aconitínico (ácido equisético), ácido benzoico, ácido málico, ácido gálico, ácido cítrico, ácido péctico, vitamina C (0,072%), resina, articulina e isoarticulina (esporas), lignanos (ácidos cafeico, féulico, dicafeoil-mesotartárico y p-cumarínico).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El equiseto menor constituye una fuente invalorable de



sílice el cual resulta sumamente útil en el reforzamiento del tejido conectivo. Asimismo desde épocas antiguas se le considera uno de los mejores diuréticos de origen vegetal y por vía externa, como producto astringente. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades propuestas para esta planta se acuerdo con los ensayos biológicos realizados.

Actividad Diurética

El contenido en sales de potasio sumado a la acción de la *equisetonina*, flavonoides y *ácido gálico* le brindan una acción sinergizante como diurético suave (acuarético), sin modificar el equilibrio hidroelectrolítico, lo cual es aprovechado en el tratamiento de la hipertensión arterial y en terapias coadyuvantes de adelgazamiento (Bakke F. et al., 1980; Fetrow C. et al., 2001). Del mismo modo el extracto clorofórmico de la planta entera, en dosis de 50 mg/k en ratones y 1 g/k en ratas, ha demostrado efectos diuréticos (Cáceres A. & Girón L., 1987).

El aumento promedio de la diuresis generada por el equiseto menor es del 30% observándose que no altera los parámetros hematológicos. El efecto es considerado de tipo volumétrico-natriurético (Duraffourd C. et al., 1987; Lemus I. et al., 1996). El mayor resultado se obtiene con la planta fresca ya que la desecación le hace perder algo de eficacia. Cabe señalar que los extractos deben prepararse a baja temperatura, debido a la presencia de principios activos termolábiles, los cuales son responsables de la acción diurética (Loew D. et al., 1991). Se ha reportado que *E. hyemale* es la especie con mayor poder diurético (Fetrow C. et al., 2001).

En casos de tensión premenstrual en donde el componente edematoso forma parte importante del cortejo sintomatológico, el equiseto puede ser de gran utilidad, sobretudo cuando la prescripción de diuréticos de síntesis resulte contraproducente. La administración de equiseto menor como diurético eliminador de cálculos urinarios no cuenta con suficiente aval científico, lo cual se sustentaría en una alcalinización de la orina y un efecto desinfectante de las saponinas presentes en las infusiones (Grases F. et al., 1994).

Aporte Nutricional

El *silice* desempeña un papel importante en la fisiología del equiseto, ya que se constituye en su elemento de sostén y protección, colaborando en la disposición de los fosfatos orgánicos (Saint P., 1980). Entre las numerosas funciones de este mineral para el ser humano se puede mencionar su efecto benéfico en la síntesis del colágeno y su papel en la consistencia y dureza de estructuras tales como huesos, tendones, uñas, pelos, córnea, esclerótica, tráquea, cartílagos, etc. Mantiene también las paredes elásticas de las arterias ejerciendo una comprobada acción antiateromatosa contra la deposición lipídica, sobretudo en la arteria aorta,

disminuyendo los niveles de LDL-colesterol (Loeper J. et al., 1979). Por otra parte se considera que la absorción de silicatos favorecería la proliferación fibrosa activa en casos de tuberculosis pulmonar, determinada por un aumento en la actividad de leucocitos, lo cual coincidiría con sus usos populares y con experiencias *in vitro* que datan de la década del '30. No obstante, ello no pudo corroborarse aún en ensayos clínicos humanos (Battlori Fabrega L., 1991; Cañigual S. et al., 1998).

El equiseto aporta silicio hidrosoluble, una forma fácil de absorber por el organismo, superior a otras formas galénicas. Por ejemplo el *dióxido de silicio* es insoluble en agua, requiriendo grandes volúmenes (46,8 mg por cada 100 mg) para un buen aprovechamiento, lo cual es peligroso por la potencial formación de calcificaciones óseas. De igual manera ocurre con el *gel de sílice* y el *ácido silícico* (Colastra J., 1995).

Si bien esta especie es muy rica en *silice*, el efecto diurético adicional puede hacerle perder parte de los minerales que aporta. En este sentido sólo la savia de *bambú* proporciona una cantidad mayor de sílice orgánico (80%), brindando un mejor aprovechamiento mineral comparado con el equiseto mayor. La dosis diaria de sílice recomendada en un adulto es de 20-30 mg y en medicina ortomolecular de 300 a 1000 mg.

Actividad Ostearticular

Debido a su alto contenido mineral, sobretudo en *silice*, el equiseto menor es empleado en el reforzamiento del tejido conectivo de sostén lo cual lo hace adecuado como tratamiento coadyuvante tanto en procesos reumáticos como en osteoporosis (Weiss R., 1980). Debe recordarse que el *silice* contribuye a la formación de los glucosaminoglicanos, elementos vitales para el metabolismo y desarrollo de huesos y cartílagos. La difusión de la fracción soluble de los compuestos silícicos estimula la actividad de los fibroblastos y aumenta la elasticidad de los tejidos. Asimismo algunos estudios confirman el efecto benéfico en la consolidación de fracturas con problemas de recalcificación, lo cual fue verificado a través de seguimientos radiológicos (Bourgeois P., 1983).

Actividad Hemostática

En cuanto a sus efectos hemostáticos, los resultados de la evaluación científica han sido contradictorios. Las primeras pruebas en animales (a los cuales se les suministró extractos de equiseto menor en forma oral e inyectable), muestran retrasos en el tiempo de coagulación (Vincent D. & Boquel G., 1947). Sin embargo muchos autores señalaban los casos prácticos en donde compresas hechas con la planta producían una cicatrización rápida. En principio se señaló que tanto el *ácido péctico* como el *ácido gálico*, ya sea en forma libre o combinados, serían los responsables de dicha actividad (Sosa A., 1953). Por otra parte el *ácido aconítico* y el *ácido cítrico* ocasionan una alteración del equilibrio cálcico indispensable para la coagulación sanguínea. Sin embargo, la acción del *silice* y posiblemente la de los grupos flavónicos, contrarrestarían la acción precedente, terminando por favorecer la coagulación sanguínea (Berdonces J., 1985).

Otros

El polvo de las partes aéreas del equiseto menor demostró poseer actividad insecticida frente a *Pieris rapae* y *Aedes aegypti* (Grainge M. & Ahmed S., 1988). El equiseto menor ha dado buenos resultados cuando se prescribe en forma de baños de asiento en casos de parametropatía espástica provocado por espasmos musculares de origen neurovegetativo que afectan los órganos genitales sobre la zona perineal

(Viñas F, 1993). Experimentalmente se ha comprobado que el equiseto menor tiene un efecto retardador sobre el crecimiento de células neoplásicas y sobre la difusión de metástasis (Peris J. et al., 1995). Una especie relacionada de equiseto menor (*Equisetum myriochaetum*) ha demostrado a través del extracto butanólico y del extracto acuoso de las partes aéreas, propiedades hipoglucemiantes en modelos de diabetes experimental en ratas bajo inducción con estreptozotocina. Tres glucósidos del kaempferol y un cafeoil-glucósido demostraron ser los principios activos más importantes (Andrade Cetto A. et al., 2000).

El extracto acuoso de equiseto menor demostró una actividad antioxidante considerada baja en los tests de quimioluminiscencia y ESR (Electron Spin Resonance) comparado con extractos similares de *Gentiana decumbens* o *Geranium pratense* (Myagmar B. & Aniya Y., 2000). Finalmente el ácido *dicafeoilmesotartárico*, aislado de partes aéreas de *E. arvense*, demostró en tiras de aorta de rata, efecto vasodilatador frente a las contracciones inducidas por norepinefrina (Sakurai N. et al., 2003).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una administración oral de un té en base a equiseto menor a 11 voluntarios sanos, y a efectos de evaluar la vía que siguen los flavonoides y compuestos polifenólicos en el organismo humano, se obtuvieron los siguientes datos: a las 24 horas el análisis de orina no detectó la presencia de metabolitos de *quercetina*, tales como ácido *3,4-dihidroxi-fenilacético* o ácido *3,4-dihidroxi-tolueno*. La cantidad endógena de ácido *homovanílico* (considerado como el metabolito principal de *quercetina*) fue de 4 (+/-1) mg/día, no evidenciando cambios o incrementos significativos. No obstante, el ácido *hipúrico* (conjugado de glicina del ácido *benzoico*) se incrementó al doble luego de la toma del producto. De este modo, la degradación de derivados del ácido *benzoico* parece ser la vía metabólica principal, en mayor medida que la de los derivados del ácido *fenilacético* (Graefe E. & Veit M., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los primeros estudios sobre toxicidad con esta especie se han referido al consumo por parte de animales (caballos y otras especies domésticas) observándose en principio falta de coordinación de movimientos, pérdida de peso, pulso lento, hipotermia y ocasionalmente diarrea. Estos efectos fueron observados cuando el equiseto era consumido en altas cantidades y especialmente por animales jóvenes (Rapp W., 1954). Uno de los mecanismos involucrados en la toxicidad animal estaría dado por la presencia de *tiaminasa* que alteraría o desnaturalizaría a la vitamina B1 (Ragonesse A. & Milano V., 1984).

Si bien un humano nunca va a consumir las cantidades de planta que sí pueden consumir los animales herbívoros, se tomarán igualmente los recaudos necesarios a la hora de prescribir el producto. Igualmente se ha señalado que altas dosis pueden provocar efector irritativos sobretodo en el sistema urinario. Por otra parte, usos muy prolongados suelen provocar cefaleas, tenesmo vesical, anorexia o disfagia, posiblemente debido a la presencia de alcaloides (Arteche García A. et al., 1998).

Debe tenerse en cuenta que la sustitución de *Equisetum arvense* por especies relacionadas ricas en *palustrina* (p. ej. *E. Palustre*), una sustancia alcaloide que puede resultar neuro y nefrotóxica (en especial en animales) y puede provocar cuadros de diarrea. La intoxicación producida en equinos con *palustrina* cursa con síntomas similares a los producidos por deficiencia aguda de vitamina B1, manifestándose principalmente por incoordinación motora. Algunos autores señalan que no está debidamente comprobado que la

palustrina sea tóxica para el hombre (Wichtl M., 1994). En aplicación tópica sobre cuero cabelludo se han observado unos pocos casos de dermatitis seborreica debido a la presencia de *nicotina* en preparados de equiseto menor (Sudan B., 1985). También se han señalado casos de dermatitis en ratas que consumían equiseto menor junto a una dieta con alimentos ricos en colesterol (Maeda H. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

Los alcaloides pueden inducir una acción anticolinérgica y oxidotóxica por lo que debe evitarse su suministro durante el embarazo (Peris J. et al., 1995). El contenido en *nicotina* (aunque en ínfima cantidad) desaconseja su empleo durante la lactancia (Fetrow C. et al., 2001). No administrar como terapia de lavado en infecciones urinarias cuando se esté en presencia de insuficiencia cardíaca o renal (Blumenthal M. et al., 2000).

STATUS LEGAL

El equiseto menor se encuentra registrado por la Farmacopea Alemana (DAB 1996), Argentina (6ª Ed. junto con *Equisetum giganteum*), Suiza (7ª Ed.) y British Herbal Compendium (1992). La Comisión "E" de Alemania ha aprobado al equiseto menor para uso humano, recomendándose en casos de edemas post-traumáticos, como diurético de lavado en afecciones bacterianas e inflamatorias de las vías urinarias (suministrado con abundante líquido). También en uso externo para cicatrización de heridas. En Canadá no está permitido como producto de venta libre, salvo aquellas presentaciones comerciales que garanticen la ausencia de *tiaminasa* (Awang D., 1998; Fetrow C. et al., 2001). En USA se encuentra como suplemento dietario aunque la FDA la ha catalogado como hierba de seguridad indefinida (Blumenthal M. et al., 2000; Fetrow C. et al., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Si bien el equiseto menor contiene trazas de *nicotina*, no se recomienda su empleo junto a tratamientos que incluyan nicotina en su formulación, tales como parches para tratar el hábito de fumar (Fetrow C. et al., 2001).

ADULTERANTES

Existen sustituciones de *Equisetum arvense* por otros equisetos: *E. telmateia*, *E. palustre* y *E. ramosissimum*. En Sudamérica *E. giganteum* se suele emplear en sustitución del *E. arvense* (Amorín J., 1977).

USOS ETNOMEDICINALES

La decocción de los tallos se emplea en medicina popular como diurético, antiinfeccioso urinario, antiprostático, remineralizante en pacientes debilitados, convalecientes, tuberculosos y asténicos, así como en la consolidación de fracturas. En el interior de Argentina y en ciertas comunidades andinas se emplea también para tratar enfermedades del hígado, bazo, resfriados y enfermedades pulmonares. En cualquiera de los casos se deja hervir los tallos durante media hora y se prescriben 3 a 4 tazas diarias. La cantidad de *silíce* que aporta esta prescripción es de alrededor de 30 mg (similar a la dosis diaria recomendada en humanos). Para uso externo se colocan 100 g por litro, empleándose en casos de hemorroides y heridas sangrantes incluso en forma de compresas, apósitos, enjuagues bucales y gargarismos (aftas, úlceras mucosas o gingivitis).

Al equiseto se le atribuyen propiedades hemostáticas por lo que se recomienda en casos de metrorragias y hemoptisis. También se lo recomienda para aliviar la escarlatina. La medicina popular incorpora los tallos frescos, sin los esporangios, para elaborar zumos o incluirlos en ensaladas en reemplazo de espárragos (lo cual era costumbre entre

los antiguos romanos). En China se emplea principalmente como remedio astringente.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 5%. Como diurético se aconsejan 50-200 ml/día. Como hemostático hasta 500 ml/día. La Comisión "E" de Alemania recomienda en uso interno 6 g diarios de droga, o preparaciones equivalentes.

Tintura: 30 g de tallos macerados en 500 cc de alcohol (90°), a razón de 1 cucharada sopera por día a la mañana.

Extracto Fluido: Se obtiene por lixiviación hidroalcohólica (25%) y se prescribe en una dosis de 1-4 ml., 3 veces al día.

Polvo: Cuando se desea obtener un efecto remineralizante se recomienda utilizar el polvo seco de la planta en dosis de 1-2 g/día antes de cada comida principal. También se preconiza la administración de cenizas de equiseto (con contenido mineral más elevado) en dosis de 3 a 10 g diarios.

Supositorios: En crisis hemorroidales se preparan en base a *Equisetum arvense* 0,20 g y excipiente c.s.p. 5 g.

Jugo: Los jugos deben ser prescritos con moderación, a razón de 5 a 20 g diarios.

Uso Externo: Como loción capilar se emplea la infusión al 5-10%. En fitocosmética se emplea el extracto glicólico al 4-6% (cremas, lociones y shampúes capilares o astringentes), con un máximo permitido del 10%. La Comisión "E" de Alemania recomienda 10 g de droga por cada litro de agua.

OTROS USOS

Los tallos secos (sobretudo de la especie *E. hyemale* que crece en América del Norte y Europa) debido al alto contenido en sílice pueden ser empleados para la limpieza o pulido de estaño o metales finos como la plata (cubiertos, vasijas, monedas) y en menor medida en trabajos sobre madera. También los bibliotecarios y libreros introducían el polvo de cola de caballo dentro de libros viejos para fortalecer las hojas del deterioro del tiempo.

En agricultura biológica se emplea la maceración, la decocción o el polvo de la planta seca como medio de control de plagas, especialmente el pulgón de los árboles frutales y algunos parásitos de las plantas de huerta. Finalmente en cosmética se utiliza el equiseto menor como reforzador de las uñas.

CURIOSIDADES

La cola de caballo es pariente cercana de los árboles que crecían en la tierra hace 270 millones de años, durante el período carbonífero y que constituyen la fuente de nuestras vetas de carbón actuales.

Los gauchos argentinos lustraban las valiosas aplicaciones en plata de sus recados de montar (aperos) con cola de caballo, la cual guardaban desecada cuidadosamente en tientos junto al "apero de salir".

ESPECIES RELACIONADAS

***Equisetum giganteum* L.:** Se trata de una especie sudamericana (crece desde México hasta Argentina) con tallos huecos sumamente alargados, que pueden alcanzar hasta 5 metros de altura, al punto de poder encaramarse entre los árboles. Crece preferentemente en zonas pantanosas, arenosas y húmedas, siendo considerado "mala hierba", lo cual hace peligrar su supervivencia. En Argentina se localiza en las provincias de Tucumán, Jujuy, Catamarca, La Rioja, Córdoba, Mendoza, Chaco, Corrientes, Entre Ríos y Buenos Aires.

El contenido en ácido salicílico puede alcanzar hasta un 10% de su peso seco. También se han identificado: saponósidos (*equisetonósido* 5%), ácido equisético (ácido aconítico), ácido málico, ácido oxálico, ácido ascórbico (63,5 mg%), acilglicéridos de ácidos esteárico, oleico, linoleico y linolénico, alcaloides (0,01%), flavo-

nósidos: isoquercitrósido, quercetina, galuteolina, luteolina, kaempferol-7-diglicósido (Duke J., 1987; Mandrile E. et al., 1991).

Las aplicaciones terapéuticas son similares a la especie anterior, tanto en forma interna como externa. El extracto clorofórmico demostró en ratones un efecto diurético similar a hidroclorotiazida en relación a la excreción de sodio, potasio y cloro (Pérez Gutiérrez R. et al., 1985). En contraposición, el extracto acuoso por vía oral resultó ineficaz como diurético en ratas (Cáceres A. et al., 1987). Un estudio llevado a cabo en Colombia sobre 16 mujeres con diagnóstico de tensión premenstrual, mostró la eficacia de una combinación de extractos de *Equisetum giganteum* y estigmas de maíz (*Zea mays*), arrojando los siguientes resultados desde el punto de vista sintomatológico: 37% excelente, 48% bueno, 7% regular y 8% nulo (Piñeros Corpas J. et al., 1988).

La tintura hidroalcohólica no demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres A. et al., 1987), pero en cambio evidenció actividad antiviral y molusquicida (Vilarem G. et al., 1992). La infusión de *E. giganteum*, en dosis de 750 y 1000 mg/k, no demostró poseer actividad antiinflamatoria en ratas en un modelo de inflamación con caolín (Echeverría A., 1992). Al igual que *E. arvensis*, este equiseto puede ser tóxico para los animales, observándose en el ganado que se alimenta de esta especie, rasgaduras mecánicas en sus vísceras digestivas sumado a cuadros de disentería (Pérez Arbeláez P., 1990).

Estudios experimentales demostraron que la fracción etilacética de *E. giganteum* posee la capacidad de potenciar la actividad del factor de crecimiento neurítico, a la vez que incrementa el número de conexiones neuronales en los cultivos (Li P. et al., 1999). En Honduras se emplea popularmente como antianémico y analgésico muscular. La planta entera se utiliza en Venezuela en forma de cataplasma sobre lesiones tumorales y en Perú como cicatrizante, emenagoga y para eliminar cálculos urinarios. Las hojas son empleadas en Brasil contra lesiones escrufulosas de piel y como abortivo. En Uruguay la decocción de las partes aéreas se emplea, además de los usos conocidos, contra disenterías y gonorrea (Gupta M. et al., 1995).

Las compresas hechas con esta especie se señalan en Arequipa como útiles para reducir hematomas y "chichones" de la cabeza (Marzocca A., 1997). En Argentina suele añadirse a la yerba mate para mejorar el funcionamiento hepático, la diuresis y combatir enfermedades pulmonares. En el norte de Argentina se emplea en forma de baños como analgésico (Vignale N. & Gurni A., 2000).

***Equisetum bogotense* H.B.K.:** De origen Sudamericano y conocida como *limpiaplata* o *yerba del platero*, esta planta se emplea fundamentalmente como diurética y astringente. La administración del extracto crudo a ratas normotensas demostró provocar una caída de las cifras tensionales del orden del 29% en dosis de 5 mg/k. La administración de una dosis oral única de 500 mg/k del extracto a ratas produjo un efecto diurético suave, comparable a 25 mg/k de hidroclorotiazida (Rodríguez J. et al., 1994). Las autoridades sanitarias de Chile reconocen su empleo medicinal humano (García González M., 2000). En Colombia se han detectado algunas intoxicaciones en niños a quienes se les suministró esta planta como antidiarreica (Fonnegra R. et al., 2001).

***Equisetum telmateia* L.:** Crece en España y es conocido como *equiseto mayor* o *giant horsetail*. Contiene principios activos similares a *Equisetum arvense*. Se ha reportado un caso de severa hiponatremia e hipopotasemia junto a un cuadro de debilidad muscular, en un anciano consumidor de un preparado herbal que contenía esta especie, a lo largo de 6 meses (Miro O. et al., 1996). El consumo excesivo en animales puede resultar tóxico (McGuffin M., 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Ren. Farmacia*. Buenos Aires. 119: 15-24. (1977).
- Andrade Cetto A.; Wiedenfeld H.; Revilla M. and Sergio I.: *Hypoglycemic effect of Equisetum myriochaetum aerial parts on streptozotocin diabetic rats*. *J. Ethnopharmacol.* 72 (1-2): 129-33 (2000).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Edic. 3ª Edic. España. (1998).
- Anang D.: *The Health of the Canadian Herbal Medicinal Market*. *HerbalGram*. 44: 24-5 (1998).
- Bakke F. and Hillestad B.: *Medic. Norsk. Farmac. Selsk Ed.* 42: 9. (1980).
- Battlori Fábrega L.: *Plantas medicinales y drogas vegetales*. *Farmacía Profesional*. Pp. 79-80. Julio (1991).
- Berdonces J.: *La Cola de Caballo en Fitoterapia*. *Natura Medicatrix*. 10: 25-28. (1985).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (2000).
- Bourgeois P.: *Contribution au traitement des fractures par Equisetum arvense*. *Phytotherapy* 5: 25-6 (1983).
- Broudicou L. and Lassalas B.: *Effects of Lavandula officinalis and Equisetum arvense dry extracts and isochlorogenic acid on the fermentation of diets varying in forage contents by rumen microorganisms in batch culture*. *Reprod. Nutr. Dev.* 40 (5): 431-40 (2000).
- Cáceres A. and Girón L.: *Diuretic activity of plant used for the treatment of urinary ailments in Guatemala*. *J. Ethnopharmacology*. 19 (2): 233-245. (1987).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S. and Torres M.: *Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases*. *J. Ethnopharmacol.* 20: 223-37 (1987).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Colastra J.: *Información sobre Preparados Dietéticos y Vitamínicos*. Lab. Lamberts Española. (1995).
- D'Agostino M.; Dini A.; Pizga C.; Senatore F. and Aquino R.: *Sterols from Equisetum arvense*. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 60 (12): 2241-5 (1984).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. Pp. 178. CRC Press Inc. USA. (1987).
- Duraffourd C.; d'Hervicourt L. et Lapraz J.: *Cuadernos de Fitoterapia*. N° 4. Edic. Masson. (1987).
- Echeverría Y.: *Evaluación de la actividad antiinflamatoria in vivo de Brassica oleracea var. capitata (repollo), Equisetum giganteum (cola de caballo) y Triticum procumbens (hierba del toro)*. Tesis. Facultad de CCQQ y Farmacia. USAC. Pp. 56. Guatemala. (1992).
- Fetrov C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. 2ª. Ed. Springhouse, USA (2001).
- Fomnega R.: *Aspectos tóxicos de plantas medicinales usadas en el área metropolitana de Medellín, Antioquia (Colombia)*. 1º Simposio Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Lima, Perú. 29 Noviembre al 1º de diciembre (2001).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edic. Labor S. A. 7a. Edición. (1980).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Graefe E. and Veit M.: *Urinary metabolites of flavonoids and hydroxycinnamic acids in humans after application of a crude extract from Equisetum arvense*. *Phytomedicine*. 6 (4): 239-46 (1999).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plants with Pest-Control Properties*. John Wiley Ed. New York. USA. (1988).
- Grases F.; Melero G.; Costa Bauza A.; Prieto R. and March J.: *Urolithiasis and phytotherapy*. *Int. Urol. Nephrol.* 26 (5): 507-11 (1994).
- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1995).
- Lemus I.; García R.; Erazo S.; Pena R.; Parada M. and Fuenzalida M.: *Diuretic activity of an Equisetum bogotense tea: evaluation in healthy volunteers*. *J. Ethnopharmacol.* 54 (1): 55-8 (1996).
- Li P.; Matsunaga K. and Obizumi Y.: *Enhancement of the nerve growth factor-mediated neuritis outgrowth from PC12D cells by Chinese and Paraguayan medicinal plants*. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (7): 752-5 (1999).
- Loeper J. and Lemaire A.: *Etude du silicium en Biologie animale et au cours de l'atherome*. *La Press. Medicale* 17: 74. (1979).
- Loew D.; Heimsath V.; Kuntz E. et al.: *Fitofármacos. Farmacología y Clínica de los Diuréticos Vegetales*. En: *Diuréticos*. Barcelona, Salvat. Pp. 232-259 (1991).
- Maeda H.; Miyamoto K. and Sano T.: *Occurrence of dermatitis in rats fed a cholesterol diet containing field horsetail (Equisetum arvense L.)*. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 43 (5): 553-63 (1997).
- Mandrile E. y Bongiorno de Pfrter G.: *Farmoplasmas: Cola de Caballo*. *Bifase*. 6: 6 (1991).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina*. Orientación Gráfica Editora. Buenos Aires. (1997).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Miró O.; Pedrol E.; Nogue S. and Cardellach F.: *Severe hyponatremia and hypotatemia induced by the consumption of Equisetum telmateia*. *Med. Clin. (Barc)*. 106 (16): 639 (1996).
- Myagmar B. and Aniya Y.: *Free radical scavenging action of medicinal herbs from Mongolia*. *Phytomedicine*. 7 (3): 221-9 (2000).
- Pérez Arbeláez P.: *Plantas Útiles de Colombia*. Víctor Hugo Edic. Colombia. (1990).
- Pérez Gutiérrez R.; Laguna G. and Walkowski A.: *Diuretic activity of Mexican equisetum*. *J. Ethnopharmacol.* 14 (2-3): 269-72 (1985).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. Micof S. A. Col. Farmac. Valencia. (1995).
- Piñeros Corpas J.; García Barriba H. y Montaña Barrera E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Escuela de Medicina Juan N. Corpas. Fdo. Edic. Universitario. Colombia. (1988).
- Ragonese A. and Milano V.: *Vegetales y Sustancias Tóxicas de la Flora Argentina*. Acm. Bs. Aires. (1984).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular*. Editorial Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
- Rodríguez J.; Loyola J.; Theoduloz C.; Razmilic I. y Schmeda-Hirschmann G.: *Hypotensive and diuretic effect of Equisetum bogotense and Fuchsia magellanica extract in rats and micropropagation of Equisetum bogotense*. *Phytother. Res.* 8 (3): 157-60 (1994).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edic. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Saint P.: *La composition elementaire de quelques Equisetum medicinales*. *Plant Medicin. Phytother.* 14 (2): 73-82. (1980).
- Sakurai N.; Tizuka T.; Nakayama S.; Funayama H.; Noguchi M. and Nagai M.: *Vasorelaxant activity of caffeic acid derivatives from Cichorium intybus and Equisetum arvense*. *Yakugaku Zasshi*. 123 (7): 593-8 (2003).
- Sosa A.: *Farmacía Nueva*. 18: 169-172; 239-242 y 303-306. (1953).
- Sudan B.: *Seborrheic dermatitis induced by nicotine of horsetails (Equisetum arvense)*. *Contact Dermatitis*. 13 (3): 201-2 (1985).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edic. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Vignale N. and Gurmi A.: *Especies equisetiformes utilizadas en medicina tradicional en la provincia de Jujuy (Argentina)*. *Dominguezia*. 17 (1): 23-30 (2000).
- Vilarem G.; Périneau F.; Gasot A.: *Exploitation of the molecular potential of plants: Equisetum arvense*. *Econ. Bot.* 46: 401-7 (1992).
- Weiss R.: *Lehrbuch der Phytotherapie*. Hippokratès Verlag Ed. Pp. 258. Stuttgart. (1980).
- Wichtl M. and Bisset N. (Ed): *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Stutgart. Medpharm. GmbH Scientific Public. (1994).

ESPINA COLORADA

NOMBRE CIENTÍFICO

Solanum sisymbriifolium Lam. Sinonimia: *S. concisum* Dunal.

NOMBRES POPULARES

Español: espina colorada, revienta caballos, guindilla del campo, tutiá, atutiá, tomatillo, vila vila.

Portugués: arreventa cavalo, mata cavalo, joa, juá.

Inglés: red thorne

Otros: ñuaty pyta (Guaraní)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una subarbusto perenne, perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizado por presentar una altura de entre 0,5-1 metros; ramas con diversos tipos de pelos: glandulares cortos, rígidos simples y aguijones o espinas de color castaño que a veces llevan pelos estrellados; hojas profundamente recortadas, pinnatisectas, con pelos simples, estrellados y aguijones sobre la nervadura principal; flores de 2-3 cm de diámetro, dispuestas en racimos extra-axilares con raquis y pedúnculo piloso y con aguijones, de color blanco o azules, que hacen su aparición en el verano; y frutos rojizos al madurar, de 10-12 mm. de diámetro.

HÁBITAT

Especie sudamericana que crece en climas templados cálidos, muy común en Paraguay. También se la ubica en Argentina (Noroeste, Mesopotamia, Chaco, Formosa y Buenos Aires), Uruguay, Chile y en algunas zonas del sur del Brasil. Actualmente adventicia en los Estados Unidos. Es considerada como maleza en los sembrados.

HISTORIA

El término *Solanum* deriva del latín y significa «consuelo», «alivio», en alusión a las propiedades medicinales atribuidas a esta familia. En tanto *sisymbriifolium* hace mención a la similitud de las hojas con las del género de crucíferas *Sisymbrium*. Esta planta fue muy empleada por las diferentes etnias del noroeste argentino y del Paraguay. Martínez Crovetto hace referencia al empleo que le daban los indios Vilela del Chaco a las raíces en decocción para tratar afecciones renales.

PARTE UTILIZADA

La corteza de la raíz principalmente. En menor escala las hojas, flores y tallos tiernos.

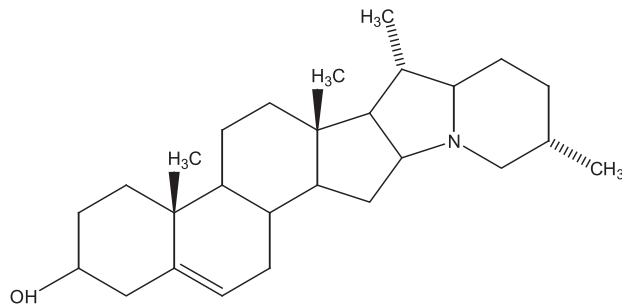
COMPOSICIÓN QUÍMICA

En diferentes partes de la planta se han reportado los siguientes compuestos:

Alcaloides: solacaproína, solanidina, cuscohigrina. En los

frutos inmaduros se ha constatado la presencia de solanina. **Sapogeninas esteroideas:** nuatigenina (en la raíz) y solasodina (en los frutos: 0,93%; en las hojas: 0,73% y en la corteza de la raíz: 0,23%).

Otros: colina, flavonoides, triterpenoides, oxidasas.



solanidina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La espina colorada es una planta muy empleada popularmente en trastornos digestivos, fundamentalmente hepáticos, y como antihipertensivo. Quizás esta última sea la actividad terapéutica mejor fundamentada hasta el momento. Para una mejor comprensión, se han dividido los ensayos biológicos realizados con esta especie a través de las actividades farmacológicas propuestas.

Actividad Antihipertensiva

El extracto hidroalcohólico crudo de la raíz de espina colorada fue testeado en diferentes dosis sobre ratas normo e hipertensas. La administración intravenosa del extracto (50-100 mg/k) produjo un significativo descenso de la presión arterial en aquellos animales hipertensos anestesiados. La administración oral del extracto en diferentes dosis (10-50-100 y 250 mg/k) sólo produjo efectos hipotensivos de manera dosis-dependiente en el grupo de animales hipertensos concientes. En ratas anestesiadas normotensas el extracto (50 y 100 mg/k, i.v.) indujo hipotensión arterial de manera dosis-dependiente. Posteriormente, no se obtuvieron efectos significativos en la presión arterial cuando se administraron los extractos por vía oral (10-50-100-200 y 1000 mg/k) a ratas normotensas concientes (Ibarrola D. et al., 1996).

El mismo grupo de investigadores halló que la administración intravenosa de las fracciones hexánicas y butanólicas del extracto hidroalcohólico de espina colorada provocan una hipotensión arterial significativa en ratas normotensas anestesiadas, en dosis de 1- 5-7,5- y 10 mg/k. De la fracción butanólica se aislaron dos compuestos (aún no caracterizados) que serían responsables del efecto hipotensor, el cual no se vio afectado por la administración previa de atropina ni propanol (Ibarrola D. et al., 2000).

Actividad Antimicrobiana

La decocción de la parte aérea de *Solanum sisymbriifolium* no demostró actividad antibacteriana frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Tampoco demostró actividad antifúngica frente a *Aspergillus niger* (Anesini C. & Pérez C., 1993). Entre los componentes minoritarios de la cera segregada por los tricomas (pelos glandulares) de esta especie (y de otras Solanáceas) se han aislado ésteres de azúcares. Estas moléculas sencillas están conformadas por ácidos grasos de cadena corta generalmente ramificados (por ejemplo, 2-y 3-metilvalerianoico, isobutírico), esterificados con sacarosa y/o glucosa. Al ser testeados en un ensayo de crecimiento de esporas sobre placas de TLC, demost

ron una importante actividad antifúngica contra *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus niger* y los hongos productores de micotoxinas *Penicillium expansum* y *Aspergillus flavus* (Barra C. et al., 1997).

En cuanto a la saponina solasodina, se pudo demostrar una actividad antifúngica en el test de interferencia en la síntesis y funciones de sustancias genéticas elaboradas por *Saccharomyces cerevisiae* y por *Prototheca wickerhamii* (Wang L. et al., 2000).

Otros

Se han realizado varios trabajos con uno de los compuestos aislados de esta especie: la solasodina. Es de tener en cuenta que si bien no es un componente exclusivo de la espina colorada, la podemos encontrar en varias especies de Solanáceas. En los primeros trabajos realizados en la década del '60, la solasodina demostró en ratas efecto sedante (Seifulla K., 1965) y cardiotónico (Malinovskaia V., 1968). Posteriores trabajos en ratas evidenciaron una acción antitérmica, la cual estaría determinada por una actividad central de la solasodina (Kulcsar Gergely J., 1976). Al respecto, es interesante destacar que el efecto antitérmico y el sedante son sustentados por la medicina popular para la espina colorada.

En el área dermatológica, una crema conteniendo solasodina (0,005 %) ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de lesiones tumorales benignas y malignas de piel. En efecto, en un estudio clínico abierto, la crema en cuestión produjo la regresión completa en 56 queratomas, 39 carcinomas de células basales y 29 carcinomas de células escamosas. No fueron observados efectos adversos o tóxicos (Cham B. et al., 1991). La solasodina presenta una estructura química útil para la hemisíntesis de hormonas esteroideas (Barbosa Filho J. et al., 1991).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las hojas de espina colorada son tóxicas para el ganado vacuno al igual que los frutos inmaduros (Soraru S & Bandoni A., 1978; Cabrera A., 1979). En estos últimos se ha constatado la presencia de solanina, alcaloide tóxico presente en las papas inmaduras y en los nódulos verdes de las papas en germinación (Lindner E., 1995). Por su parte, la solasodina ha demostrado poseer efectos embriotóxicos en los peces *Oncorhynchus mykiss* y *Oryzias latipes*, como así también efectos mutagénicos en ratas transgénicas (Crawford L. & Kocan R., 1993; Crawford L. & Myhr B., 1995).

El extracto hidroalcohólico de la raíz de espina colorada administrado a ratas por vía oral, en dosis por encima de los 5 g/k, no produjo efectos letales. En tanto la administración intraperitoneal en dosis mayores de 200 mg/k y la administración oral de 1 g/k produjo una disminución de los movimientos locomotores, taquipnea y piloerección. Asimismo la administración oral de 0,1 g/k produjo sólo un incremento del tránsito intestinal en las ratas (Ibarrola D. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

No existen estudios que indiquen la inocuidad de esta planta durante el embarazo y la lactancia. El uso popular como anticonceptivo sería una advertencia para que no sea empleada en estados de gravidez. El fruto inmaduro es tóxico, por lo tanto no debe consumírsele.

STATUS LEGAL

Los frutos maduros de la espina colorada son reconocidos como de utilidad medicinal humana por el Ministerio de Sanidad de Bolivia (García González M., 2000). No se han hallado referencias de inclusión en ninguna farmacopea americana o europea.

USOS ETNOMEDICINALES

Se emplean principalmente las raíces, hojas y brotes jóvenes en decocción, como tranquilizante, para el tratamiento de afecciones hepáticas y de las vías urinarias. Las flores en infusión se emplean para calmar la tos y como digestivas. Por vía externa se emplea en forma de lavajes para limpiar manchas en el el cutis y como analgésico. Los indígenas Pilagá de Formosa (Argentina) emplean la raíz picada en decocción para ser aplicada como compresa en dolores pulmonares dorsales. También con ella se lavan la cara varias veces al día en casos de fiebre. En forma bebida, le indican actividad útil frente a enfermedades venéreas y como anticonceptivo.

En Brasil utilizan las infusiones en uso externo para tratar erupciones e irritaciones dérmicas. En tanto, en Paraguay y Misiones (Argentina) emplean la decocción o infusión de la raíz como diurético e hipotensor arterial. Puestas las raíces en el agua del mate tienen un efecto refrescante, depurativo, hepático y analgésico en dolores de cintura. También se le atribuyen propiedades abortivas. La decocción de esta planta junto con *Ruta graveolens*, *Arecastrum romanzoffianum* y *Melia azederach* es empleada como anticonceptivo para regular la fertilidad.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 20 g/l de la raíz. Tomar tres tazas diarias.

Mate Tereré: Se machacan 50 g de raíz feresca y se mezclan en un litro de agua. Ceban con esta agua el mate tereré (mate frío).

USOS ALIMENTICIOS

Los frutos maduros suelen ser comestibles. Con ellos incluso se elaboran algunas bebidas alcohólicas artesanales.

CURIOSIDADES

Existe una anécdota muy recordada en Argentina, la cual refiere que un estanciero bonaerense diariamente arrancaba esta planta de su campo, debido al carácter invasor sobre otros cultivos. Este esfuerzo diario le traía aparejado dolores en columna y trastornos hepáticos. Al mes decide consultar a su médico de cabecera, quien terminó recomendándole como tratamiento.... infusiones con espina colorada.... (Ratera E. y Ratera M., 1980).

BIBLIOGRAFÍA

- Anesini C. and Pérez C.: Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J. Ethnopharmacol.* 39 (2): 119-28 (1993).
- Arenas P. and Moreno Azorero R.: Plants of common used in Paraguay folk medicine regulating fertility. *Econ. Bot.* 31: 298-301 (1977).
- Barbosa-Filho J., Agra M., Oliveira R., Paulo M., Trolin G., Cunha E., Ataíde J., Bhattacharyya J.: Chemical and pharmacological investigation of Solanum species of Brazil--a search for solasodine and other potentially useful therapeutic agents. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 86 (Suppl 2):189-91 (1991).
- Cabrera A.: Solanáceas. En: *Flora Ilustrada de Entre Ríos* (Argentina). Burkart A. 5 (142): 385-86 (1979).
- Cham B., Daunter B., Evans R.: Topical treatment of malignant and premalignant skin lesions by very low concentrations of a standard mixture (BEC) of solasodine glycosides. *Cancer Lett.* 59 (3):183-92 (1991).
- Crawford L. and Kocan R.: Steroidal alkaloid toxicity to fish embryos. *Toxicol. Lett.* 66 (2): 175-81 (1993).
- Crawford L. and Myhr B.: A preliminary assessment of the toxic and mutagenic potential of steroidal alkaloids in transgenic mice. *Food Chem Toxicol.* 33 (3):191-4 (1995).
- Filipov A.: La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. *Parodiama.* 10 (1-2): 35-74 (1997).
- García González M.: Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- González Torres D.: *Catálogo de Plantas Medicinales Alimenticias y Útiles Usadas en Paraguay*. Asunción, Paraguay. (1992).
- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1995).
- Ibarrola D.; Ibarrola M.; Vera C.; Montalbetti Y. and Ferro E.: Hypotensive effect of crude root extract of *Solanum sisymbriifolium* (Solanaceae) in normo- and hypertensive rats. *J. Ethnopharmacol.* 54 (1): 7-12 (1996).
- Ibarrola D.; Hellion Ibarrola M.; Montalbetti Y.; Heinichen O.; Alvarenga N.; Figueredo A. and Ferro E.: Isolation of hypotensive compounds from *Solanum sisymbriifolium* Lam. *J. Ethnopharmacol.* 70 (3): 301-07 (2000).
- INCUPO-CETAAR: *Plantas medicinales del nordeste argentino*. Edic. Incupo-Cetaar. Argentina. (1998).
- Kulcsar-Gergely J.: The effect of solasodine on the body temperature. *Arzneimittelforschung* 26 (1):55-7 (1976).
- Maldoni B.: Alkaloids of *Solanum sisymbriifolium*. *Ann. Assoc. Quim. Arg.* 72 (3): 265-67 (1984).
- Malinovskaia V.: Cardiotoxic effect of an indigenous antirheumatic agent, Solasodine *Vrach Delo.* 12:123-4 (1968).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina* (Indígenas y Exóticas). Ed. Orientación Gráfica Argentina. 1ª Ed. (1997).
- Ratera L. y Ratera M.: *Plantas de la flora Argentina empleadas en medicina popular*. Edit. Hemisferio Sur S. A. Buenos Aires. (1980).
- Scifulla K.: The effect of solasodine on the central nervous system *Farmakol Toksikol* 28 (6):657-8 (1965).
- Soraru S. y Bandoni A.: *Plantas de la Medicina Popular*. Edit. Albatros. Buenos Aires. (1978).
- Subramani J.; Josekutty P.; Mehta A. and Bhatt P.: Solasodine levels in *Solanum sisymbriifolium*. *Indian J. Exp. Biol.* 27 (2): 189 (1989).
- Wang L., Guo D., Yuan L., He Q., Hu Y., Tu P. and Zheng J.: Antifungal effect of three natural products on the genetic substance of *Saccharomyces cerevisiae* GL7 and *Prototheca wickerhamii*. *Yao Xue Xue Bao.* 35 (11):860-3 (2000).
- Weissenberg M.: Isolation of solasodine and other steroidal alkaloids and saponin by direct hydrolysis-extraction of Solanum plants or glycosides therefrom. *Phytochemistry.* 58 (3): 501-8 (2001).

ESPINO ALBAR**NOMBRE CIENTÍFICO**

Crataegus oxyacantha L.

Sinonimias: Antiguamente *C. monogyna* Jacq.; *C. laevigata* DC.

NOMBRES POPULARES

Español: espino albar, crataegus, majuelo.

Portugués: espinheiro albar, pirliteiro.

Inglés: hawthorn.

Otros: biancospino (Italiano), aubépine, epine blanche (Francés), Weissdorn, Hagedorn (Alemania).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol o pequeño arbusto, perteneciente a la familia de las Rosáceas, caracterizado por presentar una altura entre 2-7 metros; ramas espinosas extendidas; hojas glabras y lobuladas de 1-3,5 cm de largo; flores blancas (rara vez rosadas) de 1-1,5 cm de diámetro, con cinco sépalos y 5 pétalos, de intenso aroma, que hacen su aparición en el

verano; y un fruto pequeño en forma de drupa roja, menor a 1 cm de longitud, con una o tres semillas en su interior.

HÁBITAT

El espino albar tiene una amplia distribución, ocupando el centro de Europa, región mediterránea occidental, costa atlántica, oeste de Asia, sur de Escandinavia, Norteamérica, norte de África y Siberia. Crece en setos y bosques caducifolios poco densos, hasta 1600 metros de altura, bordeando cultivos, torrentes, zarzales y laderas de montañas.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas terminales y las flores (sumidades). En menor medida se emplea el fruto. Según la Farmacopea Europea, deben contener un mínimo de 1,5% de flavonoides totales expresados como hiperósido. La droga vegetal presenta olor característico, aunque débil, y sabor astringente, suavemente amargo-dulzón.

HISTORIA

La denominación botánica *Crataegus* deriva del griego *kra-tiegus* = «dureza», en alusión a la consistencia de su madera, siendo impuesto este nombre por primera vez por Teofrasto. En cambio el término popular *espino* hace referencia a la presencia de numerosas espinas en el ramaje. Esta especie fue muy empleada desde la antigua Grecia, siendo señalada por Plinio y Dioscórides como «... excelente para rastañar el menstruo abundante y sus cólicos dolorosos». Debido a diversas creencias (sobretudo emparentadas con malos espíritus, muerte y plagas) el espino albar tuvo un momento de eclipsamiento, sobretudo en la Edad Media.

A partir del siglo XIV es rescatado por Pierre de Crescense, quien recomendó sus flores para combatir la gota, y dos siglos más tarde su uso se extendió hacia patologías pleurales. En el siglo XVII comenzó a recomendarse para problemas de hemorroides y en el siglo XVIII se preconizó el uso de las flores como astringente frente a cuadros de leucorrea. Recién en el siglo XIX, científicos americanos lograron aislar principios activos que serían útiles dentro del campo cardiológico. Los médicos de la Escuela Ecléctica norteamericana lo recomendaban en casos de angina de pecho, como tónico-cardíaco, sedante y eliminador de cálculos urinarios.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

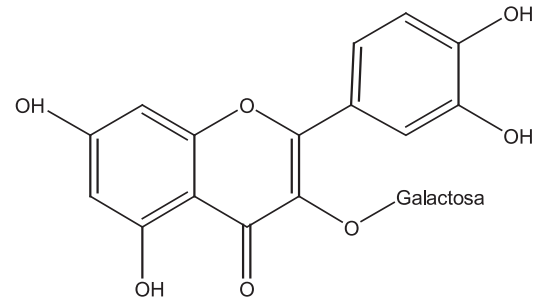
Proantocianidinas oligoméricas o leucoantocianidinas (1-3%): También se las conoce con el nombre de picnogenoles. Entre los oligómeros de procianidina encontramos la procianidina B2 dimérica, con un 0,05-0,25% de concentración en las hojas, y el eriodictiolglicósido (en menor concentración). De acuerdo con farmacopeas europeas, el ensayo fotométrico es el ideal para cuantificar las proantocianidinas del espino albar.

Flavonoides (1-2%): Los más importantes son los derivados del quercetol, como el hiperósido (mayoritario en la hoja), rutina, quercetina-ramnogalactósido, espirósido y metoxi-kaempferol-3-O-glucósido. También son importantes aquellos derivados del apigenol, tales como la vitexina, vitexina-4-ramnósido, 2-ramnosil-vitexina (principal flavonoide de las flores), isovitexina-ramnósido, vincenina-2, schaftósido e isoschaftósido. Los frutos son más ricos en hiperósido que la sumidad aérea, en cambio ésta es más rica en 2-ramnosil-vitexina.

Ácidos carboxílicos (0,3-1,4%): ácidos oleánico, ursólico, cratególico (hojas), acantol, ácido neotególico (ausente en la flor).

Otros: fitosteroles (β -sitosterol, cuya concentración en el fruto es de 0,51-0,62% y de 0,65-0,78% en las flores), ta-

nino catéquico (epicatequina), purinas (adenosina, adenina y guanina), aceite esencial (0,16%, destacando el aldehído anísico), vitamina C en el fruto (0,14-0,25%), amigdalina (0,15%), cicloartenol (terpeno), sales minerales (sodio, calcio, potasio, fósforo, manganeso), pectinas, ácidos grasos (0,76%), azúcares (fructosa y glucosa). De la corteza se aisló ácido palmítico, esteárico, mirístico, resínico, alcohol cerílico, materias tánicas, azúcares invertidos, polisacáridos, esculina, ácido oxálico y tartárico (sales).



hiperósido

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las acciones del espino albar se centran fundamentalmente en su actividad tónico-cardíaca, y en menor medida en sus efectos sedantes y espasmolíticos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antihipertensiva

En la década del '40 se realizaron los primeros ensayos controlados en pacientes afectados de hipertensión arterial, observándose que la administración de dosis altas (no tóxicas) de la tintura de espino albar producía resultados beneficiosos (Combemale B. et al., 1944). Por su parte, los extractos alcohólicos han demostrado poseer una potencia hipotensora superior a los extractos acuosos. En lo que respecta al extracto fluido, el mismo ha sido ensayado con éxito en pacientes con hipertensión arterial moderada. El efecto hipotensor (tanto en la presión sistólica como en la diastólica) va acompañado por lo general de una ligera bradicardia y un aumento del flujo sanguíneo de la musculatura esquelética (Rewerski W. et al., 1971).

En pacientes normo o hipotensos, el espino albar no demostró disminuir las cifras tensionales, por el contrario, en algunos casos se ha observado que tiende a estabilizarla (Berdonces J., 1985). Asimismo, cabe consignar que la infusión de las flores (no así la de los frutos) tendría un efecto diurético moderado, lo cual coadyuva al descenso de la presión arterial. En este sentido, la fracción flavonoide de las flores (50 mg/k) demostró en perros efectos diuréticos (Borkowski B., 1960; Van Ginkel A., 1997).

Las *proantocianidinas* y los *flavonoides* del espino albar han sido señalados como los principios activos de mayor actividad a este nivel. Efectos hipotensores por β -bloqueo y vasodilatación fueron observados en pruebas *in vivo* sobre gatos, perros, ratas y conejos (Rác Kotilla E. et al., 1980; Occhiuto F. et al., 1986). Otro estudio demostró la equivalencia en eficacia entre un extracto estandarizado de espino albar (2,2% de flavonoides) y el captopril (inhibidor de la ECA = enzima convertidora de angiotensina) en pruebas de tolerancia al estrés (Reuter H., 1994). Al respecto, se ha demostrado *in vitro* que el extracto metanólico de espino albar genera un efecto hipotensor arterial por inhibición de la ECA, siendo responsables de esta actividad los *flavonoides* y *proantocianidinas*, no así los *ácidos fenólicos* (Lacaille D. et al., 2001).

En aorta aislada de ratas se pudo comprobar un efecto relajante dependiente de la fracción procianidínica del extracto de espino albar por incremento en la producción de GMP cíclico. Dicho efecto no fue observado con las fracciones flavonoides: *hiperósido*, *rutina* y *vitexina* (Kim S. et al., 2000). Finalmente, en un reciente ensayo clínico randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, la administración durante 10 semanas de tratamiento de 500 mg de extracto de espino albar sobre 36 pacientes con hipertensión arterial moderada, demostró descensos clínicamente significativos de la presión diastólica en 19 de ellos (Walker A. et al., 2002).

Actividad Cardíaca

En pruebas *in vitro* sobre músculo cardíaco aislado de cobayo, se pudo observar a partir de las fracciones con *proantocianidinas*, un efecto cronotrope negativo (disminución de la frecuencia) e inotropo positivo (aumento en la amplitud de contracción). (Bersin T. et al., 1955; Thompson E. et al., 1974; Kanno T et al., 1976). El efecto inotrópico se debería a la inhibición de estas sustancias sobre la fosfodiesterasa del AMPc (Leukel A. et al., 1986; Schussler M. et al., 1991). Los macerados gliceroalcohólicos de brotes jóvenes y de hojas generan un efecto batmotrope negativo (disminución de la excitabilidad) superior a las preparaciones con flores (Van Ginkel A., 1997).

Por otra parte, la administración previa de extractos de espino albar han desarrollado un efecto profiláctico sobre la producción de arritmias inducidas por administración endovenosa de aconitina en conejos. En cambio, la administración de la infusión por vía oral posterior a la administración de aconitina no detuvo las arritmias. También resultó ineficaz como antiarrítmico frente a aconitina y ouabaína, la administración de *vitexina-4-ramnósido* (Thompson E. et al., 1974). Por el contrario, ha sido positivo el resultado antiarrítmico de extractos alcohólicos de espino albar frente a inducciones arrítmicas por cloruro de calcio, cloroformo o adrenalina (Costa R. et al., 1986).

La administración previa de extractos crudos de una especie emparentada: *Crataegus pinnatifida*, como así también la del flavonoide *vitexina-4-ramnósido* de *Crataegus oxyacantha*, han demostrado ejercer un efecto protector en isquemias experimentales provocadas en perros anestesiados y corazones aislados y reperfundidos de ratas (Nasa Y. et al., 1993; Schussler M. et al., 1995; Popping S. et al., 1995). En este sentido se pudo verificar una disminución de la actividad del ventrículo izquierdo, un descenso en la tasa de consumo de oxígeno, reducción en la extensión del área necrótica y del nivel de transaminasas, aunque ausencia de un incremento en el flujo coronario (Al Makedessi S. et al., 1996). El papel cardioprotector de *vitexina-4-ramnósido* se ejerce también sobre células miocárdicas privadas de oxígeno y glucosa (Lianda L. et al., 1984).

Se ha preconizado que el macerado gliceroalcohólico elaborado a partir de brotes jóvenes de espino albar podría ser de utilidad en la fase aguda de un ataque isquémico, como así también en el papel preventivo frente a espasmos coronarios recurrentes (Lievre M. et al., 1985). En arritmias de reperfusión el tratamiento previo con un extracto de espino albar estandarizado (2,2% de flavonoides) demostró ejercer un efecto preventivo (Al Makedessi S. et al., 1999). Por el contrario, la administración prolongada del mismo extracto a ratas (8 semanas continuas) sobre modelos de isquemia y reperfusión, demostró que el extracto no reduce las arritmias ni las áreas de isquemia, lo cual tendría relación a su efecto inotrópico positivo (Rothfuss M. et al., 2001).

En un estudio clínico, doble-cego, sobre 80 pacientes padecientes de fallas funcionales cardíacas con sintomatología

a predominio de palpitaciones y disnea, la administración a 35 de ellos de 180 mg de extracto de espino albar durante 6 semanas, no produjo diferencias significativas verificadas a través de control electrocardiográfico, comparado a los 45 pacientes del grupo placebo (Iwamoto M. et al., 1981). Sí en cambio resultó significativo (84%) un estudio multicéntrico que abarcó 2.243 pacientes con síntomas similares al grupo anterior, pero a los cuales les fue administrada una mezcla perteneciente a una marca comercial conteniendo extractos de *espino albar*, *valeriana*, *Cereus sp.* (cacto) y *alcanfor* (Busanny Caspari E. et al., 1986).

Otro estudio realizado sobre 60 pacientes con angina de pecho estable, a los cuales se les suministró 60 mg de extractos de espino albar 3 veces al día, demostró mejorías clínicamente significativas evidenciadas a través de un incremento en el flujo coronario y una economización en el consumo de oxígeno a nivel del miocardio (Hanak T. et al., 1983). Resultados similares (más un descenso en la tasa de colesterol LDL) fueron observados a través de un estudio doble ciego que envolvió a 40 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, 20 de los cuales recibieron 6 ml diarios de extracto de *espino albar* y *pasionaria* (Von Eiff M. et al., 1994). En este sentido, estudios *in vitro* sobre corazones aislados de cobayos ya habían demostrado que los extractos de esta especie incrementan el flujo coronario (Petkov V., 1979; Ghani A. et al., 1987).

Un estudio llevado a cabo en Alemania da cuenta que la administración de un producto estandarizado de espino albar (Faros 300®) en dosis de 600 mg diarios, a 78 pacientes afectados de insuficiencia cardíaca congestiva grado II que realizaban tareas físicas y/o gimnásticas, reduce la elevación de la presión sanguínea, la sensación de fatiga e incrementa la resistencia y el rendimiento físico de manera significativa (Schmidt U. et al., 1994; Loew D., 1996). Resultados similares fueron evidenciados con otros productos estandarizados (Rob 10® en gotas y WS 1442® en cápsulas), sobre 128 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grado II, a lo largo de 12 semanas de tratamiento (Rietbrock N. et al., 2001; Zapfe Jun G., 2001).

Por último, un ensayo clínico realizado sobre 209 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable grado III (NYHA), demostró que el suministro de un extracto estandarizado de espino albar (WS 1442® con valoración del 18,75% de procianidinas oligoméricas) en base a 1800 mg/día (solo o asociado a diuréticos), genera respecto al placebo, una mayor tolerancia al ejercicio físico máximo (bicicleta de esfuerzo), luego de 16 semanas de tratamiento (Tauchert M., 2002).

De acuerdo con la New York Heart Association (NYHA) la clasificación de insuficiencia cardíaca se circunscribe a 4 estadios o clases. El estadio 1 indica que la actividad física habitual no produce fatiga excesiva, disnea ni palpitaciones. El estadio II implica una limitación ligera de la actividad física. No hay síntomas en el reposo. La actividad física habitual produce fatiga, disnea, palpitaciones o angor. El estadio III pone en evidencia limitaciones significativas al esfuerzo físico. Aunque en reposo no existan síntomas, éstos aparecen con bajos niveles de actividad. El estadio IV comprende fatiga incluso en reposo e incapacidad de sobrellevar esfuerzos físicos.

Actividad Antioxidante

Se sabe que los radicales libres juegan un importante papel en el proceso de aterogénesis. De ahí que las ratas alimentadas con extractos de los frutos de *C. pinnatifida* hayan evidenciado una mayor actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD), relacionada con la eliminación o inactivación de radicales libres y una inhibición de los

mecanismos de peroxidación-lipídica. Dicha actividad está directamente relacionada al contenido en *proantocianidinas* y *flavonoides* (Day Y. et al., 1987; Bahorun T. et al., 1994; Rakotoarison D. et al., 1997; Pereira da Silva A. et al., 2000). Las *proantocianidinas* del fruto poseen un alto grado de polimerización, característica esta que reporta un incremento de la actividad antioxidante (Upton R., 1999).

Actividad sobre SNC

Un efecto depresor central suave ha sido documentado en ratas que recibieron extractos de espinillo albar por vía oral. Asimismo se verificó una prolongación en el tiempo de sueño inducido por barbitúricos como así también un descenso en la motilidad espontánea de los animales, del tono simpático y de reflejos en el plexo solar (Ammon H. et al., 1981). La actividad sedante sobre SNC estaría basada en una acción frenadora del tono simpático exaltado, observado a través de mejorías de las alteraciones vasomotoras, vértigos, acalamientos, hiperemotividad, etc. Incluso se ha señalado su utilidad en la sintomatología simpática del edema de Quincke (Berdonces J., 1985).

Suele ser muy común la elaboración de tinturas combinando *pasiflora*, *espinillo albar* y *valeriana* en pacientes que asocien nerviosismo y palpitations. Para algunos autores, el efecto sedante del espinillo albar sería superior al de la *valeriana* y comparable a las benzodiazepinas (Della Loggia R. et al., 1981). Un reciente ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo, efectuado en pacientes con moderada hipertensión arterial, determinó a las 10 semanas de tratamiento una reducción significativa de la ansiedad, comparado con un grupo placebo y otro grupo con espinillo albar más magnesio (Walker A. et al., 2002).

Otros

Tanto el extracto metanólico como los extractos totales de espinillo albar han demostrado actividad espasmolítica sobre el músculo liso (coadyuvante de la actividad terapéutica sobre las coronarias) como así también una disminución del tono muscular en intestino y útero. Por otra parte el extracto hidroalcohólico elaborado con las florales ha demostrado inhibir, *in vitro*, la biosíntesis de tromboxano A₂. Dicha actividad se debería a la participación de los *procianidol*s (Vibes J. et al., 1994).

En cuanto a la actividad sobre las grasas circulantes, un estudio que involucró a 104 pacientes con diferentes grados de hiperlipidemia, demostró que una dosis diaria equivalente a 46 g de frutos de *C. pinnatifida* durante 45 días, tienden a normalizar los niveles elevados de colesterol y triglicéridos en el 75% de los casos (Wu H., 1977). En tanto, la tintura de espinillo albar demostró reducir los niveles de colesterol LDL y VLDL en ratas alimentadas con dieta aterogénica. Asimismo se observó también una disminución en los niveles séricos de triglicéridos y una mejoría en la degeneración y vacuolización de la grasa hepática (Shanti S. et al., 1994; Rajendran S. et al., 1996).

En otro orden de cosas, la fracción triterpénica de *Crataegus monogyna*, cuyo principal componente es el *cicloartenol* (80,87%), ha demostrado efectos antiinflamatorios en ratas, en el modelo de edema plantar bajo inducción por carageenina. Dicho extracto ha demostrado además, inhibición de la enzima fosfolipasa A₂ *in vitro* e inhibición de la infiltración leucocítica en peritonitis experimental en ratas (Ahumada C. et al., 1997). A nivel oncológico, tanto el extracto hexanoico de *Crataegus monogyna*, como aquel asociado con el extracto hexanoico de *Viscum cruciatum* (parásito del espinillo albar) demostraron actividad citotóxica en cultivos de células carcinomatosas de laringe humanas (Sáenz M. et al., 1997). En un reciente estudio sobre plantas tradicional-

mente empleadas en cefaleas, se pudo comprobar que el extracto de *C. laevigata* inhibe *in vitro* la agregación plaquetaria y la liberación de 5-HO-triptamina, dos de los mecanismos involucrados en la génesis de cefaleas y jaquecas (Rogers K. et al., 2000).

FARMACOCINÉTICA

La fracción de procianidinas oligoméricas marcadas con C¹⁴ obtenidas de extractos estandarizados de hojas y flores, fue administrada por vía intragástrica (0,6 mg) a ratas, observándose que el 20-30% de la fracción total, el 40-81% de procianidinas triméricas y el 16-42% de procianidinas oligoméricas, fueron absorbidas entre 1-7 horas posteriores a su administración. Cumplidas 7 horas del suministro, el 0,6% de la radioactividad de la fracción total fue eliminada por espiración y el 6,4% por orina (Hecker Niediek A., 1983).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Durante la utilización de preparados comerciales conteniendo espinillo albar, un pequeño grupo de pacientes evaluados mostraron algunos efectos adversos tales como fatiga, transpiración, náuseas, cefaleas, letargo y rash cutáneo en las manos, los cuales desaparecieron al suspender la medicación (Von Eiff M. et al., 1994; Rigelsky J. & Sweet B., 2002). La aparición de hipotensión arterial y bradicardia puede tomarse desde un punto de vista clínico, como efecto favorable en aquellas cardiopatías que cursen con taquiarritmia e hipertensión arterial. Se han observado unos pocos casos de hipersensibilidad en humanos con *C. monogyna*, determinados principalmente por episodios de dermatitis (Steinman H. et al., 1984). No se ha denunciado casos de toxicidad crónica fetal, mutagénesis ni carcinogénesis en humanos (Blumenthal M. et al., 2000).

Síntomas de toxicidad aguda sólo fueron observados en ensayos sobre animales (cobayos, ranas, tortugas, gatos, conejos y ratas) que recibieron altas dosis de espinillo albar, traduciendo esos síntomas en bradicardia, depresión e incluso parálisis respiratoria (Ammon H., 1981). En pruebas de toxicidad aguda, la DL₅₀ tras administración endovenosa de los flavonoides aislados, ha sido evaluada entre 50-2.600 mg/k. La DL₅₀ para el extracto total alcohólico de las hojas al 20% por vía endovenosa fue calculada en 390 mg/k, mientras que por vía oral alcanza los 6 g/k. La DL₅₀ para el extracto hidroalcohólico estandarizado por vía i.p. en ratones alcanzó los 1.170 mg/k y en ratas 750 mg/k. Todos estos datos indicarían una baja toxicidad (Ammon H., 1981; ESCOP 1999).

Estudios de toxicidad crónica indican que la administración de dosis sucesivas a ratas de extractos de espinillo albar, en dosis de 300-600 mg/k/día, provoca disminución del peso, en especial durante las primeras semanas de tratamiento. La administración a cobayos de 0,5 ml/100 g de tintura de espinillo albar durante 33-46 días consecutivos, puede ocasionarles la muerte al final de dicho período. El estudio anatomopatológico reveló focos de necrosis hepática ocasionados muy probablemente por la alta concentración de alcohol del preparado (Ammon H., 1981). Estudios en ratas y conejos con extractos estandarizados de hojas y flores de *crataegus* (1,6 g/k) no evidenciaron efectos teratogénicos (Albrecht A. et al., 1995). Los extractos estandarizados de espinillo albar (conteniendo 18,75% de procianidinas oligoméricas) no demostraron ser mutagénicos ni clastogénicos en el test de *Salmonella typhimurium* TA-98, en el test de linfoma de ratón, y en el test de micronúcleo de médula ósea en ratas (Schlegelmilch R. et al., 1994).

CONTRAINDICACIONES

Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado actividad uterina

manifestada a través de una reducción en el tono y la motilidad, lo cual puede ser perjudicial durante el embarazo. En vistas de falta de datos sobre pasaje de principios activos a través de leche materna, no se recomienda su prescripción durante la lactancia hasta tanto obtener datos confiables de su empleo (Ammon H., 1981).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En virtud de los efectos cardiovasculares demostrados por el espino albar, no se recomienda su prescripción junto a hipotensores arteriales (Newall C. et al., 1996). En cuanto a sus efectos antiarrítmicos se tendrá cuidado con aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento con este tipo de drogas. En la década del '50 se pudo constatar que el espino albar incrementa de manera sinérgica la actividad cardiotónica de plantas tales como *Digitalis sp.*, *Commalaria majalis* y *Adonis vernalis* en cobayos (Semm K., 1952). Algunos autores sostienen que el espino albar combinado con heterósidos cardiotónicos y derivados nitrados puede potenciar favorablemente el efecto vasodilatador coronario y el inotropismo positivo, a la vez que disminuiría la toxicidad de aquellos (Beier A. et al., 1974; McGuffin M. et al., 1997; Rigelsky J. & Sweet B., 2002).

STATUS LEGAL

El espino albar se encuentra registrado por las Farmacopeas de Alemania (DAB 1996), Austria, Bélgica (Vª Ed.), Brasil (3ª Ed), China, Francia, Gran Bretaña (BHP, 1996), Hungría, Italia (FU IXª), Portugal, Rep. Checa, Suiza (VIIª Ed.) y ex-URSS (Newall C. et al., 1996). Las normas exigidas por diferentes Farmacopeas (Italia, Suiza, Alemania) contemplan que la cantidad de glucósidos flavonoides (*hiperósido* y *vitexina-4-ramnósido*) debe ser superior al 0,5% para cada uno (Van Ginkel A., 1997).

La Comisión «E» de Alemania recomienda la sumidad florida de espino albar (no la flor o la hoja por separado) en casos de funcionalidad cardíaca disminuida (estadios I y II de la New York Heart Association), corazón senil (que aún no precise digitálicos) y formas leves de bradicardia (Blumenthal M. et al., 2000). El extracto blando de las hojas de *C. oxyacantha* se encuentra aprobado para uso en humanos por las autoridades sanitarias de Bolivia (García González M., 2000). En España figura en el listado ampliatorio (junio de 1976) de las especies incluidas en la Ordenanza Ministerial aprobada el 3 de octubre de 1973 (Vanaclocha B. & Cañigüeral S., 2003).

ADULTERANTES

Las adulteraciones o falsificaciones son muy raras. Ocasionalmente las flores de espino albar son sustituidas por flores de endrino (*Prunus spinosa*) o serbal (*Sorbus aucuparia*). (Cañigüeral S. et al., 1998).

USO MEDICINAL

El espino albar es recomendado en Europa en aquellos casos de insuficiencia cardíaca incipiente, en especial cuando el cuadro cursa con insuficiencia coronaria leve a moderada. Algunos facultativos lo recomiendan como cardiotónico de mantenimiento, en palpitations frecuentes, taquicardias paroxísticas, extrasístoles y como preventivo de angor pectoris recurrente. La actividad sedante acompañante puede ser de utilidad en todos estos casos. Más allá de todos los alentadores resultados observados con esta especie, quedan aún por confirmar algunos aspectos relacionados con la farmacocinética y los mecanismos de acción antiarrítmicos (Chang Q. et al., 2002).

La ESCOP y la Comisión E de Alemania han recomendado su empleo en insuficiencias cardíacas equivalentes a

los estadios I y II de la clasificación del New York Heart Association, en donde no se requiera aún digitales (Loew D. et al., 1996). Diferentes estudios multicéntricos han comprobado la eficacia de fórmulas estandarizadas de espino albar (WS 1442) en estos casos (Leutchgens H. et al., 1993; Weikl A. et al., 1996; Weihmayr T. et al., 1996).

Un reciente informe confirma sus beneficios en estadio III estable (Tauchert M., 2002). La dosis mínima diaria recomendada por estos organismos es de 5 mg de flavonas (calculadas como *hiperósido*) o de 10 mg de flavonoides totales (calculados como fenoles totales) o 5 mg de *prociandinas oligoméricas* (calculadas como *epicatequina*), a ser administrados bajo la forma de comprimidos, solución o inyectables. De acuerdo con la Comisión «E» Alemana y ESCOP, el extracto hidroetanólico de las hojas se recomienda en dosis de 160-900 mg/día, equivalentes a 30-169 mg de *epicatequina* ó 3,5-19,8 mg de flavonoides, repartidos en 2-3 tomas (Rigelski J. & Sweet B., 2002).

En síntesis, y de acuerdo con conclusiones extraídas con extractos estandarizados (con 2,2% de flavonoides o 18,75% de *prociandinas oligoméricas*), se determinó que el espino albar incrementa todas las áreas de perfusión por reducción de la resistencia periférica, cuya eficacia dependerá de la dosis y duración del tratamiento. La dilatación arterial ocurre como resultado de una apertura de los canales de potasio en células de músculo estriado vascular, principalmente por hiperpolarización de membrana y cierre de los canales de calcio. Ello conlleva a una disminución del calcio intracelular, relajación de la célula muscular, incremento de la perfusión tisular y descenso de la presión arterial. La tolerancia al ejercicio en la gran mayoría de los casos de ve incrementada (Brinker F., 1999).

USOS ETNOMEDICINALES

Se emplea el espino albar en casos de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, edemas, taquicardia, palpitations, arteriosclerosis, ansiedad y nerviosismo. En estos dos últimos casos, suele asociarse con pasionaria y/o valeriana. En medicina tradicional china se emplean los frutos en dispepsias, como circulatorio, antidiarreico, antihipertensivo y en dismenorreas. Los frutos en alta cantidad suelen ser comidos en China para tratar parásitos. En Marruecos emplean la decocción de las partes aéreas de *C. monogyna* en patologías respiratorias (catarros, bronquitis, tos).

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: (5%) a razón de 2-3 tazas al día, infundiendo unos 15 minutos.

Extracto fluido: Según Códex Francés (9ª Ed) recomienda una relación 1:1 (1 g = 50 gotas), prescribiéndose en dosis de 0,5-2 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto seco: (5:1) para ser administradas a razón de 0,6-1,5 g diarios. La Farmacopea Belga (Vª Ed.) indica 50-300 mg, 3 veces al día. La OMS recomienda 160-190 mg de extracto seco etanólico (45% etanol) o metanólico (70% metanol) estandarizados, para contener 18,75% de *proanciandinas* (valoradas en *epicatequina*) ó 2,2% de flavonoides.

Tintura: (1:5 en 45% de alcohol) a razón de 1-2 ml, 3 veces al día. El Códex Francés señala para la preparación de la tintura la incorporación de 200 g de flores secas puestas a macerar en un litro de alcohol de 60°.

Macerado Glicerinado: 50 gotas, 3 veces al día.

Jarabe: Con el 10% del extracto fluido. Se administran 1-4 cucharadas soiperas al día.

CURIOSIDADES

Para los griegos y romanos el espino albar simbolizaba la

esperanza, el matrimonio y la fertilidad. Las damas notables griegas gustaban lucir una flor de espino albar en sus prendas de vestir, mientras que las novias solían llevar consigo una rama de esta planta. Los romanos colocaban hojas de espino en los lechos de los niños para evitar que los invadieran los «malos espíritus».

La polinización de estos árboles se realiza por medio de insectos carroñeros, y para atraerlos, las flores emiten un aroma bastante desagradable. Este aroma se asoció al de la peste bubónica (el olor a descomposición de los cadáveres sin enterrar) por lo que muchos de estos árboles fueron quemados.

BIBLIOGRAFÍA

- Abumada C.; Sáenz T.; García D.; De la Puerta R.; Fernández A.; Martínez E.: The effects of a triterpene fraction isolated from *Crataegus monogyna* Jacq. On different acute inflammation models in rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 49 (3): 329-31 (1997).
- Albrecht A.; Juretzek W.; Weissdorn (Crataegus laevigata, C. monogyna), Weissdornblätter mit Blüten (Crataegi folium cum flore). Berlin, Springer: Loseblatt System Naturheilverfahren. (1995).
- Al Makdissi S.; Sweidan H.; Mullner S. and Jacob R.: Myocardial protection by pretreatment with *Crataegus oxyacantha*. *Arzneimittelforschung* 46 (1): 25-7 (1996).
- Al Makdissi S.; Sweidan H.; Dietz K.; Jacob R.: Protective effect of *Crataegus oxyacantha* against reperfusion arrhythmias after global no-flow ischemia in the rat heart. *Basic Res. Cardiol.* 94 (2): 71-7 (1999).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Ammon H.; Händel M.: *Crataegus: toxicology and pharmacology*. *Planta Med.* 43: 105-20 (1981).
- Bahorun T.; Trotin F.; Pommeroy J.; Vasseur J. and Pinkas M.: Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts. *Planta Med.* 60 (4): 323-8 (1994).
- Beier A.; Königstein R. and Samec V.: Klinische erfahrung mit einem *Crataegus*. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 24: 378-81 (1974).
- Berdonces J.: Propiedades Terapéuticas del Espino Albar. *Natura Medicatrix.* 9: 30-2 (1985).
- Berl M.: Oligomeric procyanidines in *Crataegus*. WOCMAP II, Mendoza, Argentina. Abstract P-195 (1997).
- Bersin T. et al.: *Arzneimittelforschung.* 5: 490 (1955).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs.* ABC Edic. USA. (2000).
- Borkowski B.: Diuretic action of several flavone drugs. *Planta Med.* 8: 95-104 (1960).
- Brinker F.: Variations in effective botanical products. *HerbalGram.* 46: 36-50 (1999).
- Busammy-Caspari E. et al.: Indikationen herzbeschwerden, hipotonic und wetterföhigkeit. *Therapiewoche.* 36: 2545-50 (1986).
- Cañigüeral Folcarí S.; Vilá R. y Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEMF SRL. España. (1998).
- Cañigüeral Folcarí S. y Vanaclocha B.: Interés terapéutico de la sumidad de espino blanco. *Rev. Fitoterapia (España).* 2 (1): 85-94 (2000).
- Chang Q.; Zhu M.; Zuo Z.; Chow M. and Ho W.: High-performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of hawthorn active components in rat plasma. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 760 (2): 227-35 (2001).
- Chang Q.; Zuo E.; Harrison F. and Chow M.: Hawthorn. *J. Clin. Pharmacol.* 42 (6): 605-12 (2002).
- Combemale E. et al.: Traitement de l'hypertension arterielle par ola teinture de *Crataegus* à haute dose. *Paris Medical.* 1 (127): 211-3 (1944).
- Costa R.; Occhiuto F.; Cirosta C.; Ragusa S.; Busa G.; Brigglio F. and Trovato A.: Etude comparée de l'activité cardiovasculaire des jeunes pousses, des feuilles et des fleurs de *Crataegus oxyacantha*. *Planta Med. Phytotherapy.* 20 (2): 115-28 (1986).
- Dai Y. et al.: Effect of extracts of some medicinal plants on superoxide dismutase activity in mice. *Planta Med.* 53: 309-10 (1987).
- Della Loggia R.; Tubaro A.; Redaelli C.: Valutazione dell'attività sul SNC del topo di alcuni estratti vegetali e di una loro associazione. *Riv. Neurol.* 51 (5): 297-310 (1981).
- ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy). *Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Crataegi folium cum flore.* Exeter. ESCOP. Pp. 11 (1999).
- Ghani A.: Hypotensive effect of *Crataegus oxyacantha*. *Int. J. Crud. Drug. Res.* 25: 216-20 (1987).
- Hanak T.; Brückel M.: Behandlung von leichten stabilen formen der angina pectoris mit *Crataegutt nova*. *Therapiewoche.* 33: 4331-3 (1983).
- Hecker Niediek A.: Untersuchungen zur Biogenese, Markierung und Pharmakokinetik der procyanidine aus *Crataegus* species. Dissertation. Marburg, University of Marburg. (1983).
- Inamoto M. et al.: Klinische wirkung von *Crataegutt* bei herzerkrankungen ischämischer und/oder hypertensiver genese. *Planta Med.* 42: 1-16 (1981).
- Kanno T. et al.: *Japanase Heart.* 17: 512-3 (1976).
- Kim S.; Kang K.; Kim K. and Kim N.: Procyanidins in *crataegus* extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. *Life Sci.* 67 (2): 121-31 (2000).
- Lacaille D.; Franck U. and Wagner H.: Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine.* 8 (1): 47-52 (2001).
- Leukel A. et al.: Studies on the activity of *Crataegus* compounds upon the isolated guinea pig heart. *Planta Med.* 52: 65 (1986).
- Lianda L. et al.: Studies on hawthorn and its active principle. II. Effects on cultured rat heart cells deprived of oxygen and glucose. *J. Traditional Chin. Medic.* 4: 289-92 (1984).
- Leuchtgens H.: *Crataegus* special extract WS-1442 in NYHA-II heart failure. A placebo controlled randomized double blind study. *Fortschr. Med.* 111: 20-1 (352-4). (1993).
- Lieve M.; Andrieu J. and Baconin A.: Étude des effets cardiovasculaires de l'hyperoside extrait de l'aubépine chez le chien anesthésié. *Annals Pharm. Franc.* 43 (5): 471-7 (1985).
- Loew D.; Albrecht M. and Podguzweit H.: Efficacy and tolerability of a hawthorn preparation in patients with heart failure stage I and II according NYHA. Munich. International Congress on Phytomedicine. (1996).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. USA. (1997).
- Merzouki A.; Ed Derfoufi F. and Molero Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. Folk medicine in Ksar Lakbir district. (NW Morocco). *Fitoterapia.* 71 (3): 278-307 (2000).
- Nasa Y.; Hasbiqume H.; Hoque A. and Abiko Y.: Protective effect of *Crataegus* extract on the cardiac mechanical dysfunction in isolated perfused working rat heart. *Arzneimittelforsch.* 43 (9): 945-9 (1993).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Occhiuto F.; Cirosta C.; Brigglio F.; Tommasini A. and De Pasqual A.: Étude comparée de l'activité cardiovasculaire de jeunes pousses de feuilles et de fleurs de *Crataegus oxyacantha*. *Plant. Méd. Phytother.* 20 (1): 37-51 (1986).
- Pereira da Silva A.; Rocha R.; Silva C.; Mira L.; Duarte M.; Florencio M.: Antioxidants in medicinal plant extracts. A research study of the antioxidant capacity of *Crataegus*, *Hamelis* and *Hydrastis*. *Phytotherapy Res.* 14 (8): 612-6 (2000).
- Petkov V.: Plants with hypotensive, antiatheromatous and coronarodilating action. *Amer. J. Chin. Medic.* 7: 197-236 (1979).
- Popping S.; Rose H.; Ionescu I.; Fischer Y. and Kammermer H.: Effect of a hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. *Arzneimittelforsch.* 45 (11): 1157-61 (1995).
- Rácz Kotilla E. et al.: Hypotensive and beta-blocking effect of procyanidinof *Crataegus monogyna*. *Planta Med.* 39: 239 (1980).
- Rajendran S.; Deepalakshmi P.; Parasakthy K. and Devaraj H.: Effect of tincture of *Crataegus* on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis.* 123 (1): 235 (1996).
- Rakotoarison D.; Gressier B.; Trotin F. and Brunet C.: Antioxidant activities of polyphenolic extracts from flowers, in vitro callus and cells suspension cultures of *Crataegus monogyna*. *Pharmazie.* 52 (1): 60 (1997).
- Reverski W.; Piechocki T.; Rylski M. and Lewak S.: Pharmacological properties of oligomeric procyanidine isolated from hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *Arzneimittelforschung.* 21 (6): 886 (1971).
- Rietbrock N.; Hamel M.; Hempel B.; Mitrovic V.; Schmidt T. and Wolf G.: Actions of standardized extracts of *Crataegus* berries on exercise tolerance and quality of life in patients with congestive heart failure. *Arzneimittelforschung.* 51 (10): 793-8 (2001).
- Rigelski J. and Sweet B.: Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 59 (5): 417-22 (2002).
- Rogers K.; Grace I. and Griffiths L.: Inhibition of platelet aggregation and 5-HT release by extracts of Australian plants used traditionally as headache treatments. *Eur. J. Pharm. Sci.* 9 (4): 355-63 (2000).
- Rothfus M.; Pascht U. and Kissling G.: Effect of long-term application of *Crataegus oxyacantha* on ischemia and reperfusion induced arrhythmias in rats. *Arzneimittelforsch.* 51 (1): 24-8 (2001).
- Sáenz M.; Abumada M.; García M.: Extracts from *Viscum* and *Crataegus* are cytotoxic against larynx cancer cells. *Z. Naturforsch.* 52 (1-2): 42-4 (1997).
- Schlegelmilch R.; Heywood R.: Toxicity of *Crataegus* extract (WS 1442). *J. Amer. Coll. Toxicol.* 13: 103-11 (1994).
- Schmidt U.; Kubn U.; Ploch M. and Hübner W.: Efficacy of hawthorn preparation in 78 patients with chronic congestive heart failure defined as NYHA functional class II. *Phyto-medicine.* 1: 17-24 (1994).
- Schussler M.; Fricke U.; Nikolov N. et al.: Comparison of the flavonoids occurring in *Crataegus* species and inhibition of 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase. *Planta Med.* 57: A-133 (1991).
- Schussler M.; Holz J.; Rump A. and Fricke U.: Functional and antischaeamic effects of n-texin-rhamnoside in different in vitro models. *Gen. Pharmacol.* 26 (7): 1565-70 (1995).
- Semm K.: The action of *Crataegus* alone and in combination with *Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata*, *Convallaria majalis* and *Adonis vernalis* upon the heart of the guinea pig. *Arzneimittelforsch.* 2: 562-7 (1952).
- Shanthi S.; Parasakthy K.; Deepalakshmi P. et al.: Hypolipidemic activity of tincture of *Crataegus* in rats. *Indian J. Biochem. Biophys.* 31 (2): 143-6 (1994).
- Steinman H.; Lovell C. and Cronin E.: Immediate type hypersensitivity to *Crataegus monogyna*. *Contact Dermatitis.* 11 (5): 321 (1984).
- Taubert M.: Efficacy and safety of *crataegus* extract WS 1442 in comparison with placebo in patients with chronic stable New York Heart Association class-III heart failure. *Am. Heart. J.* 143 (5): 910-5 (2002).
- Thompson E.; Aynilian G.; Gora P. and Farnsworth N.: Preliminary study of potential antiarrhythmic effects of *Crataegus monogyna*. *J. Pharm. Sci.* 63: 1936-7 (1974).
- Upton R. (Ed): Hawthorn berry. Santa Cruz, California. American Herbal Pharmacopoeia (1999).
- Van Ginckel A.: Monografía: Espino albar. *Fitomedica.* 11: 71- 80 (1997).
- Vibes J.; Lasserre B.; Gleye J.; Declume C.: Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis in vitro by the main component of *Crataegus oxyacantha* flower heads. *Prostaglandins and Leukotrienes Essential Fatty Acids.* 50 (4): 173-5 (1994).
- Von Eiff M. et al.: Hawthorn-Passionflower extract and improvement in physical exercise capacity of patients with dysnoea. *Acta Therap.* 20: 47-66 (1994).
- Walker A.; Marakis G.; Morris A. and Robinson P.: Promising hypotensive effect of hawthorn extract: a randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother. Res.* 16 (1): 48-54 (2002).
- Weilmayr T.; Ernst E.: Therapeutic effectiveness of *Crataegus*. *Forts. Med.* 114 (1-2): 27 (1996).
- Weikel A.; Assmus K.; Neukum Schmidt A. et al.: *Crataegus* special extract WS 1442: Assessment of objective effectiveness in patients with heart failure (NYHA II). *Fortsch. Med.* 114 (24): 291-6 (1996).
- Wittig J.; Leipolz I.; Graefe E.; Jaki B.; Treutler D. and Veit M.: Quantification of procyanidins in oral herbal medicinal products containing extracts of *Crataegus* species. *Arzneimittelforschung.* 52 (2): 89-96 (2002).
- Wu H.: Clinical studies on *C. pinnatifida*. In: *Health and Medicine Data Base. Vol. 40.* (1977).
- Zapfe Jun G.: Clinical efficacy of *crataegus* extract WS 1442 in congestive heart failure NYHA class II. *Phyto-medicine.* 8 (4): 262-6 (2001).

ESPIRULINA

NOMBRE CIENTÍFICO

Spirulina maxima Setch. y Garner.

Sinonimia: Antiguamente *S. platensis* Gom G.

NOMBRE POPULAR

Español: espirulina, spirulina.

Portugués: spirulina

Inglés: spirulin

Otros: dihé (África).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un alga de color azul-verdoso (Cianofíceas) de tamaño microscópico que tiende a formar plancton en aguas dulces. Presenta forma de espiral muy fina (de ahí su nombre) siendo su longitud de apenas unas décimas de milímetro. Se trata de uno de los seres unicelulares más simples y primitivos formando parte del mundo procarionte. Es de fácil reconocimiento ya que forma una espuma verdosa sobre la superficie del agua.

HÁBITAT

Suele encontrarse en lugares donde abunda la luz solar y aguas alcalinas dulces (en especial en lagos), siendo su hábitat el correspondiente a los territorios de México (Lago Texcoco), Japón, Tailandia y algunos lagos del África (Lago de Chad). La alcalinidad de estos lagos, con un pH cercano a 11, hace que prácticamente no exista otra vida orgánica en los mismos, de manera tal que la espirulina crece como monocultivo. El género espirulina comprende 35 especies. Debido a su actual demanda existen diversos países que la cultivan como los Estados Unidos (en Hawaii y California) y Argentina (La Rioja).

PARTE UTILIZADA

La totalidad del alga.

HISTORIA

Los antiguos aztecas utilizaban la espirulina como una fuente invaluable de proteínas con la cual producían varios tipos de alimento. Al respecto, decía en 1521 Bernal Díaz del Castillo, cronista de la conquista española de México «... Y otros venden pastelillos hechos con una especie de limo que extraen del lago, el cual se coagula y del que hacen un pan con un sabor similar al queso al cual los nativos llaman tecuitlatl». En 1964, el botánico belga J. Leonard, al tomar parte de una expedición al Trans-Sahara, observó galletas de color azul-verdosas en algunos mercados de las aldeas de la región de Kanem, actual República del Chad, obtenidas de los estanques que rodean al lago del mismo nombre, y a las cuales los nativos denominaban «dihé».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Proteínas (60-70% de la materia seca): El tenor proteico (depende del medio donde se cultive) suele ser mayor al de otras fuentes naturales como la soja (37%) e incluso mayor que la carne vacuna (20%). En su constitución intervienen gran cantidad de aminoácidos (22) de los cuales 9 son esenciales (triptófano es el mayoritario).

Vitaminas: El análisis proximal por cada 100 g es el siguiente: provitamina A 2.800 U.I.; vit. B1 5 mg; vit. B2 4 mg; vit. B6 300 µg; vitamina B12 (0,2-0,6 mg); vit. E 20 mg; niacina 12 mg; biotina 50 µg; inositol 35 mg; ácido pantoténico 1 mg; y trazas de ácido ascórbico, ácido nicotínico, vitaminas D y K.

Minerales: El análisis proximal por 100 g es el siguiente:

calcio 118 mg; fósforo 828 mg; hierro 54 mg; sodio 33 mg; magnesio 166 mg; manganeso 3 mg; potasio 1.427 mg; selenio 50 µg; cromo 198 µg y zinc 3 mg.

Otros: Presenta azúcares (10-20%) destacando rhamnosa, glucosamina, ácido siálico, glucógeno; ácidos grasos saturados (4-14%); principalmente ácidos linoleico y γ -linoléico; mucílago, esteroides, pigmentos (principalmente clorofila con 0,8-1,5% del peso seco, siguiéndole xantófila, violaxantina, carotenoides y ficocianina ó ficobilina), criptoficinas, espirulanos cálcico y sódico (polisacáridos), ácidos nucleicos ADN y ARN (4% de la materia seca).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La espirulina es una especie muy empleada como suplemento dietario contando con un doble valor: alimenticio y medicinal. Recientemente ha sido revalorizado el aporte que la espirulina puede ofrecer al reforzamiento del sistema inmunológico, en especial en pacientes con cáncer. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Aporte Nutricional

De acuerdo con estudios realizados por la FAO, la proteína de la espirulina es de gran calidad, ya que la proporción de aminoácidos es considerada cercana a lo ideal e incluso en ocasiones equiparable a la caseína de la leche, siendo únicamente deficitaria en lisina y metionina (Ciferri O., 1983; Kay R., 1991). La UNP (Utilización Neta de Proteínas) está próxima a la de los huevos deshidratados (94%). Además de su uso *in toto*, la espirulina probablemente pueda ser utilizada como fuente de ribulosa-difosfo-carboxilasa, una enzima presente en grandes cantidades en los organismos fotosintetizadores, que ha despertado el interés como fuente de proteínas para consumo humano (Vidal Ortega C., 1995).

A diferencia de otras algas consideradas también como alimenticias, tales como la *Chlorella* ó *Scenedesmus*, debe considerarse que estas últimas son organismos eucariotes, con estructuras celulares similares a la de los organismos superiores, ya que poseen paredes compuestas por sustancias semejantes a la celulosa. Esta conformación de la pared hace que dichas algas no puedan ser aprovechables totalmente por los animales, de modo que sus proteínas quedan parcialmente indigeridas. Respecto a las membranas plasmáticas de la espirulina, debido a que están formadas por proteoglicanos y no por celulosa, ello hace que se facilite su digestión cuando es ingerida (Delepine E., 1984).

En cuanto al contenido en vitamina B12, superior incluso al del hígado desecado, hace de la espirulina un alimento apto como coadyuvante en el tratamiento de anemias perniciosas o como suplemento dietario en casos de dietas vegetarianas o macrobióticas. Un gramo de espirulina cubriría las necesidades diarias de esta vitamina. Sin embargo, un estudio realizado en el Instituto de Toxicología y Nutrición de Zeist, Holanda, ha puesto en duda la verdadera biodisponibilidad de la vitamina B12 proveniente de algas en el hombre. El estudio fue llevado a cabo en niños y ratas alimentados de acuerdo a los principios de la macrobiótica, comprobándose que la mencionada sustancia proveniente de las algas espirulina y *nori* no tendría un adecuado aprovechamiento en dichos organismos (Dagnelie P. et al., 1991).

Al respecto, se postula que podría tratarse de compuestos análogos a la vitamina B12, los cuales en diferentes ensayos no demostraron la tradicional afinidad para ligarse al factor intrínseco (Herbert V., 1986; Van der Berg H. et al., 1988). Un importante elemento nutricional que brinda la espirulina son los ácidos grasos insaturados (en especial

ácido linoleico y γ -linolénico) y los carotenoides (Blinkova L. et al., 2001).

Un gramo de espirulina contiene entre 1-4 mg de carotenoides, mucho más que cualquier otra fuente vegetal. Estudios referidos a las actividades biológicas del ácido γ -linolénico presente en la espirulina (0,5-1% del peso en seco), informaron que para que revistan importancia se requeriría un consumo de un cuarto de libra diario de esta alga, lo cual está muy por encima de las dosis diarias recomendadas, desconociéndose si existen efectos adversos o tóxicos que dichas megadosis pudiera ocasionar (Clement G., 1971).

En cuanto a su concentración en calcio, superior al de la leche, la hace apta como suplemento dietario en el tratamiento de la osteoporosis (Colastro J., 1995). Un hecho interesante sobre estos organismos unicelulares se centra en la riqueza de ácidos nucleicos que contienen. Si bien esta concentración es importante ya que duplica la de cualquier especie superior, resulta inferior al de otras algas (5 - 6%) y bastante más baja que la de la levadura, clásica proteína unicelular, que contiene alrededor de un 10% de ácidos nucleicos (Iwata K. et al., 1990).

La biodisponibilidad del hierro es 60% mayor que la ofrecida por otros suplementos ferrosos (Fetrow C. & Avila J., 2001). En cuanto al resto de minerales y vitaminas de la espirulina, no alcanzan concentraciones óptimas para cubrir necesidades diarias de las mismas (De Smet P., 1997).

Obesidad - Metabolismo Lipídico

Su alto contenido en proteínas y mucílagos proporciona una sensación de plenitud gástrica, fundamental en los regímenes de adelgazamiento. De hecho, los niveles de *fenilalanina* que presenta podría coadyuvar a contrarrestar el apetito, aunque esto todavía es discutido (Popovich N., 1982; Kessler D., 1991; Tyler V., 1993).

Ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo, realizadas en Alemania con humanos obesos durante un mes de tratamiento, determinaron que los grupos que ingirieron 3 g diarios de espirulina junto a una dieta hipocalórica, presentaban una pérdida de peso de 1,4 kg mayor que los grupos que realizaban únicamente dieta. Es sabido que dietas muy ricas en fructosa pueden aumentar el nivel de colesterol y triglicéridos en sangre. Al respecto, un estudio reveló que cuando a estas dietas se añade espirulina, dichos parámetros permanecen estables, es decir, sin sufrir elevaciones. El mecanismo de acción estaría vinculado a la activación de la enzima lipoproteín-lipasa, implicada en el metabolismo de las grasas (Sosa T., 1982; González de Rivera C. et al., 1993).

Otros ensayos pudieron comprobar que pacientes con altas tasas de colesterol, a los cuales se les administró 4 g diarios de espirulina en su dieta, presentaban descensos cercanos a un 4,5% en las primeras semanas de tratamiento. El mecanismo de acción estaría vinculado a su tenor en clorofila, ácidos grasos poliinsaturados, vitamina B3 y algunos aminoácidos (*arginina*) que actuarían sinérgicamente para lograr tal resultado (Belay A. et al., 1993). Tanto el extracto oleoso de espirulina como la fracción desgrasada, demostró poseer efectos hepatoprotectores en ratas frente a la inducción de hígado graso generado por administración intraperitoneal de tetracloruro de carbono, reduciendo la tasa de lípidos y triglicéridos elevados en dichas circunstancias (Torres Durán P. et al., 1999).

Actividad Inmunológica

A este nivel, los polisacáridos de espirulina (altamente hidrosolubles) han demostrado constituir un poderoso complejo reforzador del sistema inmunológico (Blinko-

va L. et al., 2001). Al respecto, la administración de una dieta rica en espirulina demostró en ratas incrementar la fagocitosis de macrófagos peritoneales y la proliferación de linfocitos esplénicos, luego de una estimulación con concanavalina A y fitohemaglutinina (Hayashi K. et al., 1994). Un dato interesante arrojó un estudio efectuado en Rusia con niños que vivían en áreas radioactivas (Chernobyl), a los cuales se les suministró una dosis diaria de 5 g de espirulina. Luego de una semana de tratamiento, se pudo constatar en todos los niños la normalización de sus niveles de IgE (Evets L., 1994).

El extracto acuoso de espirulina demostró incrementar el número y la vacuolización de macrófagos de pollo en cultivo, con la consiguiente producción de un agente antitumoral (Qureshi M. et al., 1995). En tanto, gallinas y gatos alimentados con espirulina en su ración diaria (0,5-1.0-2.0%) evidenciaron incrementos en la actividad fagocítica de sus macrófagos (Qureshi M. & Ali R., 1996; Al Batshan H. et al., 2001). Estudios *in vitro* demostraron que una fracción polisacárida de alto peso molecular de espirulina, incrementa los niveles de ARN mensajero de la IL-1 β (interleukina 1-beta) y del factor de necrosis tumoral α (Pugh N. et al., 2001). Corroborando todo lo anterior, un ensayo clínico efectuado en humanos voluntarios determinó que el suministro oral de un extracto acuoso de espirulina, produce aumento en la producción de interferón e incremento en la citotoxicidad de las células *natural killers* (Hirahashi T. et al., 2002).

Por su parte, extractos de espirulina administrados a ratas demostraron inhibir reacciones de tipo anafilácticas al contrarrestar la degranulación mastocitaria (Yang H. et al., 1997). A su vez, la administración de espirulina a ratas indujo la aparición de IgA, IgG1 e IgE luego de promover cuadros alérgicos o infecciones microbianas en el animal (Hayashi O. et al., 1998). Finalmente, el suministro en la dieta diaria de ratas de 250-500-1000 mg/k de *Spirulina fusiformis* (especie relacionada), determinó luego de 5 días de tratamiento, efectos protectores frente al estrés oxidativo y la inducción de genotoxicidad de las drogas antitumorales mitomicina y ciclofosfamida. Esta actividad protectora está ligada a la presencia de constituyentes antioxidantes (Prenekumar K. et al., 2001).

Oncología Experimental

Estudios en hámsters con sarcomas experimentales en boca inducidos por aplicación local de DMBA (di-metilbenz[a]antraceno), obtuvieron regresión importante de las lesiones tras la administración de extractos de *S. maxima* y *Dunaliella sp.*, estando involucrados en esta actividad muy probablemente el β -caroteno y la *criptoficina* (Schwartz J. & Shklar G., 1987). El polisacárido sulfatado *espirulano-cálcico* demostró experimentalmente reducir las metástasis provocadas por melanomas B16 y BL6 sobre pulmón (Mishima T. et al., 1998). Estudios llevados a cabo en Japón revelaron que pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia y a los cuales se les administró espirulina, presentaban menores efectos colaterales o adversos que el grupo control (Babu M. et al., 1995). En ese sentido, los polisacáridos de espirulina demostraron reducir los daños sobre tejido hematopoyético de ratones y perros sometidos a inyecciones de ciclofosfamida (Zhang H. et al., 2001).

Otros

Los mucílagos le brindan un efecto mucoprotector, demulcente y laxante mecánico. El contenido en fibra alimentaria soluble (24%) la hace apta para mejorar el tránsito intestinal en pacientes con estreñimiento (Rombi M. & Lecomte A., 1992). Respecto a los numerosos pigmentos que la

integran, estudios realizados en Estados Unidos, Japón y México determinaron que la espirulina intensifica el color amarillo de la yema del huevo (por las xantófilas) y la carne de pescado, al agregarse a la dieta de gallinas o de carpas (Clement G., 1971).

Con referencia al pigmento *ficocianina*, el mismo ha presentado en animales efectos protectores contra el fallo renal inducido por mercurio (Pardo Inchaustegui M., 1990). La presencia de *ferridoxina* y *biotina* facilita la eliminación de CO₂ impidiendo la formación de ácido pirúvico y ácido láctico originados en la descomposición de azúcares en ausencia de oxígeno. Esta situación es común de observar durante ejercicios físicos prolongados, con aparición de calambres y fatiga muscular. Ello se evita con el suministro de espirulina (Hansen M., 1984). Por otra parte, los extractos alcohólicos elaborados con espirulina han demostrado reducir significativamente las lesiones producidas por radiación ionizante γ . Dichos extractos lograron también un efecto radioprotector en ratas con carcinoma de médula ósea (Qisen P. et al., 1989).

El compuesto *ficocianina* evidenció efectos protectores en ratas con injuria hepática por inducción con tetracloruro de carbono (Vadiraja B. et al., 1998) y efectos radioprotectores frente a exposición de radiación X a dosis de 5 Gy (Karpov L. et al., 2000). Los efectos radioprotectores también fueron observados con los polisacáridos de espirulina en sistema hematopoyético de ratones y perros previamente dañados con radiación Co-gamma (Zhang H. et al., 2001).

Otras investigaciones revelaron el efecto benéfico de la espirulina con referencia al aumento en el número de bacterias beneficiosas en el intestino, incluyendo al *Lactobacillus acidophilus* y las *Bifidobacterias* (Deschamps S., 1996; Blinkova L. et al., 2001). A otros niveles, el extracto soluble en agua exhibió actividad hipoglucemiante en ratas e hipotensión arterial; mientras que la fracción insoluble disminuía los niveles elevados de azúcar en sangre durante las pruebas de sobrecarga a la glucosa. El *espirulano sódico* demostró efectos inhibitorios sobre la proliferación endotelial de células aórticas, incluso de manera superior a la demostrada por heparina, dermatán-sulfato, dextrán-sulfato y otros anticoagulantes (Kaji T. et al., 2002).

Estudios preliminares realizados por el INH (Instituto Nacional de la Salud) y la Escuela Médica de Harvard de USA, determinaron que el *espirulano cálcico* y fracciones polisacáridas del extracto acuoso presentan un efecto inhibitorio sobre los virus Herpes simplex y HIV *in vitro*, no estando muy bien definido el mecanismo de acción (Hayashi K. et al., 1996; Ayeahunie S. et al., 1998; Lee J. et al., 2001). El *espirulano cálcico* demostró en cultivos de fibroblastos de pulmón humano, promover la activación del plasminógeno tisular y producir *in vitro*, un incremento en la actividad antitrombínica del cofactor II heparínico (Hayakawa Y. et al., 1997).

A su vez, la espirulina demostró incrementar en humanos los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina y calcio (Becker E. et al., 1986). El contenido en ácidos fenólicos, tocoferoles y β -carotenos del extracto metanólico de espirulina, le confiere propiedades antioxidantes *in vitro* (Miranda M. et al., 1998). Ensayos *in vitro* dieron cuenta que el compuesto *ficocianina* resultó ser un inhibidor selectivo de la vía enzimática ciclooxigenasa 2 (COX2) y de la peroxidación lipídica, mostrando por ello actividad antiinflamatoria y antirradicalar (Bhat V. & Madyastha K., 2000; Reddy C. et al., 2000; Piñero Estrada J. et al., 2001). Finalmente el extracto etanólico de espirulina demostró disminuir la respuesta vasoconstrictora agonista de fenilefrina y carbacol en anillos de aorta de ratas (Paredes Carbajal M. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La riqueza en ácidos nucleicos y su correspondiente tenor en purinas, hace inadecuado el consumo de espirulina durante largos períodos de tiempo, debido al peligro de generar gota e hiperuricemia (Arteche García A. et al., 1998). Ocasionalmente algunos pacientes refirieron náuseas, vómitos o diarrea durante la administración del producto. El elevado contenido en cloruro sódico puede ser inconveniente en pacientes con hipertensión arterial. El tenor en azúcares de la espirulina hace dudoso su empleo en diabéticos (Emerich M. & Bertani E., 1998).

Junto a la espirulina pueden crecer con facilidad otras algas con potencial toxicidad, lo cual hace que deba exigirse productos con rigurosos controles de calidad. Estudios de toxicidad aguda oral en ratas (800 mg/k en dosis simple), subcrónica y crónica (desde 3-18 meses) determinaron que aquellos animales que fueron alimentados exclusivamente con proteínas provenientes de la espirulina no registraron trastornos de crecimiento, embriotóxicos ni mutagénicos (Ciferri O., 1983; Chamorro G. et al., 1988; De Smet P., 1997). Tampoco se observaron anomalías *post mortem* (Salazar M. et al., 1998) ni signos de dermatitis o irritabilidad cutánea durante la manipulación del alga ni durante aplicación en ratas, de parches con 2 g/k de espirulina durante 24 horas (Krishnakumari M. et al., 1981).

CONTRAINDICACIONES

Se desaconseja su empleo durante el embarazo hasta obtener resultados más firmes acerca de su inocuidad. No administrar en pacientes con gota, hiperuricemia o diabetes (Arteche García A. et al., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La espirulina puede afectar la acción de anticoagulantes y la utilización de vitamina E, de acuerdo a lo observado en ratas alimentadas con dosis bajas de esta alga (Mitchell G. et al., 1990; Fetrow C. & Avila J., 2001).

USOS MEDICINALES

Muy empleada como suplemento dietario en regímenes adelgazantes, osteoporosis, dietas vegetarianas y anemia perniciosa. La dosis diaria recomendada para adultos se ha establecido entre 3 y 5 g. En malnutridos puede elevarse hasta 15 g/día. Respecto a los tratamientos adelgazantes, se aconseja la toma de espirulina 1/2 hora antes de las comidas, a efectos de provocar un efecto sacietógeno. Los preparados comerciales generalmente contienen 500 mg por comprimido, lo cual hace que se prescriba entre 1 y 3 unidades media hora antes de cada comida principal.

USOS COSMÉTICOS

Diversas empresas han decidido utilizar estas microalgas como materia prima para la extracción de componentes que puedan poseer utilidad en el área cosmética, como por ejemplo las proteínas. Con ello se obtienen extractos hidratantes de la superficie cutánea con propiedades catalíticas de óxido-reducción y una actividad estimuladora de los fibroblastos, lo cual las hace aptas para tratamientos nutritivos del cutis y como antiarrugas.

Otras firmas han obtenido extractos a los cuales se los enriqueció con proteínas de pescado y ciertos mejillones. También se encuentran extractos hidrosolubles (en propilenglicol) y liposolubles (en aceite de girasol) obtenidos por maceración prolongada. El primero de ellos forma parte de formulaciones para mascarillas regeneradoras, champúes y productos para la higiene. A efectos de valorar su eficacia se han estudiado las modificaciones que provoca en la su-

perficie cutánea, mediante técnicas de análisis de imágenes tridimensionales, a partir de réplicas de relieve cutáneo.

OTROS USOS

El Lago Texcoco de México produce casi cinco toneladas diarias de espirulina (peso en seco), lo que en gran parte está destinado a alimento para el ganado, como sustituto proteico de la carne, para la obtención de pigmentos azules y verdes, y también como complemento proteínico en leches artificiales y sopas. Es posible cultivar esta alga en estanques abiertos o en tubos de polietileno a modo de un circuito cerrado, tal como ocurre en el sur de Italia. Esta especie de circuito cerrado permite que no entren sustancias, arena o polvo que contaminen los estanques.

CURIOSIDADES

El hecho que la espirulina aflore sobre la superficie se debe a que en su interior presentan vacuolas llenas de gas, que al ser impulsadas por el viento terminan aflorando en las orillas del lago. Finalmente, la acción solar acelera su secado, resultando así ser uno de los cultivos más fáciles de cosechar en la tierra. Teniendo en cuenta que 2 gramos diarios de espirulina permiten cubrir buena parte de las necesidades alimentarias de una persona, ello motivó que esta microalga fuera destinada a la elaboración de píldoras alimenticias para los astronautas y tripulantes de submarinos, especialmente durante la época de la llamada «guerra fría».

BIBLIOGRAFÍA

- Al Batschan H.; Al Mufarrej S.; Al Homaïdan A. and Qureshi M.: Enhancement of chicken macrophage phagocytic function on and nitrite production by dietary *Spirulina platensis*. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 23 (2): 281-9 (2001).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Edición. (1998).
- Ayeheun S.; Belay A.; Baba T. and Ruprecht R.: Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirulina platensis*. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovir.* 18 (1): 7-12 (1998).
- Babu M. et al.: Evaluation of chemoprevention of oral cancer with spirulina. *Nutrition and Cancer*. 24 (2): 197-202. (1995).
- Bath V. and Madyastha K.: C-phycoyanin: a potent peroxyl radical scavenger in vivo and in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 275 (1): 20-5 (2000).
- Becker E. et al.: Clinical and biochemical evaluations of the alga spirulina with regard to its application in the treatment of obesity. *Nutr. Report. Int.* 33 (4): 565-73 (1986).
- Belay A.; Ota Y.; Miyakawa K. and Shimamatsu H.: Current knowledge on potential health benefits of Spirulina. *J. Applied Physiology*. Pp. 235-241. (1993).
- Blinkova L.; Gorobets O. and Batur A.: Biological activity of Spirulina. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2: 114-8 (2001).
- Chamorro G.; Herrera G.; Salazar M.; Salazar S. and Ulloa V.: Short-term toxicity study of spirulina in F3b generation rats. *J. Toxicol. Clin. Exp.* 8: 163-7 (1988).
- Changhu X.; Hu Y.; Saito H.; Zhang Z.; Li Z.; Cai Y.; Ou C.; Lin H. and Imbs A.: Molecular species composition of glycolipids from *Spirulina platensis*. *Food Chem.* 77 (1): 9-13 (2002).
- Ciferri O.: Spirulina, the edible microorganism. *Microbiol. Rev.* 47: 551-78 (1983).
- Clement G.: Une nouvelle algue alimentaire: La Spiruline. *Rev. Inst. Pasteur de Lyon*. 4: 2 (1971).
- Colastra J.: *Nutrientes Accesorios: Espirulina*. Lambert's Española S. A. (1995).
- Dagnelie P.; Van Staveren W.; Van der Berg H.: Vitamin B-12 from algae appears not to be bioavailable. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 695-7 (1991).
- Delepine E.: La merveilleuse aventure des Spirulines. *Plantes et Médicines*. N° 11. Août-Septembre (1984).
- Deschamps S.: La Spiruline. *Pharmacie Naturelle*. 23: 14-16 (1996).
- Díaz Mayorga M.: *Espirulina: microalgas con tonada riojana*. Supl. Rural, pp. 12, diario Clarín. 5 abril (1997).
- Emerich M. and Bertani E.: Algae may be full of nutrition. *Herbs for Health*. June/July. Pp. 70-1 (1998).
- Evets L.: Means to normalize the levels of immunoglobulin E using the food supplement spirulina. Russian Fed. Comm. Patents & Trade. Patent number (19) RU. (11). 2005486 C1 (51). 5A 61K35/80.
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicine*. 2nd. Edit. Springhouse. USA. (2001).
- González de Rivera C.; Miranda Zamora R.; Díaz Zagoya J. and Juárez Oropeza M.: Preventive effect of *Spirulina maxima* on the fatty liver induced by a fructose-rich diet in the rat, a preliminary report. *Life Sci.* 53 (1): 57-61 (1993).
- Hayakawa Y.; Hayashi T.; Hayashi K.; Ozawa T.; Niya K. and Sakuragawa N.: Calcium spirulan as an inducer of tissue-type plasminogen activator in human fetal lung fibroblasts. *Biochim Biophys. Acta.* 1355 (3): 241-7 (1997).
- Hayashi O. et al.: Enhancement of antibody production in mice by dietary *Spirulina platensis*. *J. Nutr. Sci. Vitam.* 40: 431-41 (1994).
- Hayashi K. et al.: A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis*. In vitro and ex vivo evaluation of anti-herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Res. Human Retrovir.* 12 (15): 1463-71 (1996).
- Hayashi O.; Hirahashi T.; Katoh T.; Miyajima H.; Hirano T. and Okuwaki Y.: Class specific influence of dietary *Spirulina platensis* on antibody production in mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* (Tokyo). 44 (6): 841-51 (1998).
- Herbert V.: Nutrition science as a continually unfolding story: the folate and vitamin B12 paradigm. *Am. J. Clin. Nutr.* 46: 387-402 (1988).
- Hirahashi T.; Matsumoto M.; Hazeki K.; Sacki Y.; Ui M. and Seya T.: Activation of the human innate immune system by spirulina. *Int. Immunopharmacol.* 2 (4): 423-34 (2002).
- Iwata K. et al.: *J. Nutritional Science & Vitamin.* 36: 165-171 (1990).
- Kaji T.; Fujiwara Y.; Hamada C.; Yamamoto C.; Shimada S.; Lee J.; Hayashi T.: Inhibition of cultured bovine aortic endothelial cell proliferation by sodium spirulan, a new sulfated polysaccharide isolated from *Spirulina platensis*. *Planta Med.* 68 (6): 505-9 (2002).
- Karpov L.; Brown I.; Poltavtseva N.; Ershova O.; Karakis S.; Chaban I. and Vasil'eva T.: The postradiation use of vitamin-containing complexes and a phycoyanin extract in a radiation lesion in rats. *Radiat. Biol. Radioecol.* 40 (3): 310-4 (2000).
- Kay R.: Microalgae as food and supplement. *Critical Reviews Food Sci. Nutr.* 30 (6): 555-73 (1991).
- Kessler D.: Weight control products for over-the-counter human use. *Federal Register*. 56: 37792-99 (1991).
- Krishnakumari M.; Ramesh H.; Venkataraman L.: Food safety evaluation: acute oral and dermal effects of the algae *Scolecismus acutus* and *Spirulina platensis* on albino rats. *J. Food Protect.* 44: 934-5 (1981).
- Laslo H. and Basso L.: *Química de los Alimentos*. San Pablo, Brasil. Nobel Edic. (1986).
- Lee J.; Srisomporn P.; Hayashi K.; Tanaka T.; Sankawa U. and Hayashi T.: Effects of structural modification of calcium spirulan on antiviral activity. *Chem. Pharm. Bull.* 49 (1): 108-10 (2001).
- Mitchell G.; Grundel E.; Jenkins M.; Blackely S.: Effects of graded dietary levels of *Spirulina maxima* on vitamins A and E in male rats. *J. Nutr.* 120: 12135-40 (1990).
- Miranda M.; Cintra R.; Barros S.; Mancini Filho J.: Antioxidant activity of the microalga *Spirulina maxima*. *Braz. J. Med. Biol.* 31 (8): 1075-79 (1998).
- Pardo Incháustegui M.: ¿Qué es la Espirulina?. *Medicina Natural.* 6: 5 (1990).
- Paredes Carbajal M.; Torres Durán P.; Díaz Zagoya J.; Mascher D. and Juárez Oropeza M.: Effects of the ethanolic extracts of *Spirulina maxima* on endothelium dependent vasomotor responses of rat aortic rings. *J. Ethnopharmacol.* 75 (1): 37-44 (2001).
- Piñero Estrada J.; Bermejo Bescos P.; Villar del Fresno A.: Antioxidant activity of different fractions of *Spirulina platensis* protean extracts. *Farmacol.* 56 (5-7): 497-500 (2001).
- Popovich N.: Spirulina. *Am. Pharm. NS* 22: 288-90 (1982).
- Premkumar K.; Pachiappan A.; Suresh K.; Santhiya S.; Gopinath P. and Ramesh A.: Effect of *Spirulina fusiformis* on cyclophosphamide and mitomycin-C induced genotoxicity and oxidative stress in mice. *Fitoterapia.* 72 (8): 906-11 (2001).
- Pugh N.; Ross S.; El Sohly H.; El Sohly M. and Pasco D.: Isolation of three high molecular weight polysaccharide preparations with potent immunostimulatory activity from *Spirulina platensis*, aphanizomenon flos-aquae and *Chlorella pyrenoidosa*. *Planta Med.* 67 (8): 737-42 (2001).
- Reddy C.; Bhat V.; Kiranmai G.; Reddy M.; Reddanna P. and Madyastha K.: Selective inhibition of COX-2 by C-phycoyanin, a biliprotein from *Spirulina platensis*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 277 (3): 599-603 (2000).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medic. Complementarias. Madrid. (1992).
- Qishen P.; Guo B. and Kolman A.: Radioprotective effect of extract from *Spirulina platensis* in mouse bone marrow cells studied by using the micronucleus test. *Toxicol. Letters.* 48 (2): 165-9. (1989).
- Qureshi M.; Kidd M. and Ali R.: *Spirulina platensis* extracts enhances chicken macrophage functions after in vitro exposure. *J. Nutr. Immunol.* 3: 35-45 (1995).
- Qureshi M. and Ali R.: *Spirulina platensis* exposure enhances macrophage phagocytic function in cats. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 18 (3): 457-63 (1996).
- Salazar M.; Martínez E.; Madrigal E.; Ruiz L. and Chamorro G.: Subchronic toxicity study in mice fed *Spirulina maxima*. *J. Ethnopharmacol.* 62 (3): 235-41 (1998).
- Sosa T.: Algas Alimenticias. *Información Científica y Tecnológica.* 4 (62): 20-23. (1982).
- Schwartz J.; Shklar G.; Reid S. et al.: Prevention of experimental oral cancer by extracts of *Spirulina-dunaliella* algae. *Nutrit. Cancer.* 11 (2): 127-34 (1988).
- Torres Durán P.; Miranda Zamora R.; Paredes Carbajal M.; Mascher D.; Ble Castillo J.; Díaz Zagoya J. and Juárez Oropeza M.: Studies on the preventive effect of *Spirulina maxima* on fatty liver development induced by carbon tetrachloride, in the rat. *J. Ethnopharmacol.* 64 (2): 141-7 (1999).
- Tyler V.: *The Honest Herbal*. Pharmaceutical Products. Press. 3ª Ed. N. York. (1993).
- Vadraja B.; Gaikwad N. and Madyastha K.: Hepatoprotective effect of C-phycoyanin: protection for carbon tetrachloride and R-pulegone mediated hepatotoxicity in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 249 (2): 428-31 (1998).
- Van der Berg H.; Dagnelie P.; Van Staveren W.: Vitamin B12 and seaweed. *Lancet.* 1: 242-3 (1988).
- Vidal Ortega C.: Las plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales. *Natura Medicatrix.* 37: 68 - 71. (1995).
- Yang H.; Lee E. and Kim H.: *Spirulina platensis* inhibits anaphylactic reaction. *Life Sci.* 1237-44 (1997).
- Zhang H.; Lin A.; Sun Y. and Deng Y.: Chemo and radioprotective effects of polysaccharide of *Spirulina platensis* on hemopoietic system of mice and dogs. *Acta Pharmacol. Sin.* 22 (12): 1121-4 (2001).

ESPONJUELO

NOMBRE CIENTÍFICO

Luffa operculata (L.) Cogn.

Sinonimias: Se citan 13 para esta especie.

NOMBRES POPULARES:

Español: esponjuelo, esponjilla, pepino de monte, zapallito de monte, calabacito, purga de los paulistas.

Portugués: cabacinha, buchinha, abobrinha-do-norte, purga de bucha, bucha-dos-paulistas, capa de bode, bucha-do-caçador, purga-de-João-Paes.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una enredadera herbácea, perteneciente a la familia de las Cucurbitáceas, caracterizada por presentar tallos angulosos con largos zarcillos, hojas alternas, recortadas, pecíolo angulado, acorazonadas, de 6-15 cm de largo por 8-20 cm de ancho; flores amarillas, tanto masculinas como femeninas, acampanadas, con 5 pétalos, de 1-2 cm de ancho; frutos cilíndricos con ápice agudo y 10 nervaduras longitudinales, de 6-8 cm de largo, con numerosas semillas en su interior.

HÁBITAT

El género *Luffa* comprende al menos 6 especies de las cuales únicamente *Luffa operculata* sería nativa de América. Habita zonas neotropicales que abarcan desde el sur de México hasta el Brasil (desde San Pablo hasta el Amazonas). Crece en tierras bajas, casi al nivel del mar, sobre suelos secos o arenosos de las costas.

PARTES UTILIZADAS

La droga vegetal está conformada por el tejido fibroso del fruto seco.

HISTORIA

Recibe el nombre de esponja vegetal o esponjuelo debido a que de sus frutos rollizos se obtiene una masa de fibras consistentes que durante muchos años sirvieron para aseo personal tanto en América como en Asia (variedad *Luffa cylíndrica*). No existen muchas referencias sobre su empleo medicinal por las distintas etnias americanas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Triterpenos: cucurbitacinas B y D, isocucurbitacina B, neocucurbitacinas A y B y gipsogenina.

Otros: buchínina (principio amargo), luffanina y buchina (alcaloides), saponinas, luperósidos A-H (partes aéreas), metacarboxi-fenilalanina, elaterina y citrulina (semillas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La tintura alcohólica del fruto demostró *in vitro* ausencia de actividad contra gérmenes Gram (+) causales de infecciones respiratorias y dermatológicas tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. (Cáceres A. et al., 1990; Cáceres A. et al., 1991). En tanto la decocción del fruto evidenció una discreta actividad antimicótica frente a *Trichophyllum mentagrophytes* y nula frente a otros dermatofitos patógenos humanos (Cáceres A., 1996). Los extractos acuoso y etanólico (95%) de los frutos demostraron actividad diurética en ratas (Souza A. et al., 1993) y molusquicida (fracción triterpénica) en concentraciones de 1.000 ppm contra *Biomphalaria straminea* (Silva M. et al., 1971; Almeida Y. & Fonteles M., 1989). La *isocucurbitacina B* demostró actividad citotóxica *in vitro*, lo cual sumado a la actividad molusquicida del extracto etanólico, podría ex-

plicar su potencial empleo en casos de esquistosomiasis, ya que es capaz de eliminar el huésped intermediario (Souza A., 1993; Cáceres A., 1996).

El extracto acuoso del fruto evidenció actividad estimulante uterina sobre útero estrogénico de ratas (Barros G. et al., 1970) y actividad analgésica en ratones, pero no pudo demostrar actividad antiinflamatoria, antihistamínica, hipotensora ni broncodilatadora (Champney R. et al., 1974). Las *cucurbitacinas* evidenciaron *in vitro* actividad citotóxica en cultivos de células tumorales (Konopa J. et al., 1974) mientras que la *isocucurbitacina B* demostró *in vitro* actividad citotóxica frente a células KB (Bérdy J. et al., 1982). Por su parte la *neocucurbitacina A* demostró *in vitro* actividad inhibitoria sobre la expresión del gen humano del factor inhibitorio de osteoclastogénesis (Kawahara N. et al., 2001).

Entre los estudios clínicos randomizados a doble ciego llevados a cabo con esta especie, se han efectuado hasta la fecha tres ensayos con preparados homeopáticos (sóla o combinada con otros productos homeopáticos en la misma fórmula), tanto por vía oral como en forma de spray nasal, demostrando una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con sinusitis y rinitis alérgica, en el 81% de los casos (Wiesener M., 1989; Weiser M. et al., 1999; Adler M., 1999).

Un reciente estudio *in vitro* determinó que la fórmula homeopática *Euphorbium compositum*® (constituido por *L. operculata*, *Pulsatilla pratensis* y *Euphorbium resinifera*), demostró una importante actividad antiviral frente al virus sincicial respiratorio (VSR), influenza A y HSV-1. En tanto *L. operculata* como componente único, no demostró actividad frente al VSR (Glatthaar Saalmuller B., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La pulpa y el tejido fibroso del fruto seco son muy amargos, pudiendo provocar cuadros nauseosos y malestar digestivo. Se han mencionado algunos casos de intoxicaciones con el fruto en Pará, Brasil (Carneiro Martins J., 1989). En los ensayos clínicos realizados con *Luffa operculata* homeopática por vía nasal u oral (424 pacientes), no se evidenciaron signos de toxicidad o intolerancia (Adler M., 1999; Weiser M. et al., 1999). La DL50 del extracto acuoso del fruto, administrado por vía intraperitoneal en ratones, fue calculado en 160 mg/k (Champney R. et al., 1974).

CONTRAINDICACIONES

No administrar durante el embarazo (Barros G. et al., 1970) ni en casos de úlceras gástricas (Cáceres A., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

En Brasil los frutos son empleados popularmente en casos de amenorrea, como purgantes, vermífugos, eméticos, hipoglucemiantes, estornutatorios y descongestivos nasales (por inhalación de la infusión). Suele ser común en casos de sinusitis mezclar el fruto de *Luffa operculata* con el látex de *Jatropha curcas*. En Guatemala emplean la decocción de la hoja por vía oral en casos de sinusitis. Con menor frecuencia se emplea la infusión del fruto para tratar alcoholismo, fiebre, mordeduras de serpiente, ciática, sífilis y tña. Por vía externa se emplean en heridas, blefaritis, oftalmítis, hematomas, úlceras y heridas. La hoja seca es empleada como abortivo y las semillas como antihelmínticas. En Paraguay los frutos se indican en amenorreas en tanto en Colombia las hojas en infusión se indican como emenagogas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Del fruto (0,5-1%), instilando 2-3 gotas de la infusión, 2 veces al día en casos de sinusitis.

Decocción: De la hoja en casos de sinusitis. Tomar 2 tazas diarias.

OTROS USOS

Del fruto se obtiene una esponja natural capaz de transformarse en abrasivo o materia textil (Cáceres A., 1996).

ESPECIES EMPARENTADAS

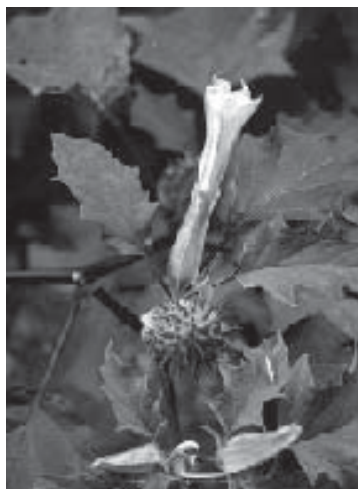
Luffa cylindrica L.: Conocida como *paste* o *esponja vegetal*, esta especie crece en África y Asia tropical, siendo Japón el principal productor. Las fibras de sus frutos maduros fueron empleados en medicina tradicional china desde el siglo X d.C. Antes de la 2ª Guerra Mundial, el 60% de la cosecha de USA servía para filtrar el aceite del agua en el interior de las calderas de los barcos. Los frutos se hierven en recipientes cerrados, reduciéndose a carbón para uso externo. Las fibras de los frutos secos sirven como esponjas abrasivas en el cuidado cutáneo, para eliminar células muer-

tas y estimular la circulación periférica. Respecto a estudios realizados con extractos de esta especie hay muy poca información. La administración a ratas de decocciones del fruto, en forma subcutánea o i.p., evidenció propiedades antiinflamatorias, analgésicas y sedantes. La DL50 de la decocción del fruto vía intraperitoneal en ratas resultó muy baja: 137,40 g/k (Leung A. & Foster S., 1996). Ensayos *in vitro* determinaron una actividad antiproliferativa sobre cultivos de melanoma humano y tumor ascítico de Ehrlich, a partir de la *luffina* y polisacáridos de las semillas (Ibrahim N. et al., 1997; Poma A. et al., 1999). En uso interno humano se indica popularmente en casos de hemorroides, dolores reumáticos, orquitis, hemorragias internas, rinitis y en casos de lactación insuficiente (Bown D., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Adler M.: Efficacy and safety of a fixed combination homeopathic therapy for sinusitis. *Adv. Ther.* 16 (2): 103-11 (1999).
 - Almeida Y. and Fonteles M.: Molluscicidal activity of plants from northeastern Brazil. Simpósio Brasil-China de Química e Farmacología de Produtos Naturais. Rio de Janeiro. 10-14 Dezembro. Fundação Oswaldo Cruz. P-214. (1989).
 - Barros G. et al.: Pharmacological screening of some Brazilian plants. *J. Pharm. Pharmacol.* 22: 116 (1970).
 - Bérdy J.; Aszalo A.; Bostian M. and McNitt K.: *Handbook of antibiotic compounds*. CRC Press. Boca Raton, Florida. (1982).
 - Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. España. (1998).
 - Cáceres A.; Samayoa B.; Fletes L.: Actividad antibacteriana de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de infecciones. *Cuadernos DIGI* 4-90: 98 (1990).
 - Cáceres A.; López B.; Girón M. and Logemann H.: Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. I. Screening for antimycotic activity of 44 plant extracts. *J. Ethnopharmacol.* 31: 263-76 (1991).
 - Cáceres A.: Plantas de uso medicinal en Guatemala. Edit. Universitaria. USAC. Guatemala. (1996).
 - Carneiro Martins J.: Plantas medicinais de uso na Amazônia. Cultural Cejup. 2ª Ed. Brasil. (1989).
 - Champney R.; Ferguson N. and Ferguson G.: Selected pharmacological studies of *Luffa operculata*. *J. Pharm. Sci.* 63 (6): 942-43 (1974).
 - De Oliveira F.; Akisue G. e Akisue M.: *Farmacognosia*. Edit. Atheneu. Brasil. (1998).
 - Germosén Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Edición Tramil 7. Santo Domingo. (1995).
 - Glatthaar Saalmuller B. and Fallier Becker P.: Antiviral action of *Euphorbium compositum* and its components. *Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd.* 8 (4): 207-12 (2001).
 - Ibrahim N.; Rizk M. and Shalaby A.: Anti-tumor activity of proteins and polysaccharides of certain Cucurbitaceous plants. WOCPMAC II. Mendoza, Argentina. Abstract P-281. 10-15 de Noviembre (1997).
 - Kawahara N.; Kurata A.; Hakamatsuka T.; Sekita S. and Satake M.: Two novel cucurbitacins A and B from the Brazilian folk medicine "Buchinha" (*Luffa operculata*) and their effect on PEBP2alphaA and OCIF gene expression in a human osteoblast-like Saos-2 cell line. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 49 (10): 1377-9 (2001).
 - Kloss P.: On the bitter substance from *Luffa operculata* Cogn. *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* 299 (4): 351-5 (1966).
 - Konopa J.; Matusakiewicz A.; Hrabowska I.; Onoszka K.: Cucurbitacins, cytotoxic and antitumor substances from *Bryonia alba*. *Arzneimittelforsch.* 24 (11): 1741-3 (1974).
 - Kusumoto K.; Nagao T.; Okabe H.; Yamauchi T.: Studies on the constituents of *Luffa operculata*. Isolation and structures of luperosides A-H, dammarane-type triterpenes herb. *Chem. Pharm. Bull.* 37 (1): 18-22 (1989).
 - Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients*. John Wiley & Sons. USA. (1996).
 - Poma A.; Marcozzi G.; Cesare P.; Carmignani M. and Spano L.: Antiproliferative effect and apoptotic response in vitro of human melanoma cells to liposomes containing the ribosome-inactivating protein luffin. *Biochim. Biophys. Acta.* 1472 (1-2): 197-205 (1999).
 - Silva M.; Pinheiro de Sousa M.; Rouquayrol M.: Molluscicidal activity plants from northeastern Brazil. *Rev. Brasil. Farm.* 52: 117-123 (1971).
 - Souza A.R. and Souza A.A.: Forty years of Brazilian medicinal plant center. *J. Ethnopharmacol.* 39: 53-67 (1993).
 - Vasques de V.; Vasques N.; Arraes L. and Gueller M.: Revisão farmacognóstica da cabacinha (*Luffa operculata*). *Falga Med.* 93 (3): 185-7 (1986).
 - Weiser M.; Gegenheimer L. and Klein P.: A randomized equivalence trial comparing the efficacy and safety of Luffa comp-Heel nasal spray with cromolyn sodium spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Forsch. Komplementarmed.* 6 (3): 142-8 (1999).
 - Wiesnauer M.; Gaus W.; Bohnacker U. and Haussler S.: Efficiency of homeopathic combination in sinusitis. Results of a randomized double blind study with general practitioners. *Arzneimittelforsch.* 39 (5): 620-5 (1989).

ESTRAMONIO



NOMBRE CIENTÍFICO

Datura stramonium L. Sinonimia: *D. stramonium* var. *tatula* (L.) Torr.

NOMBRES POPULARES

Español: estramonio, berenjena del diablo, hedionda, hi-

guera loca, chamico (Perú), toloache (México).

Portugués: estramônio, figueira-do-inferno, erva-do-diabo, aubaritinga-dos-índios.

Inglés: thorn apple, Jimson weed

Otros: datura (Francés), stramonio, pomo spinoso (Italia), Stepchafel, Tollkraut (Alemania).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una especie anual o bianual perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizada por presentar un aroma muy fuerte y desagradable, pudiendo alcanzar hasta el metro y medio de altura. Las hojas son glabras o pubescentes, groseramente dentadas, ovaladas, pecioladas, anchas y con lóbulos irregulares agudos. Las flores son erectas, solitarias y terminales, en forma de trompeta, de color blanquecino o azul tenue, de 6 a 8 cm de longitud y agradable olor, haciendo su aparición desde finales del verano hasta finales del otoño. Terminan dando una serie de frutos con forma de cápsulas espinosas de 5 cm de largo, similares al del castaño de Indias, las cuales se abren en cuatro partes, conteniendo semillas de color marrón.

HÁBITAT

El estramonio es de origen asiático (costas del Mar Caspio), siendo posteriormente naturalizado en América y Europa, donde actualmente se realizan cultivos con fines comercia-

les. Crece en forma silvestre sobre terrenos baldíos, terraplenes, escombros, a la vera de los caminos, márgenes de bosques y muros, prefiriendo lugares soleados. No debe confundirse con los llamados «floripondios», los cuales hasta la década del '70 se consideraban también *Daturas*, pero en la actualidad han sido reclasificados en el género *Brugmansia*.

PARTES UTILIZADAS

Las hojas principalmente. En menor medida flores y semillas. Se recogen en la época de floración, debiendo contener no menos de 0,25% de alcaloides totales expresados como hiosciamina. El contenido en alcaloides es mayor en días claros y menor durante las épocas de lluvia. La mayor concentración se encuentra en las semillas (0,47-0,65%) y en menor medida en las hojas (0,25-0,45%). Según la Real Farmacopea Española, la hoja debe contener un mínimo de 0,25% de alcaloides totales, expresado en hiosciamina, referido a la droga desecada a 100-105°C.

HISTORIA

Si bien pocos dudan de su origen asiático, habría ciertos indicios que esta planta también existía en Sudamérica cuando llegaron los colonizadores. Según F. Cabieses, sería originaria del Perú. El término *Datura* deriva del sánscrito *d'bhustura* y del hindú *datura*. Antiguamente era empleada por los Nubios quienes la fumaban para combatir enfermedades pulmonares. Los efectos alucinatorios que provoca son similares a ataques de paranoia, lo que ha hecho que le sea acuñado el nombre popular de «higuera loca». En el siglo XVI fue introducida en Europa (en 1542 en Alemania y en 1577 en España), siendo cultivada en Londres por el herborista Gerard, quien a su vez había traído semillas desde Turquía. Más tarde, en 1762, Störck la incorpora a la práctica medicinal. Cobo hacía mención a su empleo por parte de los indígenas como narcótico.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: escopolamina (33% de los alcaloides totales), hiosciamina, norescopolamina, escopina, escopolina y apoatropina. La concentración de escopolamina en las semillas es de 0,12-0,50%, en los tallos 0,05%, en la raíz 1% y en las hojas de 0,05-0,25%. También se encuentran otros alcaloides que presentan diferentes sustituyentes en las posiciones 3, 6 y 7, tales como meteloidina, ditigloil-meteloidina y ditigloil-dioxitropano. La cantidad de alcaloides tropánicos (0,20-0,45%) es menor en proporción que los de la belladona. La hiosciamina domina en las hojas adultas mientras que la escopolamina predomina en las hojas tiernas.

Otros: bases volátiles tales como nicotina y putrescina (la que le da el aroma desagradable y se encuentra presente únicamente en las hojas), ácido γ -L-glutamyl-aspartico (pseudopéptido), ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido clorogénico, taninos, hidroxycumarinas (umbeliferona, escopoletina), witanólidos, lectinas (semillas) y aceite esencial (15-20% en las semillas y trazas en las hojas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Sus propiedades terapéuticas están determinadas por la acción de sus alcaloides (emparentados con los de otras Solanáceas), tema que se encuentra extensamente desarrollado en la monografía de belladona (ver *Atropa belladonna*). A modo de recordatorio se menciona que el estramonio puede ser usado en casos de espasmos digestivos, tos, laringitis, asma, como analgésico local, inhibidor de las secreciones y como coadyuvante de la terapia de la Enfermedad de Parkinson (Sommer M., 2000).

En este último caso es muy importante el tenor en *escopolamina*, el cual se encuentra en mayor cantidad que en otras Solanáceas, provocando una disminución de la excitabilidad de la corteza cerebral. Respecto al difundido empleo de cigarrillos elaborados con hojas de estramonio, se tendrá en cuenta que a largo plazo los alcaloides producen una disminución de las secreciones bronquiales y en especial, del movimiento ciliar, con lo que reduce la posibilidad de generar expectoración, imprescindible para la correcta limpieza del árbol respiratorio (Robbers J. & Tyler V., 2000). Se tendrá en cuenta antes de cualquier empleo medicinal, su potencial toxicidad, por lo cual deberá ajustarse cuidadosamente las dosis. El ácido γ -L-glutamyl-aspartico ha demostrado en ratas disminuir el aprendizaje y la memoria a largo plazo, a la vez que inhibe los receptores centrales para el glutamato en hipocampo y cuerpo estriado (Schmitz Burgeois M. et al., 1988; Ungerer A. et al., 1988).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Son los mismos que para la belladona, aunque de mayor magnitud (ver *Atropa belladonna*). Destaca por la presencia de un síndrome anticolinérgico caracterizado principalmente por alucinaciones, sequedad de boca, midriasis, taquicardia, agitación, pudiendo incluso llegar a producir cuadros de delirio (Sommer M., 2000; Kurzbaum A. et al., 2001). Una manera de comprobar la intoxicación atropínica es a través de la administración de 1 mg de *fisostigmina* (de no aparecer las reacciones características de sialorrea, sudoración e hiperactividad intestinal) o por la presencia de alcaloides tropánicos en orina puede ser detectada por cromatografía y espectrometría de masa (Goodman & Gilman A., 1991; Nogue S. et al., 1995).

Es poco probable la intoxicación a través de la manipulación de las hojas de estramonio. No obstante, se recomienda en los cosechadores de esta planta utilizar guantes protectores (Cabieses F., 1993). La intoxicación se tratará con lavaje gástrico o eméticos, administración de pilocarpina o fisostigmina, sedación y compresas frías (Castañón López L. et al., 2000). Entre los animales domésticos la cabra es inmune a la toxicidad de esta planta, mientras que el ganado vacuno y equino es moderadamente susceptible, salvo cuando ingieren enormes cantidades, lo cual es poco probable debido al olor hediondo que despide (Cabieses F., 1993).

Se han observado signos anticolinérgicos en perros intoxicados accidentalmente (Tostes R., 2002). Son frecuentes las consultas en salas de urgencias de niños con midriasis arreactivas (uni o bilaterales) tras el contacto con la planta, simulando un síndrome neuro-oftalmológico grave (Wilhelm H., 1991; Bein C. et al., 1999; Roemer H. et al., 2000).

Han sido reportado varios casos de intoxicaciones en el área de California (Estados Unidos) debido a consumos no accidentales (Coreman P. et al., 1994; Roblot F. et al., 1995) y en Brasil (Shenoy R., 1994). También en África, Europa y Asia se han documentado numerosas intoxicaciones durante el empleo como droga recreativa (Djibo A. et al., 2000; Groszek B. et al., 2000; Castañón López L. et al., 2000; Birmes P. et al., 2002; Onen C. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Hipertensión arterial, embarazo, lactancia, íleo paralítico, estenosis pilórica, hipertrofia prostática, taquiarritmias, edema agudo de pulmón y glaucoma agudo (Gruenwald J. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El estramonio se encuentra registrado por varias Farma-

copeas: Argentina (6ª Ed.), Brasil (3ª Ed.), Corea (1977), Chile (3ª Ed.), China (9ª Ed.), Egipto (1953), Francia (9ª Ed.), Holanda (1966), Hungría (1970), India (1955-60), Indonesia (1965), Italia (FU 8ª Ed), México (4ª Ed), Polonia (1965-70), Paraguay (1944), Polonia (1965-70), Reino Unido (BHP 1973), Suiza (6ª Ed.), ex-URSS (10ª Ed.). Tanto en Bulgaria como en la ex-URSS está aprobada la hoja para la elaboración de cigarrillos antiasmáticos (Germosén-Robineau L., 1996). Desde 1968 la FDA norteamericana la considera droga de prescripción facultativa. La Comisión «E» de Monografías de Alemania no ha aprobado las hojas ni las semillas de estramonio para uso humano (Blumenthal M., 1998). Lógicamente está vedado su registro como suplemento dietario en todos los países.

USOS ETNOMEDICINALES

Al igual que con otras *Daturas*, se evitará su consumo salvo expresa indicación facultativa. Popularmente es empleada la tintura en casos de tos espasmódica, laringitis crónica y asma. Con las hojas secas (y a veces las flores también) se suele armar un cigarrillo (3-4 g por unidad) para ser fumado en cuadros asmáticos. En zonas rurales de Italia se emplea además como antiparasitario y repelente de insectos. Externamente y bajo la forma de pomada o bálsamo, pueden ser utilizadas en casos de reumatismo articular.

La pomada se prepara con una parte del extracto alcohólico de las hojas y ocho partes de manteca. En Perú emplean el jugo de las hojas o el fruto para ser administrado en forma de gotas en casos de otitis agudas. Dicho jugo, en forma oral, es recomendado en casos de convulsiones epilépticas y psicosis. En algunos pueblos fue utilizado antiguamente el estramonio como afrodisíaco. En muchos países emplean las flores y semillas en forma de infusión o cigarrillos como alucinatorios.

FORMAS GALÉNICAS

Sólo por expresa indicación facultativa y bajo receta médica.

Infusión: 0,05-0,2 g, a ser administrado 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, en etanol 35%. Dosis: 0,5-2 ml.

Polvo: Las formulaciones farmacéuticas se preparan en base al polvo de la hoja (con una valoración del 0,25% en alcaloides totales) para preparar cápsulas de 50 mg cada una, administrándose 3-4 cápsulas diarias, cuidando no sobrepasar el medio gramo diario.

Extracto fluido: (0,25% de alcaloides totales) en base a 2-4 gotas, 2-3 veces al día (máximo 12 gotas diarias).

Pomada: Preparada con 60 g de semillas en 250 ml de alcohol (21°), aplicándose en fricciones 1-2 veces al día.

Cigarrillos: Se secan las hojas, se mezclan con salvia o tabaco y se deja en maceración 24 horas en solución acuosa de nitrato de potasio al 8%. Luego se procede a escurrir y desecar a 100 °C, se pica y se lían cigarrillos con 3-4 g de hoja.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Datura arborea* Ruiz et Pavon (*Datura suaveolens* H.)- (*Brugmansia arborea* (L.) Lagerh.):** Se trata de una especie nativa de América del Sur (zona andina peruana y amazónica), pero distribuida en todo el continente americano y cultivada en regiones tropicales y subtropicales de África y Asia. También se reporta su introducción en Quesland, Australia. Se la conoce con el nombre popular de *floripondio*, *floripón*, *trombeteira* (Brasil) y suele cultivarse como ornamental debido a la belleza de sus flores blanquecinas, las que alcanzan entre 15 y 30 cm de largo.

Toda la parte aérea contiene alcaloides tropánicos, entre los que se destaca la *escopolamina* o *bioscina* (25%) y en menor

medida la *biosciamina*. Las acciones farmacológicas están siempre relacionadas con la actividad de estos alcaloides (Acosta de la Luz L., 1995). Las hojas y semillas frescas machacadas y hervidas se emplean popularmente bajo la forma de fricciones contra los dolores reumáticos. Asimismo, las hojas se enrollan para elaborar cigarrillos antiasmáticos (Saravia A., 1995). Los indios Mapuches la empleaban para tranquilizar niños indóciles. En cambio, los Chibchas administraban esta planta junto con chicha a las esposas y esclavas de guerreros o caudillos muertos, para llevarlas a un estado estuporoso antes de enterrarlas vivas junto a sus esposos o amos (Amorin J., 1974).

***Datura ferox* L.:** Esta especie de origen asiático, pero de amplia distribución en América y Europa, es conocida en Argentina con el nombre popular de *chamico* y en México como *tolache*. Fue muy empleada por los indígenas sudamericanos como alucinógeno y anestésico. Respecto a esto último, era común dar a beber al paciente un brebaje hecho con flores de esta planta antes de proceder al «cacatún» u operación abdominal.

En México era particularmente utilizada como ingrediente de brebajes embriagantes que les permitía a los jóvenes iniciarse en las ceremonias rituales. Los hechiceros de algunas tribus masticaban la raíz de esta planta para conectarse y congraciarse con los espíritus, a efectos de solicitarles que generen lluvias en épocas de sequía. En Tangañica (África) la suelen adicionar al *pombe*, una especie de cerveza ligera, para obtener efectos alucinógenos. Medicinalmente es común armar cigarrillos con sus hojas para ser fumados en casos de asma o bronquitis espasmódica. También se emplea como antirreumático (Schultes R. & Hofmann A., 1993). Últimamente se ha reportado actividad enzimática β -galactosidásica en el extracto acuoso de semillas de esta especie (Plá A. et al., 2001).

Del total de alcaloides que contienen las semillas, el 98% corresponde a *escopolamina* y *biosciamina*. De las semillas se han aislado los alcaloides tropánicos *aposcopolamina* (*apobioscina*), *tigloiltropina*, *3-fenilacetoxi-escopina*, *7-HO-propeniloxi-3-tropoiloxitropano*, *7-HO-beta-isovaleriloxi-3-alfa-tropoiloxitropano* (trazas) y el alcaloide pirrolidínico *alkalbigrina* (Vitale A., 1995). De las hojas se ha aislado *7-hidroxi-witanólidos* (Veleiro A. et al., 1999).

El cuadro tóxico está caracterizado por sequedad de mucosas, visión borrosa, piel seca y caliente, rubor, retención urinaria, dilatación pupilar, delirio, alucinaciones, taquicardia, y por último, convulsiones (Mutti O., 1992). Se han reportado en Argentina varios casos tóxicos con *chamico* en pacientes que realizaban gargarismos con hojas de malva, debido a que el *chamico* suele comportarse como maleza invasora en los malvales del oeste de la Provincia de Buenos Aires y también en cultivos de soja, yerba mate o lechuga (Amorin J. et al., 1975). *Datura ferox* es tóxica para el ganado vacuno, ovino, porcino y lanar (pérdida de apetito, disminución de la motilidad gastrointestinal, taquicardia, disnea, etc.); llegando a ser mortal para conejos y otros animales (Kovatsis A. et al., 1994; Piva G. & Piva A., 1995).

***Datura metel* L.:** Esta especie nativa de la India y Pakistán es conocida popularmente como *burladora*, *metel de los árabes* o *downy thorn apple*. Ha sido mencionada como planta alucinógena en antiguos documentos sánscritos y chinos. Fue jerarquizada como droga por el famoso médico árabe Avicena en el siglo XI (la llamó «jouz mathal» que significa *nuez de metel*). Presenta mayor altura que las anteriores y entre los principios activos sobresale su alto tenor en *escopolamina* (0,50% en hojas y semillas); y en menores proporciones *daturanolona* y *daturadiol* (frutos), *biosciamina*, *norbiosciamina*, *fastudina*, *fastusidina* y *atropina* (Zakaria M. & Mohd M., 1994; Kitagawa I. et al., 2000).

Entre sus usos folclóricos se destaca el empleo por habitantes hindúes de Madhya Pradesh, quienes emplean los frutos en decocción para tratar la malaria (Mukherjee T., 1991). Además se utilizan para combatir náuseas y vómitos en viajeros, asma (las hojas secas preparadas como cigarros), dolores musculares (aplicando las hojas y flores junto al jengibre), nerviosismo como así también para elaborar el llamado suero de la verdad, el cual provoca un estado relajatorio y sedativo tal que induciría, según algunos autores, a decir la verdad (Schultes R. & Hofmann A., 1993).

Sus semillas pulverizadas y mezcladas con bebidas alco-

hólicas, son utilizadas por ladrones y prostitutas para adormecer a sus víctimas. La combustión de las mismas permite lograr estados alucinatorios a fumadores asiáticos, quienes suelen combinarla con cigarros de *Cannabis indica* o tabaco. En China, el humo trasladado directamente a una cavidad dentaria rota es empleado para producir analgesia (Chin W. & Keng H., 1990). En Hong Kong se han observado intoxicaciones con esta especie por ser adulterante de productos que contenían en la etiqueta *Podophyllum emodi* (But P., 1994). Los síntomas de intoxicación no difieren mucho de los observados con *Datura stramonium* (Testa P., 1988; Chan T., 1995; Djibo A. & Bouzou S., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive plantas medicinales*. Edit. Científico-Técnica. La Habana, Cuba. (1995).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Plantas de la Flora Argentina relacionadas con alucinógenos americanos*. Academia Argentina de Farmacia y Bioquímica. 1: 7-61 (1974).
- Amorín J.; Michans de Sabatini S. y Xifreda C.: *Estramonio*. Revista Farmacéutica de Bs. Aires. 117: 77-81 (1975).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre. (1980).
- Artech García A.; Vanaelcho B. y Col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Ed. España. (1998).
- Bein C.; Granier M.; Eladi T.; Delacour J. and Wagschal G.: *An unusual cause of unilateral mydriasis*. Presse Med. 28 (20): 1070 (1999).
- Birnes P.; Chonnet V.; Mazerolles M.; Cathala B.; Schmitt L. and Lauque D.: *Self-poisoning with Datura stramonium. Three case reports*. Presse Med. 31 (2): 69-72 (2002).
- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).
- But P.: *Herbal poisoning caused by adulterants or erroneous substitutes*. J. Trop. Med. Hyg. 97 (6): 371-4 (1994).
- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Tomo II. Edit. Diselpesa. Lima, Perú (1993).
- Castañón López L.; Martínez Badas J.; Lapena López D.; Gómez Mora J. and García Arias M.: *Datura stramonium poisoning*. An. Esp. Pediatr. 53 (1): 53-5 (2000).
- Chan T.: *Anticholinergic poisoning due to Chinese herbal medicines*. Vet. Hum. Toxicol. 37 (2): 156-7 (1995).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Coremans P.; Lambrecht G.; Schepens P.; Vanvelden J. and Verhaegen H.: *Anticholinergic intoxication with commercially available thorn apple tea*. J. Toxic. Clin. Tox. 32 (5): 589-592 (1994).
- Djibo A. and Bouzou S.: *Acute intoxication with "sobi-lobi" (Datura). Four cases in Niger*. Bull. Soc. Pathol. Exot. 93 (4): 294-7 (2000).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7a. Edición. Edit. Labor S. A. (1980).
- Forsyth A.: *Iniciación a la toxicología vegetal*. Manuales de Técnica Agropecuaria. Edit. Acríbia. (1973).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Edit. Tramil. Santo Domingo. (1996).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8ª Edic. Edit. Panamericana. (1991).
- Groszek B.; Gawlikowski T. and Szkolnicka B.: *Self-poisoning with Datura stramonium*. Przegł. Lek. 57 (10): 577-9 (2000).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. 1ª Edic. USA. (1998).
- Guarrera P.: *Traditional antihelmintic, antiparasitic and repellent uses of plants in Central Italy*. J. Ethnopharmacol. 68 (1-3): 183-92 (1999).
- Hasan S. and Kusbaba A.: *Effect of Datura (seed) on rat brain and urinary metabolites*. Pol. J. Pharm. Pharmacol. 38 (4): 329-34 (1986).
- Kitagawa I.; Ishizu T.; Ohashi K.; Shibuya H.: *Chirality of natural products: hyoscyamine and scopolamine*. Yakugaku Zasshi. 120 (10): 1017-23 (2000).
- Konatsis A.; Kotsaki Kovatsi V.; Nikolaidis E.; Flaskos J.; Tzika S.: *The influence of Datura ferox alkaloids on egg-laying hens*. Vet. Hum. Toxicol. 36 (2): 89-92 (1994).
- Kurzbaum A.; Simsolo C.; Kwasha L. and Blum A.: *Toxic delirium due to Datura stramonium*. Isr. Med. Assoc. J. 3 (7): 538-9 (2001).
- Miraldi E.; Masti A.; Ferri A.; Barni Comparini I.: *Distribution of hyoscyamine and scopolamine in Datura stramonium*. Fitoterapia. 72 (6): 644-8 (2001).
- Mukherjee T.: *Antimalarial herbal drugs*. A review. Fitoterapia. 63 (3): 197-203 (1991).
- Mutti O.: *Toxicología Vegetal*. En: *Intoxicaciones más frecuentes en Pediatría*. Talamoni M. Pp. 217-223. Ed. H. Macchi S. A. Buenos Aires. (1992).
- Nogue S.; Pujol L.; Sanz P. and De la Torre R.: *Datura stramonium poisoning. Identification of tropane alkaloids in urine by gas chromatography-mass spectrometry*. J. Int. Med. Res. 23 (2): 132-7 (1995).
- Onen C.; Othol D.; Mbwana S. and Manuel I.: *Datura stramonium mass poisoning in Botswana*. S. Afr. Med. J. 92 (3): 213-4 (2002).
- Padula L.; Bandoni A.; Rondina R. and Cousio J.: *Quantitative determination of total alkaloids and scopolamine in Daturas growing in Argentina*. Planta Med. 29 (4): 357-60 (1976).
- Piva G. and Piva A.: *Anti-nutritional factors of datura in feedstuffs*. Nat. Toxins. 3 (4): 238-41 (1995).
- Plá A.; Alonso E.; Batista Viera F. y Franco Fraguas L.: *Búsqueda de actividad biológica de proteínas que interaccionan con carbohidratos en extractos de plantas uruguayas*. VIIº Simposio Argentino de Farmacobotánica. Abstract P-120. Comodoro Rivadavia. 8-11 abril. (2001).
- Robbers J. and Tyler V.: *Tyler's Herbs of Choice*. 2ª Edic. Haworth Herbal Press. (2000).
- Roblot F.; Montag L.; Delconstal M.; Gaboriau E.; Chavagnat J. et al.: *Datura stramonium poisoning: the diagnosis is clinical, treatment is symptomatic*. Rev. Medicine Interne. 16 (3): 187-90 (1995).
- Roemer H.; von Both H.; Foellmann W. and Golka K.: *Angel's trumpet and the eye*. J. R. Soc. Med. 93 (6): 319 (2000).
- Saravia A.: *Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala*. 1er. Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S. A. 4ª Edic. Barcelona. (1980).
- Schmitz Bourgeois M. et al.: *Isolation and structure of a pseudopeptide gamma-L-glutamyl-L-aspartic acid from Datura stramonium that impairs learning retention in mice*. Biochimie. 70 (9): 1179-84 (1988).
- Schultes R. and Hofmann A.: *Plantas de los Dioses*. Fondo de Cultura Económica, México. 1ª Reimp. (1993).
- Shenoy R.: *Pitfalls in the treatment of jimson weed intoxication (letter)*. American J. Psychiatry. 151 (9): 1396-7. (1994).
- Sommer M.: *Historical contribution on consumption of herbal narcotics*. Nervenarzt 71 (6): 506 (2000).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Tostes R.: *Accidental Datura stramonium poisoning in a dog*. Vet. Hum. Toxicol. 44 (1): 33-4 (2002).
- Testa P. and Fontanelli G.: *Acute poisoning with atropine-alkaloids of Datura metel*. Clin. Terap. 125 (3): 203-11 (1988).
- Ungerer A.; Schmitz Bourgeois M. and Melan C.: *Gamma-L-glutamyl-L-aspartate induces specific deficits in long term memory and inhibits (3H) glutamate binding*. Brain Res. 446 (2): 205-11 (1988).
- Veleiro A.; Cirigliano A.; Oberti J. and Burton G.: *7-HO-withanolides from Datura ferox*. J. Nat. Prod. 62 (7): 1010-2 (1999).
- Vitale A.; Acher A. and Pomilio A.: *Alkaloids of Datura ferox from Argentina*. J. Ethnopharmacol. 49 (2): 81-9 (1995).
- Wilhelm H. et al.: *Mydriasis caused by plant contact*. Fortsch. Ophthalm. 88 (5): 588-91 (1991).
- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants*. Penerbit Fajar Bakti Sdn. Bhd. (1994).

EUCALIPTO



NOMBRE CIENTÍFICO

Eucalyptus globulus Labill.

NOMBRES POPULARES

Español: eucalipto, gomero azul.

Portugués: eucalipto, comeiro-azul, mogno-branco.

Inglés: eucalyptus, fever tree, blue gum

Otros: eucalyptus, gommier bleu (Francés), eucalipto (Italiano), Eucalyptus, Fieberbaum, Schonmutz (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Mirtáceas, caracterizado por presentar una altura cercana los 70-90 metros; tronco grisáceo y liso; hojas persistentes, coriáceas, lanceoladas, opuestas en general y cubiertas por glándulas oleíferas; flores poco vistosas de unos 4 cm de diámetro, solitarias o en grupos de 2-3 sobre pedúnculos cortos, con un receptáculo en la que quedan encerrados los estambres. El fruto tiene forma de cápsula lignificada de unos 3 cm de ancho.

HÁBITAT

El eucalipto es oriundo del sur de Australia y Tasmania, siendo introducido posteriormente en países subtropicales y región mediterránea. Requiere pocas exigencias del suelo por lo que tiende a distribuirse ampliamente conformando poblaciones forestales propias como en el caso de las famosas «Blue Mountains» en Australia, que dan un colorido azulado al paisaje debido al tono de sus hojas. Los principales cultivos se encuentran en España, sur de Francia, Portugal, Marruecos, ex-URSS, Brasil, California y Congo. Se conocen como eucalipto muchas variedades regionales de esta especie. Por ejemplo *E. citriodora* Hook (eucalipto-limón), *E. camaldulensis* Denhardt. y *E. tereticornis* Smith.

PARTE UTILIZADA

Cladodios (hojas adultas) sin pecíolo. El olor es fuertemente aromático, de tipo alcanforado, mucho más marcado cuando se tritura la hoja. El sabor es algo amargo y astringente. Medicinalmente suelen emplearse en muchos países tanto *E. globulus* como variedades o especies locales, aunque en las farmacopeas se tome en cuenta al primero únicamente. Las normas exigidas por farmacopea precisan un contenido no menor al 2% de aceite esencial (principalmente 1,8 cineol) y una cantidad de elementos extraños inferior al 2%. Las variedades consideradas también como eucalipto deben contener como mínimo un 50% de eucaliptol (Abreu Matos J., 2000).

HISTORIA

Su nombre científico deriva del griego *eu* = «normal» y *calyptra* = «pozo con tapa», en alusión a la forma que adquieren los sépalos y pétalos al fusionarse, conformando un fruto completamente cerrado. Por su parte *globulus* hace referencia a la forma redondeada del fruto. No existen demasiados datos sobre el empleo del eucalipto por los aborígenes australianos, aunque existe certeza que no sólo usaban las hojas sino también la resina (o quino) y la corteza. Con esta última preparaban decocciones en casos de disentería y para lavar llagas. El carbón de la corteza era empleado como antiséptico. Los nativos del norte de Australia preferían por lo general el árbol de Melaleuca (*tea tree*) debido a su mayor riqueza en aceites esenciales.

El árbol fue descubierto y dado a conocer en ese país por Labillardiere a fines del siglo XVII. En las postrimerías del siglo XVIII fue introducido en América y en 1792 se empezó a utilizar medicinalmente en Europa. En el siglo XIX fue muy apreciado por su madera (fabricaban con ella las quillas de las naves), aceite y sombra, a la vez que sirvió para drenar los suelos de algunas regiones pantanosas de África, América, Europa meridional e India. Fue también en este siglo donde se comenzó a emplear el aceite de eucalipto como antiséptico de los catéteres urinarios en los hospitales ingleses. En 1860 dio inicio la producción industrial de aceite de eucalipto en Victoria (Australia) a instancias de un inmigrante inglés llamado Joseph Bosisto.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,5-3,5%): Compuesto principalmente por 1,8-cineol o eucaliptol (óxido terpénico) en una concentración del 70-80%. También son importantes los monoterpenos (α y β -pineno, d-limoneno, *p*-cimeno, α -felandreno, canfeno y γ -terpineno), los sesquiterpenos (aromadrendro, aloaromadrendro, globulol, epiglobulol, eucaliptona, ledol, macrocarpalos H, I, J y viridiflorol) y demás compuestos minoritarios (aldehídos y cetonas).

El contenido en aceite esencial tiene un pico máximo en las hojas basales de los brotes, mientras que el contenido en cineol aumenta con la edad de la hoja y alcanza su máximo en hojas adultas de tallos ya lignificados. Los compuestos de aldehído le dan un olor desagradable y es por ese motivo que se purifica.

La calidad medicinal del aceite esencial de eucalipto se encuentra especificada por estándares definidos de la BP, USP y otras farmacopeas, en relación a su contenido en cineol, así como su uso en perfumería. Sólo un número limitado de especies (de las casi 500 existentes) contienen una alta composición de cineol con un rendimiento deseable para su explotación comercial (Boland D. et al., 1991).

Flavonoides: eucaliptin, hiperósido, quercetina, quercitrina y rutina.

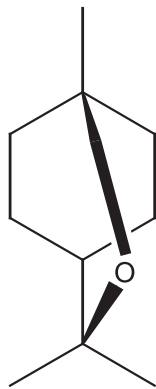
Otros: taninos (2-4%) y ácidos asociados (gálico, protocatéquico), ácidos polifenólicos (ferúlico, cafeico y genésico), resina (rica en taninos), ceras, ácido ursólico y derivados. De la corteza se han aislado cuatro ramnósidos del ácido elágico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad del eucalipto se centra a nivel del aparato respiratorio y está en función de su aceite esencial. Otras acciones importantes derivan de su poder antioxidante, hipoglucemiante (hojas) y antimicrobiano. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad o sistema.

Aparato Respiratorio

El aceite esencial de eucalipto ha demostrado en diferentes



**1,8 - cineol
(eucaliptol)**

modelos, tanto por vía oral o inhalatoria, poseer actividad expectorante, fluidificante y antiséptica de la secreción bronquial. Esta última cualidad se hace extensiva al aparato urogenital e intestinos, siendo el componente más activo el *eucaliptol* (Dellacasa E. et al., 1989; Leung A. & Foster S., 1996). Por su parte el *mentol* y el *alcanfor* producen una sensación refrescante en la mucosa nasal (Burrow A., 1983). El aceite esencial administrado por vía inhalatoria a conejillos de Indias demostró tener un significativo efecto antitusivo, algo menor al evidenciado por codeína (15 mg/k). De igual modo la inyección intraperitoneal (50 mg/k) produjo resultados similares (Misawa M. et al., 1990). Cualquiera sea la vía de administración, el aceite esencial se elimina mayormente por vía pulmonar, lo cual justifica su extensivo empleo en las afecciones del árbol respiratorio (Pizsolitto A. et al., 1977; Cáceres A. et al., 1991).

Los aceites esenciales llegan a la mucosa nasal en menor concentración cuando se administran en forma inhalatoria que cuando se aplican tópicamente. Un estudio clínico reveló que la administración de aceite esencial de eucalipto en forma inhalatoria ejerce mejorías significativas del movimiento ciliar en pacientes con bronquitis crónica obstructiva, a la vez que se observa un descenso plasmático de conjugados diénicos y cetonas, como así también un incremento en la activación de la enzima catalasa eritrocitaria como evidencia de actividad antioxidativa (Urin S., 1997).

Hay que tener en cuenta que el empleo muy prolongado, puede generar un efecto inmovilizador sobre las cilias (ver efectos adversos y/o tóxicos). Se ha podido comprobar *in vitro* la actividad inhibitoria del extracto alcohólico de hojas y frutos de eucalipto, como así también del extracto hexánico de las hojas, sobre la síntesis de histamina dependiente de IgE por parte de células RBLC-23 (Rat Basophile Leukemia Cells), con la consiguiente disminución del efecto desgranulativo. Este resultado permite avizorar un nuevo enfoque terapéutico del eucalipto en procesos asmáticos de naturaleza alérgica (Ikawati Z. et al., 2001). Asimismo, el aceite esencial de *E. citriodora* (600-800 mg/ml) ha demostrado poseer efectos bloqueantes de las contracciones inducidas por acetilcolina en músculo liso traqueal de cobayo, lo cual evidencia una actividad coadyuvante en procesos asmáticos. Efectos similares fueron hallados en el aceite esencial de *E. tereticornis*, una especie emparentada del Brasil (Coelho de Souza L. et al., 2003).

Actividad Antimicrobiana

La mayor actividad antimicrobiana evidenciaba por diferentes extractos alcohólicos de eucalipto, fue más marcada frente a microorganismos Gram (+) tales como *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Micrococcus glutamians* (Yousef R. & Tawil G., 1980; Kumar

et al., 1988; Navarro V. et al., 1996; Oyedeji A. et al., 1999). Frente a gérmenes Gram (-) el espectro fue menor, observándose únicamente actividad frente a *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, en este último caso siendo útil también el extracto acuoso (Pattnaik S. et al., 1996; Oyedeji A. et al., 1999; Al Saimary I. et al., 2002).

De las 12 especies evaluadas farmacológicamente, todas han demostrado en mayor o menor medida actividad antimicrobiana, pero *Eucalyptus citriodora* resultó ser la de mayor potencia, siendo responsables de dicha actividad los compuestos *cineol*, *citriodorol* y sesquiterpenos del flogroglucinol conocidos como *macrocarpalos* (Hmamouchi M. et al., 1990; Osawa K. et al., 1996). Tanto *E. coli* como *Staphylococcus aureus* resultaron sensibles al aceite esencial y a la tintura de las hojas de *E. globulus* (Dellacasa E. et al., 1989; Cáceres A. et al., 1991). También resultó sensible a ambas formas galénicas el hongo *Candida albicans* (Safiyev S. et al., 1997; Oyedeji A. et al., 1999). En tanto el aceite esencial de *E. citriodora* ha demostrado actividad inhibitoria (CIM= 0,25-0,50 ppm) frente a los hongos fitopatógenos: *Rhizoctonia solani* y *Alternaria solani*, siendo dicha actividad superior a la demostrada por el fungicida sintético Mancozeb® (Ramezani H. et al., 2002).

Las tinturas de eucalipto demostraron su utilidad en el tratamiento de otitis crónica supurada (Shaparenko J. et al., 1979). Estudios *in vitro* han demostrado actividad frente al virus de la influenza A dependiendo su actividad de las fracciones flavonoídicas *quercitrina* e *hiperósido* (Vichkanova S. & Goryunova L., 1973; Leung A., 1996). También se han informado propiedades antihelmínticas por parte de la *carvona* presente en el aceite esencial (Farnsworth N. & Cordell G., 1976; Molina Salvatierra R., 1995). Por último, se han demostrado mejorías en lesiones faciales por demodicidosis a través de la aplicación de extractos de *E. globulus*. Cabe consignar que estos casos corresponden a zoonosis producidas por *Demodex folliculorum* (Morsy T. et al., 2002).

Actividad Hipoglucemiante

El extracto crudo elaborado con las hojas de eucalipto (rico en glucósidos fenólicos) ha exhibido actividad hipoglucemiante en conejos y ratones aloxanizados debido a la presencia de glucósidos fenólicos (Pérez R. et al., 1984). Sin embargo, se ha observado que la purificación de dicho extracto le hace perder efectividad (Boukef K. et al., 1976; Leung A., 1996). La administración de extractos de *Eucalyptus citriodora* a conejos por vía oral produce una hipoglucemia sólo temporaria, en cambio es más marcada en conejos con hiperglucemias inducidas por alloxano (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989).

La incorporación de extractos de hojas de eucalipto en la dieta (62,5 g/k) y en la bebida diaria (2,5 g/l) de ratones, ha demostrado reducir la hiperglucemia y pérdida de peso asociadas con la administración previa de estreptozotocina. En el ensayo se pudo observar un incremento del 50% en el transporte de 2-desoxiglucosa, un 60% mayor en la oxidación de la glucosa y de un 90% mayor en la incorporación de glucosa dentro del glucógeno del músculo abdominal (Swanston Flatt S. et al., 1990; Gray A. & Flatt P., 1998). Recientes estudios *in vitro* demostraron que extractos acuosos de *E. globulus* disminuyen la neoglucogénesis hepática al interactuar con la enzima glucosa-6-fosfatasa lo cual genera una disminución en la producción de glucosa en hígado (González Mujica F. et al., 2002). Asimismo, en el test *in vitro* de difusión de glucosa a nivel intestinal, el extracto acuoso de hojas de *E. globulus* (50 g/l) redujo el pasaje, aunque en menor medida que los extractos acuosos de *Agrimonia eupatoria* y *Persea americana* (Gallagher A. et al., 2003).

Otros

Estudios de actividad diurética en ratas evidenciaron que la decocción de las hojas de eucalipto presenta una escasa actividad diurética (Cáceres A. et al., 1987). Según investigadores de la Universidad de Kiel (Alemania), las mezclas de aceites esenciales por vía externa han demostrado ser útiles en el alivio de cefaleas. En un estudio doble-ciego llevado a cabo sobre 32 pacientes con cefaleas de diverso origen, la aplicación de aceites de menta y eucalipto en forma de fricción sobre sienes y zonas gatillo de la frente, produjeron alivios significativos en comparación a grupos placebo y grupos con aceite de eucalipto como monodroga (Gobel H. et al., 1994). La mezcla de hierbas aromáticas como el *eucalipto*, *romero* o *menta* producen un relativo efecto anorexígeno cuando son ingeridas internamente. Además, estas hierbas mejoran los caracteres organolépticos de las tisanas adelgazantes (Vidal Ortega C., 1995).

En otro orden de cosas se ha señalado una actividad larvicida del extracto acuoso de eucalipto sobre diferentes estadios de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Culex quinquefasciatus* (Monzón R. et al., 1994). Cuatro estereoisómeros derivados del *p-mentanodiol* obtenido de las hojas de *E. citriodora* evidenciaron actividad repelente frente al mosquito *Anopheles gambiae* (Barasa S. et al., 2002). En el área de oncología experimental se ha demostrado una actividad antitumoral de los mono y sesquiterpenos del aceite esencial de eucalipto sobre agentes promotores carcinogénicos de piel de ratas (Takasaki M. et al., 1995). En cuanto a la esencia de eucalipto, la misma ha demostrado en ratas por vía oral (1 g/k) actividad relajante muscular, anticonvulsivante, hipolipemiente e hipotensora arterial (Germosén Robineau L., 1996).

Bebiendo lentamente la infusión de hoja de eucalipto se pone en evidencia la acción astringente de los taninos en la mucosa faríngea inflamada. (Cañigual S. et al., 1998). El ácido eucaliptanoico (triterpenoide ácido aislado de las hojas de *E. camaldulensis* var. *obtusata*) ha demostrado propiedades espasmolíticas *in vitro* en concentración de 1 mg/ml, por medio del bloqueo al influjo de calcio (Begum S. et al., 2002). Los aldehídos floroglucídicos del eucalipto demostraron poseer actividad antiinflamatoria en modelos animales, siendo la misma en algunos casos superior a la indometacina. A su vez, el extracto acuoso de *E. globulus* demostró inhibir *in vitro* la producción de óxido nítrico, el cual ha sido señalado como un agente relacionado a los mecanismos generadores de inflamación aguda y crónica (Vigo E. et al., 2002).

En tanto los derivados cetónicos del triacontano (constituyentes lipídicos de las hojas) junto a los ácidos elálgico y gálgico han demostrado *in vitro* propiedades antioxidantes (Germosén Robineau L., 1996; Amakura Y. et al., 2002). El carbón de eucalipto tiene gran poder de absorción de toxinas y gérmenes a nivel tópico e interno, administrándose 5-10 g disueltos en agua y tomados o aplicados entre 4-6 veces al día. Si bien en la actualidad se emplea muy poco, solía recomendarse en casos de intoxicaciones, indigestión, halitosis, enterocolitis y diarreas (Van Ginkel A., 1999).

Se ha demostrado actividad antioxidante *in vitro* en componentes de la corteza de eucalipto. En efecto, once compuestos aislados de la misma exhibieron actividad inhibitoria sobre la peroxidación lipídica: *pinoresinol*, *galoilglucopiranosido*, *metilgalato*, *ramnazina*, *ramnetina*, *eriodictiol*, *quercetina*, *taxifolina*, *engeliina*, *catequina* y un monoterpeno aromático (Yun B. et al., 2000). También se ha demostrado capacidad antioxidativa del extracto etilacético del ácido hidrolisático (proveniente del material lignocelulósico de corteza) y de cuatro ramnósidos del ácido elálgico también aislados de la corteza, con una IC50 valorada en 10-14 µg/ml (Cruz J. et al., 2001; Kim J. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: En las dosis recomendadas tanto extractos de las hojas como el aceite esencial de eucalipto presentan por lo general una muy buena tolerabilidad. En cambio en dosis más altas puede ocasionar náuseas, vómitos, epigastralgia, gastroenteritis (debido principalmente el alto tenor en taninos), sofocación, hematuria y neurotoxicidad (convulsiones epileptógenas, pérdida de conciencia, delirio y miosis). En casos más graves produce depresión bulbar respiratoria y coma. Se han detectado dos muertes en la casuística de intoxicados por la toma (3,5-5 ml) de aceite esencial de eucalipto (De Vincenzi M. et al., 2002). Durante usos muy prolongados el aceite esencial de eucalipto puede inhibir la movilidad ciliar (Newall C. et al., 1996). Los niños constituyen el grupo de riesgo mayor con la ingesta de aceite esencial de eucalipto. Entre 1981 y 1992 fueron detectados en Australia 109 casos de intoxicación por ingesta accidental de aceite de eucalipto (Tibballs J., 1995; Day L. et al., 1997).

Es importante no confundir la hoja con el aceite esencial puro cuando se hable de toxicidad. En dosis que varían entre 3,5 y 21 ml (equivalente a 3,5-21 g) el aceite esencial puro resulta mortal en humanos (la dosis como expectorante es de 0,06-0,2 ml). La hoja al contener sólo un 3% de aceite esencial como máximo, requeriría la ingesta de 100 -700 g para obtener el mismo resultado fatal. Recordar que un té de eucalipto se prepara con 2-3 g de hojas (Martindale 1989). Aplicado sobre piel puede ocasionar dermatitis de contacto, habiéndose reportado un caso de toxicidad sistémica tras empleo tópico en una niña de 6 años, la cual presentó ataxia, pérdida del estado de conciencia, debilidad muscular y disartria durante seis horas (Darben T et al., 1998).

Otros componentes del aceite que pueden resultar tóxicos son el *benzaldehído*, *borneol*, *butiraldehído*, *ácido butírico* y *carrona* entre otros. En casos de asma seca, la administración de extractos de eucalipto puede ocasionar irritación mucosa e incluso broncoespasmos. En los niños asmáticos las inhalaciones de eucalipto suelen provocar un efecto paradójico (broncoespasmos) cuando se administra en altas dosis o incluso en dosis normales. En estos casos se observa un aumento de las secreciones por fluidificación, pero teniendo en cuenta el calibre bronquial tan pequeño, termina produciéndose un cuadro obstructivo con el agregado de metahemoglobinemia (Mutti O., 1992; Webb N. & Pitt W., 1993). La inhalación de vaporizaciones suele ser inocua, no obstante se han producido cuadros de neumonitis en el empleo de ciertos productos inhalatorios por penetración del diluyente oleoso empleado en la preparación industrial (Germosén Robineau L., 1996).

Aplicaciones tópicas conteniendo aceite esencial de eucalipto han provocado reacciones alérgicas locales tales como urticaria y eczema en muy contados casos. En este sentido el aceite de *Eucalyptus citriodora* parece ser el más seguro (Spoeke D., 1989; Kriazheva S. & Khamaganova I., 1989). Ha de tenerse en cuenta que el *cincol* puede generar algún grado de fototoxicidad (Pellicuer J., 1995).

Una estadística llevada a cabo en el Hospital de Melbourne sobre 109 niños intoxicados por ingesta con *aceite de eucalipto* entre 1981 y 1992, reveló que sólo el 59% del total presentaban síntomas preocupantes: pérdida de conciencia (28%), somnolencia (27%), vómitos (37%), ataxia (15%) y trastornos respiratorios (11%). Se concluyó que bastan 5 ml para provocar pérdida de conciencia y entre 2-3 ml para provocar somnolencia marcada (Tibballs J., 1995).

Estudios en Animales: El aceite esencial de *Eucalyptus melliodora* por vía subcutánea administrado a ratas gestantes a razón de 135 mg/k durante el período de organo-

génesis (6-15 días) no produjo embriotoxicidad ni fetotoxicidad. En iguales dosis el aceite esencial de *Eucalyptus globulus* no produjo efecto abortivo (Pages N. et al., 1990). La DL50 del aceite esencial total de *Eucalyptus citriodora* por vía oral resultó superior a 5 g/k, en tanto en conejos por vía subcutánea fue de 2,48 g/k (Spoeke D., 1989). La DL50 del *cinol* en ratas por vía oral es de 3.480 mg/k, por lo que se considera que tiene un amplio margen terapéutico. No obstante es neurotóxico en altas dosis, pudiendo ocasionar crisis epileptógenas. Asimismo se ha observado en ratas que tras su aplicación puede generar edema inflamatorio con incremento de mastocitos perifocales (Santos F. & Rao V., 1997).

Estudios de toxicidad subaguda demostraron que las ratas son más sensibles al *eucaliptol* respecto a los ratones. Al respecto, se observaron efectos tóxicos en dosis de 600 mg/k en ratas, mientras que ratones a los que se les suministró una dosis de 1.200 mg/k no mostraron signos de toxicidad (De Vincenzi M. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo (el *eucaliptol* ha demostrado atravesar la placenta en roedores), lactancia y niños menores de dos años. La Comisión «E» de Alemania contraindica su empleo, además, en enfermedades inflamatorias gastrointestinales, de las vías biliares y en hepatopatías graves. No se recomienda emplear preparados de eucalipto sobre áreas de la cara y nariz de niños y jóvenes (McGuffin M., 1997; Blumenthal M., 1998). Deberá evitarse la prescripción de aceite esencial en niños pequeños (salvo expresa decisión facultativa), debido a la potencial toxicidad sobre SNC y tracto gastrointestinal (Fetrow C. & Avila J., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La esencia de eucalipto produce a nivel hepático un incremento en la velocidad de metabolización por inducción enzimática sobre ciertas drogas, a las cuales le haría perder eficacia. Ello ha podido constatarse *in vitro* y en humanos (Jori A. et al., 1970). Tampoco se recomienda su administración junto a sedantes, analgésicos o anestésicos (Brinker F., 1998). Asimismo puede interferir con los tratamientos hipoglucemiantes en pacientes diabéticos (Newall C. et al., 1996). La administración conjunta de eucalipto y plantas que contengan alcaloides pirrolizidínicos pueden incrementar la toxicidad de las mismas (White R. et al., 1983).

STATUS LEGAL

El aceite esencial de eucalipto se encuentra registrado por las Farmacopeas de Alemania (DAB 1996), Argentina (6ª Ed.), Austria (ÖAB 90), Australia, Bélgica (5ª Ed.), Brasil (Fasc. 1, 1996), Chile, China, Egipto (1953), ESCOP (Fascículo VI), España (1997-8), Europea (2ª Ed.), Francia (Xª Ed.), Gran Bretaña (BHP 1996), Grecia, Holanda (8ª Ed.), Hungría, India (1955-60), Italia (FU IX°), Japón, Martindale (31ª Ed.), México (F.H., 2001), Paraguay, Polonia (1965-70), Portugal, Rep. Checa, Rumania (9ª-A), ex-URSS (xª Ed.) y Suiza (6ª Ed.). En tanto la hoja de eucalipto se halla incluida en las Farmacopeas de Francia (Xª Ed.), Alemania (DAB 1996), Argentina (6ª Ed.), Bélgica (Vª Ed.), España (RFE, 2a. Ed), Gran Bretaña (BHP 1996), México (F.H., 2001) y de Estados Unidos (USP XXIª).

La FDA norteamericana ha catalogado las hojas de eucalipto como suplemento dietario y su aceite como saborizante sintético autorizado (Leung A., 1996). La Comisión «E» de Alemania ha aprobado las hojas para su empleo en afecciones de vías respiratorias (Blumenthal M., 1998). Existe una monografía de la OMS (WHO, 2001). En Brasil fueron retirados del mercado todos aquellos productos an-

tigripales que contenían en su formulación *eucaliptol*, atento la falta de evidencia científica de esta sustancia en dichos casos (Coelho de Souza L. et al., 2003).

ADULTERACIONES

Con las hojas es muy raro. No deben aparecer en los lotes hojas jóvenes. Respecto al aceite esencial pueden ocurrir falsificaciones con otras especies de eucalipto o con *Cinamomum camphora*. (Van Ginkel A., 1999).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea la infusión de las hojas en casos de afecciones respiratorias de diversa índole: bronquitis, asma, faringitis, amigdalitis, gripe y resfriados. Menos frecuentemente en diabetes, cistitis, vaginitis (en forma oral o duchas locales), dermatitis candidiásica y bacteriana. En Sudamérica es popular el empleo del «quemadillo» el cual se prepara colocando algunas cucharadas de azúcar a fuego lento en un recipiente. Luego se colocan allí unas hojas de eucalipto y a continuación se agrega agua hirviendo. Se mezcla bien, se deja reposar y finalmente se toma.

En medicina tradicional marroquí emplean los conos o frutos de *Eucalyptus cariophyllata* en leche como infusión afrodisíaca, en tanto las hojas de *E. globulus* en infusión las recomiendan en fiebre tifoidea. En aplicación externa sobre quemaduras, llagas y heridas como antiséptico. También en forma de fricciones como analgésico. En Túnez aplican las hojas en forma de cataplasma sobre la cabeza como antitérmico y en casos de insolación. En India y China emplean infusiones de eucalipto en casos de malaria y el aceite esencial de forma tópica en neuralgias y como repelente de insectos

FORMAS GALENICAS

Infusión: 1 cucharada de hojas en 150 ml de agua. Dosis: 3 tazas diarias. La OMS y la Comisión E preconizan para la hoja 4-6 g/día..

Tintura: Relación 1:8 en etanol al 35%. La dosis es de 1-3 ml. La Comisión «E» de Alemania recomienda 3-9 g de tintura diarios.

Jarabe: Se prepara al 10% del extracto fluido, administrándose 3-4 cucharaditas diarias.

Aceite esencial: Según la Farmacopea Británica y ESCOP, la dosis oral tanto para el aceite esencial como para el *cinol* (*eucaliptol*) es de 0,05-0,2 ml. Se dosifica a razón de 1-3 gotas, 2-3 veces al día. La OMS recomienda 0,3-0,6 ml.

Extracto seco: Se prepara en relación 5:1, prescribiéndose hasta 1 g diario, repartido en 2-3 tomas.

Extracto fluido: Relación 1:1, a razón de 20-30 gotas, 2-3 veces al día.

Supositorios: Bajo la forma de supositorio: 0,1-0,4 g de esencia por unidad, a razón de 1-3 diarios.

Uso externo: La OMS recomienda 30 ml de aceite en 500 ml de agua tibia, a aplicar por vía externa. Para preparaciones hidroalcohólicas, con un 5-10% de aceite esencial.

Inhalaciones: Se pueden preparar en base a la infusión o con la esencia (12 gotas en 150 ml de agua hirviendo). No practicar inhalaciones a menores de 2 años.

Aerosoles: 3-5 gotas del aceite esencial por cada 50 cc de preparado.

OTROS USOS

Algunas especies de eucalipto están adquiriendo gran importancia como proveedores de materia prima en la industria papelera. Por su parte, la madera (dura y pesada) se emplea para fabricar leña, carbón, postes y es empleada en la industria de la construcción, pero debido a la enorme rapidez de crecimiento (entre 3 y 10 metros por año) no

alcanza una buena consistencia final. Los eucaliptos son especies melíferas, proporcionando una miel de excelente calidad. Asimismo algunos son la fuente de obtención del flavonoide *rutina* como es el caso de *E. macrorrhyncha*. Por su parte, el aceite esencial se está incorporando en la elaboración de productos de diversa índole, tales como repelentes de insectos, aditivos en mezclas de gasolina y alcohol (alconaftas), para la obtención de metanol, como catalizador en la polimerización de poliolefinas, en perfumería (*E. citriodora* y *E. dives*), etc.

CURIOSIDADES

Las raíces acumulan tal cantidad de agua, que los antiguos habitantes australianos las masticaban en épocas de sequía. En España, Italia y Portugal se lo conoció como árbol de la fiebre («fever tree»), ya que a fines del siglo XIX se empleó para desecar los pantanos donde se criaban los mosquitos que transmitían la malaria. Por ello muchos le atribuían propiedades antimaláricas. En realidad el eucalipto no cuenta con propiedades antitérmicas comprobadas y por el momento son escasas las evidencias que confirmen propiedades insecticidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abreu Matos F.: *Plantas Mediciniais Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil*. Imprensa Universitária. 2ª Ed. Brasil (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis. Edic. Buenos Aires. (1998).
- Al-Saimary I., Bakr S., Jaffar T., Al-Saimary A., Salim H., Al-Muosawi R.: Effects of some plant extracts and antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* isolated from various burn cases. *Saudi Med J* 23 (7): 802-5 (2002).
- Amakura Y., Umino Y., Tsuji S., Ito H., Hatano T., Yoshida T. and Tonogai Y.: Constituents and their antioxidative effects in eucalyptus leaf extract used as a natural food additive. *Food Chemistry*. 77 (1): 47-56 (2002).
- Arcebe García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
- Barasa S., Ndiege I., Lwande W, Hassanali A.: Repellent activities of stereoisomers of p-menthane-3,8-diols against *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 39 (5): 736-41 (2002).
- Barra C.; Cesio M.; Dellacasa E.; Ferrando F. et al.: *Variación ontogénica de metabolitos secundarios de la hoja de Eucalyptus globulus*. WOC-MAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-053. Noviembre 16-20. (1997).
- Begum S., Sultana I., Siddiqui B., Shaheen F., Gilani A.: Structure and Spasmolytic Activity of Eucalyptanoic Acid from *Eucalyptus camaldulensis* var. *obtus* and Synthesis of Its Active Derivative from Oleonic Acid. *J Nat Prod* 65 (12): 1939-41 (2002).
- Blumenthal M.(Ed.) *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Ed. U.S.A. (1998).
- Boland D.; Brophy J. and House A.: *Eucalyptus leaf oils: Use, Chemistry, Distillation and Marketing*. ACLAR/ CSRO. Inkata Press, Melbourne (1991).
- Boukef K.; Balansard G.; Susplugas P. and Bernard P.: *Plantes Méd. Phytother.* 10 (2): 119 (1976).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Bros B.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
- Burrow A.; Eccles R. and Jones A.: The effects of camphor, eucalyptus and menthol vapour on nasal resistance to airflow and nasal sensation. *Acta Otolaryngol. (Stockholm)*. 96 (1-2): 157-61 (1983).
- Cáceres A.; Girón L.; Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45 (1987).
- Cáceres A.; Alvarez A.; Orundo A. and Samayoa B.: Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory disease. *J. Ethnopharmacol.* 31 (2): 193-208 (1991).
- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Coelho de Souza L.; Matos F.; Lahlou S. and Magalhães P.: Efeito do óleo essencial do *Eucalyptus tereticornis* sobre músculo liso traqueal de cobaias. *FesBe, Brasil. XVIIIª Reunião Anual da Federação da Sociedade de Biologia Experimental*. Abstract P-50 (2003).
- Cruz J.; Domínguez J.; Domínguez H. and Parajo J.: Antioxidant and antimicrobial effects of extracts from hydrolysates of lignocellulosic materials. *J. Agricol. Food Chem.* 49 (5): 2459-64 (2001).
- Darben T.; Cominos B.; Lee C.: Topical eucalyptus oil poisoning. *Austral. J. Dermatol.* 39 (4): 265-7 (1998).
- Day L.; Ozanne Smith J.; Parsons B.; Dobbin M.; Tibbals J.: Eucalyptus oil poisoning among young children. *Aust. N. Z. J. Public Health.* 21 (3): 297-302 (1997).
- Dellacasa E.; Menéndez P.; Moyna P. and Cerdeiras P.: Antimicrobial activity of *Eucalyptus* essential oils. *Fitoterapia*. 60 (6): 544-6 (1989).
- De Vincenzi M., Silano M., De Vincenzi A., Maialelli F., Scaccocchio B.: Constituents of aromatic plants: eucalyptol. *Fitoterapia* 73 (3): 269-75 (2002).
- Faouzia H. et al.: Antimicrobial activity of twenty *Eucalyptus* essential oils. *Fitoterapia*. 64 (1): 71-4 (1993).
- Farnsworth N. and Cordell G.: *Lloydia*. 39: 420 (1976).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. 2ª Ed. Sprinhouse. U.S.A. (2001).
- Gallagher A.; Flatt P.; Duffy G. and Abdel-Wahab H.: The effects of traditional antidiabetic plants on *in vitro* glucose diffusion. *Nutrition Res.* 23 (3): 413-24 (2003).
- Göbel H.; Schmidt G. and Soyka D.: Effect of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiology and experimental algometric headache parameters. *Cephalalgia*. 14: 228-34 (1994).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Edic. Tramil. Santo Domingo (1996).
- González Mujica F.; Motta N. and Capote J.: Possible antidiabetic effects of *Eucalyptus globulus* leaves aqueous extract. 50ª. Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Poster A-168. Barcelona, Spain. 8-12 Sept. (2002).
- Gray A. and Flatt P.: Antihyperglycemic actions of *Eucalyptus globulus* are associated with pancreatic and extra-pancreatic effects in mice. *J. Nutr.* 128 (12): 2319-23 (1998).
- Hammond J.; Fielding D. and Nuru H.: *Eucalyptus*: a sustainable self-delivery molluscicide?. *Veterinary Res. Commun.* 18 (5): 359-65 (1994).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 205 (1989).
- Hmamouchi M.; Tantaoui Elaraki A.; Es Safi N.; Agoumi A.: Mis en évidence des propriétés antibactériennes et antifongiques des huiles essentielles d'*Eucalyptus*. *Planta Med. Phytother.* 24: 278-89 (1990).
- Ikanvati Z.; Wabyuno S. and Maeyama K.: Screening of several Indonesian medicinal plants for their inhibitory effect on histamine release from RBL-2H3 cells. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 249-56 (2001).
- Jori A.; Bianchetti A.; Prestini P. and Garattini S.: Effect of eucalyptol (1,8 cineol) on the metabolism of other drugs in rats and in man. *Eur. J. Pharmacol.* 9: 362-6 (1970).
- Kim J.; Lee I.; Yun B.; Chung S.; Shim G.; Koshino H. and Yoo I.: Ellagic acid rhamnosides from the stem bark of *Eucalyptus globulus*. *Phytochemistry*. 57 (4): 587-91 (2001).
- Kremer B.: *Arboles*. Editorial Blume S. A. (1996).
- Kriazheva S. and Khamaganova I.: External use of eucalamin in pediatric practice. *Pediatría*. 8: 97-8 (1989).
- Laung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. N. York. (1996).
- Martindale: *The Extra Pharmacopeia*. Wade A. (Ed). 31: 1017 (1989).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).
- Misava M.; Kizawa M.: Antitussive effects of several volatile oils especially of cedar leaf oil in guinea pigs. *Pharmacometrics*. 39: 81-7 (1990).
- Molina Salvatierra R.: *Productos Naturales Vermífugos*. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. Noviembre. (1995).
- Monzón R.; Alvir J.; Luczon L.; Morales A. and Mutuc F.: Larvicidal potential of five Philippine plants against *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 25 (4): 755-9 (1994).
- Mukherjee T.: Antimalarial herbal drugs. A review. *Fitoterapia*. 62 (3): 197-203 (1991).
- Mutti O.: *Toxicología vegetal*. En: *Intoxicaciones más frecuentes en Pediatría*. Maachi Ed. (1992).
- Navarro V.; Villarreal M.; Rojas G. and Lozoya X.: Antimicrobial evaluation of some plants used in mexican traditional medicine for the treatment of infectious diseases. *J. Ethnopharmacol.* 53 (3): 143-7 (1996).
- Osawa K.; Yasuda H.; Morita H.; Takeya K. and Itokawa H.: Eucalyptone from *E. globulus*. *Phytochemistry*. 40 (1): 183-4 (1995).
- Osawa K.; Yasuda H.; Morita H.; Takeya K. and Itokawa H.: Macrocarpals H, I, and J from the leaves of *Eucalyptus globulus*. *J. Nat. Products*. 59 (9): 823-7 (1996).
- Oyedede A.; Ekundayo O.; Olawore O.; Adeniji B. and Koenig W.: Antimicrobial activity of the essential oils of five *Eucalyptus* species growing in Nigeria. *Fitoterapia*. 70: 526-8 (1999).
- Pages N.; Fournier G.; Le Luyer F.; Márquez M.: Les huiles essentielles et leurs propriétés tératogènes potentielles. *Plan. Med. Phytother.* 24: 21-6 (1990).
- Pattnaik S.; Subramanyam V.; Kole C.: Antibacterial and antifungal activity of ten essential oils in vitro. *Microbios*. 86 (349): 237-46 (1996).
- Pellicer J.: Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. *Natura Medicatrix*. 37: 36-40 (1995).
- Pérez R.; Oregueda Z.; Muñoz J.; Arila J. and Morrow W.: A study of the hypoglycemic effect of some Mexican plants. *J. Ethnopharmacol.* 12: 253-62 (1984).
- Peris J.; Stiebing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia aplicada*. Edit. Micof S. A. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).
- Pizzolotto A. et al.: *Chem. Abstr.* 86: 1222-6 (1970).
- Ramezani H., Singh H., Batish D., Kohli R.: Antifungal activity of the volatile oil of *Eucalyptus citriodora*. *Fitoterapia* 73 (3): 261-2 (2002).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. (1992).
- Safyev S.; Lysin G. and Craker E.: Antimicrobial activity of some essential oils. *Woomap II*. Abstract P-393. Mendoza, Argentina. Noviembre 16-20. (1997).
- Santos F.; Rao V.: Mast cell involvement in the rat paw oedema response to 1,8 cineol, the main constituent of eucalyptus and rosemary oils. *Eur. J. Pharmacol.* 331 (2-3): 253-8 (1997).
- Spoeke D.: *Eucalyptus oil, 14 cases of exposure*. *Vet. Human. Toxicol.* 31 (2): 166-8 (1989).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Swanston Flatt S.; Day C.; Bailey C.; Flatt P.: Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia*. 33 (8): 462-4 (1990).
- Takasaka M.; Konoshima T.; Kosuka M. and Tokuda H.: Antitumor promoting activities of englobins from *Eucalyptus* plants. *Biol. Pharmacol. Bulletin*. 18 (3): 435-8 (1995).
- Tibbals J.: Clinical effects and management of eucalyptus oil ingestion in infants and young children. *Medic. J. Austral.* 163 (4): 177-80 (1995).
- Urin S.: Effects of essential oil on lipid peroxidation and lipid metabolism in patients with chronic bronchitis. *Klin. Med. Mosk.* 75 (10): 43-5 (1997).
- Van Ginkel A.: *Monografía: Eucalipto*. *Fitomedicina*. 25: 64-75 (1999).
- Vidal Ortega C.: A help to modified diets: medicinal plants. *Natura Medicatrix*. 37: 68-71 (1995).
- Vihkanen S. y Goryunova L.: *Chem. Abstr.* 79: 728 (1973).
- Vigo E.; Cepeda A.; Gualillo O. and Pérez Fernández R.: Inhibitory effect of *E. globulus* and *Thymus vulgaris* on nitric oxide production. 50th. Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-030. Barcelona, Sept. 8-12 (2002).
- Webb N. and Pitt W.: Eucalyptus oil poisoning in childhood: 41 cases in south-east Queensland. *J. Ped. Child. Health*. 29 (5): 368-71 (1993).
- White R.; Swick R. and Cheeke P.: Effects of microsomal enzyme induction on the toxicity of pyrrolizidine alkaloids. *J. Toxicol. Environ. Health*. 12: 633-40 (1983).
- WHO: *Selected Medicinal Plants Monographs*. Vol. II. Ginebra, Swiss (2002).
- Yousef R. and Tawil G.: *Pharmacazie*. 35 (E)11: 698 (1980).
- Yun B.; Lee I.; Kim J.; Chung S.; Shim G. and Yoo I.: Lipid peroxidation inhibitory activity of some constituents isolated from the stem bark of *Eucalyptus globulus*. *Arch. Pharm. Res.* 23 (2): 147-50 (2000).

EUFRASIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Euphrasia officinalis L.

NOMBRES POPULARES

Español: eufrasia

Portugués: eufrásia.

Inglés: euphrasy, eyebright

Otros: euphrase, luminet (Francés), Augentrost (Alemán), eufrasia (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una pequeña planta anual, perteneciente a la familia de las Escrofulariáceas, caracterizada por presentar una altura entre 5-30 cm; tallos erectos generalmente ramificados; hojas sésiles, opuestas, ovoides y crenado-dentadas; espigas florales pequeñas y poco densas de color blanquecino, con la peculiaridad de presentar rayas púrpuras y manchas amarillas en las flores, las cuales hacen su aparición desde mediados de verano hasta finales de otoño. El fruto es una cápsula ovoide aplanada.

HÁBITAT

La eufrasia es oriunda de Europa y vive por lo general parasitando raíces de otras plantas, o en prados pobres, suelos arenosos y calizos, claros de bosques y matorrales. Crece silvestre hasta alturas cercanas a los 3.000 metros siendo difícil de cultivar debido a su carácter parasitario. Entre los principales productores de droga cabe mencionar a Bulgaria, Hungría y la ex-Yugoslavia.

PARTE UTILIZADA

Las sumidades aéreas. Sólo las especies de eufrasia que poseen pelos glandulares en el cáliz poseen valor medicinal. Las sumidades se recogen al principio del período de floración. La droga vegetal es inodora y presenta un gusto salado y algo amargo.

HISTORIA

Se trata de una planta que recién en la Edad Media comenzó a tomar notoriedad medicinal a partir de las indicaciones de la famosa herborista germana Santa Hildegarda, quien la recomendaba en los procesos o enfermedades oculares, de ahí que se la conociera también con el nombre de *ocularia*. Este uso fue sugerido a instancias de la teoría de las firmas debido a que la corola de esta planta presenta una mancha oscura (similar a la pupila) y las pequeñas manchas o festeonados púrpuras simulaban un ojo enrojecido.

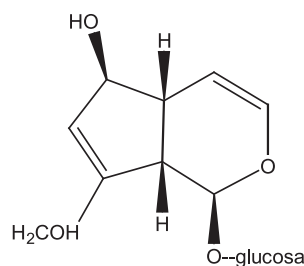
La denominación botánica proviene del griego *Eufrásine* y significa «alegría» ya que se trataba de una de las Gracias de la Mitología Griega. La aplicación de su infusión en los ojos realza el brillo de los mismos, de ahí su denominación inglesa «eyebright».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Iridoides: aucubina o aucubósido (0,05%), catalpol, eufrosido, eustósido, genipósido, ixorósido, musaenósido (este último sólo en *Euphrasia rostkoviana*).

Flavonoides: quercetina, quercetrina, apigenina, rutina (dudosa).

Otros: aceite esencial (0,2%), taninos gálicos (7-12%), aminoácidos (glicina, valina, leucina), fenetil-glicósidos o lignanos (alcohol dehidroconiferílico, eukovósido), ácidos fenilcarboxílicos (cafeico, p-hidroxifenil-pirúvico, vainillíco y ferúlico), alcaloides (colina), principios amargos, beta-caroteno, fitoesteres, resina, carbohidratos (arabinosa, glucosa, galactosa), vitamina C.



aucubósido

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La eufrasia ha sido empleada popularmente en medicina debido a sus propiedades antisépticas y antimicrobianas, en especial en el área oftalmológica. Al respecto, recientemente se han realizado algunos estudios confirmando dicha actividad.

Actividad Antimicrobiana

El ácido cafeico ha demostrado poseer experimentalmente propiedades bacteriostáticas, en tanto el aceite esencial propiedades antisépticas (Harkiss K., 1973), lo cual ha popularizado su empleo bajo la forma de soluciones oftálmicas contra la conjuntivitis (Bisset N., 1994). En un reciente ensayo clínico, abierto y multicéntrico, efectuado sobre 65 pacientes con conjuntivitis inflamatoria o catarral, la administración de una gota de extracto acuoso de eufrasia, 1-5 veces al día, demostró mejorías estadística y clínicamente significativas en 53 pacientes (81,5%) y mejorías moderadas en 11 pacientes (17%). La dosis ideal fue de 1 gota, 3 veces al día (Stoss M. et al., 2000).

Otros

La *aucubina* presenta una actividad antiinflamatoria en uso tópico, y purgante por vía oral en ratas (observable a las seis horas de su administración), con una potencia 0,05 veces mayor a la de los senósidos. Esta actividad se encuentra parcialmente limitada por la acción astringente de los taninos (Inouye H. et al., 1974). La actividad antiinflamatoria fue medida a través de los test de inhibición de la ciclooxigenasa y PAF-excitosis, arrojando resultados bajos y moderados respectivamente (Tunón H. et al., 1995).

La combinación entre colina, flavonoides e iridoides en uso externo ha dado resultados beneficiosos como descongestivo nasofaríngeo. A su vez, el aceite esencial y el principio amargo brindan un efecto eupéptico. Los taninos de la eufrasia le confieren una actividad astringente

de tipo cicatrizante, hemostática y antidiarreica (Peris J. et al., 1995). Se ha informado sobre actividad antimicótica de diferentes extractos de eufrasia en cultivos de *Candida albicans* aislados durante el curso de una vaginitis aguda (Trovato A. et al., 2000).

Un informe reciente dio cuenta que el extracto acuoso de las hojas de eufrasia (600 mg/k) ha demostrado efectos antihiper glucémicos en ratas diabéticas bajo inducción por aloxano. En cambio, sobre ratas normogluécicas los cambios fueron casi insignificantes. El mecanismo de acción sería de tipo biguanídico (Porchezian E. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En altas dosis los extractos de eufrasia pueden generar daños neuotóxicos (estados confusionales, cefalea, insomnio), oculares (aumento de la presión intraocular, lagrimeo, edema palpebral, fotofobia, visión borrosa), digestivos (náuseas, constipación, irritación mucosa por los taninos) y síntomas generales tales como prurito, rubor, odontalgias, tos, poliuria, etc. En tal sentido se ha sugerido que bastan entre 10 y 60 gotas de tintura para provocar menos confusión y cefalea. (Duke J., 1985). Estudios de toxicidad aguda con el extracto acuoso de eufrasia administrado oralmente en dosis entre 0,1 - 6 g/k resultaron negativos (Porchezian E. et al., 2000). La tolerabilidad de la administración de 1 gota, 3 veces al día, de un colirio de eufrasia en 65 pacientes afectados de conjuntivitis fue considerada como buena y muy buena en más del 85% de los pacientes (Stoss M. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

No se han reportado datos acerca de su inocuidad durante el embarazo o lactancia, aunque se aconseja no administrar por uso interno en estas circunstancias debido a la presencia de alcaloides no muy bien definidos que contiene esta especie (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

La eufrasia no se encuentra dentro del grupo de hierbas aprobadas por la Comisión E de Monografías de Alemania, debido a la falta de sustentación científica de sus supuestas actividades terapéuticas (Blumenthal M., 1998). Figura en la Farmacopea Británica (BHP, 1983) y en Martindale (28th Ed). Tiene reconocimiento medicinal por parte del Ministerio de Sanidad de España, en tanto la variedad *Euphrasia pratensis* lo tiene para el Ministerio de Sanidad de Bolivia (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La eufrasia se ha empleado en medicina popular como anticatarral, astringente, antiinflamatoria, antimigrañosa y vulneraria suave. Su uso más extendido es como colirio en casos de blefaroconjuntivitis, orzuelos o como ducha nasal durante episodios de congetión de las mucosas, sinusitis y gripe. En casos de orzuelos se realiza un fomento en base a 5 cucharadas de droga vegetal en 1/4 litro de agua hirviente. Se infunde durante 10 minutos. Luego embeber una gasa con el contenido aún caliente y aplicar sobre el orzuelo. En los tratamientos oculares suele combinarse con manzanilla, hinojo o hamamelis, e incluso algunos prefieren agregarle un poco de sal. En India tiene reputación de especie antitumoral, antidiabética y antiéptica.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2-3 g por taza. Se infunde 10 minutos y se administran 2-3 tazas al día, después de las comidas.
Extracto fluido: Relación 1:1 en 25% de alcohol. Se administra a razón de 2-4 ml diarios.

Uso Externo - Colirio: Externamente se emplea en la cicatrización de heridas bajo la forma de cataplasma. Para ello se emplea la infusión al 2-3% (se infunde unos 10 minutos) y luego se isotonifica. De esta manera se puede aplicar en forma de colirio, colutorio, instilaciones nasales o compresas.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 50-100 gotas, 2-3 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
 - Bisset N. and Wichtl M. (Ed.): *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Stuttgart, Medpharm. (1994).
 - Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. U.S.A. (1998).
 - Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. Boca raton, CRC, Florida. (1985).
 - Ersoz T.; Berkman M.; Tasdemir D.; Ireland C. and Calis I.: *An iridoid glucoside from Euphrasia pectinata*. J. Nat. Prod. 63 (10): 1449-50 (2000).
 - García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
 - Harkiss K.; Timmins P.: *Studies in the Scrophulariaceae. Part VIII. Phytochemicals investigation of Euphrasia officinalis*. Planta Med. 23: 342-7 (1973).
 - Hussain O.; Popli S.; Mishra L.; Virmani S. *Dictionary of Indian medicinal plants*. Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants. (1992).
 - Inouye H. et al.: *Purgative activities of iridoid glycosides*. Planta Med. 25: 285-8 (1974).
 - Lipp F.: *Herborismo*. Ed. Círculo de Debate. 1 Edición. (1996).
 - Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Remedies*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. Micoj. (1995).
 - Porchezian E.; Ansari S. and Shreedharan N.: *Antihyperglycemic activity of Euphrasia officinalis leaves*. Fitoterapia. 71: 522-6 (2000).
 - Salama O. and Sticher O.: *Iridoidglucoside von Euphrasia rostkoviana*. Planta Med. 47: 90-4 (1983).
 - Sticher O.; Salama O.: *Iridoid glucosides from Euphrasia rostkoviana*. Planta Med. 42: 122-3 (1981).
 - Stoss M.; Michels C.; Peter E.; Beutke R. and Gorter R.: *Prospective cohort trial of Euphrasia single-dose eye drops in conjunctivitis*. J. Altern. Complem. Med. 6 (6): 499-508 (2000).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).
 - Trovato A.; Monforte M.; Rossitto A. and Forestieri A.: *In vitro cytotoxic effect of some medicinal plants containing flavonoids*. Boll. Chim. Farm. 135 (4): 263-6 (1996).
 - Trovato A.; Monforte M.; Forestieri A. and Prizzimenti F.: *In vitro anti-mycotic activity of some medicinal plants containing flavonoids*. Boll. Chim. Farm. 139 (5): 225-7 (2000).
 - Tunón H.; Olausdotter C. and Bohlin L.: *Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants*. J. Ethnopharmacol. 48: 61-76 (1995).

F FENOGRECO



NOMBRE CIENTÍFICO

Trigonella foenum-graecum L. Sinonimia: *Trigonella tibetana* (Alef) Vassilcz.

NOMBRES POPULARES

Español: fenogreco, alholva, trigonella, heno griego.
Portugués: feno grego, alforvas.
Inglés: fenugreek, greek hay
Otros: fieno greco, trigonella (Italiano), fénugrec (Francés),

Bockshorn (Alemania), methi (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, perteneciente a la familia de las Fabáceas (Leguminosas), caracterizada por presentar una altura cercana a los 60 cm; hojas trifoliadas con bordes dentados; flores papilionáceas blanco-amarillentas, solitarias o dispuestas de a pares en las axilas, que hacen su aparición desde mediados de verano; fruto en forma de vaina de 5 a 7,5 cm de largo, con 10-20 semillas cuadrangulares y amarillentas en su interior.

HÁBITAT

El fenogreco es originario de Europa y Asia meridional, siendo su distribución amplia en otros países como los de la cuenca del Mediterráneo y americanos. Se lo encuentra en forma silvestre aunque también es cultivado como planta forrajera, sobretudo en el centro y sur de Europa; y como especie en Oriente medio, India, Rusia, países balcánicos, China y Marruecos.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las semillas secas. El olor es característico (especiado) y el sabor ligeramente amargo y mucilaginoso (al ser masticado). Popularmente también se emplean las hojas frescas.

HISTORIA

Del análisis llevado a cabo en el papiro de Ebers (1.500 a.C) se pudo constatar que el fenogreco se empleaba en el antiguo Egipto para tratar quemaduras de piel, fiebre y como alimento. Su nombre científico deriva de *trigonos* = «triangular», en alusión a la forma que tiene la corola de sus flores. Por su parte *foenum-graecum* significa «heno griego» debido a la importancia que tuvo en Grecia esta especie como forrajera. Los monjes benedictinos la introdujeron desde Asia a Europa Central, siendo fomentado su cultivo por decisión de Carlomagno en el siglo XI. Los médicos árabes la introdujeron en la escuela italiana de Salerno para su estudio como planta medicinal. En el siglo XIX formó parte de la composición de famoso «Compuesto Vegetal de Lydia Pinkham» para tratar dolores menstruales.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Saponinas: De tipo esteroideal: fenugrequina (0,8-2,2%), diosgenina (0,8-2,2%), yamogenina, gitogenina, tigogenina, neotigogenina y fenugrina. No esteroideales: trigonolósidos A, B y C. En las hojas y tallos se han identificado graecuninas.

Lípidos insaturados (8-10%): ácidos linoleico, linoléico, oleico y palmítico (en el embrión).

Glúcidos (40-58%): Destacando principalmente estaquiosa, trigofenósidos A-G y mucílagos (20-30%): conformados en su mayoría por galactomananos. El mucílago se encuentra en las paredes celulares del endospermo.

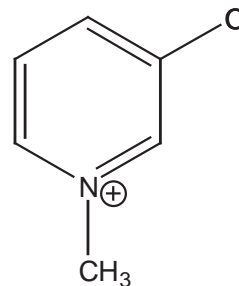
Alcaloides: Trazas de trigonelina (0,20-0,36%), gencianina, colina (0,5%) y carpina.

Flavonoides: apigenina, luteolina, kaempferol, quercetina, vitexina, isovitexina, tricina, naringenina, saponaretina, orientina, homoorientina. En corteza se han aislado glucósidos flavónicos derivados del kempferol y quercetina.

Otros: aceite fijo en el embrión (6-10%) conformado por los ácidos linoleico, oleico y linoléico; trazas de aceite esencial (0,01-0,02% en su mayoría n-alcanos y sesquiterpenos), compuestos fosforados tales como lecitina (1,2-2,5%), fitina, inositol-hexafosfato de magnesio y calcio; cumarinas (trazas); ácido nicotínico; fitosteroles (colesterol, sitosterol); enzimas (diastasa, manasa), γ -eschizandrina

(corteza y hojas) y escopoletina (corteza y hojas).

Análisis Proximal de 100 g de semillas (Duke J. & Atchley A., 1986): calorías (323); humedad (8,8 g); proteínas (23 g); grasas (6,4 g); fibras (10,1 g); carbohidratos totales (58,4 g); cenizas (3,4 g); calcio (176 mg); fósforo (296 mg); hierro (33,5 mg); sodio (67 mg); potasio (770 mg); manganeso (2,5 mg); pro-vitamina A (1.040 U.I); tiamina (0,32 mg); riboflavina (0,37 mg); vitamina B2 (0,36 mg); ácido ascórbico (3-12 mg); niacina (1,64 mg).



trigonelina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La gran cantidad de principios activos contenidos en esta especie le confieren una amplia versatilidad de acciones farmacológicas. No obstante, la mayoría de las investigaciones se ha centrado principalmente en las actividades hipoglucemiantes e hipocolesterolemiantes que ha confirmado exhibir esta planta, tanto en estudios en animales como en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hipoglucemiante

Tanto el alcaloide *trigonelina* como la saponina *fenugrequina* y las fibras, producen en forma conjunta un efecto hipoglucemiante, sinergizado además por la acción de *cumarinas*, *nicotinamida* o *ácido nicotínico* (Cliford I. & Caroline D., 1989; Madar Z. & Arad J., 1989; Peris J. et al., 1995; Madark Z. & Stark A., 2002). Los primeros estudios indicaron que las *cumarinas* y el *ácido nicotínico* serían los principales responsables de la respuesta hipoglucemiante por vía oral (Shani J. et al., 1974). La actividad hipoglucemiante de todos los componentes señalados se ha visto reflejada cuando son administrados principalmente en forma de extracto acuoso, metanólico o etanólico, tanto en animales de laboratorio aloxanizados como en humanos diabéticos no insulino-dependientes (Madar Z. et al., 1988; Handa S. et al., 1991; Abdel Barry J. et al., 1997; Tayyaba Z. et al., 2001; Vats V. et al., 2002). La propia Organización Mundial de la Salud ha recomendado su uso como antidiabético en aquellas zonas con difícil acceso a la atención primaria de la salud (W.H.O., 1980).

De los ensayos realizados en animales se han podido extraer algunas conclusiones interesantes sobre el mecanismo de acción del fenogreco. La *trigonelina* ha demostrado en conejos inhibir la hiperglucemia inducida por cortisona, en dosis de 250 mg/k, siendo efectiva cuando es administrada en forma conjunta o dos horas antes que la cortisona. Sin embargo, sólo una transitoria hipoglucemia fue observada en 5 de 10 pacientes diabéticos que habían recibido 500 mg por vía oral de *trigonelina* durante la ingesta de alimentos. El incremento en las dosis o la frecuencia de las mismas no mejoró la respuesta (Mishkinsky J. et al., 1967). Este último resultado se asemeja a lo observado en conejos nor-

mogluccémicos, tras la administración del extracto acuoso de semillas de fenogreco, evidenciándose una disminución transitoria en el pico hipergluccémico del área bajo la curva de tolerancia a la glucosa (Alarcón Aguilar F. et al., 1998).

La fracción de fibra dietaria soluble del fenogreco ha demostrado que reduce la elevación post-prandial de la glucemia en ratas diabéticas tipo II por medio de una disminución en la digestión de sucrosa. A su vez, el suministro oral a ratas de esta fracción en dosis de 0,5 g/k dos veces al día durante 28 días, demostró reducir los niveles de fructosamina sin cambios en los niveles de insulínemia (comparado con el grupo control) (Hannan J. et al., 2003).

La adición de extractos elaborados con fracciones deslipidizadas de semillas de fenogreco a los tratamientos con insulina en perros diabéticos, mejoró la evolución de los mismos en comparación a la administración de dicha hormona en forma única (Handa S. et al., 1989). La administración de un extracto alcohólico de fenogreco a ratas diabéticas bajo inducción de aloxano produjo un incremento del apetito a la par de un ascenso significativo en los niveles de insulina plasmática y un descenso en la tasa plasmática de glucagón y somatostatina. El efecto hipogluccémico (máximo a las 6 horas del suministro del extracto) fue considerado equivalente al logrado por tolbutamida en iguales condiciones (Ajabnoor M. & Tilmisany A., 1988; Vats V. et al., 2002).

En ratas diabéticas aloxanizadas, el extracto seco de las semillas administrado junto a la dieta diaria (proporción del 5%) durante 21 días ha demostrado mejorar la homeostasis de la glucosa, al estabilizar la actividad alterada de enzimas lipogénicas, gluconeogénicas y glucolíticas en tejido hepático y renal (Raju J. et al., 2001). En tanto, en ratas normogluccémicas, el extracto alcohólico de las semillas redujo las cifras basales de glucemia de 74 a 60 mg/100 ml (Grover J. et al., 2002; Vats V. et al., 2002). Un reciente estudio en conejos aloxanizados demostró un efecto significativo de la glucemia a partir de la administración del extracto etanólico en dosis de 250 mg/k/día a lo largo de una semana de tratamiento (Kar A. et al., 2003).

En estudios en humanos, se observó actividad hipogluccémica en personas normogluccémicas luego de la ingesta de extractos totales de las semillas, pero con una leve pérdida del efecto cuando las semillas fueron tostadas. Asimismo, la adición de fenogreco durante los tests orales de tolerancia a la glucosa demostró reducir los niveles de glucemia y la concentración de insulina (Sharma R., 1986b). En un estudio efectuado sobre 10 pacientes diabéticos tipo II, la administración de 25 g/día de polvo de semillas en la comida diaria a lo largo de 10 días, demostró descensos en el área bajo la curva de tolerancia a la glucosa suministrada por vía intravenosa, con disminución de su vida media y aumento de la tasa de aclaramiento metabólico y de los receptores de insulina en los eritrocitos. Esto indicaría que la actividad hipogluccémica se lleva a cabo tanto en los receptores de insulina como a nivel gastrointestinal (Raghuram T. et al., 1994).

En un ensayo sobre dos pacientes insulino-dependientes (tipo I), la administración oral de 25 g de extracto pulverizado de semillas de fenogreco diarios han logrado reducir las tasas de glucemia en ayunas y de la glucosuria, a la vez que redujeron luego de ocho semanas de tratamiento, los requerimientos de insulina NPH de 56 U.I. a 20 U.I. Paralelamente fue observada una significativa reducción en los niveles de colesterol en sangre (Sharma R., 1986a). Recientemente se ha observado también actividad hipogluccémica del extracto acuoso de las hojas de fenogreco. El estudio efectuado sobre 20 varones normogluccémicos voluntarios (20-30 años de edad), determinó un descenso del 13,4% en

los niveles de glucemia a las 4 horas de su ingesta. No fueron observados cambios en los niveles de colesterol, proteínas totales ni urea, pero en cambio se verificó un 14,1% de hipokalemias (Abdel Barry J. et al., 2000).

Se estima que parte de la actividad hipogluccémica del fenogreco estaría centrada en el bloqueo que ejercen estos principios activos, hacia la acción enzimática de las amilasas sobre los glúcidos a nivel intestinal. Asimismo, el efecto hidrofílico de las fibras también bloquea dicha acción enzimática, a la vez que acelera el peristaltismo intestinal y la consiguiente alteración en la absorción de los hidratos de carbono. Por su parte las fibras, al interferir la absorción de triglicéridos, altera el metabolismo glucídico sobretodo a nivel de la movilización del glucógeno hepático (Sauvaire Y. et al., 1991). La actividad hipogluccémica resulta de interés en casos de acné, donde la dieta hiperhidrocarbonada tan frecuente en adolescentes, provoca altos niveles de glucosa en piel, favoreciendo el desarrollo bacteriano en los comedones (Rombi M. & Lecomte A., 1992).

Actividad Hipolipémica

La misma se centra en varios mecanismos, principalmente a través de la formación de complejos insolubles entre las saponinas del fenogreco y el colesterol, por inhibición de la absorción de taurocolatos y desoxicolatos en los ácidos biliares, por aumento del metabolismo hepático y por alteración en la absorción de triglicéridos a nivel intestinal (Stark A. & Madar Z., 1993; Petit P. et al., 1993). El efecto hipolipémico de las semillas también se observó en ratas y perros diabéticos aloxanizados (Sharma R., 1986; Ribes G. et al., 1987).

En conejos alimentados en base a 30-50 mg/k diarios de hojas de fenogreco, se produjo un descenso en la tasa de colesterol total, en especial de las fracciones LDL y VLDL, como así también un descenso del orden del 18-26% en los niveles de colesterol hepático (Chaturvedi V. & Pant M., 1987). Un estudio realizado con la fracción de fibra dietaria soluble del fenogreco, demostró en ratas diabéticas tipo II, una disminución de lípidos aterogénicos (triglicéridos, colesterol y colesterol LDL), en tanto los niveles de colesterol HDL se vieron incrementados (Hannan J. et al., 2003).

Estudios efectuados en humanos reflejaron que la incorporación al chapati (pan ácimo) de 100 g de polvo de fenogreco desgranado, lograba reducir tanto el colesterol total (25%) como el colesterol LDL y VLDL, sin modificar sustancialmente el colesterol HDL y con una tasa de descenso de triglicéridos cercano al 38% (Sharma R. et al., 1991). Otro estudio en pacientes diabéticos tipo II reveló que el consumo de 25 g diarios de harina de fenogreco (ver su preparación en Usos Etnomedicinales) al cabo de 24 semanas logra descensos en los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL-colesterol y VLDL-colesterol del orden del 15-25%, a la vez que se observa un ascenso en los niveles de HDL. En base a estos resultados, se ha sugerido el empleo de semillas de fenogreco como agente preventivo de hiperlipidemia y aterosclerosis en pacientes diabéticos no insulino-dependientes (Sharma R. et al., 1996). Los niveles de triglicéridos también se vieron reducidos, a pesar que en el mismo estudio realizado 10 años atrás, los mismos no habían mostrado modificaciones (Sharma R., 1986a; Sharma R. et al., 1996).

Actividad Antimicrobiana

Los estudios en esta área son controvertidos. En diferentes ensayos *in vitro* realizados en la India, los extractos acuoso y etanólico elaborados a partir de las semillas de fenogreco no revelaron actividad antibacteriana ni antifúngica. Entre los gérmenes ensayados destacan bacterias Gram positivas

(*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridians*, *S. pyogens*, *Diplococcus pneumoniae* y *Corynebacterium diphtheriae*), Gram negativos (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *S. paratyphi A* y *B*, *Shigella sp.*) y hongos del género *Candida sp.*, *Microsporium sp.* y *Trichophyllum sp.* (Naqvi S. et al., 1991).

En cambio, en otros ensayos los mismos extractos exhibieron actividad antibacteriana frente a *Bacillus cereus*, *B. pumilus*, *B. subtilis*, *Bordetella bronchiseptica* y *Micrococcus flavus*, aunque en todos los casos en menor medida que las sustancias testigo: ampicilina y estreptomycinina (Bhatti M. et al., 1996). Asimismo, se ha señalado una actividad antiviral *in vitro* frente al virus vaccinal, la cual se atribuye a la *fenugrekina* (Ghosal S. et al., 1974). Finalmente se ha observado actividad nematocida *in vitro* frente a larvas de *Meloidogyne javanica*, tanto del extracto acuoso, como del metanólico y clorofórmico de las semillas de fenogreco. La mayor actividad nematocida correspondió a la fracción soluble en metanol con más del 92% de efectividad (Zia T. et al., 2001).

Actividad Analgésica - Antipirética - Antiinflamatoria

La administración de 1.000 a 2.000 mg/k de extractos de hojas de fenogreco por vía intraperitoneal en ratas, exhibe efectos antinociceptivos, a través de mecanismos centrales y periféricos. La dosis de 2.000 mg/k resultó más efectiva que 300 mg/k de salicilato de sodio (Javan M. et al., 1997). Por otra parte, el mismo extracto en iguales dosis administrado tanto por vía oral como intraperitoneal, evidenció efecto antiinflamatorio (en edema inducido por formalina) y antipirético (en hipertermia inducida por inyección de levadura de cerveza) al cabo de 2 horas de ser administrado (Ahmadiani A. et al., 2001). En un estudio de oncología experimental sobre tumor ascítico de Ehrlich en ratones, la administración del extracto alcohólico de semillas de fenogreco demostró efectos antiinflamatorios importantes (Sur P. et al., 2001).

Aspectos Nutricionales

El fenogreco es una leguminosa que se puede hacer brotar como la alfalfa, siendo una importante fuente de colina, hierro y aminoácidos de fácil asimilación. Los altos valores nutricionales de su semilla son incrementados con el germinado de las mismas. La composición proteica indica un alto contenido en los aminoácidos *lisina*, *4-hidroxiisoleucina*, *arginina*, *histidina* y *triptofano*. En cambio, el contenido en *nicotinamida* no sería suficiente para justificar una actividad antipelagra (Cañigueral S. et al., 1998). La vitamina D junto a las sales minerales, ejercen un efecto preventivo y terapéutico en casos de osteoporosis, mientras que el alto contenido en hierro resulta útil como orexígeno y antianémico, en especial en niños y ancianos.

Otros

Los mucilagos le confieren una acción protectora de las mucosas inflamadas, acción emoliente y laxante suave, en tanto la fracción insaponificable de los lípidos sería responsable del efecto galactógeno atribuido a esta semilla (Der Marderosian A. & Liberti L., 1988). La *colina*, los *ácidos grasos esenciales*, la *lecitina* y el *inositol* proporcionan una actividad antihepatotóxica (Yamasaki K. et al., 1994). En el aparato urinario, los flavonoides han demostrado generar actividad diurética oxalúrica, útil en casos de microcalcificaciones por ácido oxálico (Ahsan S. et al., 1989). En forma conjunta con las fibras ejercen un efecto laxante mecánico (Peris J. et al., 1995).

La administración del extracto acuoso por vía oral a ratas produjo efectos cicatrizantes en úlceras gástricas (Al Meshal I. et al., 1985). Ensayos en ratas con la infusión de semillas de fenogreco no evidenciaron actividad espas-

molítica atropínica ni muscarínica (Morales L. & Saravia A., 1993).

En ratas diabéticas aloxanizadas, la administración de semillas de fenogreco en la alimentación diaria demostró evitar los daños oxidativos producidos por la peroxidación lipídica. A su vez, los niveles de glutatión y beta-caroteno fueron incrementados (Ravikumar P. & Anuradha C., 1999).

Se ha registrado en Alemania una patente en base a un producto elaborado con *trigonelina*, *biotina*, extracto de la semilla de *castaño de Indias* y extracto de raíz de *ginseng*, como revitalizante y estimulante del crecimiento capilar (Dean K., 2000). La administración de un extracto alcohólico de semillas de fenogreco por vía intraperitoneal en ratones, produjo efectos antineoplásicos al inhibir en más de un 70% el carcinoma ascítico trasplantado de Ehrlich (Sur P. et al., 2001). Finalmente se pudo constatar en ratas diabéticas bajo inducción con estrepto-zotocina, que la fracción de fibra dietaria soluble del fenogreco ejerce un efecto inhibitorio moderado sobre la agregación plaquetaria, lo cual resulta benéfico en la integridad de las paredes arteriales afectadas por depósitos de lípidos aterogénicos (Hannan J. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis recomendadas no se han observado. El amargor propio de las semillas puede provocar rechazo en el lactante durante el amamantamiento, por haberse comprobado el pasaje a leche manterna. Se ha constatado que la combinación de semillas de fenogreco y garbanzos causan reacciones alérgicas en personas que por lo general no las presentan cuando consumen ambas especies por separado (Patil S. et al., 1997).

Los estudios de toxicidad aguda indican que la DL50 para el extracto alcohólico de las semillas por vía oral en ratas es de 5 g/k y por vía dérmica en conejos de 2 g/k (Opdyke D., 1978). La DL50 por vía oral en ratas para la *trigonelina* es de 5g/k; para el *ácido nicotínico* de 8,8 g/k; para la *nicotinamida* de 7,4 g y para la *cumarina* 0,72 g (Shani J. et al., 1974). La DL50 de extractos acuosos de hojas de fenogreco por vía intraperitoneal en ratas está cercano a los 4.000 mg/k (Javan M. et al., 1997; Sabzevari O. et al., 2002).

Los extractos acuoso y etanólico de la semilla no demostraron mutagenicidad en el test de *Salmonella typhimurium* TA-98, en cambio sobre *S. typhimurium* TA-102 resultó ligeramente mutagenética, siendo la CL50 de 99 µg/ml (Mahmoud I. et al., 1992). La administración del extracto esteroideal de las semillas (100 mg/día) a ratas albinas macho durante 2 meses produjo disminución en el recuento y motilidad de espermatozoides, como así también en el peso de testículos y próstata. La disminución de los parámetros dependientes de andrógenos sumado a lo evidenciado anteriormente sugiere una actividad antifertilidad y antiandrogénica de la fracción esteroideal de las semillas (Kamal R. et al., 1993). Estudios realizados con extractos alcohólicos sobre epidermis de ratas y cerdos no arrojaron fotosensibilidad ni reacciones de hipersensibilidad (Newall C. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

Se ha comprobado una inhibición del transporte mucociliar por parte de las semillas de fenogreco en el aparato respiratorio, por lo que se desaconseja su empleo en casos de bronquitis y asma (Peris J. et al., 1995). Las soluciones acuosas e hidroalcohólicas de fenogreco han demostrado exhibir actividad oxitóica en ratas. El polvo de las semillas administrado a ratas en gestación produjo abortos y malformaciones fetales. En base a ello no se recomienda su

empleo en el embarazo (Sethi N. et al., 1990; Leung A. & Foster S., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

De acuerdo a la actividad hipoglucemiante demostrada por sus semillas, los pacientes diabéticos tipo I deberán ajustar las dosis de insulina, en el caso que se suministren simultáneamente. La constitución mucilaginoso de las semillas puede retrasar la absorción de algunas drogas y nutrientes (Brinker F., 1998). El consumo de extractos de semillas de fenogreco ha demostrado tanto en ratas como en ratones, que puede disminuir la concentración sérica de la hormona triiodotironina (T3) y aumentar los niveles de tiroxina (T4). Por tal motivo, los pacientes con tarstornos tiroideos deberán ajustar las dosis de las hormonas tiroideas que estén tomando como terapia hormonal de reemplazo (Panda S. et al., 1999). Se ha mencionado que el fenogreco puede incrementar el efecto hipoprotrombínico de drogas anticoagulantes (Fetrow C. & Avila J., 2001).

STATUS LEGAL

El fenogreco está registrado por la FDA norteamericana como suplemento dietario, admitiéndose concentraciones no superiores al 0,05% en los extractos. Al tratarse de un alimento, figura en numerosos Códigos Alimentarios. (Mc Caleb R., 1993). También se encuentra incorporado en las Farmacopeas de Alemania (DAB, 1996), Austria, Gran Bretaña (BFC, 1949; BHP, 1983, BHP 1996), Martindale (30th Ed.), Suiza (7ª Ed.) y China.

El Merck Index reporta al fenogreco en categoría de medicina veterinaria como emoliente (Budavari S., 1996). La Comisión E de Alemania ha autorizado el empleo de semillas de fenogreco en humanos, indicándose por vía interna en casos de inapetencia y por vía externa como cataplasma en inflamaciones locales (Blumenthal M. et al., 2000). La semilla también figura dentro de las monografías elaboradas por la OMS, en el volumen III (WHO, 2002).

USOS ETNOMEDICINALES

La decocción de las semillas (2-3%) se emplea popularmente en casos de diabetes, dispepsia, para estimular la lactancia, como coadyuvante en tuberculosis, para aliviar dolores de parto, como antifebril, antidiarreico y para normalizar el ciclo menstrual alterado. En menor medida como expectorante, diurético y antiparasitario. La misma decocción, por vía externa, se recomienda en la cicatrización de heridas, o en forma de colutorios, gargarismos o lavados en casos de faringitis, gingivitis y estomatitis.

La llamada harina de fenogreco se prepara a partir de una pasta elaborada con la pulverización de las semillas, mezclada con agua caliente, harina común y una cucharada de aceite de oliva. La misma se aplica en forma de emplasto o cataplasma sobre heridas, forúnculos, fístulas o procesos inflamatorios reumáticos, como así también para eliminar las espinas de los erizos de mar incrustadas accidentalmente en la piel.

También se puede ingerir en cucharaditas como estimulante del apetito en casos de anorexia, pero su sabor amargo muchas veces impide que el paciente continúe con el tratamiento. En Marruecos emplean la decocción de la semilla para dolores uterinos, como reconstituyente en anemias y convalecencia de enfermedades crónicas. En China la semilla se recomienda en patologías renales, de acuerdo

con la semejanza y color de las mismas con el parénquima renal. En Jordania la decocción de las semillas se emplea como afrodisíaco.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Colocar en hervor de 10-15 minutos 1 cucharada sopera de semillas en 400 ml de agua. Beber por la mañana en ayunas. La Comisión «E» de Alemania recomienda para uso interno 6 g de droga pulverizada.

Polvo: Con el polvo de fenogreco se elaboran cápsulas de 500 mg cada una, para ser administradas a razón de 2-3 cápsulas diarias. También puede administrarse una cucharada del polvo antes de las comidas.

Extracto seco: Relación 5:1, se administran 100 mg 2-3 veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g = 46 gotas) se prescribe a razón de 1,5-3 ml repartidos en 2-3 tomas.

Uso Externo: Se emplea la decocción en base a 10-15 g/l para la realización de gargarismos o lavados. Para aplicación como cataplasma la Comisión «E» se emplean 50 g de droga pulverizada puesta a hervir durante 5 minutos en 250 cc de agua.

USOS CULINARIOS

Las hojas secas se emplean para aromatizar diferentes platos orientales, en cambio las hojas frescas en la India se cocinan como curry. Las semillas se hacen germinar para elaborar ensaladas, mientras que en Egipto y Etiopía se utilizan para aromatizar el pan y el queso. En el norte de Yemen preparan con las semillas hervidas un plato conocido como *helba*, el cual se sirve como puré junto a un aderezo de cebollas fritas y carne.

Generalmente las semillas conviene tostarlas para así reducir su amargor, siendo su aroma parecido al apio. Bajo este método es empleada en algunas regiones como sustituto del café. El extracto de las mismas se emplea como aromatizante, formando parte de algunos jarabes como el de arce sintético. Guardadas en un recipiente bien cerrado, las semillas pueden durar varios meses (Tellez M., 1990; Leung A. & Foster S., 1996).

OTROS USOS

La *diosgenina* se emplea como base para la síntesis de productos esteroidales. De las semillas se extrae un colorante amarillo que fue empleado antiguamente en la industria textil. En algunas regiones lo emplean para abrillantar el cabello de los caballos. Por otra parte, el fenogreco es muy utilizado como especie forrajera para engorde de ganado debido a su riqueza en vitaminas y minerales. El follaje tiene empleo como abono.

CURIOSIDADES

Antiguamente en los países árabes, el patrón de belleza femenino se correspondía con el de mujeres obesas. A algunas mujeres delgadas que estaban próximas a casarse, los futuros maridos le colocaban un brazalete ancho sobre uno de los brazos y se les recomendaba ingerir mucha harina de fenogreco. Cuando la mujer engordaba y el brazalete le calzaba bien, consideraban que era el momento oportuno para poder casarse.

Es común que aquellos pacientes que estén recibiendo infusiones de fenogreco tengan una orina con aroma o sabor a «jarabe de arce». Precisamente el fenogreco era adicionado a este jarabe y utilizado para enmascarar el sabor o aroma de otras drogas.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel Barry J.; Abdel Hassan I. and Al Hakiem M.: Hypoglycaemic and antihyperglycaemic effects of *T. foenum-graecum* leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 58: 149-155 (1997).
- Abdel Barry J.; Abdel Hassan I.; Jawad A. and Al Hakiem M.: Hypoglycaemic effect of aqueous extract of the leaves of *Trigonella foenum-graecum* in healthy volunteers. *East. Mediterr. Health. J.* 6 (1): 83-8 (2000).
- Ahmadiani A.; Javan M.; Semnani S.; Barat E. and Kamalnejad M.: Anti-inflammatory and antipyretic effects of *Trigonella foenum-graecum* leaves extract in the rat. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 283-6 (2001).
- Ajabnoor M. and Tilmisany A.: Effect of *Trigonella foenum-graecum* on blood glucose levels in normal and alloxan-diabetic mice. *J. Ethnopharmacol.* 22 (1): 45-9 (1988).
- Alarcón Aguilar F.; Román Ramos R.; Flores Saénz J.; Contreras Weber C. and Aguilar Contreras A.: Study of the antihyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *J. Ethnopharmacol.* 61: 101-10 (1998).
- Al Meshal I.; Parmar N.; Tariq M.; Ageel A. *Fitoterapia.* 56: 236-8(1985).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arceche García A.; Vanaolocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.* Masson S. A. 3ª Edic. España. (1998).
- Ashan S.; Tariq M.; Ageel A. et al.: Effect of *Trigonella foenum-graecum* and *Ammi majus* on calcium oxalate urolithiasis in rats. *J. Ethnopharmacol.* 26 (3): 249-54 (1989).
- Bhatti M.; Khan M.; Ahmed B.; Jams-haid M. and Ahmad W.: Antibacterial activity of *Trigonella foenum-graecum* seeds. *Fitoterapia.* 67 (4): 372-3 (1996).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs.* American Botanical Council Ed. USA. (2000).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos.* The Royal Horticultural Society. Edit. Grijalbo. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* Eclectic Medical Publications, 2ª Ed. Oregon, USA (1998).
- Budavari S. (Ed.): *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemical Drugs and Biologicals.* 12ª Ed. New Jersey, USA. Merck & Co. (1996).
- Cañigueral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana.* OMF Internacional SRL. España. (1998).
- Chaturvedi V. and Pant M.: Effect of feeding *Trigonella foenum-graecum* leaves on serum cholesterol, tryglycerides and high density lipoprotein cholesterol in the normal rabbits. *Curr. Scien.* 56 (12): 600-1 (1987).
- Clifford I. and Caroline D.: Traditional plants medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care.* 12 (8): 553-64 (1989).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings.* 3ª Ed. Maisonneuve. (1981).
- Dean K.: *Plant Patents. Fenugreek and Ginseng for Stimulant of Hair Growth.* *HerbalGram.* 50: 31 (2000).
- Der Marderosian A. and Liberti L.: *Natural Products Medicine.* Philadelphia. G. Stickley. Pp. 388. (1988).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of Proximate Analysis Tables of Higher Plants.* Pp. 389. Boca ratón. CRC Press (1986).
- Ghosal S. et al.: Fenugreekine, a new steroidal sapogenin-peptide ester of *Trigonella foenum-graecum.* *Phytochemistry.* 13: 2247-51 (1974).
- Grover J.; Yadav S. and Vats V.: Medicinal plants of India with antidiabetic potential. *J. Ethnopharmacol.* 81 (1): 81-100 (2002).
- Han Y.; Nishibe S.; Noguchi Y. and Jin Z.: Flavonol glycosides from the stems of *Trigonella foenum-graecum.* *Phytochemistry.* 58 (4): 577-80 (2001).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia.* 60 (3): 217 (1991).
- Hannan J.; Rokya B.; Faruq O.; Nahaar N.; Mosihuzzaman M.; Azad Khan A. and Ali L.: Effect of soluble dietary fibre fraction of *Trigonella foenum-graecum* on glycemic, insulinemic, lipidemic and platelet aggregation status of type 2 diabetic model rats. *J. Ethnopharmacol.* 88 (1): 73-7 (2003).
- Javan M.; Ahmadiani A.; Semnani S. and Kamalnejad M.: Antinociceptive effects of *Trigonella foenum-graecum* leaves extract. *J. Ethnopharmacol.* 58: 125-9 (1997).
- Kamal R.; Yadav R.; Sharma J.: Efficacy of the steroidal fraction of fenugreek seed extract on fertility of male albino rats. *Phytother. Res.* 7: 134-8 (1993).
- Kar A.; Choudhary B. and Bandyopadhyaya N.: Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetics rats. *J. Ethnopharmacol.* 84 (1): 105-8 (2003).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics.* John Wiley & Sons. New York. (1996).
- Madar Z.; Abel R.; Samish S. et al.: Glucose-lowering effect of fenugreek in non - insulin dependent diabetics. *Eur. J. Clinical Nutr.* 42 (1): 51-4 (1988).
- Madar Z. and Arad J.: Effect of extracted fenugreek on post-prandial glucose levels in human diabetic subjects. *Nutrit. Res.* 9 (6): 691-2 (1989).
- Madar Z, Stark A.: New legume sources as therapeutic agents. *Br J Nutr* 88 (Suppl) 3:287-92 (2002).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report.* Herb Research Foundation. USA. May 25. (1993).
- Mishkinisky J. et al.: Hypoglycaemic effect of trigonelline. *Lancet.* 2: 1311-2 (1967).
- Morales L. and Saravia A.: Contribución al estudio farmacológico de *Philodendron portuldas* L., *Trigonella foenum-graecum* L., *Gomphrena globosa* L. y *Sambucus nigra* L. como agentes antiespasmódicos. *Rev. Cient. Fac. CCQQ.* (Guatemala) 9: 44 (1993).
- Naqvi S.; Khan S. et al.: Antibacterial, antifungal and antihelminthic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia.* 62 (3): 221-8. (1991).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press, London. (1996).
- Opdyke D.: Fenugreek absolute. *Food Cosm Toxicol.* 16 (Suppl): 755-6 (1978).
- Panda S. et al.: Inhibition of triiodothyronine production by fenugreek seed extract in mice and rats. *Pharmacol. Res.* 40 (5): 405-9 (1999).
- Patil S.; Niphadkar P. and Bapat M.: Allergy to fenugreek. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 78: 297-300 (1997).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaolocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* Coleg. Farmac. Valencia. Ed. MICOE. (1995).
- Petit P.; Sauvaire Y.; Ponsin G. et al.: Effects of a fenugreek seed extract on feeding behaviour in the rat: metabolic-endocrine correlates. *Pharmacol. Biochem. Behaviour.* 45 (2):369-74 (1993).
- Raghuram T.; Sharma R.; Sivakumar B. and Sahay B.: Effect of fenugreek seeds on intravenous glucose disposition in non-insulin dependent diabetic patients. *Phytother. Res.* 8: 83-86 (1994).
- Raju J.; Gupta D.; Rao A.; Yadava P. and Baquer N.: *Trigonella foenum-graecum* seed powder improves glucosa homeostasis in alloxan diabetic rat tissues by reversing the altered glycolytic, gluconeogenic and lipogenic enzymes. *Mol. Cell. Biochem.* 224 (1-2): 45-51 (2001).
- Ravikumar P. and Anuradha C.: Effect of fenugreek seeds on blood lipid peroxidation and antioxidants in diabetic rats. *Phytother. Res.* 13 (3): 197-201 (1999).
- Ribes G.; Da Costa C.; Loubatieres Mariani M. et al.: Hypocholesterolaemic and hypotriglyceridaemic effects of subfractions from fenugreek seeds in alloxan diabetic dogs. *Phytother. Res.* 1 (1): 38-43 (1987).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina.* Edit. Medic. Complementarias. Madrid. (1992).
- Sabzevari O.; Abdollahi M.; Aminian G. and Minace B.: Study of teratogenic effect of fenugreek extract on rat embryos. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-235. Barcelona. Sept. 8-12. (2002).
- Sauvaire Y.; Ribes G. et al.: Implication of steroid saponins and sapogenins in the hypocholesterolemic effect of fenugreek. *Lipids.* 26 (3): 191-7 (1991).
- Sethi N.; Nath D.; Singh R. and Srivastava R.: Antifertility and teratogenic activity of some indigenous medicinal plants in rats. *Fitoterapia.* 61: 64-7 (1990).
- Shang M.; Cai S.; Li J.; Zhao Y.; Zheng J.; Namba T.; Kadota S.; Tezuka Y. and Fan W.: Studies on flavonoids from Fenugreek. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 23 (10): 614-6 / 639 (1998).
- Shani J. et al.: Hypoglycaemic effect of *Trigonella foenum-graecum* and *Lupinus termis* seeds and their major alkaloids in alloxan-diabetic and normal rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Therap.* 210: 27-37 (1974).
- Sharma R.: An evaluation of hypocholesterolemic factor of fenugreek seeds in rats. *Nutrit Rep Int.* 33: 669-77 (1986a).
- Sharma R.: Effect of fenugreek seeds and leaves on blood glucose and serum insulin responses in human subjects. *Nutr. Reser.* 6: 1353-64 (1986b).
- Sharma R. et al.: *Phytotherapy Res.* 5 (3):145-7 (1991).
- Sharma R.; Sarkar A.; Hazra D.; Misra J.; Singh B.; Maheshwari B. and Sharma S.: Hypolipidaemic effect of fenugreek seeds: a chronic study in non insulin dependent diabetic patients. *Phytotherapy Res.* 10: 332-4 (1996).
- Stark A. and Madar Z.: The effect of an ethanol extract derived from fenugreek on bile acid absorption and cholesterol levels in rats. *Brit. J. Nutr.* 69 (1): 277-87 (1993).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria.* Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Sur P.; Das M.; Gomes A.; Vedasiromoni J.; Sahu N.; Banerjee S.; Sharma R.; Ganguly D.: *Trigonella foenum-graecum* seed extract as an antineoplastic agent. *Phytother. Res.* 15 (3): 257-9 (2001).
- Tayyaba Z.; Hasnaian N. and Hasan S.: Evaluation of the oral hypoglycaemic effect of *Trigonella foenum-graecum* L. in normal mice. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 191-5 (2001).
- Téllez M.: *Especies y Hierbas Aromáticas. Usos culinarios y medicinales.* Sainte Claire Editora. Argentina. (1990).
- Vats V.; Grover J.; Rathi S.: Evaluation of anti-hyperglycemic and hypoglycemic effect of *Trigonella foenum-graecum*, *Ocimum sanctum* and *Pterocarpus marsupium* in normal and alloxanized diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 79 (1): 95-100 (2002).
- Wang D.; Sun H.; Han Y.; Wang X. and Yuan C.: Chemical constituents of the stems and leaves of *Trigonella foenum-graecum* L. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 22 (8): 486-7 / 512 (1997).
- W.H.O.: *Expert Committee on Diabetes Mellitus.* Second report. Geneva. (1980).
- W.H.O.: www.who.int/medicines/library/trm/medicinalplants/monograph_volume_three. October 27 (2002).
- Yamasaki K.; Kikuoka M.; Nishi H. et al.: Contents of lecithin and choline in crude drugs. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.* 42 (1): 105-7 (1994).
- Zia T.; Siddiqui I. and Nazrul H.: Nematicidal activity of *Trigonella foenum-graecum.* *Phytother. Res.* 15 (6): 538-40 (2001).

FRÁNGULA



NOMBRE CIENTÍFICO

Rhamnus frangula L. Sinonimia: *R. sanguinea* Pers.; *Frangula alnus* Miller.

NOMBRES POPULARES

Español: arraclán, ruibarbo de los pobres, frángula, avellanillo.

Portugués: amieiro preto, frângula, sanguinho de agua, lagarinho.

Inglés: buckthorn, frangula, black dogwood.

Otros: frangola (Italiano), Faulbaum, Gelbholzrinde (Aleman), frangule (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto no espinoso, perteneciente a la familia de las Rhamnáceas, caracterizado por presentar una altura de 3-4 metros; corteza de las ramas de color rojizo oscuro (más tarde gris negruzco) salpicada de pequeñas manchas blanquecinas transversales, conocidas con el nombre de lenticulas.; hojas alternas, aovadas y elípticas con nervaduras sobresalientes en el envés; flores pequeñas y hermafroditas, de color rosado o verdoso, de disposición axilar; y fruto verde a rojizo al inicio y negruzco en su maduración, en forma de drupa, del tamaño de un guisante, con 2-3 semillas angulares en su interior.

HÁBITAT

La frángula es originaria de Europa, Asia Central y Norte de África, siendo luego introducida en la región oriental de Estados Unidos. Crece en lugares húmedos, sobre costas, bosques y espesuras.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza desecada de los troncos y las ramas convenientemente añejados (utilizables luego de 12 meses del desecado). Un método que se emplea a menudo para añejar la droga consiste en someterla a aireación caliente. La droga presenta olor característico poco pronunciado, sabor mucilaginoso-dulzón al inicio y amargo-astringente después. Se importa de los antiguos países del este europeo.

HISTORIA

La denominación *Rhamnus* deriva del celta *ram*, que significa "espinos", debido probablemente a su similitud con el espinos cerval. En tanto *alnus* hace referencia a su follaje similar al del aliso. La palabra *frángula* deriva de *frangere* = "romper", en alusión a la fragilidad de sus ramas. La pa-

labra alemana *Faulbaum* hace referencia al sabor desagradable de su corteza. Las primeras menciones acerca del uso medicinal de esta especie corresponden a Pierre de Crescences, quien en la Edad Media le denominó *avornus* o *anormis*, y hacía referencia a sus propiedades laxantes. Antiguamente se creía que las vacas que ingerían sus hojas incrementaban la producción de leche. Durante el Renacimiento, Mattioli señalaba la conveniencia de no consumir su corteza fresca ya que producía vómitos. En 1650 se incorpora a la Farmacopea Británica y entre 1820-30 y 1880-1910 fue registrada en el National Formulary de Estados Unidos como droga oficial.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Compuestos antracénicos (3-8%): Se presentan en bajo porcentaje en forma libre: frángula-emodina (0,05-0,10%), emodina y crisofanol; mientras que en forma de O-heterósidos se halla una cantidad mayor, conformada por: glucofrangulinas A y B (por hidrólisis generan frangulinas o frangulósidos A y B que a diferencia de las anteriores presentan una glucosa menos), antranoles y antronas (predominan en droga fresca). Según la Real Farmacopea Española, la droga seca debe tener un mínimo de 7% de glucofrangulinas valorada como glucofrangulina A.

Otros: ácido tánico, 2-acetil-1,8-dihidroxi-naftaleno, trazas de alcaloides peptídicos (frangulanina, franganina) y mucílago. La presencia de saponinas y principios amargos es discutida. Las hojas son ricas en vitamina C al igual que las del espinos cerval. En los frutos se ha encontrado crisofanol, aloe-emodina y aloe-emodina-diantrona.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Al igual que sucede con la cáscara sagrada, la corteza de frángula se emplea en casos de constipación ocasional, en necesidades de defecación con heces blandas (fisuras, hemorroides, post-operatorios) y para la limpieza de colon previo a un estudio radiológico, colonoscopia o cirugía. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Laxante

Los efectos farmacológicos a este nivel estarían determinados principalmente por los glucósidos antraquinónicos, *glucofrangulinas A y B* y *frangulinas A y B*. La actividad laxante se observa generalmente entre 6-8 horas de una administración oral (Westendorf J., 1993). Los derivados hidroxiantracénicos son hidrolizados y degradados en colon por acción de la flora intestinal, siendo convertidos en antraquinonas las cuales constituyen las formas farmacológicamente activas que tendrán una acción laxante o purgante, según la dosis empleada. Tal acción suele aparecer entre 6-9 horas de la toma, preferentemente después de cenar. Dichos compuestos incrementan la motilidad del colon y el peristaltismo, con el consiguiente aceleramiento del pasaje de la materia fecal. Debido al aumento de la permeabilidad de las uniones estrechas entre las células endoteliales, aumenta también la secreción de agua hacia la luz. Asimismo, impiden la absorción de agua y electrolitos por inhibición de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa del epitelio intestinal, todo lo cual conduce a un incremento de líquido y electrolitos hacia la luz que facilita el trasporte del contenido intestinal (Fairbairn J., 1976; Van Os F., 1976; Blumenthal M., 1998; Cañigual S. et al., 1998).

Oncología Experimental

Desde hace muchos años se hizo mención a una virtual capacidad antitumoral de la corteza de frángula, que se popularizó a través de una conocida fórmula denominada

Harry Hoxley Cancer Remedy. En ese sentido la *aloe-emodina* extraída de la fracción hidroetanólica de las semillas de frángula (y presente en otras especies como el ruibarbo) ha demostrado, en ratones con leucemia linfocítica P-388, propiedades inhibitorias. También evidenció propiedades citotóxicas en 3 líneas de cultivos tumorales e inhibición *in vitro* del crecimiento y desarrollo del sarcoma de Walker. Se especula que el mecanismo de acción estaría determinado por una actividad antiangiogénica que impediría al tumor propagarse (Kupchan S. & Karim A., 1976; Trease G. & Evans W., 1989; Harborne J. & Baxter H., 1993).

Otros

La corteza interna de las ramas y los tallos, presenta a bajas dosis, efecto coléretico. En aplicación tópica ha demostrado propiedades antisépticas y cicatrizantes (Arteche García A. et al., 1998). A nivel infectológico el extracto en glicerina caliente de corteza de frángula ha demostrado *in vitro* inactivar al *Herpes simplex virus* tipo 1 (HSV-1). Por técnicas cromatográficas se identificó a la fracción antraquinónica como responsable de dicha actividad. Una posterior purificación del preparado permitió aislar *aloe-emodina* la cual demostró una actividad inhibitoria adicional frente a los virus HSV-2, varicela zoster, pseudorabia e influenza. En tanto, no resultó efectivo contra adenovirus y rinovirus. El examen por microscopía electrónica mostró que esta antraquinona ejerce una acción de disrupción sobre la envoltura celular, es decir, una actividad virucida (Sydiskis R. et al., 1991).

La *emodina* aislada de la variedad *Rhamnus formosana* ha demostrado en conejos inhibir la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y colágeno, sin alterar los niveles de ADP y PAF. Esta actividad en cambio no pudo ser puesta de manifiesto cuando se administró *acetato de emodina*. En tanto su glicósido *frangulina B* demostró inhibir selectivamente y de forma concentración-dependiente la agregación plaquetaria inducida por colágeno como así también la síntesis de ATP en las plaquetas de los conejos sin afectar los niveles de ácido araquidónico, ADP, PAF y trombina. Asimismo la *frangulina B* evidenció un efecto antagonista sobre receptores del colágeno en la membrana plaquetaria (Teng C. et al., 1993). Por otra parte la *frangulina B* demostró poseer efectos antiinflamatorios al inhibir la formación del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en cultivos de células de microglía murinas (Wei B. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis normales y durante períodos cortos de tratamiento, la corteza de frángula suele ser bien tolerada. Sin embargo, no es infrecuente observar náuseas, vómitos, diarreas hemorrágicas y dolores cólicos, cuando se emplea la planta fresca. Debe recordarse que sólo cuando la corteza está bien desecada, las antronas y antranoles se transforman en antraquinonas. Este proceso puede demandar hasta un año, salvo que el secado se realice a altas temperaturas.

La corteza fresca contiene principios antracénicos no oxidados por la enzima ramnodiasatasa, resultando así tóxicos en especial irritando en forma considerable las mucosas. Para diferenciar entre una corteza seca y una fresca, se procede a humedecer la parte interna de la corteza (de color amarillo) con un poco de lejía alcalina o agua de cal, lo cual la torna rojiza únicamente cuando no es fresca (Samuelsson G., 1992). Varios extractos de corteza de frángula han demostrado *in vitro* genotoxicidad por medio de la observación de mutaciones bacterianas, aberraciones cromosómicas y defectos de reparación de ADN en células de mamíferos. Sin embargo, no fue observada mutagenicidad en el ensayo de mutación genética en células mamíferas. La *frángula-emodina* resultó mutagénica únicamente en el test de

Salmonella typhimurium TA-1537 (ESCOF, 1997).

En tomas por períodos prolongados o en altas dosis, puede aparecer desequilibrios hidroelectrolíticos (especialmente por pérdida K⁺), hipotensión arterial, pseudomelanosis coli (reversible con la suspensión del tratamiento), calambres en miembros inferiores y constipación paradójica. Tener en cuenta que la pérdida de electrolitos puede ser muy peligrosa durante el uso de frángula en períodos de verano. Asimismo, la eliminación por orina de metabolitos antracénicos puede generar un tinte más oscuro a la misma (Blumenthal M., 1998; Van Gorkom B. et al., 1999).

En el test de micronúcleos en sangre periférica de ratas macho durante 14 semanas de estudio, la *emodina* dio resultados negativos. En cambio en ratas hembra hubo leve positividad. Estudios de carcinogenicidad en ratas sometidas a alimentación con *emodina* (312, 625 y 1.250 ppm) a lo largo de 2 años no evidenciaron que dicha sustancia fuera carcinogénica. En cambio a nivel de túbulos renales se observó una mayor pigmentación e incremento de incidencia de nefropatía en el grupo de ratas hembra (Natl. Toxic. Progr. 2001).

CONTRAINDICACIONES

Debe evitarse su prescripción durante el embarazo y lactancia ya que no existen datos que aseguren su inocuidad en dichas circunstancias. En roedores se ha observado que tanto antronas y antranoles pasan a la leche materna (Bradley P., 1992). Como otros laxantes antraquinónicos, no deberá excederse la toma más allá de 1-2 semanas continuas (siempre bajo supervisión médica). Tampoco se recomienda su empleo durante tratamientos prolongados, abdomen agudo, enfermedad de Chron, colitis ulcerosa, obstrucción intestinal, hemorroides, nefritis y niños por debajo de los 12 años (McGuffin M. et al., 1997; Blumenthal M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No combinar con tratamientos a base de sustancias alcalinas tales como bicarbonato, sales magnésicas o aguas muy mineralizadas (Arteche García A. et al., 1998). La combinación con otros laxantes puede potenciar los efectos actáuticos. La eventual pérdida de potasio observada con dosis altas o tratamientos prolongados puede incrementar o potenciar los efectos de glucósidos cardiotónicos y drogas antiarrítmicas. Asimismo la pérdida de potasio puede incrementarse con la toma simultánea de diuréticos tiazídicos, corticoides o regaliz (*Glycyrrhiza glabra*). (Brinker F., 1998; Blumenthal M. et al., 2000).

STATUS LEGAL

La corteza de frángula figura en varias Farmacopeas: Africana (vol. 1), Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Europea, Francia, Gran Bretaña (BHP, 1983-1990); Grecia, Holanda, Hungría, Italia (X^o Ed.), Japón, Noruega, Polonia, Portugal, República Checa, Rumania, Rusia, Suiza, ex-Yugoslavia (Newall C. et al., 1996). Existen sendas monografías en ESCOP (Fascículo 5^o) y OMS (Vol. 2). La corteza se encuentra aprobada por la Comisión E de Monografías de Alemania estando indicada en casos de constipación. Por último la corteza de frángula se encuentran dentro de la lista de hierbas aprobadas en Venezuela (corteza de las ramas) y Bolivia (García González M., 2000).

ADULTERACIONES

Ocasionalmente con corteza de *Rhamnus alpinus* subsp. *fallax*, *Rhamnus catharticus*, *Rhamnus purshiana*, *Prunus padus* o *Alnus glutinosa* (aliso). Prácticamente todas estas cortezas presentan diferencias notorias en cuanto a la morfología externa. (Wichtl M. & Bisset N., 1994).

USOS ETNOMEDICINALES

La corteza de las ramas se emplea popularmente como laxante y colágeno. También durante constipaciones que cursen con hemorroides. En algunos países se mencionan propiedades hipoglucemiantes. Las hojas en aplicación tópica como cicatrizante.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 5-10 g de corteza seca reducida a polvo en un litro de agua. Se hierve durante 10-15 minutos, se deja enfriar y se cuela pasadas las 2 horas. Tomar 1 taza antes de acostarse. El efecto se producirá a la mañana siguiente.

Infusión: 7 g del polvo crudo de la corteza para una taza con agua a punto de hervor. Infundir 10 minutos. Una taza después de cada comida principal.

Polvo: En forma de cápsulas: 1-2 g diarios en calidad de

laxante. Como purgante la dosis aumenta a 4-5 g/día

Tintura: Se prepara en una relación 1:10, a razón de 25 gotas, 1-3 veces al día antes de las comidas.

Extracto seco: Relación 5:1 (1g por cada 5 g de planta seca), administrándose 100-300 mg diarios dividido en 1-3 tomas. Las estandarizaciones deben contener 20-30 mg de derivados HO-antacénicos calculados como *glucofrangulina A*, divididas en 2 dosis, una antes de acostarse y otra por la mañana.

Extracto Fluido: Relación 1:1, se administran entre 20-80 gotas por día.

Jarabe: Extracto fluido 10 g más 90 g de jarabe simple. Se administran 1-3 cucharadas diarias.

Vino: Corteza 100 g en un litro de vino blanco. Macerar durante 10 días. Se administra un vaso de vino por la noche, después de cenar.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Arceche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Edic. 3ª Ed. España (1998).

- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).

- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).

- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. ABC Ed. USA. (2000).

- Bradley P. (Ed). *British Herbal Compendium*. Vol. 1. Bournemouth, British Herbal Medicine Association. (1992).

- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Oregon, USA. (1998).

- Cañigüeral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional SRL. España. (1998).

- Demuth G.; Hinz H.; Seligmann O and Wagner H.: Investigations on anthraquinone glycosides of *Rhamnus* species. V. Emodin-8-O-beta-gentiobioside, a new O-glycoside from *Rhamnus frangula*. *Planta Med.* 33 (1): 53-6 (1978).

- ESCOP: *Frangulae cortex*. Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs. Exeter, U.K. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. (1997).

- Fairbairn J.: The anthraquinone laxatives. Biological assay and its relation to chemical structure. *Pharmacology*. 14 (1): 48-61 (1976).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitojóquenos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).

- Harborne J. and Baxter H.: *Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants*. Washington DC. (1993).

- Kupchan S. and Karim A.: Tumor inhibitors 114: Aloe-emodin, antileukemic principle isolated from *Rhamnus frangula*. *L. Lloydia*. 39: 223-4 (1976).

- Labadie R.: The anthracene derivatives in *Rhamnus frangula* L. I. The aglycones. *Pharm. Weekbl.* 105 (7): 189-95 (1970).

- Lemli J. and Cuvele J.: New heterosides of fresh bark of *Rhamnus frangula* L. *Pharmazie*. 20 (6): 396 (1965).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).

- Natl. Toxicol. Program Toxicology and Carcinogenesis Studies of Emodin (CAS nº 518-82-1) Feed Studies in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. *Natl. Toxicol. Program. Tech. Rep. Ser.* 493: 1-278 (2001).

- Newall C.; Anderson L. and Phillips J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press*. London. (1996).

- Quercia V.: HPLC in the determination of some anthraquinone glycosides. *Pharmacology*. 20 (1): 76-82 (1980).

- Rosca M. and Cucu V.: About a monoglucoside of emodine from the bark of *Rhamnus frangula*. *Planta Med.* 28 (4): 343-5 (1975).

- Samuelsson G.: *Drugs of Natural Origin: A Textbook of Pharmacognosy*. Stockholm. Sweden Pharmaceutical Press. (1992).

- Sydiskis R.; Owen D.; Lohr J.; Rosler K. and Blomster R.: Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35 (12): 2463-6 (1991).

- Teng C.; Lin CH.; Lin CN.; Chung M. and Huang T.: Frangulin B, an antagonist of collagen-induced platelet aggregation and adhesion, isolated from *Rhamnus formosana*. *Thromb. Haemost.* 70 (6): 1014-8 (1993).

- Terracciano M.; Gambero P.; Percaccio G.; Donatelli I. and Quercia V.: Analytical study using HPLC of *Cascara* and *Frangula* extracts. *Boll. Chim. Farm.* 116 (7): 402-9 (1977).

- Trease G. and Evans W.: *Pharmacognosy*. 13th Ed. London; Philadelphia: Baillière Tindall. (1989).

- Van Gorkom B.; De Vries E.; Karrenbeld A. and Kleibeuker J.: Review article: anthranoid laxatives an their potential carcinogenic effects. *Aliment Pharmacol. Ther.* 13 (4): 443-52 (1999).

- Van Os F.: Anthraquinone derivatives in vegetable laxatives. *Pharmacology*. 14 (1): 7-17 (1976).

- Wagner H. and Demuth G.: Investigations of the anthraquinone-glycosides from *Rhamnus frangula* L. III. Frangulin B, a new glycoside from the bark of *Rhamnus frangula* L. *Z. Naturforsch.* 29 (5): 204-8 (1974).

- Wei B.; Lu C.; Tsao L.; Wang J. and Lin C.: In vitro anti-inflammatory effects of quercetin 3-O-methyl ether and other constituents from *Rhamnus* species. *Planta Med.* 67 (8): 745-7 (2001).

- Westendorf J.: Anthranoid derivatives - *Rhamnus* species. In: De Smet P. et al. Eds. *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Vol. II. Heidelberg. Springer-Verlag. 129-131 (1993).

- Wichtl M. and Bisset N. (Ed.): *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers. Pp. 208-11 (1994).

FRESNO



NOMBRE CIENTÍFICO
Fraxinus excelsior L.

NOMBRES POPULARES

Español: fresno,
Portugués: freixo.

Inglés: common ash

Otros: frassino (Italiano), frêne commun, frêne élevé (Fran-

ces), gemeine Esche (Aleman).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

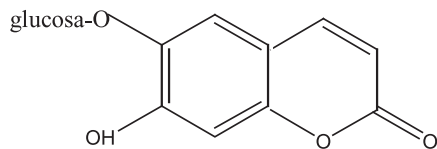
Se trata de un árbol de buen porte, perteneciente a la familia de las Oleáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 40 metros; tronco recto con una corteza lisa en los árboles jóvenes y agrietada en los más viejos; hojas opuestas, pinnadas, de unos 20-25 cm de longitud, con 9-13 foliolos ovoides alargados, acuminados y dentados, color verde mate en la cara superior y más clara en la cara inferior; yemas negras; flores poco vistosas que aparecen antes que las hojas (otoño) y finalmente un fruto alado, de 3 cm de longitud, de color pardo al estar maduro.

HÁBITAT

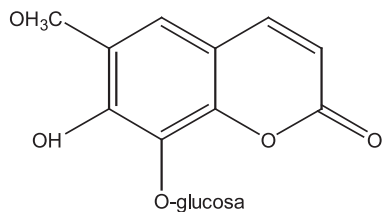
El fresno tiene una amplia distribución en Europa y Asia septentrional, siendo su hábitat los bosques riparios, praderas pedregosas y lugares húmedos y frescos de la costa atlántica. A menudo es plantado como ornamental en parques.

PARTE UTILIZADA

Las hojas (foliolos) y ocasionalmente la corteza y semillas.



esculósido



fraxósido

HISTORIA

La mitología escandinava hace referencia al gran fresno Yggdrasil, que representaba al universo y sobre el cual yacían las deidades del pasado, el presente y el futuro. Bajo su sombra, continúa la leyenda, los dioses se reunían a diario para impartir justicia y dictar las leyes. La palabra *Fraxinus* proviene de *frango* = «plegar», «quebran», siendo utilizada por primera vez por Virgilio, quien le dio ese nombre debido a que sus ramas se rompen con facilidad. Los ingleses le denominan *ash* (ceniza) debido al color de sus hojas y corteza. Otras creencias europeas pertenecientes a la Edad Media aseguraban que los niños enfermos podían curarse si pasaban por debajo de sus ramas. Años más tarde, la corteza de este árbol fue utilizada como sustituto de la quina.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: Contienen flavonoides (quercitrósido, rutósido), polifenoles (taninos gálicos y catéquicos, pigmentos flavónicos), trazas de cumarinas (fraxina, escopoletina, esculina), manitol (16-28 %), vitamina C, inositol, ácido ursólico (1%), mucílagos (10-20%), iridoideas monoterpénicas (siringóxido, desoxisiringoxidina) y ácido málico.

Corteza: Rica en heterósidos cumarínicos (fraxinol, fraxina, fraxidina, fraxetina, esculina, escopoletina), taninos, aceite esencial, iridoide monoterpénico (10-HO-ligstrósido) y manitol.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La mayor parte de las investigaciones realizadas con esta especie hacen hincapié en sus virtudes antiinflamatorias las cuales parecen sinergizarse con principios activos de otras especies, dando como resultado preparados farmacéuticos muy útiles en procesos reumáticos y dolorosos en especial. Se han realizado ensayos *in vitro* y en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los mismos de acuerdo a la actividad biológica demostrada.

Actividad Antiinflamatoria

Los iridoideas y las cumarinas de *F. excelsior* han demostrado ejercer efectos analgésicos y antiinflamatorios en modelos animales, de manera similar a los ejercidos por el ácido acetil salicílico y la indometacina (Opkanyi S. et al., 1989). En este sentido, los extractos alcohólico y acuoso evidenciaron poseer una actividad antiinflamatoria comparable al diclofenac (El Ghazaly M. et al., 1992). En fórmulas combinadas con *Harpagophytum procumbens* demostró sinergizar la actividad antiinflamatoria (Peris J. et al., 1995).

Un preparado europeo denominado Phytodolor® (compuesto por extractos de la corteza de *F. excelsior*, inflo-

rescencias de *Solidago virgurea* y corteza y hojas de *Populus tremula*) ha demostrado en ratas actividad antiinflamatoria en los tests de edema plantar bajo inducción por carragenina y dextrán, exhibiendo una potencia similar a la indometacina pero sin provocar los efectos adversos de esta última droga. La actividad antiinflamatoria de las tres especies evaluadas estaría determinada por la presencia de principios activos comunes a ellas: fenilglucósidos, saponinas triterpénicas y cumarinas, los cuales actuarían inhibiendo la producción de prostaglandinas (vía ciclo-oxigenasa y lipo-oxigenasa), como así también la reducción de la permeabilidad vascular por inhibición de la enzima hialuronidasa (Arens Corell A., 1990). En el caso específico de *F. excelsior* la administración de un extracto hidroalcohólico en animales demostró inhibir la activación de células T y la cascada del ácido araquidónico (Von Kruedner S. et al., 1995).

Se ha comprobado que los extractos hidroalcohólicos de la mezcla de estas tres especies actúan inhibiendo las enzimas dihidrofolato-reductasa (de manera similar a compuestos AINE) y mieloperoxidasa. Esta última es una enzima liberada por los granulocitos, provocando la activación del ácido hipocloroso, uno de los agentes deletéreos de las estructuras articulares (Strehl E. et al., 1995; Von Kruedner S. et al., 1996). Los estudios clínicos efectuados con este extracto han demostrado la efectividad del producto, tanto en pacientes con artritis reumatoidea como con osteoartritis y otras enfermedades reumáticas, de manera equivalente a compuestos tradicionales para cada proceso en particular, pero con menores reacciones adversas o secundarismos (Klein Galczynsky C., 1999).

El mismo extracto (Phytodolor®) ha exhibido además propiedades antioxidantes *in vitro*, al estimular la producción de la enzima superóxido dismutasa (SOD). En la actualidad es muy conocido el papel que cumplen los radicales libres en la génesis de los procesos inflamatorios. Se supone que el alto contenido en ácido salicílico del producto interferiría con los radicales de oxígeno libres, a lo que habría que agregar la acción favorable de ciertos compuestos también presentes en el extracto, como el ácido ascórbico, glutatión, compuestos fenólicos y α -tocoferol (Meyer B. & Elstner E., 1990; Meyer B. et al., 1995). Un informe pone de manifiesto la actividad inhibitoria de este extracto sobre la nitración de la tirosina, proceso característico en los sitios o focos inflamatorios (Schempp H. et al., 2000).

Otras

La acción conjunta entre flavonoides, fraxina y manitol proporcionan un efecto diurético de tipo azotúrica. El manitol a su vez, presenta una acción laxante osmótica suave, muy empleada en pediatría (Paris R. & Stambouli A., 1960; Casadebaig J. et al., 1989; Rombi M. & Lecomte A., 1992). También se ha señalado actividad laxante por parte de la fraxina (Schauenberg P. & Paris F., 1980).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No reportados hasta la fecha. En cambio, fueron señalados algunos casos en medicina veterinaria, observándose que el consumo abundante de hojas produce en los animales una contracción del rumen. En los Midlands de Gran Bretaña se la conoce a esta intoxicación como *wood evil* («espíritu del mal bosque»). El cuadro caracteriza por presentar una sintomatología similar a una indigestión aguda, con constipación, fiebre, cese de la rumia y reducción en la producción de leche (Forsyth A., 1968).

Últimamente han aparecido varios informes sobre cuadros alérgicos en piel y aparato respiratorio (rinitis y asma ocupacional) en personas hipersensibles al polen de las flores del fresno y en trabajadores de muebles y maderas de

este árbol. Una de las principales partículas responsables ha sido identificada como Fra e-1, observándose reacciones de hipersensibilidad cruzada con el polen del abedul y del olivo (Fernández Rivas M. et al., 1997; Hemmer W. et al., 2000; Niederberger V. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

El contenido en *manitol*, debido a su efecto laxante, contraindica su empleo en presencia de obstrucción intestinal.

STATUS LEGAL

Es droga oficial en Francia. La Asociación Americana de Productos Herbarios (APHA) ha catalogado al fresno en clase 1, es decir, una hierba segura para consumo humano en las dosis adecuadas (McGuffin M. et al., 1997). Por ahora se encuentra en el listado de hierbas no aprobadas para consumo humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, debido a la falta de documentación concluyente que avale su eficacia (Blumenthal J., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas del fresno se emplean popularmente en forma de infusión como diuréticas, venotónicas, analgésicas, antiinflamatorias, antirreumáticas, en crisis de gota, litiasis renal y como laxante. La decocción de la corteza en casos de heridas, fiebre, malaria (India), oxiurias, heridas y ulceraciones dérmicas. En el noreste de México para tratar otitis o sordera, se procede a quemar una rama gruesa y verde. La savia que emana se recolecta en un frasco bien tapado. Para proceder a su uso se pone la savia en baño maría y con un algodón se colocan varias gotas en el oído enfermo.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: De las hojas al 5-10 %. Se toman 3 tazas al día.

Decocción: De la corteza: 15-20 g/l.

Extracto Fluido: (1g = 40 gotas) para ser administrado a razón de 45-90 gotas dividido en 2-3 tomas.

Extracto seco: En relación 4:1, se puede preparar en cápsulas de 300-500 mg, a razón de 3 cápsulas diarias.

ESPECIES EMPARENTADAS

Fraxinus ornus L.: Especie oriunda de sur de Europa y región mediterránea, en un área que abarca desde los Alpes hasta Turquía, siendo muy cultivado en el sur de Italia (Sicilia y Calabria), y poco cultivada en el resto de Europa. Conocido popularmente como *fresno florido*, esta variedad caracteriza por la producción de un exudado emanado por incisión de la corteza (en árboles de 8-10 años), que una vez desecado recibe el nombre de «maná». Según la Biblia, el

maná fue la sustancia que recibieron milagrosamente los judíos durante el peregrinaje desde el desierto hacia la Tierra Prometida. También se acuñó el nombre de *maná* a varias sustancias (reales o ficticias) que proporcionaban alimento en épocas de hambruna.

Durante el siglo XVI, la mayor parte del *maná* consumido por la población provenía del jugo obtenido por incisiones del *fresno florido*, rico en polioles o azúcares (*manitol*, *manotriosa*, *manotetrosa* y *dextrosa*), con propiedades nutritivas y laxantes (sólo o combinado con *ruibarbo*) en niños y embarazadas. La dosis en adultos es de 20-30 g/día de droga, y en chicos entre 2-16 g/día. (Gruenwald J., 1998). Esta propiedad laxante contraindica su uso en casos de obstrucción intestinal o durante lapsos muy prolongados de toma. La corteza de este fresno contiene *secoiridoides* (presentes en las hojas también), *feniletanoides* (6 ésteres del ácido cafeico) e *hidroxicumarinas* las cuales demostraron actividad antiinflamatoria y antimicrobiana (Shammas G. et al., 1990; Kostova I. et al., 1993; Iossifova T. et al., 1994).

La actividad antiinflamatoria fue ensayada en ratas con extractos etanólicos totales en modelos de edema plantar bajo inducción con carragenina y zimosán, siendo la *esculina* el principal componente activo (Stefanova Z. et al., 1995). En tanto, las hojas y flores contienen *cichoriína* como principal componente (Iossifova T. et al., 1997). En las hojas se ha detectado la presencia de flavonoides (*apigenina*, *quercetina*, *rutina*, *quercetina-3-galactósido*, etc). La cantidad de *manitol* (70-90%) es muy superior al hallado en *F. excelsior*. Otros componentes aislados: *ácido ursólico* (hojas y flores), *ácidos cafeico*, *p-cumárico* y *gálico* (hojas), *estaquiosa* (10-15%), *manotriosa*, *glucosa* y *fructosa* en corteza y flores (Grüenwald J., 1998; Kostova I. 2001). El *maná* del *fresno florido* se encuentra dentro del listado de productos aprobados para consumo humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (Grüenwald J., 1998).

Se menciona a partir del extracto etanólico y la decocción de la corteza, propiedades antimicrobianas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Leptospira pomona*), antifúngicas (*Candida sp.*), antivirales (*virus de la Influenza*, *virus de Newcastle y poliovirus*), antiparasitarias y repelentes de insectos, de acuerdo con investigaciones etnofarmacológicas llevadas a cabo *in vitro* en Rusia e Italia (Lambrev J. et al., 1961; Galabov A. et al., 1996; Guarrera P., 1999). A su vez, el extracto etanólico de la corteza (rico en *hidroxicumarinas*) presenta actividad antioxidante y regeneradora tisular, en tanto el extracto metanólico de la corteza demostró efectos fotoprotectores. Los estudios de toxicidad aguda oral realizados en ratas y ratones con el extracto etanólico de la corteza y con la *esculina*, resultaron negativos incluso en megadosis de 8.000 mg/k (Kostova I. 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noreste Mexicano*. Edic. Castillo. 1ª. Ed. México. (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arens Corell and Okpanyi S.: Anti-inflammatory and analgesic actions of a model antirheumatic phytotherapy fixed combination drug: Phytodolor - *Planta Med.* 56: 656. (1990).
- Artech García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson. Colegio Farmac. Vizcaya. (1998).
- Casadebaig J.; Jacob M.; Cassanas G. et al.: Physicochemical and pharmacological properties of spray-dried powders from *Fraxinus excelsior* leaf extracts. *J. Ethnopharmacol.* 26 (2): 211-6 (1989).
- El Ghazali M.; Khayyal M.; Okpanyi S. et al.: Study of the anti-inflammatory activity of *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior*. *Arzneimittelforschung.* 42 (3): 333-6 (1992).
- Fernández Rivas M.; Pérez carral C. and Senent C.: Occupational asthma and rhinitis caused by ash (*Fraxinus excelsior*) wood dust. *Allergy.* 52 (2): 196-9 (1997).
- Forsyth A.: *Iniciación a la Toxicología Vegetal*. Edit. Acribia S. A. (1968).
- Galabov A.; Iossifova T.; Vassileva E. and Kostova I. Z. *Naturforsch.* 51c: 558-60 (1996).
- Grüenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).
- Guarrera P.: Traditional antihelminthic, antiparasitic and repellent uses of plants in Central Italy. *J. Ethnopharmacol.* 68 (1-3): 183-92 (1999).
- Hemmer W.; Focke M.; Wantke F.; Gotz M.; Jarisch R.; Jager S. and Gotz M.: *Fraxinus excelsior*-pollen allergy in central Europe: specific role of pollen panallergens and the major allergen of ash pollen: Fra e-1. *Allergy.* 55 (10): 923-30 (2000).
- Iossifova T.; Kujumgiev A.; Ignatova A. et al.: Antimicrobial effects of hydroxycoumarins and secoiridoids from *Fraxinus ornus* bark. *Pharmazie.* 49 (4): 298-9 (1994).
- Iossifova T.; Kostova I.; Evstatieva L. *Biochem. System. Ecol.* 25: 271-3 (1997).
- Klein Galezinsky C.: Pharmacological and clinical effectiveness of a fixed phytogetic combination trembling poplar (*Populus tremula*), true goldenrod (*Solidago virgaurea*) and ash (*Fraxinus excelsior*) in mild to moderate rheumatic complaints. *Wien Med. Wochenschr.* 149 (8-10): 248-53 (1999).
- Kostova I.; Nikolov N. and Chipilka L.: Antimicrobial properties of some hydroxycoumarins and *Fraxinus ornus* bark extracts. *J. Ethnopharmacol.* 39 (3): 205-8 (1993).
- Kostova I.: *Fraxinus ornus* L. Review. *Fitoterapia* 72 (5): 471-80 (2001).
- Kremer B.: *Arboles*. Editorial Blume S. A. Barcelona. (1996).
- Lambrev J.; Yankov N.; Bachvarova T.; Adjaroeba E. Nauchni Trudove Visch Selskostopanski Institute V. *Kolarov.* 9: 311 (1961).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Meyer B. and Elstner E.: Antioxidative properties of leaf extracts from *Populus*, *Fraxinus* and *Solidago* as components of the anti-inflammatory plant drug Phytodolor®. *Planta Medica.* 56: 666 (1990).
- Meyer B.; Schneider W. and Elstner E.: Antioxidative properties of alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea*. *Arzn. Forsch.*

45 (2): 174-6 (1995).

- Mukherjee T.: Antimalarial herbal drugs. A review. *Fitoterapia*. 62 (3): 197-203 (1991).

- Niederberger V.; Purohit A.; Oster J.; Spitzauer S.; Valenta R. and Pauli G.: The allergen profile of ash (*Fraxinus excelsior*) pollen: cross-reactivity with allergens from various plant species. *Clin. Exp. Allergy*. 32 (6): 933-41 (2002).

- Okpanyi S. et al.: Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect of various plant extracts and their combinations in an animal model. *Arzn. Forschung*. 39 (6): 698-703 (1989).

- Paris R. and Stambouli A.: Les hétéroisides du Frêne officinal (*Fraxinus excelsior*) et de quelques espèces voisines, notamment *Fraxinus ornus*. *Ann. Pharmac.* 18: 873-887 (1960).

- Pellecuer J.: Árboles y Medicamentos. *Natura Medicatrix*. 30: 20-23 (1992).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Col. Farmac. Valencia. (1995).

- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complem. Madrid, España. (1992).

- Schempp H.; Weiser D. and Elstner E.:

Biochemical model reactions indicative of inflammatory processes. Activities of extracts from *Fraxinus excelsior* and *Populus tremula*. *Arzn. Forsch.* 50 (4): 362-72 (2000).

- Shammás G.; Philianos S.; Verykokidou Vitsaropoulou E.: Chemical constituents of the flowers of *Fraxinus ornus*. *Ann. Pharm.* 48 (1): 13-6 (1990).

- Stefanova Z.; Neychev H.; Ivanovska N. and Kostova I.: Effect of a total extract from *Fraxinus ornus* stem bark and esculin on zymosan and carrageenan-induced paw oedema in mice. *J. Ethnophar-*

macol. 46 (2): 101-6 (1995).

- Strehl E.; Schneider W. and Elstner E.: Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from *Fraxinus excelsior*, *Populus tremula* and *Solidago virgaurea*. *Arzn. Forsch.* 45 (2): 172-3 (1995).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).
Von Kruedener S.; Schneider W. and Elstner E.: Effects of extracts from *Populus tremula*, *Solidago virgaurea* and *Fraxinus excelsior* on various myeloperoxidase systems. *Arzn. Forsch.* 46 (8): 809-14 (1996).

FRIJOLILLO



NOMBRE CIENTÍFICO

Cassia occidentalis L.

Sinonimias: Hay citadas 34, entre ellas *Senna occidentalis* (L.) Link.

NOMBRES POPULARES

Español: café de Bonpland, café cimarrón, taperibá (Paraguay), bruca (República Dominicana), frijolillo, bricho (Honduras, Nicaragua, Panamá y Guatemala), café moucha (Isla de Dominica), aiterioba, café ferrusco (Colombia), bricho y hediondilla (México), hierba hedionda (Cuba), brusca hedionda (Venezuela).

Portugués: fedegoso, mato-pasto, mangerioba, café do Senegal, café de gozo.

Inglés: foetid cassia, stinking weed, negro coffe.

Otros: terrier rouge (Haití), herbe puante (Francia).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba robusta anual, perteneciente a la familia de las Caesalpináceas (Fabáceas), caracterizada por presentar una altura de hasta 2 metros; hojas amplias, folíolos de 4-6 pares, oval-lanceolados de 1.5-7 cm de largo; peciolo con glándulas en la base; racimos breves, apicales, con sépalos de 6-9 mm, flores amarillas; vaina o legumbre lineal arqueada, plana y ascendente, seca multiseeminada, de 6-10 cm.

HÁBITAT

El género *Cassia* presenta alrededor de 450 especies, abundantes especialmente en América. Esta planta crece en las regiones tropicales y subtropicales de América, Asia y África. En América abarca el sudeste de Estados Unidos, Antillas, México, Centroamérica y Sudamérica (prácticamente en todos los paí-

ses de la región, ocupando gran parte del territorio brasileño y extendiéndose hasta las provincias del norte de Argentina).

PARTE UTILIZADA

Hojas y semillas (droga vegetal), corteza, raíz.

HISTORIA

Su característico aroma fétido (especialmente de la raíz) dio origen a la denominación popular brasilera *fedegoso* y del inglés *foetid cassia*. En áreas rurales del sur de Brasil al igual que en África Occidental, las semillas torradas son empleadas como sucedáneo del café. Los nativos mexicanos le llamaban *epathli*, siendo usada en múltiples enfermedades. Indígenas de algunas aldeas del Brasil empleaban el jugo de las hojas para aliviar y curar heridas. La planta era usada también para curar hemorroides. Debido a la introducción de esclavos negros en Brasil provenientes de África, esta planta participa de rituales mágico-religiosos, en especial como protección contra *malos espíritus*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: antraquinonas (crisofanol, emodina, funiculosina, fisción y derivados), alcanos y flavonoides (derivados de la apigenina y vitexina, matencinol-7-ramnósido, jaceidina-7-ramnósido). El fisción es el 3-metil-éter de emodina, con propiedades similares a la aloe-emodina y el crisofanol.

Flores: antraquinonas (fisción, emodina) y β -sitosterol.

Raíz: antraquinonas (casiolina, fisción y derivados, emodina, crisofanol y derivados, islandicina, helminotosporina, xantonina, pincelina, xantorina, ergocromo, esterigmatosistina, reína y cassia-xantona), flavonoides (apigenina, vitexina, quercetol, kaempferol), aceite esencial y fitosteroles.

Semilla: fitosteroles, antraquinonas (0.85-1,25% destacando: emodina, derivados del fisción-antrona y del fisción-diantrona), aceite esencial, crisarobina, N-metil-morfolina y N-metil-morfonalina.

Otros componentes (sin especificación de órgano): ácido pincélico, micoxantona, sidowinina B.

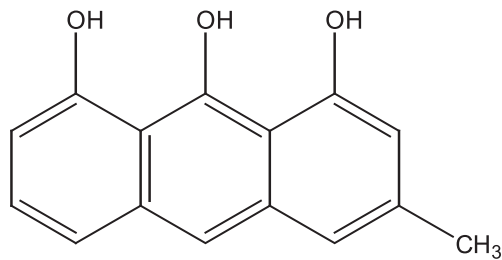
Análisis proximal de las semillas secas: proteínas (18-22%) y grasas (2.7-3.9%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

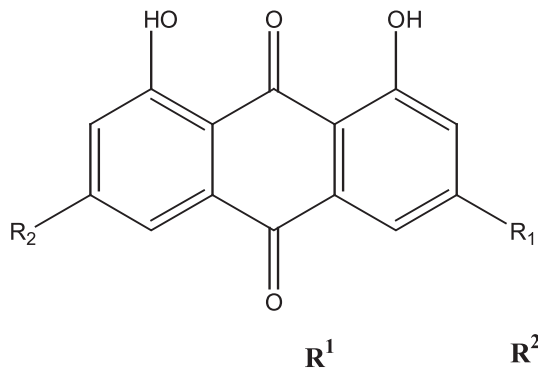
Se han realizado varios estudios farmacológicos con esta especie, incluyendo ensayos *in vitro*, en animales y humanos. Destacan principalmente sus propiedades sobre aparato digestivo, el interesante espectro antimicrobiano, la actividad antiinflamatoria y su acción sobre piel. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

Se han realizado extensos estudios *in vitro* sobre actividad antiparasitaria, antimicótica y antibacteriana a partir de extractos de frijolillo. A nivel antiparasitario, los primeros ensayos realizados pudieron evidenciar actividad antihel-



crisarobina



	R ¹	R ²
Aloe-emodina	CH₂OH	H
Reína	COOH	H
Crisofanol	CH₃	H
Fisción	CH₃	OCH₃

míntica contra parásitos de la piel (Budhiraja R. & Garg K., 1973). El extracto acuoso a través de ensayos *in vitro* e *in vivo* ha demostrado actividad inhibitoria frente a *Plasmodium falciparum*. En cambio, los extractos éterpetrólico, diclorometánico y metanólico, resultaron inactivos frente a *P. falciparum*, con una CI₅₀ > 499 (Weenen H. et al., 1990). Por su parte, los extractos etanólico, diclorometánico y clorofórmico elaborados a partir de las hojas y corteza de raíz de *C. occidentalis* demostraron inhibición del crecimiento de *Plasmodium berghei* con reducción de la parasitemia cercana al 60% (Tona L. et al., 1999; Tona L. et al., 2001).

A nivel micótico la decocción de la hoja ha demostrado *in vitro*, actividad inhibitoria sobre los dermatofitos: *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *T. rubrum* (Cáceres A. et al., 1991). Frente a los mismos gérmenes (salvo *T. rubrum*) también resultó activo el extracto alcohólico de hoja y raíz, con una CIM = 50 µg (Del Águila A., 1992). Frente a *Aspergillus flavus*, la actividad inhibitoria del extracto etanólico fue prácticamente nula (Cáceres A. et al., 1993).

Frente a *Neisseria gonorrhoeae* resultó inactiva la tintura de la hoja. También resultó inactivo el extracto alcohólico de las hojas, raíz y semillas contra *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pyogenes* (Cáceres A. et al., 1992; Del Águila A., 1992). Por el contrario, el extracto acuoso, preparado en base a 10 g de hojas/100 ml, resultó activo frente a *Bacillus subtilis* (en forma similar a cloranfenicol y estreptomocina). Asimismo, el extracto etanólico (95%) de las hojas en igual concentración (10g/100 ml) demostró ser activo contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. y varios dermatofitos. La actividad de este último extracto resultó discreta frente a *Escherichia coli* (Vásquez Tineo M., 1992; Samy R. & Ignacimuthu S., 2000). Otro ensayo *in vitro* demostró una fuerte actividad inhibitoria del extracto acuoso de las hojas frente a *Salmonella typhi* (Pérez C. & Anesini C., 1994), no ocurriendo lo mismo con

el extracto etanólico (Evans C. et al., 2002).

La actividad antifúngica de las hojas se atribuye a la antrona del ácido crisofánico, y la actividad antibacteriana de las semillas al aceite esencial. La eficacia antibacteriana de las vainas sería atributo de los flavonoides. El extracto hidroetanólico (50%) demostró la mayor potencia extractiva para aislar los principios activos antimicrobianos, con una CIM = 100 µg/l (Del Águila A., 1992).

Estudios posteriores determinaron una actividad inhibitoria *in vitro* del extracto metanólico frente a *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudallescheria boydii*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Microsporium canis* y *Fusarium solani*. Dicho extracto en cambio, no resultó activo frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus pyogenes*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Rhizoctonia solani*. Finalmente, el extracto hexánico ha resultado efectivo *in vitro* únicamente frente a *Staphylococcus aureus* y *Pseudallescheria boydii* (Ali M. et al., 1999).

Actividad Antiinflamatoria

La decocción de la hoja ha demostrado actividad antiinflamatoria a dosis de 1g/k en el modelo de edema plantar en ratas inducido por carragenina y en el modelo de granuloma de algodón. El mecanismo de acción estaría determinado a través de la estabilización del sistema de membrana lisosomal, disminución de radicales libres, inhibición de las enzimas fosfolipasa A2 y γ-glutamiltanspeptidasa, y por inhibición de la producción de ácido araquidónico en la síntesis de prostaglandinas (Sadique J. et al., 1987). Ensayos clínicos controlados con placebo efectuados en pacientes con artritis crónica, demostraron la efectividad del extracto acuoso (asociado a otras especies), por vía oral y en dosis ajustada a cada caso en particular (Dabral D. & Sharma A., 1983).

Actividad Laxante

La misma está determinada por la presencia de antraquinonas en los diferentes componentes de la planta. (Para ver mecanismos de acción de las antraquinonas remitirse al capítulo de Principios Activos).

Actividad Dermatológica

Las semillas contienen un polvo amarillento constituido por *crisarobina* (producto de la reducción del ácido crisofánico), el cual es muy empleado en psoriasis y otras enfermedades crónicas de la piel (Budavari S., 1989).

Otros

El extracto acuoso elaborado con los tallos y hojas de *Cassia occidentalis* administrado por vía i.v. en perros, en dosis de 0,1 ml/k, ha demostrado propiedades hipotensoras arteriales. De igual modo el extracto etanólico al 60% de las hojas y semillas (Feng P. et al., 1962; Jiu J., 1966). A nivel arterial, el extracto metanólico de las semillas tostadas demostró en anillos aislados de aorta de rata, efecto vasorrelajante importante (EC₅₀=9,7 mg/ml). En cambio el extracto acuoso y el diclorometánico/etilacético (1:1) mostraron una débil actividad (Ahiabor R., 2002). En un ensayo realizado en animales, el extracto etanólico no demostró poseer actividad hipoglucemiante, hipolipemiante, espasmolítica, antifertilidad ni sobre S.N.C. (Dhar M. et al., 1968).

Tampoco produjo cambios en los niveles de glucemia ni sintomatológicos, la administración de un extracto acuoso de frijolillo en la dieta diaria de ratas diabéticas (bajo inducción con estreptozotocina) a lo largo de nueve días de tratamiento (Swanston Flatt S. et al., 1989). Extractos hidroalcohólicos elaborados con las hojas de *Cassia occidentalis* administrados por vía intragástrica, han demostrado actividad protectora hepática en ratas sometidas a tóxicos tales como paracetamol (altas dosis) y alcohol etílico (Subbarao

V. & Gupta M., 1978; Jafri M. et al., 1999).

Un preparado elaborado con el pulverizado de las hojas secas de frijolillo administrado por vía intragástrica a humanos adultos, demostró efectos antihemolíticos en una concentración de 10 mg/ml (Sadique J. et al., 1987). Los heterósidos antracénicos evidenciaron por medio de numerosos ensayos, efectos oxióticos, lo cual explicaría el empleo popular del frijolillo en algunas regiones de África, para facilitar el trabajo de parto (Pousset J. 1989).

Un trabajo realizado con cobayos anestesiados, no evidenció actividad broncodilatadora luego del suministro i.v. de 1.5 ml del extracto de semillas de *C. occidentalis* (Carbajal D. et al., 1991). El extracto acuoso de frijolillo ha demostrado en ratas efectos antimutagénicos y anticarcinogénicos frente a aberraciones cromosómicas producidas por administración i.v. de benzopirenos y ciclofosfamida, como así también frente a agentes mutagénicos como aflatoxina B1. Dicho efecto ha sido evidenciado a través de la observación del descenso en la producción de citocromo P450 y por el aumento de la enzima glutatión-S-transferasa en los animales (Sharma N. et al., 1999, Sharma N. et al., 2000). Por último, el extracto acuoso de frijolillo administrado a ratas (100 mg/k) durante 14 días, demostró reducir la toxicidad producida por ciclofosfamida sobre médula ósea (Bin Hafeez B. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Se ha observado actividad tóxica en Medicina Veterinaria. Por ejemplo, las hojas ingeridas por vía oral han evidenciado cardiotoxicidad en conejos (O'Hara P. & Pierce K., 1974). La vaina fresca consumida por cerdos y ganado vacuno luego de una semana de ingesta, ha provocado signos de degeneración muscular, toxicidad hepática e insuficiencia renal (Subbarao V. & Gupta M., 1978; Martins E. et al., 1986; Barth A. et al., 1994; Marrero Faz E. et al., 1998).

En cuanto al consumo de las semillas por parte de pollos, las mismas han provocado neuropatías periféricas, pérdida de peso y atrofas musculares en las aves (Hebert C. et al., 1983). Su consumo por parte de cerdos y caballos produjo signos de ataxia y disfunción neuromuscular (Martin B. et al., 1981; Venugopalan C. et al., 1984; Colvin B. et al., 1986) Si bien las semillas son consumidas popularmente para tratar distintas afecciones, ya se han documentado en Colombia dos muertes en niños que consumieron semillas inmaduras mezcladas con azúcar (Fonnegra R., 2001).

Se ha reportado la presencia de una toxoalbúmina potente en las mismas. Se trata de un compuesto termosensible que afectaría mayoritariamente a los animales (Kerharo J. et al., 1974). De acuerdo con los estudios llevados a cabo, el tegumento resultó ser la parte más tóxica de las semillas (Calore E. et al., 1998; Haraguchi M. et al., 1998).

La DL50 y la DTM del extracto etanólico de la planta entera resultó ser mayor a 1 g/k (Dhar M. et al., 1968). En ensayos de toxicidad dérmica, la aplicación del zumo liofilizado obtenido a partir de 500 g de hoja, en dosis de 0,5 ml y 0,75 ml, aplicados con gasa estéril sobre la piel depilada de 14 conejos albinos machos sanos y en 16 cobayos blancos, demostró un índice de irritación primaria en ambos casos < 5 (considerado muy bajo) y que demuestra la ausencia de actividad alerginizante e irritante (Alfonso H. et al., 1992). Por el contrario, la *crisarobina* presente en las semillas es sumamente irritante de las membranas mucosas (Budavari S., 1989). Por último, se han detectado algunos casos de alergia al polen de frijolillo en la India (Satheesh R. et al., 1994).

CONTRAINDICACIONES

No administrar durante el embarazo, lactancia ni a niños pequeños. Los compuestos antracénicos han demostrado ser oxióticos a través de numerosos ensayos.

STATUS LEGAL

Esta especie se encuentra incorporada a las Farmacopeas de Medicina Oriental (1969), Chile (3ª Ed), Indonesia (1965), Paraguay (1944) y en 1973 en el Directorio de Drogas de Japón (Germosén-Robineau L., 1997). La hoja de *C. occidentalis* se encuentra aprobada para uso humano en Venezuela (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los compuestos antracénicos pueden interferir con tratamientos en base a heterósidos cardiotónicos.

USOS ETNOMEDICINALES

La decocción o infusión de las hojas se emplea para tratar afecciones gastrointestinales, respiratorias y reumáticas. La decocción de las semillas se emplea en afecciones del riñón y vejiga, como sedante, hipotensor arterial, en gastralgias y afecciones hepáticas. La decocción de las hojas se emplea tópicamente para tratar afecciones de la piel. En tanto, la decocción de la raíz se usa para combatir afecciones gastrointestinales diversas, gonorrea, inflamaciones uterinas, nerviosismo, menstruaciones dolorosas y reumatismo.

Las flores suelen emplearse como laxantes y en afecciones respiratorias. En República Dominicana la decocción de la planta entera por vía oral se emplea en casos de fiebre, en tanto las hojas estrujadas o en cataplasma se aplican localmente en casos de cefalea y afecciones cutáneas de diversa índole. En Malasia trituran las hojas hasta hacer una pequeña bola, la cual se aplica dentro de la mejilla para calmar el dolor de muelas. También recomiendan aplicar las hojas sobre algias cefálicas. Las semillas trituradas y cocidas, se aplican en zonas dolorosas. Las semillas administradas por vía oral se recomiendan como diuréticas y en casos de epilepsia infantil.

En el Amazonas del Brasil emplean las semillas en infusión en casos de anemia, esplenitis y hepatitis. En tanto las hojas en infusión para tratar cefaleas, diarrea, fiebre, asma, gripe, inflamaciones, como diurético y en picaduras de serpientes. Las hojas en decocción contra la malaria y en uso tópico contra las micosis. La raíz es considerada en Brasil tónica, febrífuga y diurética. En Occidente las semillas tienen una larga tradición popular para tratar tos (igual que la raíz), resfríos y gripes durante el invierno. No obstante hay que tener en cuenta la presencia de una toxoalbúmina en las mismas que puede hacer peligrosa su ingesta (ver Efectos Adversos y/o Tóxicos).

La etnia Miskito de Nicaragua usan la decocción de la planta fresca para tratar dolores en general, en especial los dolores menstruales en la mujer. A su vez, administran dicha decocción en niños con constipación. En Camerún emplean la decocción de las hojas como colágeno y laxante, en tanto las semillas maceradas en agua para tratar hipertensión arterial. En Alto Volta emplean la planta entera para tratar cataratas, chancros sifilíticos, gonorrea y lepra. Diferentes usos en otros países hacen referencia a su empleo en casos de elefantiasis, como sedante, hipotensor arterial, antidiarreico, antihelmíntico y antitumoral en cáncer de pulmón.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 10g/taza de las hojas (como laxante y antiinflamatoria).

Decocción: 4 g/taza a partir de la corteza de la raíz. También 10 g/l con la raíz entera. Las semillas en decocción a razón de 5 g en 250 ml de agua, por la mañana en ayunas (como laxante).

Tintura: 1:10 en etanol 35%. Administrar 1-2 ml, 2-3 veces al día.

Vía Externa: Las hojas en forma de cataplasmas en afecciones de piel.

OTROS USOS

La especie (en especial las semillas) contiene principios tóxicos para los peces, que permite una captura más fácil, según la usanza y tradición de nativos del Brasil. Asimismo

las semillas tostadas y pulverizadas se emplean como sucedáneo del café (el tostado desnaturaliza la toxoalbumina). Las hojas y vainas tiernas pueden ser cocidas para alimentación humana.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahiabor R.; Mann G. and Houghton P.: Vasorelaxant activity of the roasted seeds of *Senna occidentalis*. *Rev. Fitoterapia*. 2 (S1): 161 (2002).

- Alfonso H. et al.: Evaluación de la toxicidad dérmica de *Momordica charantia* y *Cassia occidentalis* en conejos. *Tram. VIº. Basse-Terre, Guadalupe. U.A.G./Enda-caribe* (1992).

- Ali M.; Azhar I.; Amtul Z.; Ahmad V. and Usmanghani K.: Antimicrobial screening of some Caesalpinaceae. *Fitoterapia*. 70: 299-304 (1999).

- Barth A.; Kommers G.; Salles M.; Wouters F. and de Barros C.: Coffee senna poisoning in cattle in Brazil. *Vet. Human. Toxicol.* 36 (6): 541-5 (1994).

- Bin Hafeez B.; Ahmad I.; Haque R. and Raisuddin S.: Protective effect of *Cassia occidentalis* L. on cyclophosphamide-induced suppression of humoral immunity in mice. *J. Ethnopharmacol.* 75 (1): 13-8 (2001).

- Budhiraja R. and Garg K.: Anthelmintic activity of *Cassia occidentalis*. *Indian J. Pharm.* 35 (1): 44-5 (1973).

- Budavari S. *The Merck Index*. Pp. 350- (1989).

- Cabrera A.: *Flora de la Provincia de Buenos Aires*. Tomo 3º. INTA. Argentina. (1967).

- Cáceres A.; López B.; Girón M. and Logemann H.: Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. I. Screening for antimycotic activity of 44 plant extracts. *J. Ethnopharmacol.* 31 (3): 263-76 (1991).

- Cáceres A.; López B.; Juárez X.; Del Águila J. and García S.: Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. II. Evaluation of antifungal activity of seven American plants. *J. Ethnopharmacol.* 40 (3): 207-13 (1993).

- Cáceres A. et al.: Antigonorrheal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted disease. *J. TRAMIL VIº. Guadalupe. U.A.G./Enda-caribe* (1992).

- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. USAC. (1996).

- Calore E.; Cavaliere M.; Haraguchi M.; Gornak S.; Dagli M.; Raspantini P. and Calore C.: Toxic peripheral neuropathy of chicks fed with *Senna occidentalis* seeds. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 39 (1): 27-30 (1998).

- Carbajal D. et al.: *J. Ethnopharmacol.* 33: 21 (1991).

- Colvin B.; Harrison L.; Sangster L. and Gosser H.: *Cassia occidentalis* toxicosis in growing pigs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 189 (4): 423-6 (1986).

- Dabral D. and Sharma A.: Evaluation of the role of Rumalaya and Geriforte in chronic arthritis. A preliminary study. *Probe*. 22 (2): 120-27 (1983).

- De Arruda Camargo M.: *Plantas Medicinarias e de Rituais Afro-Brasileiros II: Estudo Etnofarmacológico*. Icone Edit. (1998).

- Dhar M. et al. *Indian J. Exp. Biol.* 6: 232 (1968).

- Del Águila A.: Estudio integral de la actividad antimicrobiana de *Cassia occidentalis* y *Cassia gratis*. *Plantas popularmente usadas en el tratamiento de afecciones cutáneas*. Fac. Cienc. Químicas y Farmacia. Univ. San Carlos de Guatemala. (1992).

- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimarães E. y Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia*. 65 (6): 529-40 (1994).

- Evans C.; Banso A. and Samuel O.: Efficacy of some nupé medicinal plants against *Salmonella typhi*: an in vitro study. *J. Ethnopharmacol.* 80 (1): 21-4 (2002).

- Feng P.; Nayne L.; Magnus K.; Plimmer J. and Sherratt N.: Pharmacological screening of some west Indian medicinal plants. *J. Pharm. Pharmacol.* 14: 556-61 (1962).

- Fonnegra R.: Aspectos tóxicos de plantas medicinales usadas en el área metropolitana de Medellín, Antioquia (Colombia). 1º Simposio Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Fito 2001. Lima, Perú. Nov. 29-Dic. 1 (2001).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofárcos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED, Colombia (2000).

- Germosén-Robineau L. (Ed): *Farmacopea Caribeña*. Tramil. Enda-Caribe. (1997).

- Goh S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular Diseases*. Pelanduk Publications. (1995).

- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED-Riprofito. UNESCO. (1995).

- Haraguchi M.; Calore E.; Dagli M.; Cavaliere M.; Calore N.; Raspantini P. and Gorniak S.: Muscle atrophy induced in broiler chicks by parts of *Senna occidentalis* seeds. *Vet. Res. Commun.* 22 (4): 265-71 (1998).

- Hebert C.; Flory W.; Seger C. and Blanchard R.: Preliminary isolation of a myodegenerative toxic principle from *Cassia occidentalis*. *Am. J. Vet. Res.* 44 (7): 1370-4 (1983).

- Jafri M.; Jalis Subhani M.; Javea K. and Singh S.: Hepatoprotective activity of leaves of *C. occidentalis* against paracetamol and ethyl alcohol intoxication in rats. *J. Ethnopharmacol.* 66 (3): 355-61 (1999).

- Jiu J.: A survey of some medicinal plants of Mexico for selected biological activities. *Lloydia*. 29 (3): 250-59 (1966).

- Kerharo J.; Adam J.: *La Pharmacopée Sénégalaise Traditionnelle: Plantas Médicinales et Toxiques*. Paris. Ed. Vigot Frères. (1974).

- Kim Hyeong L.; Camp Bennie J.; Grigsby R.: Isolation of N-methylmorpholine from the seeds of *Cassia occidentalis*. *J. Agricol. Food. Chem.* 19 (1): 198-99 (1971).

- Kudav N. and Kulkarni A.: Chemical investigation on *Cassia occidentalis*. II. *Indian J. Chem.* 12: 1042 (1974).

- Marrero Faz E.; Bulnes Goicoechea C. and Pérez Ruano M.: *Cassia occidentalis* toxicosis in herfers. *Vet. Hum. Toxicol.* 40 (5): 307 (1998).

- Martín B.; Terry M.; Bridges C. and Bailey E. (Jr.): Toxicity of *Cassia occidentalis* in the horse. *Vet. Hum. Toxicol.* 23 (6): 416-7 (1981).

- Martins E. et al.: Intoxication by *Cassia occidentalis* in swine. *Pesqui. Vet. Bras.* 6(2): 35-8 (1986).

- Muñoz Ortíz V.: *Productos naturales de Latinoamérica contra la malaria*. Abstract P-125. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. (1995).

- Niranjan G. and Gupta P.: Chemical constituents of the flowers of *Cassia occidentalis*. *Planta Med.* 23 (3): 298-300 (1973).

- Noumi E.; Houngue F. and Lontsi D.: Traditional medicines in primary health care: plants used for the treatment of hypertension in Bafia, Cameroon. *Fitoterapia*. 70: 134-39 (1999).

- O'Hara P. and Pierce K.: Toxic cardiomyopathy caused by *Cassia occidentalis*. II. Biochem. Study in poisoned rabbits. *Vet. Pathol.* 11: 110 (1974).

- Pérez C. and Anesini C.: *In vitro* antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J. Ethnopharmacol.* 44: 41-6 (1994).

- Pousset J.: *Plantes Médicinales Africaines*. Pp. 48. (1989).

- Sadique J.; Chandra T.; Thenmozhi V. and Elango V.: Biochemical modes of action of *Cassia occidentalis* and *Cardiospermum halicacabum* in inflammation. *J. Ethnopharmacol.* 19 (2): 201-212 (1987).

- Sammy R. and Ignacimuthu S.: Antibacterial activity of some folkore medicinal plants used by tribals in western Ghats of India. *J. Ethnopharmacol.* 69 (1): 63-71 (2000).

- Satheesh R.; Prakashkumar R.; Jose C.; Nair P. and Rao G.: Studies on *Cassia occidentalis* pollen grains in India. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 103 (3): 280-5 (1994).

- Sharma N.; Trikha P.; Athar M. and Raisuddin S.: Protective effect of *C. occidentalis* extract on chemical induced chromosomal aberrations in mice. *Drug. Chem. Toxicol.* 22 (4): 643-53 (1999).

- Sharma N.; Trikha P.; Athar M. and Raisuddin S.: *In vitro* inhibition of carcinogen-induced mutagenicity by *Cassia occidentalis* and *Embliba officinalis*. *Drug Chem. Toxicol.* 23 (3): 477-84 (2000).

- Subbarao V.; Gupta M.: Changes in serum transaminases due to hepatotoxicity and the role of an indigenous hepatotonic Liv-52. *Probe*. 17 (2): 175-78 (1978).

- Swanson Flatt S.; Day C.; Bailey C. and Flatt P.: Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice. *Acta Diabetol. Lat.* 26 (1): 51-5 (1989).

- Teske M. and Trentini A.: *Compendio de Fitoterapia*. 3ª Ed. Lab. Herbarium. Brasil. (1996).

- Tona L.; Ngimbi N.; Tsakala M.; Mesia K. et al.: Antimalarial activity of 20 crude extracts from nine African medicinal plants used in Kinshasa, Congo. *J. Ethnopharmacol.* 68 (1-3): 193-203 (1999).

- Tona L.; Mesia K.; Ngimbi N.; Chirumwami B. et al.: *In vivo* antimalarial activity of *Cassia occidentalis*, *Morinda morindoides* and *Phyllanthus niruri*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 95 (1): 47-57 (2001).

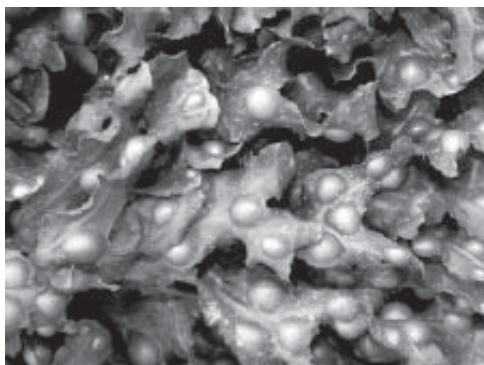
- Vásquez Tineo M.: *Trabajos presentados a Tramil VIº. Basse-Terre, Guadalupe. Enda-caribe*. (1992).

- Venugopalan C.; Flory W.; Hebert C. and Tucker T.: Assessment of smooth muscle toxicity in *Cassia occidentalis* toxicosis. *Vet. Hum. Toxicol.* 26 (4): 300-2 (1984).

- Weenen H. et al.: *Planta Med.* 56: 368 (1990).

- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants*. Penerbit Fajar Bakti Sdn. Kuala Lumpur. (1994).

FUCUS



NOMBRE CIENTÍFICO

Fucus vesiculosus L.

NOMBRES POPULARES

Español: fucus, varec, encina de mar, sargazo vesiculoso, calderilla marina.

Portugués: fucus, alface do mar.

Inglés: bladderwrack.

Otros: varech vésiculeux (Francés), fucó (Italiano), tang (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un alga marina perteneciente a la familia de las Fucáceas, caracterizada por presentar un talo coriáceo, del-

gado y ramificado, color verde-parduzco o verde-amarillento (pertenece al grupo de las algas pardas o feofíceas ya que el color verde de la clorofila queda enmascarado por otros pigmentos de color marrón), de 1-1,5 cm de ancho y hasta 1 metro de largo, del cual parten frondes leñosos bífidos en los extremos que se fijan a las rocas, con un nervio central grueso y bordes lisos. En los ápices de estos frondes se hallan los órganos reproductores.

HÁBITAT

El fucus crece extensamente, de manera silvestre, en aguas poco profundas de la costa rocosa atlántica nororiental, principalmente en el Canal de la Mancha, Mar Báltico, Mar del Norte, Bretaña, así como en las costas de la Península Ibérica (desde el país Vasco hasta Andalucía) y también en las costas del este de los Estados Unidos. En algunas zonas del Océano Atlántico cubren grandes superficies, siendo conocidas esas áreas como *mar de los sargazos*.

PARTE UTILIZADA

Ramas laterales del talo o la planta entera desecada. Se recogen en verano y otoño, época de mayor riqueza de nutrientes. Las algas varadas no son aptas para uso medicinal debido a su escaso contenido en yodo. La droga a utilizar debe contener como mínimo 0,05% de yodo total y 0,02% de yodo combinado a proteínas. El talo desecado debe contener 0,03-0,2% de yodo total (R.F. E). Los principales países productores son Francia, Irlanda y USA.

HISTORIA

Empleado desde la antigüedad, Plinio le asignó en un principio el nombre de *Quercus marina*, recomendándolo como analgésico en dolores articulares. El fucus constituye una de las algas marinas más empleadas de la historia como especie alimenticia y medicinal (en este último caso debido a su riqueza en yodo), y en menor medida como abono barato. Durante el siglo XVIII tuvo gran predicamento en el abordaje de cuadros asmáticos. El yodo fue descubierto por Curfoisen en 1811, a partir de la destilación del fucus, y durante los cincuenta años siguientes se erigió en la principal fuente comercial de este mineral. La denominación de especie *vesiculosus* hace referencia a las características vesículas aéreas provenientes del talo de esta alga.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Oligoelementos y sales minerales: El fucus se caracteriza por su alto contenido en yodo (0,3-0,8 ‰), del cual el 70% se presenta bajo la forma de yodo orgánico fijado a aminoácidos y proteínas, mientras que el 30% restante se presenta como yodo inorgánico. También contiene abundante cloruro de sodio y potasio, y en mucho menor medida cloro, bromo, magnesio, calcio, hierro, sílice, arsénico y cadmio. Estos dos últimos se observan como contaminantes más que como constituyentes.

Mucílagos: Principalmente ácido alginico, el cual constituye casi el 40% del peso total, y se presenta bajo la forma de sales cálcicas, magnésicas o sódicas. Este polímero lineal está conformado por residuos de ácido D-manurónico y de su isómero, el ácido L-gulurónico, de tal manera que el grupo carboxilo de cada unidad se halla libre, mientras que el grupo aldehído está bloqueado por una unidad glicosilada. El mayor contenido de ácido alginico se encuentra entre los meses de verano y otoño.

Glucosanos solubles: laminarina y fucoidina (fucoidán). La primera se encuentra bajo dos formas: soluble e insoluble, estando ambas conformadas por unidades de D-glucosa unidas en posición 1-3. La fucoidina es un glúcido de reserva viscoso e hidrosoluble, conformado por unidades

de l-fucosa con unión α -1-2 y ésteres sulfúricos en C4.

Otros: fenoles (floroglucinol y derivados), ácido acrílico, carotenoide (fucoxantina), lípidos (β -sitosterol, fucosterol, glucosil-diaglicéridos, δ -5-avenasterol), derivados bromados del alcohol bencílico, manitol, aceite volátil, vitamina C, polifenoles, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El fucus es muy empleado medicinalmente como suplemento dietario en casos de obesidad y endocrinopatías. Sin embargo, no se han realizado hasta el momento ensayos clínicos con humanos que garantice estos usos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Metabolismo

Los glucosanos solubles han demostrado retardar la absorción de hidratos de carbono a nivel enteral a la vez que presentan una acción hipocolesterolemianta, sinergizada por la acción bloqueadora del β -sitosterol sobre la absorción de lípidos (Medcalf D. & Larsen B., 1977). A nivel de la glándula tiroidea, la variabilidad del contenido en yodo en el fucus y los diferentes grados de absorción del yodo unido a proteínas respecto al libre, hacen discutible su aplicación como estimulante del metabolismo basal y coadyuvante de los regímenes de adelgazamiento (Wichtl M., 1998). Únicamente asegurando una absorción pasiva en tracto gastrointestinal en forma de yoduro, podrían esperarse efectos estimulantes sobre el metabolismo basal.

También es discutible el efecto benéfico del yodo sobre la grasa localizada, tan publicitado en tratamientos de celulitis, a través del empleo de geles, cremas o mesoterapia. Deberá recordarse que la cantidad ingerida de yodo no debe sobrepasar las recomendaciones dietéticas diarias (Recommended Dietary Allowances) establecidas en 150 μ g diarios. Bajo esta perspectiva, existen grandes regiones donde el suministro diario de yodo suele estar por debajo de la dosis recomendada, por lo que el consumo de suplementos de fucus puede equilibrar la situación (Vidal Ortega C., 1995; Moro C. and Basile G., 2000).

Sistema Digestivo

El ácido alginico proporciona un efecto laxante mecánico suave (no se absorbe a nivel intestinal) y una acción emulsionante y espesante que contribuye a dar volumen a los alimentos ingeridos al llegar a estómago, en especial tras una abundante ingesta de agua, generando así una pasajera sensación de plenitud. Esta sustancia tiene una capacidad de absorción cercana a 100 veces su peso (Whistler R., 1973; Nieto A., 1989; Batllori L., 1994). Dicha sensación de plenitud puede resultar útil en aquellos pacientes obesos que deben cumplir con un horario fijo de alimentación por razones laborales.

Vale señalar que extractos de fucus han exhibido, *in vitro*, una fuerte actividad inhibitoria de enzimas digestivas (α -amilasa, tripsina y lipasa) aisladas de páncreas porcino. Dicha actividad se debería a la presencia de moléculas polifenólicas de alto peso molecular (Barwell C. et al., 1983). El poder demulcente y adherente de las soluciones coloidales de los *alginatos* brinda un escudo protector de la mucosa gástrica, siendo muy empleado en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, hernia de hiato, gastritis, etc (Rombi M. & Lecomte A., 1992). Asimismo, el *fucoidán* ha demostrado *in vitro* inhibir al *Helicobacter pylori* (Shibata H. et al., 2003).

Dermatología - Cosmética

En cultivos de geles de colágeno con población de fibroblastos, el *fucoidán* promueve la contracción y granulación del mismo. Este tipo de estudio sirve de modelo para la evaluación de reparación tisular de heridas y ulceraciones

de piel (Fujimura T. et al., 2000). Por otra parte, los polisacáridos obtenidos del extracto acuoso de fucus generan un efecto de bioadhesividad en ensayos *ex-vivo* sobre membranas bucales de porcino, de manera equivalente al demostrado por polisacáridos de *Calendula officinalis* y superior al de *Althaea officinalis*, *Plantago lanceolata*, *Tilia cordata* y *Malva moschata*. Ello implica un posible aprovechamiento de la capacidad mucilaginoso de polisacáridos hidrocoloides como los del fucus, en membranas mucosas irritadas o inflamadas (Schmidgall J. et al., 2000). A nivel cosmético, la aplicación sobre mejillas humanas de un gel elaborado con el extracto acuoso de fucus al 1% (dos veces por día durante cinco semanas) demostró disminuir el espesor de la piel y aumentar su elasticidad, lo cual lo posiciona como un producto *anti-age* beneficioso en pieles envejecidas (Fujimura T. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

A nivel infeccioso, compuestos mucopolisacáridos de tipo lectina provenientes de *F. vesiculosus* han demostrado efectos tóxicos sobre *Escherichia coli* y *Neisseria meningitidis*, como así también efectos aglutinantes sobre el crecimiento de levaduras en cultivos de *Candida guilliermondii* (Criado M. & Ferreiros C., 1984). Del fucus se ha aislado también una bacteria productora de una sustancia con actividad antibiótica en cultivos de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (Mearns Spragg A. et al., 1998).

Otros

Las sales potásicas y el manitol contribuyen a generar un efecto diurético. La abundancia de minerales contenidos en el fucus brinda una beneficiosa acción remineralizante útil en casos de osteoporosis. A nivel sanguíneo el alginato de calcio es empleado como hemostático local de acción rápida. En cambio, la laminarina ha sido señalada como agente anticoagulante (Burkholder P., 1963). Por su parte, las moléculas de fucoidán de bajo peso molecular han demostrado ejercer un potente efecto anticoagulante y fibrinolítico con mínimos efectos sobre la activación de plaquetas. El tiempo parcial de tromboplastina puede duplicarse en presencia de fucoidán (Nishino T. et al., 1994; Durig J. et al., 1997). En estudios *in vivo* sobre conejos el sulfato de laminarina presentó actividad hipolipemiente y antiateromatosa las cuales también fueron observadas en cultivos *in vitro* de células aórticas de pollos (Murata K., 1969; Vázquez Freire M. et al., 1996).

La laminarina ha sido reportada como agente antitumoral en algunos modelos experimentales (Wood C., 1974). Uno de los principios activos más importantes y del que mayores investigaciones se han llevado a cabo, es el fucoidán. Se trata de un éster sulfato de polisacárido presente en las paredes celulares de esta alga, que de acuerdo con estudios preliminares *in vitro*, ha demostrado ejercer efectos inmunostimulantes (estimulación linfocitaria) e inhibitorios en sarcoma-180 y células tumorales de mama. Asimismo, evidenció actividad inhibitoria *in vitro* sobre la enzima transcriptasa inversa del HIV, inhibición de la adhesión de los leucocitos sobre endotelio vascular e inhibición de la unión entre la zona pelúcida de unión del espermatozoide y óvulo (Chida K., 1987; Patankar M. et al., 1993; Beress A. et al., 1993). Finalmente, el fucoidán y demás fracciones polisacáridas sulfatadas del fucus, demostraron *in vitro* propiedades antioxidantes (Rupérez P. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El yodo puede provocar fenómenos de hipersensibilidad, conocidos como yodismo, representados por irritación de las mucosas, coriza, conjuntivitis, erupciones acnéicas en piel, inflamación de las glándulas parótidas, hipertermia y

diarreas. En cuadros severos pueden aparecer estados de irritabilidad nerviosa y cuadros depresivos. En todos los casos, los síntomas desaparecen en 1-2 días al cesar la medicación (Peris J. et al., 1995).

El yodo libre es tóxico para el correcto funcionamiento metabólico del individuo, por tal motivo se emplean en suplementación nutricional formas inorgánicas a base de yoduro o yodatos, o formas orgánicas obtenidas de fuentes naturales como el kelp marino, fucus u otras algas. En individuos vegetarianos se tendrá en cuenta que la ingesta de grandes cantidades de repollo y de col crudo o fermentado puede interferir con la correcta absorción del yodo (Colastra J., 1995).

En virtud de que pueden existir ejemplares de fucus contaminados con metales pesados en los talos (por ejemplo arsénico, polonio, plutonio o cadmio), se recomienda la toma de productos correctamente estandarizados y con registro sanitario. La contaminación con radionucleidos de aguas del Atlántico norte y del Ártico continúa siendo motivo de preocupación, en función del aprovechamiento de los recursos marinos (Blunden G. & Jones R., 1972; Hodge V. et al., 1974; Kershaw P. et al., 1999). Incluso se sospecha de la relación entre el fucus y la aparición de algunos casos de nefropatías importantes en consumidores de estas algas (Conz P. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Hipertiroidismo (riesgo de agravamiento cuando el consumo es mayor a 150 µg/día de yodo) y acné. En este último caso se ha establecido una relación entre las sales halogenadas de fucus y las erupciones acneiformes. El alto contenido en ClNa de algunos ejemplares los torna peligrosos en pacientes hipertensos. No administrar fucus en niños, embarazo y lactancia por posible interferencia con el desarrollo tiroideo y el pasaje de yodo a leche materna (Bowen I. & Cubbin I., 1997; McGuffin M. et al., 1997).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El fucus puede interferir con los tratamientos para normalizar la glándula tiroidea (McGuffin M. et al., 1997). Asimismo, se ha comprobado que el fucoidán reduce la absorción normal de hierro a nivel intestinal. El uso prolongado del ácido algínico puede también interferir con la absorción de sodio y potasio, ocasionando cuadros de diarrea (Newall C. et al., 1996). El fármaco uricosúrico benzodiarona y el antiarrítmico amiodarona contienen 37,2% y 46% de su peso en yodo, respectivamente, pudiendo por ello interactuar con el fucus. En el caso de la amiodarona, una dosis de 300 mg demostró incrementar en 9 mg el yodo libre diario. No obstante, el bajo contenido en yodo de los productos comerciales basados en fucus disminuyen este riesgo (Bowen I & Cubbin I., 1997). Algunos componentes del fucus (fucoidán) pueden alterar el sistema de coagulación sanguínea, lo cual se tendrá en cuenta en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante (Burkholder P., 1963; During J. et al., 1997).

STATUS LEGAL

El Council of Europe ha catalogado al fucus en la categoría N2 correspondiente a alimentos y/o saborizantes naturales con limitaciones durante la dosificación de su empleo (Council of Europe, 1981). Se encuentra registrado por las Farmacopeas de España (2a. Ed), Alemana, Francesa, Italiana, entre otras. La Comisión «E» de Monografías de Alemania considera al fucus en el listado de hierbas no aprobadas para uso humano debido a la falta de soporte científico de sus eventuales propiedades terapéuticas (Blumenthal M., 2000). El fucus ha sido avalado para uso medicinal humano en Bolivia (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Comercialmente se encuentran adulteraciones con *Ascochyllum nodosum*, aunque la 8ª edición de la Farmacopea Alemana también considera a esta última como fuente de droga vegetal. La 9ª edición de la Farmacopea Oficial Italiana considera adulterante a *Fucus serratus*, aunque no lo es para la Farmacopea Francesa (Wichtl M., 1998).

Usos Etnomedicinales

Popularmente emplean la infusión del talo al 5% en casos de obesidad, diabetes e hipotiroidismo. Sin embargo, la dificultad en la valorización del contenido en yodo, así como la presunción de contener metales pesados, hace que el fucus deba ser expandido bajo formas galénicas estandarizadas. Se recomiendan cápsulas o comprimidos entéricos asociados a correctores organolépticos que enmascaren su olor hircino.

FORMAS GALÉNICAS

Extracto seco: En relación 5:1, se administran 200-500 mg en forma de comprimido o cápsula, dos a tres veces al día, antes de las comidas y con abundante líquido. Suele asociarse a otras algas como ser el caso de la espirulina, goma guar, laminaria, etc.

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol al 25%, se administran 5-8 g diarios, repartidos en 3-4 tomas.

Infusión: Del talo al 5%. No es recomendable este uso debido a la posibilidad de contaminantes. Además es bastante desagradable al gusto.

Decocción: Con la planta fresca (10-20 g de droga por litro). Su uso no es habitual ni aconsejable. En cambio puede ser empleada externamente en casos de dolores reumáticos, escrofulodermias y cicatrizante de heridas.

Uso externo: A menudo se prepara un aceite basado en la maceración de 500 g de fucus en 500 ml de aceite de girasol durante toda una noche. A continuación se calienta a baño maría durante dos horas y finalmente se cuele. El aceite así obtenido se aplica externamente como frías contra dolores reumáticos.

OTROS USOS

El *alginato de sodio* es un coloide muy estable con el cual se prepara una solución de 1-3 partes por 100, siendo utilizado como espesante y estabilizante de suspensiones en la industria farmacéutica (excipiente de pomadas y emulsiones o como aglutinante de comprimidos), alimentaria (helados, leche chocolatada, salsas, confituras, dulces), textil, así como en la elaboración de ceras y lubricantes.

ESPECIES RELACIONADAS

Laminaria digitata L. (L. cloustoni Ed.) - (L. hyperborea (Gunn.) Foslie): Conocida como *laminaria* o *kelp*, esta alga crece en rocas de los Océanos Atlántico, Pacífico y Ártico. Presenta tallo cilíndrico brillante y flexible, caracterizando por su gran tamaño (hasta 2,5 metros de altura). Es rica en *alginatos* (30-40%) destacando: *fucoidán*, *1-3-β-glucanos*, *ácido algínico*, *laminina* y *laminarina* (un polisacárido presente en una concentración del 35%, tanto en forma soluble como insoluble). Además es rica en minerales: *calcio*, *silice*, *potasio* y *yodo*.

El *sulfato de laminarina* ha demostrado *in vitro* propiedades anticoagulantes, hipolipemiantes y antivirales (Kathan R., 1965). Por su parte el *fucoidán* (presente también en *Fucus vesiculosus*) ha demostrado propiedades anticoagulantes, con prolongación del tiempo de tromboplastina (Mauray S. et al., 1998). Estudios epidemiológicos realizados en poblaciones de Japón consumidoras de kelp evidenciaron una baja tasa de cáncer (Teas J., 1983).

Estudios en ratas demostraron efectos antitumorales frente a reconocidas sustancias procarcinogénicas. De igual modo extractos de *kelp* mostraron reducir los cambios en el ADN de *Salmonella typhimurium* por inducción de sustancias promotoras tumorales (Okai Y. et al., 1993). La dosis recomendada es de 1 cápsula al día (500-650 mg). Esta cantidad de *kelp* provee cerca de 250 µg de yodo (cerca de 150% de la DDR). (Fetrow C. & Avila J., 2001).

FUMARIA

NOMBRE CIENTÍFICO

Fumaria officinalis L.

NOMBRES POPULARES

Español: fumaria, palomilla, flor del pajarito, yuyo paloma, gitanillas, perejilillo, hierba del conejo.

Portugués: fumária, erva pombinha, molarinha.

Inglés: fumitory, earth smoke, beggary.

Otros: fumeterre (Francés), fummo terro, fumaria (Italia), Erdrauch, ackerrauten (Alemania).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, perteneciente a la familia de las Fumariáceas (para otros botánicos pertenece a las Papaveráceas), caracterizada por presentar una altura entre 15 y 70 cm; tallo erecto ramificado; hojas verde grisáceas, pinnadas, pecioladas, muy divididas en segmentos lineares, de alrededor de 1 cm de largo; flores granates o púrpuras agrupadas en racimos de hasta 7 cm de largo, que hacen su aparición desde fines de primavera hasta fines de otoño. El fruto es de aspecto globular y las semillas son silíquas ovoides muy pequeñas (2 mm) con una leve depresión en un extremo.

HÁBITAT

El género *Fumaria* abarca unas 60 especies que predominan

en las regiones templadas y subtropicales de Europa. *F. officinalis* es oriunda de Europa siendo posteriormente naturalizada en América, África oriental y Asia. Crece silvestre sobre terrenos yermos o abandonados, jardines, viñedos, sobre suelos arcillosos bien nitrificados. En Argentina se encuentra principalmente en las provincias de Buenos Aires, Santa Fé, Cuyo, Córdoba, Río Negro y Salta. Es también maleza de alfalfares y cultivos de lino, causante de la pérdida de alfalfares de siembra temprana.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las partes aéreas de la planta en floración. Es inodora, de sabor amargo y ligeramente salado. La droga pulverizada tiene un color verde-amarillado. Mayormente se importa desde Europa Oriental.

HISTORIA

Esta especie fue descrita inicialmente por Plinio el Viejo, Dioscórides y más tarde (en la Edad Media), por Avicena. Si se observa a esta planta desde una determinada distancia, da la impresión que de sus delicados folíolos verdegrisáceos emanara humo, de ahí entonces que surgiera el nombre de *fumaria* (*fumus* = "humo"). Precisamente una leyenda da cuenta que la fumaria nació a través de emanaciones de la tierra, y que el humo que desprende al ser quemada, aleja a los "malos espíritus". Desde muy antiguo se la ponderó popularmente como remedio contra las obstrucciones intestinales generadas por enfermedades de la

piel a largo plazo. Anderson en 1763 refería sobre la fumaria: "... es hierba amarga, jabonosa; su jugo deposita cristales nitrosos que chisporrotean al fuego". Actualmente es poco usada medicinalmente.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides isoquinolínicos (0,15-0,30 p.p.m.): Se conocen alrededor de 20 destacando entre ellos la protopina (fumarina) y la criptonina. En menor medida: protoberberinas (aurotensina, estilopina, canadina, sinactina, N-metilsinactina), espirobencil-isoquinoleínas (fumaritina, fumaricina y fumarilina), benzo-fenantridenos (sanguinarina) e indeno-benzazepinas (fumaritrina y fumaritridina).

Flavonoides: Conformados por glicósidos de la quercetina entre los que se incluyen isoquercitrina, rutina y quercetrina-3,7-diglicósido-3-arabinoglucósido.

Otros: sales de potasio, ácidos fenólicos (clorogénico, protocatéquico, ferrulínico, cafeico y fumárico), mucílago, colina, principios amargos, ácido tánico, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La fumaria caracteriza por generar un estímulo del sistema emuntorial, basado fundamentalmente en su actividad coléretica, diurética y laxante, a lo cual hay que sumar sus efectos antiespasmódicos y antioxidantes. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades biológicas por sistemas.

Actividad Hepatovesicular

La acción conjunta entre *flavonoides*, *protopinas* y *ácidos fenólicos* genera un efecto anfocoléretico (regulador del flujo biliar) ya que actúa estimulando cuando el flujo biliar es escaso y reduce la hipersecreción biliar de origen patológico. La *protopina* ha exhibido en animales actividad espasmolítica sobre el músculo liso (comparable a la *papaverina*), en especial sobre el esfínter de Oddi (Üstunes L. et al., 1988). La experimentación en ratas demostró que el aumento de coleseresis se acompaña de una modificación de la composición biliar, útil para evitar la formación de cálculos biliares (Reynier M. et al., 1977).

Estudios realizados sobre 105 pacientes con disquinesias biliares de diferente etiología, han arrojado resultados satisfactorios al cabo de un tratamiento diario con extractos nebulizados de fumaria, administrados por vía oral, dos a tres veces al día (Fiegel G., 1971; Zacharewicz M. et al., 1979). Un ensayo realizado en ratas con la especie asiática *F. indica* ha demostrado que el extracto metanólico de la planta entera presenta un efecto protector contra la hepatotoxicidad inducida por tetracloruro de carbono y rifampicina, de manera similar al demostrado por silimarina (Rao K. & Mishra S., 1998).

Actividad Antioxidante

En un estudio realizado sobre ocho variedades de fumaria (incluyendo *F. officinalis*) se pudo constatar actividad antioxidante en todas ellas, lo cual fue constatado a través de la capacidad de inhibición de la peroxidación lipídica en membranas mitocondriales de hígado de ratas. En todos los casos los compuestos fenólicos y los alcaloides han demostrado inhibir la actividad oxidante del compuesto DFPH (di-fenil-picril-hidrazilo) con similares rangos de efectividad (Sousek J. et al., 1997).

Actividad sobre SNC

La *protopina* ha evidenciado en animales actividad sedante, lo cual se haya relacionado a un aumento en la fijación del GABA sobre receptores de membrana sináptica del cerebro, a lo cual hay que sumar un discreto antagonismo sobre la serotonina a nivel central y periférico (Kardos J. et al., 1986). En animales de sangre fría, la fumaria demostró

poseer acción narcótica (morfinosímil), efecto curarizante en terminaciones motoras generando parálisis muscular y paro cardíaco. En animales de sangre caliente la actividad es predominantemente bulbar, estimulando el centro respiratorio y actuando sobre los centros vasomotes (genera hipertensión arterial a bajas dosis e hipotensión a dosis mayores). (Kardos J. et al., 1986; Márquez M., 1999).

Otras

La *protopina* ha demostrado sobre animales diversas actividades: hipotensora arterial, hipovizcosante sanguínea, anticolinérgica, bradicardizante y antihistamínica (Habib Dil A., 1973; Üstunes L. et al., 1988; Newall C. et al., 1996). También se ha señalado una actividad antimigrañosa (Barre Y., 1967) y antimicrobiana frente a *Bacillus anthracis* y *Staphylococcus sp.* (Preininger V., 1975). Extractos de fumaria han sido evaluados como virtuales agentes antiinflamatorios en tests de inhibición de la ciclooxigenasa y PAF-exocitosis, dando en ambos casos resultados negativos (Tunón H. et al., 1995). De igual manera, en el test de edema plantar en ratas bajo inducción por carragenina el resultado fue negativo (Mascolo N. et al., 1987).

Una investigación llevada a cabo con extractos de *Euphorbia prostrata* y una especie relacionada (*F. parviflora*) produjo efectos hipoglucemiantes significativos en conejos normoglucémicos (no así en los animales alloxanizados). El extracto metanólico de *F. parviflora* no redujo la glucemia en conejos normoglucémicos, en cambio sí lo hizo el de *E. prostrata* (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989). Finalmente, las sales de potasio le confieren una actividad diurética moderada (Arteche García A. et al., 1994) y el *ácido fumárico* (por vía externa) una relativa actividad exfoliante y antiinflamatoria en casos de psoriasis (Hentschel C. et al., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La fumaria en dosis usuales es bien tolerada. En casos aislados se ha reportado aumento de la presión intraocular y edemas, a través de mecanismos no determinados (Anderson L. et al., 1986). La *protopina* en altas dosis puede provocar cuadros de excitación e incluso convulsiones sobre SNC (Preininger V., 1975). La *fumarina* a dosis elevadas es tóxica y produce un efecto similar al del curare, pudiendo provocar la muerte por parálisis respiratoria. No obstante, en dosis normales no ha demostrado secundarismos ni efectos tóxicos. Las pruebas de toxicidad aguda y subaguda con el polvo criomolido administrado a ratas ha demostrado ausencia de toxicidad. Se tendrá en cuenta realizar tratamientos discontinuos (no mayores a dos semanas) ya que los alcaloides pueden originar (en dosis bajas) hipertensión arterial, y en dosis altas hipotensión arterial (Peris J. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

Glaucoma, epilepsia y trastornos importantes de la presión arterial. La presencia de alcaloides hace desaconsejable su empleo durante la niñez, embarazo y lactancia.

STATUS LEGAL

La Comisión "E" de Monografías de Alemania incluye la hierba entera dentro de las plantas aprobadas para uso humano, en calidad de antiespasmódico, con una dosis diaria de hasta 6 g diarios (Blumenthal M., 1998). Asimismo la Standardzulassung (Ministerio de Sanidad Alemán) la indica en trastornos de las vías biliares de origen espasmódico y en casos de estreñimiento. Se encuentra descrita en la Farmacopea Herbaria Británica (1996), Martindale (31ª Edic.) y en las Farmacopeas de México, Túnez y Marruecos. En España está autorizada para el tratamiento de trastornos

hepatobiliares, en tanto en Bolivia sus partes aéreas tienen reconocimiento medicinal humano (Márquez M., 1999; García González M., 2000).

ADULTERACIONES

En Europa rara vez se ha confundido con variedades que crecen en las mismas zonas de la fumararia, como el caso de *Fumaria vaillantii* Loisel ó *Fumaria schleicheri* S. (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La planta en flor seca es empleada popularmente en forma de infusión como laxante, eupéptica, diurética suave, antiarteriosclerótica y tónica. La mejoría que provoca en el sistema emuntorial la hace una de las predilectas junto a la bardana, diente de león, cardo mariano y cola de caballo en el abordaje de procesos cutáneos tales como eczemas, dermatitis, exantemas, psoriasis, etc. En uso externo la recomiendan en casos de absesos, escabiosis, costra láctea de la cabeza de neonatos

y sobre lesiones sifilíticas. Algunas comunidades europeas le atribuyen propiedades para evitar la caída del cabello.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5%, infundiendo 20 minutos. Se administran 2-3 tazas al día, antes de las comidas.

Extracto fluido: (1 g = 40 gotas) a razón de 2-5 g diarios repartidos en 2-3 tomas, antes de las comidas.

Extracto seco: Relación 5:1, a razón de 0,3-1 g diario repartido en 2-3 tomas. Debe recordarse en este caso que 1 g equivale a 5 g de planta seca.

Jugo de la planta fresca: A razón de 10-30 g, 3 veces al día, antes de las comidas.

Nebulizado: 0,5-2 g diarios.

OTROS USOS

Las flores producen un colorante amarillo para teñir lanas. Las hojas, por su parte, pueden ser combinadas en las mezclas de hierbas para fumar.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Anderson L.; Phillipson J.: Herbal medicine, education and pharmacist. *Pharm. J.* 236: 303-5 (1986).

- Artech García A. (Ed) y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson. Coleg. Farm. Vizcaya. (1998).

- Barre Y.: Migraine and *Fumaria officinalis*. *Sem. Ther.* 43 (5): 307-8 (1967).

- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMPF Internacional. SRL. Ed. Española. (1998).

- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Ed. Strasbourg. (1981).

- Fiegel G.: Die amphocholoretische Wirkung der *Fumaria officinalis*. *Z. Allgem. Landw. 34*: 1819-20 (1971).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).

- Habib Dil A.: Activité anti-histaminique de la fumarine. *Therapie.* 28: 767-74 (1973).

- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia.* 60: (3): 205 (1989).

- Hentschel C.; Dressler S.; Hahn E.: *Fumaria officinalis*. *Fortschr. Med.* 113 (19): 291-2 (1995).

- Kardos J.; Blasko G. and Simonyi M.: Enhancement of GABA receptor binding by protopine-type alkaloids. *Arznei. Forsch.* 36: 939-40 (1986).

- Márquez M. i Valls: Monografía: *Fumaria officinalis*. *Fitomédica.* 2464-75 (1999).

- Mascolo N.; Autore G.; Capasso F.; Menghini A. and Fasulo M.: Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Res.* 1: 28-31 (1987).

- Molokhova L. and Nazarov B.: Optimization of conditions for extraction of alkaloids from *Fumaria officinalis*. *Farmat. siva.* 23 (1): 23-6 (1974).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. Micof. S. A. (1995).

- Preininger V.: The pharmacology and toxicology of the Papaveraceae alkaloids. *The Alkaloids*. (Manske Ed). London Academic Press. Pp. 207-61 (1975).

- Rao K.; Mishra S.: Antihepatotoxic activity of monomethyl fumarate isolated from *Fumaria indica*. *J. Ethnopharmacol.* 60: 207-13 (1998).

- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).

- Reynier M. et al.: Action du nébulisat de fumeterre officinal sur la musculature lisse. *Tran. Society Pharmac. Montpellier.* 37: 85-102 (1977).

- Sousek J.; Vavreckova C. and Simanek V.: *Antioxidant activity of alkaloids and phenolic extracts of eight (8) Fumaria species*. WOCMAP IIª. Mendoza, Argentina. Abstract P-402. Noviembre 16-20. (1997).

- Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).

- Tunón H.; Olavsdotter C. and Bohlin L.: *Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants*. *J. Ethnopharmacol.* 48: 61-76 (1995).

- Üstunes L.; Laekeman G.; Gözler B.; Vlietinck A.; Özer A. and Herman A.: In vitro study of the anticholinergic and antihistaminic activities of protopine and some derivatives. *J. Nat. Prod.* 51: 1021-2 (1998).

- Zacharewicz M.; Chorazy W.; Mossor S. and Zacharewicz M. (Jr): *Fumaria nebulisat in der behandlung von galle-wergerkrankungen*. *Wiener Med. Wschr.* 129: 221-4 (1979).

G GALANTO



NOMBRE CIENTÍFICO
Galanthus nivalis L.

NOMBRES POPULARES

Español: galanto, galanto de las nieves, campanilla de invierno, horadanieves.

Portugués: galanto, campaninha das neves.

Inglés: snowdrop, fair maid

Otros: Schneeglöckchen (Alemán), perce-neige (Francés), foraneve, buscaneve (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta de raíz bulbosa, perteneciente a la familia de las Amarilidáceas, caracterizada por presentar una altura entre 8-26 cm, hojas basales lineales, glaucas, carnosas y acanaladas, verde-azuladas, de unos 4-7 mm. de ancho; bulbos en masas compactas, flores blancas, pendulares y solitarias, acampanadas, con tres pétalos exteriores el doble de largo que los interiores. Estos últimos llevan una mancha verde en la punta, y se doblan a la manera de una coronilla hacia adentro. Puede observarse a simple vista el ovario ínfero, típico de esta familia. El fruto es de tipo capsular. Lo temprano de su floración (febrero a marzo en Europa) hace que sea reconocida como la primera flor europea en aparecer en el año.

HÁBITAT

Esta planta es originaria de Europa central y meridional, a predominio de la región Mediterránea y montañosa, llegando en el este hasta el Cáucaso. Suele encontrarse asilvestrada en bosques ribereños y de desfiladeros (en general bosques caducifolios mixtos) y prados húmedos. Prefiere suelos arcillosos o limosos, ricos en humus y nutrientes. Se cultiva como planta de jardín.

PARTE UTILIZADA

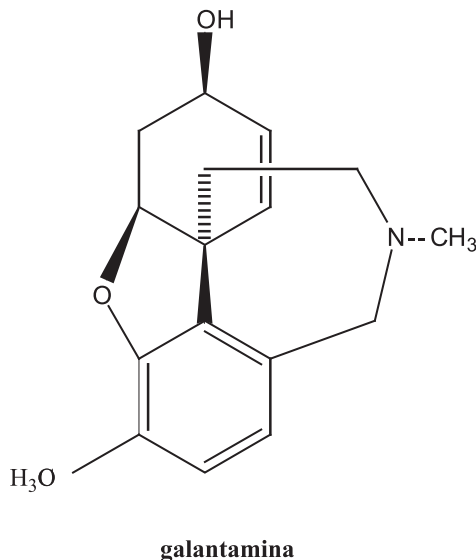
El bulbo, el cual presenta un sabor acre.

HISTORIA

La palabra *Galanthus* es de origen griego y significa “flor de leche” debido a su color blanco. De igual modo *nivalis* = “nieve”, en alusión al color de las flores. Es creencia antigua que el galanto es la primer flor en aparecer en el verano europeo. Poco mencionada por lo viejos herboristas europeos, actualmente goza de gran relevancia científica en el campo de la neurología y las enfermedades degenerativas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: Derivados de la tirosina y fenilalanina: tacetina, licorina, nivalina y galantamina.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La importancia de esta especie radica en su compuesto alcaloide *galantamina*, un inhibidor de la colinesterasa, que ha demostrado a través de varios ensayos clínicos ser una herramienta muy útil en el abordaje de la enfermedad de Alzheimer. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer está caracterizada en líneas generales por una pérdida de la capacidad cognitiva acompañada de cambios sustanciales en la personalidad y comportamiento que llevan paulatinamente a un cuadro de demencia. El desarrollo de drogas para el tratamiento de los déficits cognitivos han sido focalizados sobre aquellos agentes que neutralicen la pérdida de la actividad colinérgica, tales como tacrina (ya en desuso), donepecilo, piracetam, aniracetam, rivastigmina y galantamina. Estos agentes serían beneficiosos en el largo plazo siempre que pueda actuarse en etapas tempranas de la enfermedad (Hake A., 2001; Bryant J. et al., 2001; Clegg A. et al., 2002).

Un papel importante en esta enfermedad parece jugar

el núcleo basal de Meynert, el cual emite proyecciones colinérgicas a todo el área de mesocórtex, especialmente el lóbulo temporal y las áreas frontal y parietal asociadas (López O. et al., 2002). Hasta el momento se han obtenido éxitos parciales o limitados con agentes agonistas directos M1 (muscarínicos-subtipo 1) probablemente debido a su falta de selectividad sobre otros subtipos de receptores. Los antagonistas muscarínicos M2 han sido reportados, luego de una administración oral a ratas, como incrementadores de los niveles sinápticos de acetilcolina, pero su selectividad frente a otros subtipos de receptores muscarínicos también es modesta (Greenlee W. et al., 2001).

En el caso de la *galantamina*, se trata de una sustancia aislada de varias especies (por ejemplo *Narcissus sp.*) y que en la actualidad ha sido ya sintetizada. Ha demostrado actuar por un doble mecanismo: por un lado como inhibidor específico, competitivo y reversible de la enzima acetilcolinesterasa, y por otra parte intensificando la modulación alostérica de los receptores nicotínicos de la acetilcolina (Howes M. et al., 2003). En un primer estudio sobre voluntarios sanos, la *galantamina* ha demostrado revertir el síndrome anticolinérgico central inducido por inyección I.V. de escopolamina (Baraka A. & S., 1977).

En la periferia de la región neuronal, evidenció facilitar la transmisión en ganglios vegetativos y en conexiones neuromusculares. En gran medida incrementa el efecto de la acetilcolina tanto sobre músculo estriado como liso. El aumento en la actividad contráctil de la musculatura estriada no sería únicamente patrimonio de un acúmulo de acetilcolina endógena, sino también de un efecto directo sobre el sistema colinérgico de las fibras musculares (Waldheim P., 1997).

En estudios realizados en conejos se pudo demostrar también que es un modulador alostérico en receptores colinérgicos nicotínicos potenciando los ligandos de la neurotransmisión colinérgico-nicotínica (Woodruff Pak D. et al., 2001; Coyle J. & Kershaw P., 2001; Lilienfeld S., 2002). Se postula por otra parte que en su mecanismo de acción intervendría también sobre el metabolismo β -amiloideo (Giacobini E., 2000). A su vez, estudios en ratas han demostrado que la *galantamina* puede actuar sobre lesiones neurodegenerativas propias de algunos estadios tempranos de la enfermedad de Alzheimer (Capsoni S. et al., 2002).

El primer ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, efectuado sobre 95 pacientes con enfermedad de Alzheimer (grados leves a moderados) demostró que la administración de *galantamina* a lo largo de 10 semanas de tratamiento disminuye significativamente el deterioro progresivo observado en estos cuadros (Kewitz H. et al., 1994). Según lo observado en siete trabajos clínicos a doble ciego *versus* placebo contemplando más de 1.000 pacientes con enfermedad de Alzheimer (grados leve a moderado), el suministro de galantamina en dosis de 16-32 mg/día durante 5-6 meses de tratamiento, ha evidenciado una mejoría de las funciones cognitivas clínicamente significativas, a la vez que mejora aspectos relacionados con la conducta, comportamiento y actividades de la vida diaria (Tariot P. et al., 2000; Wilcock G. et al., 2000; Scott L. & Coa K., 2000; Olin J. & Schneider L., 2001; Wilkinson D. et al., 2002). Cuando el tratamiento se extendió a 12 meses, el grupo que continuó luego de los 6 meses con 24 mg/día de *galantamina* demostró mejorías clínicamente significativas en las funciones cognitivas respecto al grupo que continuó únicamente con placebo (Lilienfeld S. & Parys W., 2000; Raskind M. et al., 2000; Coyle J. & Kershaw P., 2001).

Finalmente otros estudios clínicos doble ciego, randomizados, efectuados sobre casi 600 pacientes a lo largo de seis meses de tratamiento, demostraron que el *hidrobromu-*

ro de *galantamina* (Reminyl®) en dosis de 24 mg/día, actúa beneficiosamente también en aquellos casos de enfermedad de Alzheimer originados en un déficit cerebrovascular o demencia de origen vascular. Los beneficios fueron medidos por medio de la subescala ADAS-cog, que mide la capacidad cognitiva de los sujetos que padecen esta enfermedad (Meelické A., 2001; Erkinjuntii T., 2001; Lilienfeld S., 2002).

Otros

La *galantamina* puede emplearse como antídoto para revertir los efectos miorrelajantes del curare. Asimismo resulta beneficiosa en el tratamiento sintomático del glaucoma, aplicándose tópicamente a razón de 1-2 gotas en cada ojo a manera de colirio (Waldheim P., 1997). Por su parte, la administración de *galantamina* en pacientes con poliomielitis durante el período de recuperación o durante el tratamiento de síntomas residuales de la parálisis, puede generar beneficios. Para ello debe administrarse la droga en forma continua durante 40-50 días, para luego realizar una segunda sesión de 30-45 días más (Waldheim P., 1997).

Otras indicaciones como neuralgia del trigémino, neuralgias faciales, miastenia gravis, distrofia y atrofia muscular, radiculoneuritis, mielitis y polineuritis pueden resultar beneficiosas dada la fisiopatología de dichos procesos y el mecanismo de acción de la *galantamina*, pero requieren de ensayos clínicos que garanticen los virtuales beneficios (Waldheim P., 1997). La administración de 2 mg/kg intraperitoneal de *galantamina* a ratas ha demostrado mejorar la capacidad de aprendizaje de los animales tras una oclusión carotídea de 20 minutos. De ello se deduce que este alcaloide puede ser usado durante el tratamiento clínico precoz de trastornos relacionados con isquemia vascular cerebral (Iliev A. et al., 2000).

FARMACOCINÉTICA

Estudios efectuados con *hidrobromato de galantamina* (Nivalin®) demostraron que tanto la forma sólida oral como la líquida inyectable presentan una biodisponibilidad cercana al 100%. Estudios en roedores determinaron que la *galantamina* rápidamente cruza la barrera hematoencefálica llegando de manera efectiva al circuito neuronal (Waldheim P., 1997). La vida media de la droga fue estimada en 7 horas, luego de una toma oral de 24 mg en humanos, siendo eliminada del organismo alrededor del 25% de la dosis suministrada (Bachus R., 1995). La *galantamina* se metaboliza en hígado (transformándose en *O-demetil-galantamina glucorónido*, *N-demetilgalantamina* y *epigalantamina*) interviniendo en la vía del sistema enzimático citocromo P450, en las isoformas CYP2D6 y CYP3A4 (Fetrow C. & Avila J., 2001; Lilienfeld S. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los mismos están relacionados con la *galantamina*, que al igual que otros inhibidores de la colinesterasa, puede producir trastornos gastrointestinales (náuseas o vómitos con más frecuencia), inquietud o vértigo, los cuales se incrementan con dosis altas. En ese sentido ha demostrado una mejor tolerabilidad que la *rivastagmina*. Dosis masivas o sobredosis excesivas pueden causar hiperventilación, excesiva salivación, bradicardia y cólicos intestinales intensos. En estos casos se recurrirá al diazepam y/o atropina como antídotos (Waldheim P., 1997; Stahl S., 2000).

En los trabajos clínicos efectuados se pudo observar que la tasa de efectos adversos era superior al placebo cuando se administraban 24-32 mg/día de *galantamina*, pero

similares al placebo cuando la dosis era de sólo 16 mg/día. A nivel clínico la *galantamina* presenta buena tolerabilidad, sin provocar cambios en los parámetros hematológicos y/o bioquímicos, y quizás lo más importante, sin producir signos de hepatotoxicidad (Scott L. & Coa K., 2000; Olin J. & Schneider L., 2001).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en casos de bradicardia, severa hipotonía, infarto de miocardio reciente, epilepsia, estados hiperquinéticos, ciertas formas de enfermedad de Parkinson, asma bronquial, broncoespasmo, diabetes mellitus y obstrucciones de los tractos urinarios y digestivos (Waldheim P., 1997; Fetrow C. & Avila J., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *galantamina* puede potenciar los efectos de todas las drogas parasimpaticomiméticas. Combinada con inhibidores de la MAO (monoaminoxidasa) puede desencadenar una crisis hipertensiva. Debido a la metabolización por la vía citocromo CYP4502D6, la *galantamina* puede ser inhibida por drogas que empleen la misma vía (fluoxetina, quinidina, paroxetina) lo cual hace desaconsejable su uso concomitante (Bachus R., 1999).

STATUS LEGAL

La *galantamina* ha sido regulada y aprobada para uso medicinal humano en Suecia, Austria y en gran parte de los países de Europa. Se encuentra en carácter de especialidad medicinal en Argentina.

USOS MEDICINALES

La *galantamina* (sintética) es empleada en la actualidad en el abordaje de la enfermedad de Alzheimer, existiendo en el mercado farmacéutico productos comercializados a tal fin. Se recomienda iniciar con dosis de 5 mg, pudiendo llegar a incrementarse hasta 30-40 mg/día de acuerdo con la evolución del paciente. La dosis de 16 mg diarios (8 mg con el desayuno y 8 mg con la cena) ha demostrado producir muy buenos resultados en líneas generales (Fetrow C. & Avila J., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

El galanto se ha empleado poco como planta medicinal, siendo su principal indicación la decocción del bulbo como emético. También como emoliente en forma de cataplasma. El agua destilada de sus flores era empleado antiguamente para blanquear la piel y quitar las pecas. En Europa oriental solían preparar un brebaje conocido como nivalina, al cual le atribuían propiedades beneficiosas en la regeneración de tejido nervioso, siendo por ello indicada en casos de poliomyelitis.

FORMAS GALÉNICAS

En el mercado farmacéutico existen preparados sintéticos de *hidrobromato de galantamina* ya sea en tabletas de uso oral (5-10 mg) o en ampollas (5 mg) para uso intramuscular. En forma de colirio se elaboran soluciones al 0,5-1%. Las formas orales de *galantamina* convienen que sean suministradas junto con las comidas principales, a efectos de evitar la característica sensación de náuseas observadas en varios pacientes.

CURIOSIDADES

Las hormigas buscan las semillas de esta planta por su apéndice rico en lípidos y albúmina, lo cual les sirve de alimento. Por este hecho la semilla se disemina bastante, contribuyendo a la dispersión de esta especie.

Un reporte de 1983 sugiere que el galanto fue probablemente el antídoto utilizado por Odiseus para contrarrestar los efectos del envenamiento de Circe en el poema épico La

Odisea de Homero. De ser esto real sería el primer reporte de empleo del galanto para revertir la intoxicación anticolinérgica central (Plaitakis A. & Duvoisin R., 1983).

BIBLIOGRAFÍA

Bachus R.: The O-demethylation of the antimentia drug galanthamine is catalyzed by cytochrome p4502D6. *Pharmacogenetics*. 9 (6): 661-8 (1999).

- Baraka A. and Harik S.: Reversal of central anticholinergic syndrome by galanthamine. *JAMA*. 238: 2293-4 (1977).

- Bryant J.; Clegg A.; Nicholson T. et al.: Clinical and coast-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galanthamine for Alzheimer disease. A rapid and systemic review. *Health Technol. Assess*. 5 (1): 1-137 (2001).

- Capsoni S, Giannotta S, Cattaneo A.: Nerve growth factor and galantamine ameliorate early signs of neurodegeneration in anti-nerve growth factor mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(19):12432-7 (2002).

- Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, Waugh N.: Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 18 (3):497-507 (2002).

- Erkinjuntii T.: Galanthamine improves dementia in patients with cerebrovascular disease. 53^o Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Reuters Health, Philadelphia. May 10. (2001).

- Fetrow C. and Avila J.: Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicine. 2nd. Ed. Sprinhouse. USA. (2001).

- Giacobini E.: Cholinesterase inhibitors stabilize Alzheimer's disease. *Ann. New York Acad. Sci.* 920: 321-7 (2000).

- Greenlee W.; Clader J.; Asberom T.; McCombie S.; Ford J. et al.: Muscarinic agonist and antagonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Farmac* 56 (4): 247-50 (2001).

- Hake A.: Use of cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer disease. *Cleve Clin. J. Med.* 68 (7): 608-9; 613-4; 616 (2001).

- Howes M.; Perry M. and Houghton P.: Plants with traditional use and activities, relevant to the management of Alzheimer disease's and other cognitive disorders. *Phytother. Res.* 17 (1): 1-18 (2003).

- Iliev A.; Traykov V.; Mantchev G.; Stoykov I.; Prodanov D.; Yakimova K. and Krushkov I.: A post-ischaemic single administration of galanthamine, a cholinesterase inhibitor, improves learning ability in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 52 (9): 1151-6 (2000).

- Kewitz H. et al.: Galanthamine, a selective nontoxic acetylcholinesterase inhibitor is significantly superior over placebo in treatment of SDAT. *Neuropsychopharmacol.* 10 (Suppl. Part 2): 130 (1994).

- Lilienfeld S. and Parys W.: Galanthamine: additional benefits to patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 11 (Suppl. 1): 19-27 (2000).

- Lilienfeld S.: Galantamine—a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 8(2):159-76 (2002).

- López O., Becker J.: Treatment of Alzheimer s disease. *Rev Neurol* 35 (9): 850-9 (2002).

- Meelcke A.: The pharmacological rationale for treatment vascular dementia with galanthamine (Reminyl)®. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 120: 24-8 (2001).

- Olin J. and Schneider L.: Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 1: CD001747 (2001).

- Plaitakis A. and Duvoisin R.: Homeiris moly identified as *Galanthus nivalis* L.: Physiologic antidote to stramonium poisoning. *Clin. Neuropharmacol.* 6: 1-5 (1983).

- Raskind M.; Peskind E.; Wessel T. and Yuan W.: Galantamine in Alzheimer's disease. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The galanthamine USA-1 Study Group. *Neurology*. 54 (12): 2261-8 (2000).

- Rhee I.; Van de Meent M.; Ingkaninan K. and Verpoorts R.: Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. *J. Chromatogr. A.* 915 (1-2): 217-23 (2001).

- Scott L. and Coa K.: Galanthamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs*. 60 (5): 1095-1122 (2000).

- Seidel D. y Eisenreich W.: *Plantas Silvestres de Europa. II.* Edit. Omega S. A. (1978).

- Stahl S.: The new cholinesterase inhibitors for Alzheimer disease. Part. 1: their similarities are different. *J. Clin. Psychiatry*. 61 (10): 710-1 (2000).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega S. A. España. (1981).

- Tariot P.; Solomon P.; Morris J.; kershaw P.; Lilienfeld S. and Ding C.: A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galanthamine in Alzheimer's disease. The galanthamine USA-10 Study Group. *Neurology*. 54 (12): 2269-76 (2000).

- Villar del Fresno Á (Ed.): *Farmacognosia General.* Edit. Síntesis. España. (1999).

- Waldheim Pharmazeutika. Nivalin®. Sanochemia Group.Austria. (1997).

- Wilcock G.; Lilienfeld S. and Gaene E.: Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group. British Med. J.* 321 (7271): 1445-9 (2000).

- Wilkinson D, Hock C, Farlow M, van Baelen B, Schwalen S.: Galantamine provides broad benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease (MMSE < or = 12) for up to six months. *Int J Clin Pract* 56 (7):509-14 (2002).

- Woodruff Pak D; Vogel R (II) and Wenk G.: Galantamine: effect on nicotinic receptor binding, acetylcholinesterase inhibition and learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98 (1): 2089-94 (2001).

GALEGA



NOMBRE CIENTÍFICO

Galega officinalis L.

NOMBRES POPULARES

Español: galega, ruda cabruna, alfalfa gallega, falso indigo.

Portugués: galega, caprária.

Inglés: goat's rue, Italian fitch.

Otras: capraggine, avanese (Italiano), galéga (Francés), Geiarauten (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea vivaz perteneciente a la fami-

lia de las Papilionáceas (Fabáceas), caracterizada por presentar una altura cercana al metro; tallo erguido y hueco; hojas compuestas, glabras, con 11-17 foliolos oblongos, similares a las de la arveja; flores blanco-azuladas o púrpuras, de 1 cm de largo, dispuestas en racimos axilares que hacen su aparición desde la primavera hasta principios del verano. Frutos tipo legumbre, pardo-rojizos, de 3-4 cm de largo, conteniendo entre 3-5 semillas marrones y brillosas.

HÁBITAT

La galega es originaria del sudeste de Europa y Asia occidental, estando naturalizada en varios países americanos, incluyendo la Argentina. Crece silvestre en prados húmedos o campos inundados, orillas de arroyos, viñedos, montes frutales y a veces, escapada de los jardines. Se suele cultivar como ornamental y frecuentemente se naturaliza, como ha ocurrido en América del Sur.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las partes aéreas y las sumidades floridas recolectadas al inicio de la floración. Se suele importar de Bulgaria, Polonia y Hungría. Cuando se roza el follaje despiden un olor desagradable.

HISTORIA

La denominación de *galega* deriva del griego *gala* = «leche», en alusión a las facultades que le fueran conferidas popularmente para incrementar la producción láctea en los animales. Antigüamente se creía que esta hierba era útil para tratar las convulsiones epilépticas y parasitosis de los niños. Si bien popularmente se le denomina *ruda cabruna*, las cabras rehúsan comer de ella debido a lo amargo de su sabor.

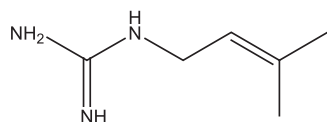
En 1873 se pudo demostrar científicamente que las vacas alimentadas con galega producían entre 30 y 50% más de leche. Es planta oficial en Europa desde el siglo XVI, siendo empleada antiguamente como tratamiento de la peste, fiebre y numerosas enfermedades infecciosas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides derivados de la guanidina: galeguina (presente en todas las partes de la planta, especialmente en las semillas con un 0,5%), hidroxigaleguina, peganina (0,05%).

Flavonoles: galuteolina (principalmente en las flores) y tres flavonol triglicósidos derivados del kempferol y quercetina.

Otros: taninos, saponina, principio amargo, vitamina C, arginina, ácido piperólico, sales minerales (hierro, cromo, zinc) y glucoquinina.



galeguina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La galega es una especie con amplio uso popular como antidiabética y galactogoga. No obstante deben esperarse algunos estudios clínicos para certificar fehacientemente estos datos, como así también descartar eventuales efectos tóxicos observados especialmente en ovejas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hipoglucemiante

Los derivados guanídicos, en especial la *galeguina*, presentan efectos hipoglucemiantes sinergizados por su contenido en sales de cromo. Cabe destacar que la *melformina* es un agente sintético hipoglucemiante derivado de las biguanidinas. Tanto la infusión como la tintura de *Galega officinalis* aún se siguen utilizando como antidiabéticos, aunque cayera un poco en desuso su empleo en los últimos años (Keeler R. et al., 1992). El efecto hipoglucemiante ha podido ser comprobado a través de experiencias realizadas en animales diabéticos bajo inducción por aloxano y estreptozotocina (Handa S., 1989). Los primeros ensayos evidenciaron el efecto hipoglucemiante del extracto metanólico en ratas (Petricic J. & Kalodera Z., 1982) y de los extractos acuosos y alcohólicos en ratas y conejos, acompañado de un aumento de glucogenogénesis hepática y miocárdica (Shukyroff D. et al., 1974; Furman B. et al., 1986).

Un estudio más reciente realizado en la Universidad de Strachlyde, Glasgow, no halló actividad hipoglucemiante en ratas normales o diabéticas tratadas con extractos alcohólicos secos o frescos de galega durante cuatro días consecutivos (Pundarikakshudu K. et al., 1994). De acuerdo con un estudio comparativo llevado a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, la potencia antidiabética de la galega evaluada en ratas con diabetes inducida por aloxano y estreptozotocina, se ha considerado inferior a *Bauhinia candicans* (*pezuña de vaca*) y *Rubus ulmifolius* (*zarzamora*), siendo el extracto hexánico el más efectivo. Estas hierbas en infusión, a su vez, no demostraron modificar significativamente los niveles de glucemia en ratas normales (Lemus I. et al., 1997; Lemus I. et al., 1999).

Otros

Los derivados guanídicos, en especial la *galeguina*, le brin-

darian una actividad galactogoga de acuerdo a algunas experiencias en animales (Keeler R. et al., 1992). En tanto el extracto acuoso de *Galega officinalis* ha demostrado *in vitro* inhibición de la agregación plaquetaria en sangre humana. En principio, se ha identificado una fracción polisacárida en el extracto responsable de dicho efecto (Atanasov A., 1994; Atanasov A. et al., 2000; Atanasov A. & Tchorbanov B., 2002). Por su parte los flavonoles le confieren acción diurética de tipo volumétrica (Peris J. et al., 1995).

En estudios sobre actividad hipoglucémica de una mezcla herbal conteniendo los extractos etanólicos por partes iguales de *Galega officinalis*, *Syzygium jambolanum*, *Cressa cretica* y *Mangifera indica*, se pudo evidenciar, paralelo al descenso de la glucemia, una pérdida de peso en los animales. En efecto, la galega introducida en un 10% de la dieta diaria de ratas durante 28 días demostró reducir el peso de manera significativa tanto en ratas normales como genéticamente obesas. El mecanismo de acción no está aún dilucidado, pero involucraría un aceleramiento del catabolismo de las grasas, de acuerdo a la pérdida de materia grasa observada en las autopsias de los animales (Palit P. et al., 1999). Finalmente, el extracto alcohólico (60%) demostró efecto inhibidor en cultivos de bacterias Gram (+) y (-) generadoras de infecciones de piel (Pundarikakshudu K. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La galega ha sido causal de numerosas intoxicaciones en el ganado (especialmente cuadros respiratorios fatales en ganado ovino), debido a la presencia de alcaloides guanídicos como la *galeguina*, la cual está presente además en la especie *Verbesina encelioides*. También es tóxica para el hombre cuando se superan las dosis recomendadas, aunque son muy infrecuentes de observar (Gruenwald J., 1998). Las manifestaciones clínicas en casos de intoxicación están dados por tos, epifora, disnea, edema de pulmón, asfixia y en casos severos, muerte por paro cardiorrespiratorio (Puyt J. et al., 1981; Keeler R. et al., 1992). Estos síntomas coinciden con las intoxicaciones observadas con los primeros derivados sintéticos diguanídicos del tipo de las sintalinas o de las biguanidas (Blumenthal M. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Se recomienda no prescribir durante el embarazo y lactancia. No administrar más allá de 8-12 días continuos.

STATUS LEGAL

La galega se encuentra dentro del grupo de hierbas no aprobadas para uso humano por la Comisión E de Monografías de Alemania (Blumenthal M. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea la infusión o decocción de las sumidades aéreas como galactogogo (tanto en humanos como en medicina veterinaria), antidiabético, vermífugo y diurético.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2 g/taza. Infundir 10 minutos. Administrar 2-3 tazas diarias, antes de las comidas.

Decocción al 3%. Administrar 3 tazas diarias.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g = 53 gotas): 25-50 gotas, 2-3 v/día, al inicio de las comidas.

Tintura Madre: Relación 1:5. Se administran 50-100 gotas, media hora antes de las comidas.

OTROS USOS

El jugo fresco cuaja la leche y puede ser utilizado en la elaboración de quesos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
 - Anónimo: *Poisonous plants in Britain and their effects on animals and man*. Ministry of Agriculture Fisheries and Food. London. HMSO. (1984).
 - Artech García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. España. (1998).
 - Atanasov A.: Effect of the water extract of *Galega officinalis* on human platelet aggregation *in vitro*. *Phytother. Res.* 8 (5): 314-6 (1994).
 - Atanasov A. and Spasov V.: Inhibiting and disaggregating effect of gel-filtered *Galega officinalis* herbal extract on platelet aggregation. *J. Ethnopharmacol.* 69 (3): 235-40 (2000).
 - Atanasov A. and Tchobanov B.: Antiplatelet fraction from crude extract of *Galega officinalis*. *J. Med. Food.* 5 (4): 229-34 (2002).
 - Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).
 - Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
 - Cañigüeral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
 - Champavier Y.; Allais D.; Chulia A. and Kaouadji M.: Acetylated and non-acetylated flavonol triglycosides from *Galega officinalis*. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo). 48 (2): 281-2 (2000).
 - Furman B.; Sidey F. and Wardlaw A.: *British J. Exper. Pathol.* 67: 305 (1986).
 - Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. New Jersey. USA. (1998).
 - Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants- A review. *Fitoterapia.* 60 (3): 205 (1989).
 - Heiss H.: Clinical and experimental contribution on the question of the lactogenic effect of *Galega officinalis*. *Wien Med. Wochenschr.* 118 (24): 546-8 (1968).
 - Keeler R.; Baker D. and Panter K.: Concentration of galegine in *Verbesina encelioides* and *Galega officinalis* and the toxic and pathologic effects induced by the plants. *J. Environment Pathol. Toxicol. Oncol.* 11 (2): 11-17 (1992).
 - Lemus I.; García R. y Del Villar E.: *Evaluación del efecto hipoglucemiante de plantas adventicias usadas en medicina popular*. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. WOCMAP IIª. Mendoza, Argentina. (1997).
 - Lemus I.; García R.; Del Villar E. and Knop G.: Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. *Phytother. Res.* 13 (2): 91-4 (1999).
 - Palit P.; Furman B. and Gray A.: Novel weight-reducing activity of *Galega officinalis* in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 51 (11): 1313-9 (1999).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio de Farmac. Valencia. Edit. MICOE (1995).
 - Petricic J. and Kalodera Z.: *Acta Pharmacol. Jugoslav.* 32: 219 (1982).
 - Puyt J.; Faliu L.; Keck G.; Gedfrain J.; Pinault L. and Tainturier D.: Fatal poisoning of sheep by *Galega officinalis*. *Vet. Hum. Toxicol.* 23 (6): 410-2 (1981).
 - Pundarikakshudu K.; Gray A. and Furman B.: Studies on the hypoglycaemic activity of *Galega officinalis*. *Fitoterapia.* 65 (5): 423-6 (1994).
 - Pundarikakshudu K.; Jayvadan K.; Bodar M. and Deans S.: Antibacterial activity of *Galega officinalis* L. *J. Ethnopharmacol.* 77 (1): 111-2 (2001).
 - Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4ª Edic. Edit. Omega S. A. (1980).
 - Shukryov D.; Guseinov D. and Yuzbas-hinkaya P.: *Dokl. Akademi. Nauk. Az. SSR* 30: 58 (1974).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboliterapia*. Edit. Omega S. A. (1981).

GANODERMA



NOMBRE CIENTÍFICO

Ganoderma lucidum Karsten

NOMBRES POPULARES

Español: ganoderma

Portugués: ganoderma.

Inglés: ganoderma.

Otros: ling-zhi, ling chih (China), reishi (Japón).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un hongo anual, perteneciente a la familia de las Ganodermataceas, caracterizado por presentar una horquilla de cuerpo frutante grueso, de aspecto fibroso, provista de un tallo alargado; y sombrero de 6 a 19 cm de diámetro con forma de abanico. La cara superior es brillante, con coloración amarilla y granate. En verano libera desde la cara inferior esporas ovaladas, ligeramente amarronadas. Existen varias subespecies y variedades que difieren en el color, presentando así tonalidades rojizas, púrpuras (*G. japonicum*), amarronadas, blanquecinas, azul-violáceas y negruzcas (*kokushii*).

HÁBITAT

El ganoderma es originario de las regiones tropicales de Oriente. Crece preferentemente sobre la base de la leña viva o muerta de árboles caducos (en especial sobre robles, hayas o ciruelos), produciendo una descomposición severa de la médula. A la misma vez, juegan un importante rol dentro de los ecosistemas boscosos. Si bien su área de extensión es amplia, se trata de una especie rara de encontrar, de germinación muy dificultosa en medio natural, y por ende, de

costo valioso. Recientemente en Estados Unidos y Japón se han desarrollado técnicas para cultivar las formas ramificadas de este hongo que son las más ricas en esporas.

PARTE UTILIZADA

El hongo completo maduro, en especial el micelio y el cuerpo en fructificación. Este último es muy amargo, salvo en la variedad negruzca. Se recolecta preferentemente en otoño.

HISTORIA

El ganoderma es una de las especies taoístas consideradas como «dadoras de longevidad», encontrándose en el primer herbario chino (Pent' Sao Ching) publicado en el siglo II a.C. En él relata que los primeros emperadores le dieron gran valor medicinal, en especial el llamado Emperador Amarillo que vivió aproximadamente en el 2.500 a.C. En el Pent' Sao Kang Mu (Gran Farmacopea China) escrita por Li Shih Chen en 1578, el autor destaca lo siguiente: «... Si se come durante un periodo de tiempo, la actividad no cesa y los años de vida se prolongan casi hasta la inmortalidad...». El ejército chino que realiza tareas en alta montaña utiliza tabletas en base a este hongo para mitigar la fatiga y la falta de oxigenación adecuada. En 1970 se realizaron en China los primeros trabajos para evaluar la actividad farmacológica de este hongo, estando centradas las investigaciones principalmente en el área inmunológica. En 1971 Y. Naoi consiguió la primera producción en masa de ganoderma, cultivando los micelios en recipientes de aserrín. En los VIº Juegos Nacionales de Invierno, más de 200 atletas tomaron tabletas de ganoderma como suplemento energético. La producción anual de este hongo en Japón alcanzó su pico máximo en el año 1995 con 500 toneladas de peso en seco.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Azúcares: Principalmente los polisacáridos BN3-A, BN3-B, BN3-C (solubles en agua) y hetero-β-D-glucanos, conocidos como ganoderanos A, B y C (insolubles en agua).

Esteroles: ganodersterona, β-sitosterol, metilcolestadienol, ergosterol o provitamina D2 (0,3-0,4%).

Triterpenos: Principalmente derivados del lanostano: ácidos lucidénicos A-G, ácidos ganolucídicos A-E, ácidos ganodéricos A-Z, ácidos ganodéricos α-θ, ganoderioles A-I, ganodermanonol, ganodermadiol, ganodermanontriol, ganodermatriol, ganodermandiol, lucialdehidos A-C, etc.

Otros: aminoácidos, cumarinas (de dudosa presencia), aceites volátiles, alcaloides (γ-butirotetaina), nucleósidos,

enzimas (endopoligalacturonasa, lisozima, proteasa ácida, celulasa, amilasa), alcanos (tetracosano, hentriacontano) y iones inorgánicos.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De este milenar hongo sobresalen sus cualidades inmunológicas, antitumorales, antivirales, antiinflamatorias, hepatoprotectoras y antioxidantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Inmunológica - Antitumoral

Las mismas están relacionadas con el papel que juegan principalmente los polisacáridos (hetero- β -D-glucanos) insolubles en agua. En estudios preliminares, tanto el extracto total de ganoderma, como la fracción lipídica de las esporas y extractos de otros hongos pertenecientes a la misma familia (poliporus y hoelen) demostraron inhibir, *in vivo*, el crecimiento de células implantadas de sarcoma 180 en ratas. Por otra parte el extracto acuoso de ganoderma inhibe, *in vitro*, la proliferación de células del tumor JTC-26. Los ácidos ganodéricos A y Z aislados del micelio, junto a extractos lipídicos de las esporas, demostraron citotoxicidad significativa sobre células de hepatoma cultivadas *in vitro* (Toth J. et al., 1983; Luo J. et al., 2002).

Estos ácidos demostraron *in vitro* incrementar la proliferación de esplenocitos inducida por concanavalina-A (Luo J. et al., 2002). Respecto al papel que juegan los polisacáridos BN3-A, B y C, se ha observado experimentalmente que producen también un incremento en la proliferación de linfocitos inducida por concanavalina A, con una mayor incorporación de la base timidina tritiada en las células de bazo normales, en especial en aquellos animales (ratas) no tan jóvenes. Por otra parte, los polisacáridos BN3-A y BN3-C demostraron un efecto antagónico sobre la actividad supresora de la hidrocortisona en la respuesta de proliferación de células del bazo de ratón (Zhen H. et al., 1983; Cheung C., 1983; Tsung P & Hsu H., 1986). A partir de estas evidencias comenzaron a realizarse algunos estudios sobre pacientes con SIDA que se comentan con más detalle en el apartado de actividad antimicrobiana (Chang R. et al., 1990).

La introducción de polisacáridos de ganoderma en dosis de 100 μ g/ml en cultivos de macrófagos demostró incrementar la producción de citoquinas, tales como interleuquinas IL-1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α). En dosis de 25-100 μ g/ml se demostró un incremento en la liberación de interferón por los linfocitos T. La administración de células mononucleares con contenido en citoquinas derivadas de polisacáridos de ganoderma, demostró suprimir la proliferación y clonogenicidad en cultivos de células leucémicas HL-60 y U-937, a la vez que indujeron la apoptosis de dichas líneas celulares (Wang S. et al., 1997).

En ratas sometidas al carcinógeno 1,2-dimetilhidrazina, la administración de extractos de ganoderma en su ración alimenticia diaria, redujo la incidencia de lesiones microadenomas en colon (Stavinoha W., 1993). En tanto, los polisacáridos de ganoderma demostraron ejercer un efecto inmunoprotector en ratones morfina-dependientes. En efecto, dichos polisacáridos produjeron la normalización de varios parámetros inmunológicos deprimidos por el uso abusivo de morfina, lo cual abre las puertas a un futuro estudio para la aplicación de ganoderma en los trastornos inmunitarios de los pacientes adictos a opiáceos. (Chen W. et al., 1995-b).

Los últimos triterpenos descubiertos del tipo lanostano aislados del ganoderma conocidos como ácidos ganodéricos α - θ también evidenciaron *in vitro* actividad citotóxica frente

a diferentes líneas celulares tumorales tales como Meth-A y células de cáncer de pulmón Lewis ó LLC (Min B. et al., 2000). De igual modo los triterpenos *lucialdehídos A-C*, el *ganodermanol* y el *ganodermandiol* demostraron citotoxicidad *in vitro* sobre LLC, Meth-A, T-47 y sarcoma 180. De ellos, el triterpeno más potente fue el *lucialdehído C* (Gao J. et al., 2002b). Por su parte, el extracto alcohólico de ganoderma ha demostrado citotoxicidad en cultivos de células de cáncer de mama humanas MCF-7, de manera dosis-dependiente (Hu H. et al., 2002).

Respecto a ensayos clínicos en humanos se pudo constatar una mejoría significativa en los síntomas adversos de la quimioterapia, con una menor tasa de metástasis y reducción de síntomas dolorosos en pacientes oncológicos con dosis de 5-10 g/día del cuerpo de fructificación del hongo (Lee S. et al., 1984; Shi J., 1993; Kupin V., 1994; Chang 1996). En cultivos de células prostáticas humanas PC-3, como así también en cultivos de células de cáncer de mama MDA-MB-231, los extractos secos de ganoderma demostraron inhibir al factor nuclear kappaB y a la enzima fosfatidilinositol-3-kinasa, involucrados ambos en la migración celular de estos tumores considerados como muy invasivos (Sliva D. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

A nivel infectológico, el extracto acuoso demostró *in vitro* una potente actividad frente a *Micrococcus luteus* (MIC 0,75 mg/ml), la cual resultó ser sinergizada con la adición del antibiótico cefazolina, en especial en cultivos de *Bacillus subtilis* y *Klebsiella oxytoca* (Yoon S. et al., 1994). En estudios experimentales sobre el virus del SIDA, diferentes derivados triterpénicos aislados del extracto metanólico de ganoderma fueron testeados. Tanto el *ganoderiol F* y *ganodermanotriol* demostraron *in vitro* ser activos frente al HIV-1 con una concentración inhibitoria de 7,8 μ g/ml. En tanto la actividad de los ácidos ganodéricos B, C1, H y el *ganoderiol A* y B demostraron una moderada actividad anti HIV-1 proteasa (El Mekawy S. et al., 1998).

En ensayos realizados con dos pacientes portadores de neuralgia post-herpética aguda y que no respondían a las terapias convencionales, la administración local del extracto soluble en agua caliente de *G. lucidum* (36-72 g/peso seco/día) demostró un significativo descenso del dolor en ambos casos (Hijikata Y. & Yamada S., 1998). A través de un ensayo por reducción en placa, se pudo constatar la presencia de dos compuestos proteicos ligados a la fracción polisacárida que evidenciaron actividad antiviral frente al HSV-1 y HSV-2 (*Herpes Virus Simplex*). Dicha actividad estaría relacionada con una afinidad de estos compuestos con glucoproteínas específicas virales, responsables de la ligazón y penetración de las mismas. Su combinación con interferón alfa demostró poseer un efecto sinergizante (Eo S. et al., 2000; Kim Y. et al., 2000).

Actividad Hepatoprotectora

El polisacárido BN3-C ha demostrado no sólo potenciar la función inmunológica, sino también acelerar la síntesis de proteínas y nucleótidos. En este sentido se ha observado experimentalmente un incremento en la incorporación de leucina tritiada en las proteínas y de uridina tritiada en el ARN del hígado de ratón, lo cual sugiere que dicho polisacárido favorecería la síntesis de proteínas y ARN en ese órgano, sin producir modificaciones en la síntesis de ADN de los hepatocitos.

Paralelamente se pudo constatar que el polisacárido BN3-C incrementa la concentración de citocromo P-450 en el homogenado de hígado de ratón. Todos estos elementos jugarían un papel fundamental en el mecanismo hepato-

protector del ganoderma (Guan H. & Cong Z., 1981). Asimismo otros ensayos en animales han dado cuenta de la actividad hepatoprotectora del ganoderma frente a intoxicaciones experimentales inducidas por tetracloruro de carbono, promoviendo un marcado descenso en los niveles de transaminasas. Al respecto, se ha observado un importante incremento en la fagocitosis del sistema retículo endotelial y un aumento en el número de leucocitos en sangre periférica (Dharmanda S., 1992; San Lin R., 1994).

En ensayos en ratas con cirrosis inducida por ligadura del conducto colédoco, la administración de polisacáridos de ganoderma demostró reducir el nivel de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina total, a la vez que redujo el contenido en colágeno en hígado, lo cual sugiere un efecto antifibrótico de dichos compuestos activos (Park E. et al., 1997).

Por su parte, el suministro de polisacáridos de ganoderma a ratas con injuria hepática inducida por vacuna BCG en dosis de 125 mg/k a lo largo de dos semanas de tratamiento, produjo un efecto hepatoprotector mediado en principio a través de una interferencia en la producción de óxido nítrico (Zhang G. et al., 2002). Indudablemente la actividad antioxidante de los polisacáridos de ganoderma juegan un papel fundamental en el proceso de detoxificación y protección hepática (Shieh Y. et al., 2001). En lo que respecta a ensayos en humanos, la administración de ganoderma en pacientes con hepatitis viral ha demostrado disminuir los síntomas asociados tales como astenia, anorexia, insomnio y hepatomegalia, a la vez que produjo una mejora en los niveles séricos de GPT y un descenso del antígeno HBs en casi el 70% de los casos (Dharmanda S. et al., 1987).

Actividad Cardiovascular

Un estudio *in vitro* sobre conejos demostró que el extracto alcohólico en dosis de 3 g/k intraperitoneal, ejerce una acción reforzadora de la actividad contráctil del corazón (inotrópica positiva) del orden del 41,1% de manera dosis-dependiente. En gatos anestesiados la actividad fue similar (Dharmananda S., 1992). Por otra parte, la inyección i.v. de alcaloides totales de ganoderma a perros anestesiados, en dosis de 57,7 mg/k, demostró incrementar el flujo sanguíneo coronario en un 62%. La misma dosis en gatos produjo un aumento del flujo coronario del 45,7% y en la circulación cerebral del 24,8%. Estos datos sugieren una actividad antiisquémica de los extractos de esta especie (Zhibin L., 1994). A nivel vascular los triterpenos de ganoderma logran reducir la presión sanguínea elevada actuando aparentemente a través de la inhibición de la enzima convertasa que facilita el pasaje de angiotensina-1 en angiotensina-2 (Jones K., 1996).

Otros

Algunos estudios experimentales indican que los extractos de ganoderma aumentan el tiempo de supervivencia de ratones bajo circunstancias anóxicas. En ese sentido, dichos extractos incrementan hasta un 30% el tiempo de supervivencia de los ratones encerrados en una cámara de descompresión que simula altitudes entre 9.500 y 11.000 metros. El mecanismo de acción aún no se ha dilucidado, aunque se postula que el ganoderma puede incrementar los niveles del ácido 2,3-difosfoglicérico en los eritrocitos de las ratas evaluadas, favoreciendo la liberación de hemoglobina oxigenada y facilitando el aporte de oxígeno a los tejidos en condiciones de anoxia (Chen W. & Wang J., 1983).

Por otra parte, los extractos de ganoderma demuestran ejercer un papel protector frente a radiaciones nocivas. En ese sentido, se observó un significativo descenso en las

muertes de los grupos de ratones que recibieron dosis letales de rayos gamma de Co-60 y que fueron tratados con soluciones orales de ganoderma durante 20 días previos y 14 días posteriores a la irradiación. En dicha actividad intervendría el polisacárido BN3-C el cual se ha comprobado que estimula la función hemopoyética de la médula ósea (Lin Z., 1985; Chen W. et al., 1995-a).

A nivel metabólico, el extracto acuoso ha exhibido una significativa actividad hipoglucémica tanto en ratas normales como hiperglucémicas (aloxanizadas), siendo responsables de dicho efecto los glicanos *ganoderanos A, B y C* (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989). De acuerdo con los resultados observados tras la administración del extracto acuoso del cuerpo fructífero de ganoderma, se pudo constatar actividad antiinflamatoria en ratas a través de los tests de carragenina y aceite de crotón (Stavinoha W. et al., 1991; Cuella M. et al., 1996).

Por su parte el extracto alcohólico resultó también activo tras administración oral y tópica. En principio los derivados de lanostina (presentes también en *Poria cocos*) demostraron inhibir la fosfolipasa A2 obtenida de venenos de serpientes, lo cual estaría relacionado a su actividad antiinflamatoria. En el test de edema plantar en ratas, la aplicación de extractos elaborados con triterpenos derivados del lanostano provenientes de *Poria cocos*, evidenció una mayor actividad que aquellos derivados de *Ganoderma lucidum* (Patocka J., 1999; Giner Larza E. et al., 2000).

Por su parte los ácidos *ganodéricos A, B, G y H* evidenciaron efectos antinociceptivos en ratas en la prueba de contorsión algésica (Koyama K. et al., 1997). Los triterpenos *ganoderiol F, ganodermanondiol y ganodermanontriol* obtenidos de las esporas de ganoderma demostraron poseer una actividad anticomplementaria *in vitro*. (Min B. et al., 2001). A nivel neurológico la administración de extractos de ganoderma a ratones, reduce la actividad espontánea de los mismos a la vez que prolonga el período de sueño luego de una inyección previa de pentobarbital (Zhibin L., 1994). A su vez, se han identificado compuestos con actividad neuroprotectora que producen diferenciación neuronal en cultivos celulares de feocromocitoma (Cheung W. et al., 2000).

En el extracto hidroalcohólico de ganoderma se han identificado nucleósidos como adenosina, guanosina y derivados como el 5'desoxi-5'-metilsulfino adenosina, los cuales demostraron poseer *in vitro* actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria. Al respecto, el ácido *ganodérmico* también juega un rol importante al potenciar la actividad de la PGE1 inductora de la síntesis de AMPc, el cual inhibe el efecto de la respuesta plaquetaria a varios agentes agregantes agonistas (Su C. et al., 2000).

La fracción polisacárida de ganoderma demostró en cerebro y membrana eritrocitaria de ratas efectos antioxidantes, evidenciado por el papel protector frente a la peroxidación lipídica ejercida por radicales hidroxilo, aniones superóxido, hierro y pirogalol (Zhu M. et al., 1999; Lee J. et al., 2001; Mau J. et al., 2002).

Finalmente, extractos elaborados con los polisacáridos de ganoderma administrados a ratas (250-500 mg/k/vía intragástrica) evidenciaron efectos inhibitorios sobre la inducción de úlceras promovidas por indometacina y ácido acético. En el mecanismo de acción se pudo constatar un efecto incrementador en la actividad de la enzima ornitina-decarboxilasa, con aumento en la expresión de la proteína c-Myc y disminución en el gen de expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). A ello habría que agregar también la actividad antioxidante demostrada en otros ensayos por la fracción polisacárida del ganoderma (Gao Y. et al., 2002a).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No se observan en las dosis usuales. Se han señalado unos pocos casos de alergias respiratorias por aeroalérgenos provenientes del hongo (Singh A. & Kumar P., 2002). En usos prolongados que abarcaron entre 3 y 6 meses de toma continua se ha mencionado la aparición de sequedad en mucosas orofaríngea y nasal, rash cutáneo, picazón o prurito, malestar digestivo, epistaxis y sangrado en heces (McGuffin M. et al., 1997). Las pruebas de toxicidad aguda evidenciaron una toxicidad muy baja de este hongo, siendo la DL50 en ratones por vía intraperitoneal entre 3,42 - 38.3 g/k, variando considerablemente de acuerdo a las diferentes variedades de ganoderma. Dosis orales equivalentes a 1,88 g/k de extractos crudos a lo largo de 20 días, no evidenciaron efectos tóxicos en ratas (Leung A. & Foster S., 1996).

Los estudios sobre genotoxicidad en ratas bajo inducción con metanosulfonato no arrojaron daños cromosómicos en los linfocitos de los animales ante exposiciones aguda y subcrónica con un extracto de ganoderma en dosis de 220 g/k administrado por vía oral (Chiu S. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

No se ha documentado la seguridad de su suministro en condiciones de embarazo y lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Deberá tenerse en cuenta que el ganoderma puede potenciar la actividad antiagregante de agentes antitrombóticos o antiagregantes plaquetarios (Brinker F., 1998).

ADULTERANTES

Generalmente con otras variedades de ganoderma (*Ganoderma applanatum*, *G. lobatum*, *G. capense*, *G. japonicum*). En otras ocasiones con diferentes especies de Polyporáceas: *Fomes pinicola*, *Trametes dickinsii*, *Polyporus montanus*, *Polyporus grammacephalus* y *Polysticus vernicipes* (Leung A. & Foster S., 1996).

STATUS LEGAL

En Japón el ganoderma se encuentra dentro del listado de

drogas oficiales como coadyuvantes para el tratamiento del cáncer (McCaleb R. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular de este hongo está relacionado al mejoramiento de la función cardíaca y hepática, como anti-érgico, antimicrobiano, hipoglucemiante, hipolipemiante, antitusivo, en bronquitis, asma, insomnio, debilidad, dolores articulares y cáncer. Para ello recogen los hongos maduros secados al sol y preparan tabletas, tinturas, jarabes y extractos secos. Los chinos lo consideran un tónico *chi*, con propiedades estimulantes y sedantes a la vez. Pequeñas dosis (4-6 g diarios en decocción) bastarían para tratar insomnio, nerviosismo, debilidad y algunas infecciones crónicas. En el mercado oriental es frecuente que se vendan productos con extractos de mezclas de hongos, en especial con shiitake (*Lentinus edodes*), para el abordaje de trastornos de índole inmunológica. También se venden mezclas con otras hierbas tónicas como ser regaliz, ginseng, astrágalo y hoelen.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: al 50% (cuerpo o micelio en fructificación), administrándose una dosis de 5 a 10 ml, 2 veces al día.

Tintura: Al 10-20%, dosificándose a razón de 10-20 ml, 3 veces al día.

Jarabe: Al 20%, se prepara mediante extracción en alcohol y en agua caliente, siendo la dosis recomendada de 10 ml, 3 veces al día.

Extracto Seco: Las tabletas que suelen expendirse en comercios contienen 1 g de extracto de ganoderma, siendo la dosis oral de 3-4 tabletas, 2-3 veces al día.

USOS CULINARIOS

Este hongo suele cocinarse junto a otros alimentos para elaborar platos y sopas tónico-estimulantes. En este último caso se preparan caldos, ya que la contextura leñosa del ganoderma hace que no sea demasiado agradable al gusto.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Bao X.; Liu C.; Fang J. and Li X.: *Structural and immunological studies of a major polysaccharide from spores of Ganoderma lucidum*. *Carbohydr. Res.* 332 (1): 67-74 (2001).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalba. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. Sandy, Oregon. U.S.A. 2ª Ed. (1998).
- Chang R.; Tabba H.; He Y.; Tang E. and Smith K.: *Why do so many chinese medicinal herbs contain inhibitors against the HIV?*. *Proc. 4th. Asian Pacific Congr. Clin. Biochem.* (1990).
- Chang R.: *Potential application of ganoderma polysaccharides in the immunosurveillance and chemoprevention of cancer*. In: *Mushroom Biology and Mushroom Products. Proceedings of the 2ª International Conference*. University Park. Pp. 153-9 (1996).
- Chen W.; Hau D.; Lee S.; Wang C.: *Effects of Ganoderma lucidum on subset T-cell in spleen of gamma-irradiated mice*. *Am. J. Chin. Med.* 23 (3-4): 71-80/289-98 (1995-a).
- Chen W.; Hau D.; Lee S.: *Psychoneuroimmunological effects of morphine and the immunoprotection of Ganoderma polysaccharides peptide in morphine-dependent in mice*. *Am. J. Chin. Med.* 23 (1): 71-80 (1995-b).
- Cheng W. and Wang J.: *The effect of Ling zhi injection and three kinds of its extracts on the level of 2-3-D.F.G acid in erythrocytes*. *Chinese J. Integr. Med.* 3: 106 (1983).
- Cheung C.: *Herbs that promote various types of immune responses*. *Amer. Coll. Trad. Chinese Med.* N° 2. (1983).
- Cheung W.; Hui W.; Chu P.; Chiu S. and Ip N.: *Ganoderma extract activates MAP kinases and induces the neuronal differentiation of rat pheochromocytoma PC12 cells*. *FEBS Lett.* 486 (3): 291-6 (2000).
- Chiu S.; Wang Z.; Leung T. and Moore D.: *Nutritional value of ganoderma extract and assessment of its genotoxicity and antigenotoxicity using comet assays of mouse lymphocytes*. *Food Chem Toxicol.* 38 (2-3): 173-8 (2000).
- Cuella M.; Giner R.; Recio M.; Just M.; Manex S. y Ríos J.: *Derivados de lanostina como inhibidores de la fosfolipasa A2*. *J. Nat. Prod.* 59 (10): 977-9 (1996).
- Dharmananda Subbuti: *Chinese herbal therapies for the treatment of immunodeficiency syndrome*. *Oriental Healing, Arts International Bull.* 12 (1): 24-38 (1987).
- Dharmananda Subbuti: *Terapias mediante hierbas chinas para el tratamiento de los síndromes de inmunodeficiencia*. Institute for Traditional Medicine and Preventive Health Care, Portland, Oregon (U.S.A.). En: *Estimular la Inmunidad de Otra Forma*. Embid A. Edit. Medic. Complementarias. (1992).
- El Mekawy S.; Meselby M.; Nakamura N.; Tezuka Y.; Hattori M.; Kakiuchi N.; Shimotohno K.; Kawabata T. and Otake T.: *Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease substances from Ganoderma lucidum*. *Phytochem.* 49 (6): 1651-7 (1998).
- Eo S.; Kim Y.; Lee C. and Han S.: *Possible mode of antiviral activity of acidic protein bound polysaccharide isolated from Ganoderma lucidum on herpes simplex viruses*. *J. Ethnopharmacol.* 72 (3): 475-81 (2000).
- Gao Y.; Zhou S.; Wen J.; Huang M.; Xu A.: *Mechanism of the antitumor effect of Ganoderma lucidum polysaccharides on indomethacin-induced lesions in the rat*. *Life Sci* 72 (6): 731-45 (2002a).
- Gao J.; Min B.; Ahn E.; Nakamura N.; Lee H.; Hattori M.: *New triterpene aldehydes, lucialdehydes A-C, from Ganoderma lucidum and their cytotoxicity against murine and human tumor cells*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 50 (6): 837-40 (2002b).
- Giner Larza E.; Muñoz S.; Giner Pons R.; Carmen Recio M. and Ríos J.: *On the anti-inflammatory and anti-phospholipase A2 activity of extracts from lanostane-rich species*. *J. Ethnopharmacol.* 73 (1-2): 61-9 (2000).
- Guan H and Cong Z.: *Effects of Ling Zhi polysaccharide D6 on the biosynthesis of nucleic acids and protein*. *J. Beijing Medical College.* 13: 261 (1981).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: *Hypoglycaemic plants. A review. Fitoterapia.* 60 (3): 195-221 (1989).
- Hu H.; Ahn N.; Yang X.; Lee Y.; Kang K.: *Ganoderma lucidum extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell*. *Int J Cancer* 102(3):250-3 (2002).
- Jones K.: *Mushrooms. Healthy Natural J.* Pp. 50-52/89 (1996).
- Kim Y.; Eo S.; Oh K.; Lee C. and Han S.: *Antibiphenyl activities of acidic protein bound polysaccharide isolated from Ganoderma lucidum alone and in combinations with interferons*. *J. Ethnopharmacol.* 72 (3): 451-8 (2000).
- Koyama K.; Imaizumi T.; Akiba M.; Kinoshita K.; Takahashi K.; Suzuki A.; Yano S.; Horie S.; Watanabe K. and Naoi Y.: *Antinociceptive components from Ganoderma lucidum*. *Planta Med.* 63 (3): 224-7 (1997).
- Kupin V.: *A new biological response modifier, Ganoderma lucidum, and its application in oncology*. *Proceedings from the 6ª International Symposium on Ganoderma lucidum*. Seoul, Korea. Pp. 36-7 (1994).
- Lee J.; Kwon H.; Jeong H.; Lee J.W.; Lee S.; Baek S. and Suh Y.: *Inhibition of lipid peroxidation and oxidative DNA damage by Ganoderma lucidum*. *Phytother. Res.* 15 (3): 245-9 (2001).
- Lee S.; Chen F.; Chang S. et al.: *In vivo antitumor effects of crude extracts from the mycelium of Ganoderma lucidum*. *J. Chin. Oncol. Soc.* 5 (3): 22-8 (1984).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients*. John Wiley &

Sons. New York, U.S.A. (1996).

- Lin Z.: *Pharmacological effects and clinical applications of Ling zhi*. Sci. Publ. House, Beijing. Pp. 93 (1985).
- Liu X., Yuan J., Chung C., Chen X.: Antitumor activity of the sporoderm-broken germinating spores of *Ganoderma lucidum*. *Cancer Lett* 182 (2):155-61 (2002).
- Luo J., Zhao Y., Li Z.: A new lanostane-type triterpene from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*. *J Asian Nat Prod Res* 4 (2):129-34 (2002).
- Ma J., Ye Q., Hua Y., Zhang D., Cooper R., Chang M., Chang J., Sun H.: New lanostanoids from the mushroom *Ganoderma lucidum*. *J Nat Prod* 65(1):72-5 (2002).
- Mau J., Lin H., Chen C.: Antioxidant properties of several medicinal mushrooms. *J Agric Food Chem* 50 (21):6072-7 (2002).
- McCaleb R.; Leigh E. and Morien K.: *The Encyclopedia of Popular Herbs*. Prima Health. U.S.A. (2000).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).
- Min B.; Gao J.; Nakamura N. and Hattori M.: Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against meth-A and LLC tumor cells. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*. 48 (7): 1026-33 (2000).
- Min B., Gao J., Hattori M., Lee H., Kim Y.: Anticomplement activity of terpenoids from the spores of *Ganoderma lucidum*. *Planta Med* 67(9):811-4 (2001).
- Mizuno T.: *Oriental medicinal tradition of Ganoderma lucidum (Reishi) in China*. In: *Ganoderma lucidum*. Mizuno T. & Kim B. (Ed.). Pp. 101-6. Seoul, Korea. (1996).
- Park E.; Ko G.; Kim J.; Sohn D.: Efectos antifibróticos de un polisacárido extraído de *Ganoderma lucidum*, de glicirricina y pentoxifilina en ratas con cirrosis inducida por obstrucción biliar. *Biol. Pharm. Bull.* 20 (4): 417-20 (1997).
- Patocka J.: *Anti-inflammatory triterpenoids from mysterious mushroom Ganoderma lucidum and their potential possibility in modern medicine*. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 42 (4): 123-5 (1999).
- Pfejfer B.; Pirani J.; Hamann S. and Klippel K.: PC-SPEs, a dietary supplement for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *British J. Urol. Internat.* 85: 481-3 (2000).
- San Lin R.: *Phytochemicals and antioxidants*. In: *Functional Foods*. Chapman & Hall, Publ. N. York. (1994).
- Shi J.: *PSP for the protection of the tumours patients during chemotherapy*. *PSP Intern. Symposium*. Yang Q. and Kwok C. (Ed.): Fundan U. Press. Shanghai. Pp. 271-2 (1993).
- Shieh Y., Liu C., Huang Y., Yang J., Wu I., Lin C., Li S.: Evaluation of the hepatic and renal-protective effects of *Ganoderma lucidum* in mice. *Am J Chin Med* 29(3-4):501-7 (2001).
- Singh A., Kumar P.: Common environmental allergens causing respiratory allergy in India. *Indian J Pediatr* 69(3):245-50 (2002).
- Sliva D, Labarrere C, Slivova V, Sedlak M, Lloyd F. Jr, Ho N.: *Ganoderma lucidum* suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 298 (4):603-12 (2002).
- Stavinoba W.; Satsangi N. and Wintraub S.: *Study of the antiinflammatory efficacy of Ganoderma lucidum*. *Recent Advances in Ganoderma lucidum Research*. Pp. 3-7. Kim S & Kim Y (Ed.). Seoul, Korea. (1991).
- Stavinoba W.: *Short term dietary supplementation with Ganoderma lucidum slows development and growth of microadenomatous lesions in the colon of rats treated with the carcinogen 1,2 dimethylhydrazine*. 5th International Symposium on *Ganoderma lucidum*. Seoul, Korea. June 17. (1993).
- Su C.; Shiao M. and Wang C.: *Potentiation of ganodermic acid S on prostaglandin E(1)-induced cyclic AMP elevation in human platelets*. *Thromb. Res.* 99 (2): 135-45 (2000).
- Toth J. et al.: *Cytotoxic triterpenes from Ganoderma lucidum*. *J.Chem. Res. N° 219* (1983).
- Wang S.; Hsu M.; Hsu L.; Tzeng C.; Lee S.; Shiao M. and Ho C.: *Immunomodulatory effects of Ganoderma lucidum*. *Int. J. Cancer.* 70 (6): 699-705 (1997).
- Yoon S.; Eo S.; Kim Y.; Lee C.; Han S.: *Antimicrobial activity of Ganoderma lucidum extract alone and in combination with antibiotics*. *Arch. Pharm. Res.* 17 (6): 438-42 (1994).
- Zhang G., Wang Y., Ni W., Teng H., Lin Z.: Hepatoprotective role of *Ganoderma lucidum* polysaccharide against BCG-induced immune liver injury in mice. *World J Gastroenterol* 8 (4):728-33 (2002).
- Zhen H.: *Tonifying and benefiting decoctions in relation to immune responses*. *J. American Coll. Traditional Chinese Med.* 2: 3-15 (1983).
- Zhibin L.: *Efectos farmacológicos y aplicaciones clínicas del Ganoderma lucidum*. *Rev. Med. Complem.* 36: 63-70 (1994).
- Zhu M.; Chang Q.; Wong L.; Chong F. and Li R.: *Triterpene antioxidants from Ganoderma lucidum*. *Phytother. Res.* 13 (6): 529-31 (1999).

GARCINIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Garcinia cambogia L.

NOMBRES POPULARES

Español: garcinia, tamarindo malabar.

Portugués: garcinia.

Inglés: gamboge, camboge.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o pequeño árbol perenne, perteneciente a la familia de las Clusáceas (Guttíferas), caracterizado por presentar una copa redondeada con ramaje caído u horizontal, hojas verde oscuro, opuestas, brillantes y glabras, de forma abovada-elíptica (se ensanchan hacia la punta), lanceoladas o lanceoladas oblongas. Las flores, de color anaranjado-rojizo, pueden ser solitarias, conteniendo entre tres o cuatro sépalos, generando luego un fruto grande, de tipo globoso, con pericarpio grueso y carnoso (de color amarillo-anaranjado), con seis a ocho semillas en su interior, cubiertas por una envoltura carnosa, comestible al madurar.

HÁBITAT

De las 200 especies tropicales que comprenden al género *Garcinia*, el 10% se encuentra en la India: La garcinia es oriunda de Asia, sur de África y Polinesia, creciendo preferentemente en las zonas boscosas de Western Ghats, en el sur de la India. Puede crecer hasta los 6.000 pies de altura, madurando durante la estación de calor, aunque sus frutos recién lo hacen en la estación lluviosa (entre junio y octubre en el sur de la India).

PARTE UTILIZADA

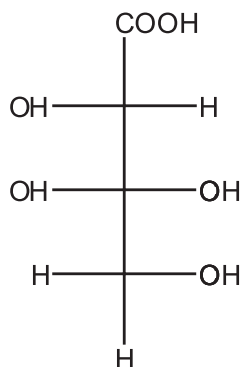
Corteza seca de los frutos, los cuales deberán cosecharse durante la estación lluviosa para permitir que la corteza de los mismos adquiera su máximo tenor en principios activos. Secundariamente la gomorresina, la cual es empleada como emético y catártico.

HISTORIA

Si bien *Garcinia cambogia* no forma parte de la medicina tradicional ayurvédica, se cree que podría ser una de las 500 especies vegetales descritas en el Charaka Samhita escrito antes del año 1.000 a.C, la cual era empleada por los campesinos hindúes como astringente y antiséptico (a partir del empleo de la corteza). Varias especies de este género figuran en la Indian Materia Médica para el tratamiento de varias enfermedades. En 1965 S.Lewis y S. Neelakantan aislan de la corteza de los frutos el principal constituyente activo, denominándolo *ácido hidroxicitríco*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La corteza del fruto contiene un 30% de ácido hidroxicitríco con sus respectivos isómeros I, II, III y IV, mientras que del látex del árbol se ha aislado cambogín y camboginol. También se encontraron en esta especie una mezcla de compuestos fenólicos que incluyen biflavonoides, xantonas y benzofenonas (garcinol, isogarcinol, neocamboginol en los frutos) muy comunes entre los componentes de este género. Del fruto fresco de *Garcinia indica* (especie muy relacionada) se han aislado pigmentos antocianícos (antocianidinas B1 y B2) que por hidrólisis generan cianidina, glucosa y xilosa. En la corteza del arbusto se han aislado taninos.



(-)ácido hidroxícitrico

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La garcinia es vastamente empleada por la industria farmacéutica en la elaboración de suplementos dietarios adelgazantes. Si bien los ensayos en animales han vislumbrado alguna actividad interesante dentro del metabolismo lipídico, los estudios en humanos esperan verificar resultados más convincentes.

Metabolismo Graso

Para poder explicar la actividad del *ácido hidroxícitrico* sobre el metabolismo de los lípidos, resulta preciso realizar un repaso fisiológico previo.

Es sabido que el Ciclo de Krebs, también conocido como ciclo del ácido cítrico, constituye el eslabón final para la obtención de energía a través del proceso oxidativo de carbohidratos y grasas, así como para la síntesis de ciertos aminoácidos. Antes de comenzar el ciclo, el piruvato proveniente de la glucólisis se convierte dentro de la mitocondria, por decarboxilación oxidativa, en ácido acético, agua y anhídrido carbónico en condiciones de aerobiosis. El ácido acético se combina con la coenzima A para generar acetil-coenzima-A, cual reacciona con el oxalacetato para finalmente formar ácido cítrico. Durante este ciclo de respiración celular se activan también átomos de hidrógeno en forma de NAD y FAD los cuales intervendrán, junto a la coenzima-A, en el metabolismo de los ácidos grasos. A diferencia del caso anterior, la biosíntesis de ácidos grasos no se realiza en las mitocondrias sino en el citoplasma de la célula, en donde la acetil-coenzima-A es transportada desde la membrana mitocondrial hacia el citoplasma, para que junto con el citrato poder iniciar la síntesis de ácidos grasos. En condiciones de requerimiento de energía, como puede ocurrir durante la actividad física, la acetil-coenzima-A participa activamente en el ciclo de Krebs, pero cuando la demanda es baja, como sucede en el reposo, pasa a ser canalizada hacia la biosíntesis de ácidos grasos para almacenamiento de nuevo combustible (Alonso J., 1998).

En la biosíntesis de lípidos interviene la enzima citrato liasa encargada de catalizar la degradación del citrato en acetil-coenzima-A. Pero en presencia de *ácido hidroxícitrico*, principio activo de la garcinia, se forma menor cantidad de acetil-coenzima-A (Lewis Y. & Neelakantan S., 1965). Esto se explica a través de un mecanismo competitivo entre el ácido y la enzima, generándose de esta manera menor formación de grasa. En cultivos hepáticos de ratones, así como en el hígado de ratas *in vivo*, se pudo comprobar el efecto reductor de grasas y de peso del *ácido hidroxícitrico* administrado por vía oral o parenteral. El mayor efecto (dosis-dependiente) se observó en animales jóvenes, no afectando la construcción de grasa magra corporal, sobre todo cuando el ácido hidroxícitrico constituyó el 1% o más de la dieta diaria. El porcentaje de reducción alimentaria

de los animales fue del 10% o más aproximadamente (Lorenstein J., 1971).

En estudios efectuados sobre ratas, la administración de 10 mg de *ácido hidroxícitrico* en forma crónica demostró promover la oxidación lipídica con ahorro en la utilización de carbohidratos ya sea tanto en condiciones de reposo como durante la actividad (Ishihara K. et al., 2000). En un ensayo se pudo comprobar la actividad hipolipemiente de la fracción flavonóidea (10 mg/k/día) de *Garcinia cambogia* en ratas, siendo dicha actividad superior a la evidenciada por *Myristica fragrans* y *Cocos nucifera*. Dicha actividad hipolipemiente estaría determinada por una disminución de la lipogénesis acompañado de una mayor degradación de residuos grasos (Koshy A. & Vijayalakshmi N., 2001; Jena B. et al., 2002).

De manera similar, un extracto del fruto de garcinia administrado por vía oral a ratas durante 8 días (en dosis de 1 g/k/día) inhibió en parte, los incrementos de colesterol y triglicéridos inducidos por la administración posterior de dexametasona (Mahendran P. & Devi C., 2001). Por su parte los extractos de *Garcinia cambogia* evidenciaron, en presencia de insulina, un efecto inhibitorio sobre la acumulación de gotas lipídicas en cultivos de adipocitos sin afectar la conversión adiposa. En ese sentido, el extracto de garcinia no demostró un efecto inhibitorio significativo sobre la enzima glicerofosfato-deshidrogenasa, un importante marcador de la diferenciación adiposa (Hasegawa N., 2001).

Actividad Saciógena

En las experiencias anteriores se pudo observar que el efecto supresor del apetito se mantuvo incluso en animales que tenían seccionado quirúrgicamente el centro regulador del apetito en cerebro. Esto implica que existiría otro tipo de regulación de la saciedad en el caso de la administración de garcinia, en donde la gluconeogénesis hepática jugaría un papel preponderante (Russek M., 1981). En condiciones de ayuno o hambre, descienden los niveles de glucógeno hepático, lo cual genera una transmisión al cerebro a través de vías nerviosas específicas, que induce al animal a comer, logrando así obtener saciedad (Nijima A., 1983; Novin D. et al., 1985).

Algunos estudios hallaron que la velocidad de gluconeogénesis prácticamente se duplica en ratas tratadas con *ácido hidroxícitrico*, lo que implica que en presencia de este ácido existe mayor saciedad de tipo «hepática», producto de una mayor activación de la enzima carboxil-piruvato estimulada por la acetil-coenzima-A producida durante el catabolismo lipídico (Sullivan A. et al., 1972; Rao R. et al., 1988; Moro C. & Basile G., 2000). Recientes estudios en ratas determinaron que extractos de *G. cambogia* (60% de *ácido HO-cítrico*) logran reducir los niveles séricos de insulina y leptinas luego de una alimentación rica en sucrosa (10% de la dieta) durante 4 semanas. Ni el peso de los animales ni los niveles de glucemia fueron afectados (Hayamizu K. et al., 2003).

En experiencias en humanos, a través de un estudio a doble ciego controlado con placebo, la administración de extractos de garcinia (400 mg de *ácido hidroxícitrico*, media o una hora antes de la comida principal) a lo largo de 12 semanas de tratamiento si bien produjo descenso de peso, el mismo no estuvo relacionado con pérdida del apetito según lo manifestado por los pacientes en el grupo activo (Mattes R. & Bormann L., 2000).

Descenso de Peso Corporal:

En un estudio doble-cego que duró 39 días se administró *ácido hidroxícitrico* a dos grupos de ratas: obesas y no obesas. En el segundo grupo, el *ácido hidroxícitrico* logró disminuir

el peso corporal, la ingesta de alimentos, el porcentaje de grasa corporal y el tamaño de los adipocitos. En el grupo de ratas obesas se observó un descenso en la ingesta de alimentos y en el peso corporal, pero no disminuyó el porcentaje de grasa corporal ni el tamaño de los adipocitos. Posteriormente al tratamiento, se observó hiperplasia de células adiposas. Esto indica que las ratas obesas, a pesar de perder peso no pierden grasa corporal (Sullivan A. & Triscari J., 1977; Brunengraber H. et al., 1978).

Luego de un tratamiento con *ácido hidroxycítrico*, las ratas sometidas a la experiencia recuperaron paulatinamente el apetito, aunque el aumento de peso observado *a posteriori* fue significativamente menor a los del grupo control. Teniendo en cuenta que en la biosíntesis de lípidos el primer paso es la formación de malonil-coenzima-A a partir de la acetil-coenzima-A, se puede inferir que en presencia de *ácido hidroxycítrico* existe una menor producción de malonil-coenzima-A, generando una inhibición de la retroalimentación ya que la malonil-coenzima-A termina bloqueando la actividad de la carnitina-acil-transferasa, enzima encargada de transportar grasas al interior de las mitocondrias y unir las a la L-carnitina (Greenwood M. et al., 1981).

Este aminoácido es clave en el transporte de la acetil-coenzima-A desde el interior de la mitocondria hacia el citoplasma; de ahí que suela combinarse en los tratamientos con *ácido-hidroxycítrico* como efecto incrementador de la lipólisis. Los bajos niveles en malonil-coenzima-A hacen reducir la supresión de carnitina-aciltransferasa, lo cual conduce a que el proceso de combustión de las grasas sea incrementado a nivel hepático y adiposo. De esta manera la concentración de grasa en el organismo se va reduciendo. En presencia de insulina, la carnitina-acil-transferasa es más sensible a la inhibición por malonil-coenzima A. Asimismo, en condiciones de ayuno prolongado su actividad se incrementa notablemente. Esto ocurre porque en el ayuno, el organismo posee una baja reserva de carbohidratos, descendiendo los niveles de malonil-coenzima-A e insulina. No obstante, el hígado en estas condiciones acumula L-carnitina. Todo esto conlleva a estimular la acción catalizadora de la carnitina-acil-transferasa.

Es así que el exceso de grasa transportado a la mitocondria hace que el hepatocito no pueda degradarla en su totalidad, dejando así residuos sin oxidar (los cuerpos cetónicos) que entran en el flujo sanguíneo pudiendo llegar al cerebro, donde quedan depositados como reservorio de energía en casos de ayuno. Debe recordarse que el cerebro no es capaz de emplear en forma directa la grasa para sus necesidades metabólicas (Mc Garry J. & Foster D., 1979). En experiencias clínicas, todo lo vislumbrado en animales parece difícil trasportarlo al humano ya que varios estudios randomizados a doble ciego no evidenciaron un mayor descenso de peso ni mayor pérdida de masa grasa a lo largo de 12 semanas, entre quienes consumieron ácido hidroxycítrico respecto a los grupos placebo (Heymsfield S. et al., 1998; Firenzuoli F. & Gori L., 1999).

Otros

Cabe señalar que las moléculas de benzofenonas (por ejemplo, *garcinol*) están siendo investigadas como promisorios agentes antivirales, en especial contra el HIV (Balasubramanyam K. et al., 1997). En tanto, el extracto etanólico de los frutos de *G. atroviridis* (especie emparentada) demostró ejercer un efecto inhibitorio in vitro frente a *Pseudomonas aeruginosa* (Cheeptham N. et al., 2002). La corteza de *Garcinia hamburyi* presenta efecto purgante debido a la presencia del *ácido cambóxico*, el cual se hace activo en intestino, en contacto especialmente con la bilis (Arnaud F., 1934; Brinker F., 1998). A nivel neurológico, el *ácido hidroxycítrico*

demostró experimentalmente incrementar la producción de serotonina en corteza cerebral de ratas (Ohia S. et al., 2001). Finalmente, el extracto acuoso de *garcinia* demostró inhibir la ulcerogénesis inducida por indometacina (20 mg/k) en ratas. Entre los mecanismos de acción, se pudo determinar una disminución en la acidez y volumen del jugo gástrico, paralelo a un incremento en la secreción de mucus (Mahendran P. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No se han documentado hasta la fecha.

CONTRAINDICACIONES

No han sido documentados hasta la fecha.

STATUS LEGAL

En Argentina figura dentro del listado de hierbas reconocidas como suplemento dietario en el anexo 1 de la Disposición 1637 (ANMAT, 2001). También figura dentro de las especies permitidas para uso humano en Bolivia (resina). En Estados Unidos la *garcinia* figura como suplemento dietario. La cáscara del fruto seco de *G. mangostana* se emplea como antidiarreico en Atención Primaria de la Salud en Tailandia. La resina de *G. cambogia*, *G. hamburyi* y *G. morella* han sido autorizadas para uso medicinal humano por el Ministerio de Sanidad de Bolivia (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Algunos productos que se venden en el mercado europeo proceden de especies que no siempre se corresponden con *G. cambogia* y *G. indica*, conteniendo altos grados de impureza que afectan la actividad terapéutica del producto.

Usos Etnomedicinales

La gomoresina es empleada en el sistema de medicina tradicional hindú como emético y catártico. La capa de la semilla oleaginosa de la *garcinia* es fuente de ácidos grasos empleados en muchos preparados medicinales. El fruto capsular, común dentro del género *Gutíferas*, es empleado a partir de su corteza como astringente.

FORMAS GALÉNICAS

La *garcinia* se encuentra en el mercado farmacéutico como extracto estandarizado conteniendo en promedio un 54% de *ácido hidroxycítrico*. Farmacéuticamente se emplea a menudo el extracto del fruto, muy rico en *ácido hidroxycítrico*, aunque es muy higroscópico. Al proceder a su estabilización, se forma *hidroxycitrato cálcico* (no higroscópico), de mucho más fácil manejo.

Extracto seco (5:1): Se emplean 300-500 mg/cápsula, administrándose 1-2 cápsulas media hora antes de las principales comidas. Los resultados se logran con dosis equivalentes a 1,5 g de *ácido HO-cítrico* diarios (3 g de droga/día). En los tratamientos de obesidad se sugiere prescribir siempre extractos estandarizados de *garcinia* (por ejemplo, en forma de sal de calcio estable del *ácido hidroxycítrico*) solos o asociados a glucomanan.

OTROS USOS

La corteza de la *garcinia*, al secarse, se acidifica generando una suerte de saborizante con el que se sazonan varios platos y como conservante del pescado. Por otra parte, es la misma corteza seca es empleada para el pulido de oro y plata y como sustituto del ácido acético en la coagulación del látex de goma. La corteza de los árboles más viejos es empleada en la fabricación de postes telefónicos y fósforos. De los canales secretores de la corteza de este árbol se genera una resina de colores brillantes, no emulsionable, que

se disuelve en turpentina para elaborar un barniz de color amarillo. La gomorresina obtenida de *Garcinia morella*, es conocida como goma guta estando incorporada en la Farmacopea Nacional Argentina, 2ª Edición. El aceite obtenido de las semillas es una fuente comestible (31% de ácido oleico), siendo similar al de la *mantequilla de kokam* obtenida de *Garcinia indica*.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Garcinia humilis* L.:** Árbol sudamericano de pequeño porte, que puede medir entre 2,5 y 10 metros de alto, cuyo hábitat se encuentra en las regiones subtropicales de Bolivia y Brasil. Presenta un fruto amarillo, ovoidal, más grande que el de muchas especies asiáticas, de sabor ácido y comestible.

***Garcinia indica* H.:** Esta variedad es muy abundante en la zona oeste de la India, distribuyéndose a través de los territorios de Konken, Kanara del Norte y Sur, Goa, Ghats hasta la región este de Bombay. Del fruto se obtiene *ácido hidroxycitrónico*, siendo ambos arbustos las principales fuentes del mismo. Esto es importante ya que en el resto de garcinias dicho principio activo no se encuentra presente o es muy escaso (Balasubramanvam K. & Subba Rao P., 1997; Jena B. et al., 2002).

En 1981 Ravindranath y col. aislaron también *garcinol* y un isómero, el *isogarcinol* y al año siguiente N. Krishnamurthy y col. aislaron pigmentos antocianicos de la fruta madura roja, denominándolas *antocianina B1* y *antocianina B2* (Alonso J., 1998). El *garcinol* demostró experimentalmente inhibir el crecimiento de cultivos de células leucémicas humanas HL-60 con una IC50= 9.42 microM. En su mecanismo de acción se pudo constatar una inducción de la actividad de las caspasas 2 y 3, en concentración y dependiente manera, promoviendo la desfragmentación del ADN y la consecuente apoptosis celular (Pan M. et al., 2001).

***Garcinia kola* L.:** El extracto metanólico elaborado a partir de las semillas de esta especie africana, ha desarrollado actividad molusquicida contra *Bulinus globosus* y *Biomphalaria pfeifferi*, responsables de la transmisión de esquistosomiasis en humanos. Dicha actividad se centra principalmente en la acción de la bioflavonona GB1, encontrándose inactivos la bioflavonona GB2 y la kolaflavonona (Okunji C. & Iwu M., 1991). En la raíz se aislaron además *conrauanalactona*, *kolonona*, *cicloartenol* y *24 metil-eneicicloartenol* (Iwu M. et al., 1990). Experiencias en animales refieren actividad hepatoprotectora de los extractos de *Garcinia kola*. (Williamson E. et al., 1996). El extracto acuoso de la semilla de esta especie ha demostrado incrementar la vida media del hidrocloreuro de ciprofloxacina (Esimone C. et al., 2002). Por su parte, el ácido garcinoico demostró propiedades antioxidantes in vitro (Terashima K. et al., 2002).

***Garcinia mangostana* L.:** Especie autóctona del sudeste asiático empleada tradicionalmente como antiinflamatoria, antiinfecciosa, hipoglucemiante, antieczematosa, antidiarreica y antiinmunosupresora (Gopalakrishnan C. et al., 1980; Mahabusarakum W., 1986). Entre sus constituyentes figuran *terpenoides*, *xantonas*, *cianidin-3-glucósido*, *cicloartenol*, *friedelina*, *beta-sitosterol*, *betulina*, *mangiferadiol*, *mangostano*, *gamma-mangostina* y *ácido mangiferólico* (Parveen M. et al., 1990; Gopalakrishnan G., 2000). La *garcinona E*, xantona presente en el fruto, ejerció citotoxicidad *in vitro* frente a 6 líneas celulares de carcinomas hepáticos humanos (Ho C. et al., 2002).

Un extracto etanólico de mangostano al 40% demostró inhibir *in vitro* la síntesis de histamina y de PGE2, a la vez que inhibió reacciones de anafilaxia cutánea en ratas (Nakatani K. et al., 2002a). En ese sentido, la *γ-mangostina* demostró propiedades antiinflamatorias al inhibir la producción de PGE2 y las vías de la COX1 y COX2, en células gliomatosas de cerebro de ratas (Nakatani K. et al., 2002b).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- ANMAT: Disposición n° 1637. *Suplementos Dietarios*. Boletín Oficial de Argentina. 3 de Abril. (2001).
- Arnaud F.: *Terapéutica farmacológica y materia médica*. Pp. 525. Salvat Edit. España (1934).
- Arteche García A.; Vanadocha B. et al.: *Fitoterapia. Vademecum de Prescripción*. 3ª. Ed. Masson Ed. España (1998).
- Balasubramanyam K. and Subba Rao P.: Separation and quantification of (-) Hydroxycitric acid an antiobesity compound from *Garcinia speciosa*. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-136 (1997).
- Balasubramanyam K.; Venugopal M. and Subba Rao P.: Neocamboginol: a new benzophenone from *Garcinia cambogia*. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-235 (1997).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edition. Eclectic Medical Publication. Oregon, U.S.A. (1998).
- Brunengraber H.; Boutry M. and Lowenstein J.: Fatty acid 3-beta-hydroxysterol and ketone synthesis in the perfused rat liver. *Eur. J. Biochem.* 82: 373-384. (1978).
- Cheeptham N. and Towers G.: Light-mediated activities of some Thai medicinal plant teas. *Fitoterapia*. 73 (7-8): 651-62 (2002).
- Esimone C., Nwafor B., Okoli C., Chah K., Uzuegbu D., Chibundu C., Eche M., Adikwu M.: In vivo evaluation of interaction between aqueous seed extract of *Garcinia kola* Heckel and ciprofloxacina hydrochloride. *Am J Ther* 9 (4):275-80 (2002).
- Firenzoli F. and Gori L.: *Garcinia cambogia* for weight loss. *JAMA*. 282 (3): 234 (1999).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gopalakrishnan C.; Shankaranarayan D.; Kameswaran C. and Nazimudeen S.: *Indian J. Exp. Biol.* 18: 843. (1980).
- Gopalakrishnan G. and Balaganesan B.: Two novel xanthonas from *Garcinia mangostana*. *Fitoterapia*. 71: 607-9 (2000).
- Greenwood M. et al.: Effect of hydroxycitrate on development of obesity in the Zucker obese rat. *American J. Physiol.* 240 (1): 72-8 (1981).
- Hasegawa N.: *Garcinia* extract inhibits lipid droplet accumulation without affecting adipose conversion in 3T3-L1 cells. *Phytother. Res.* 15 (2): 172-3 (2001).
- Hayamizu K.; Hirakawa H.; Oikawa D.; Nakanishi T.; Takagi T.; Tachibana T. and Furuse M.: Effect of *Garcinia cambogia* extract on serum leptin and insulin in mice. *Fitoterapia*. 74 (3): 267-73 (2003).
- Heymsfield S.; Allison D.; Vasselli J.; Pirollelli A.; Greenfield D. and Nuñez C.: *Garcinia cambogia* as a potential antiobesity agent: a randomized controlled trial. *JAMA*. 280 (18): 1596-1600 (1998).
- Ishihara K.; Oyaizu S.; Onuki K.; Lim K. and Fushiki T.: Chronic (-) hydroxycitrate administration spares carbohydrate utilization and promotes lipid oxidation during exercise in mice. *J. Nutr.* 130 (12): 2990-5 (2000).
- Iwu M.; Igboko O and Tempesta M.: Biflavonoid constituents of *Garcinia kola* roots. *Fitoterapia*. 61 (1): 178-182. (1990).
- Jena B., Jayaprakasha G., Singh R., Sakariah K.: Chemistry and biochemistry of (-)-hydroxycitric acid from *Garcinia*. *J. Agric. Food Chem* 50(1):10-22 (2002).
- Kosby A. and Vijayalakshmi N.: *Impact of certain flavonoids on lipid profiles, potential action of Garcinia cambogia flavonoids*. *Phytother. Res.* 15 (5): 395-400 (2001).
- Lewis Y. and Neelakantan S.: *Phytochemistry*. 4: 619 (1965).
- Lowenstein J.: Hydroxycitrate strongly inhibits fatty acid synthesis in vivo. *J. Biol. Chemistry*. 3: 34-7 (1971).
- Mahabusarakum W.; Wiriyachitra P.: *J. Sciences Soc. Thailand*. 12: 239 (1986).
- Mahendran P, Devi C.: Effect of *Garcinia cambogia* extract on lipids and lipoprotein composition in dexamethasone administered rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 45(3):345-50 (2001).
- Mahendran P, Vanisree A., Shyamala Devi C.: The antulcer activity of *Garcinia cambogia* extract against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Phytother Res* 16 (1):80-3 (2002).
- Majeed M. and Mc Carty M.: *Citrin* ® A revolutionary herbal approach to weight management. New Editions Publishing, Burlingame, CA 94010 (1994).
- Mattes R. and Bormann L.: Effects of (-)-hydroxycitric acid on appetite variables. *Physiol. Behav.* 71 (1-2): 87-94 (2000).
- Mc Garry J. and Foster D.: In support of the roles of malonyl-co-A and carnitine acyltransferase I in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. *K. Biol. Chem.* 254: 8163-8. (1979).
- Moro C. and Basile G.: Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia*. 71: 573-582 (2000).
- Nakatani K, Atsumi M, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Nakahata N, Ohizumi Y.: Inhibitions of histamine release and prostaglandin E2 synthesis by mangosteen, a Thai medicinal plant. *Biol Pharm Bull* 25(9):1137-41 (2002a).
- Nakatani K, Nakahata N, Arakawa T, Yasuda H, Ohizumi Y.: Inhibition of cyclooxygenase and prostaglandin E2 synthesis by gamma-mangostin, a xanthone derivative in mangosteen, in C6 rat glioma cells. *Biochem Pharmacol* 63(1):73-9 (2002b).
- Nijima A.: Glucose sensitive afferent nerve fibers in the liver and their role for the liver in the control of food intake and blood glucose regulation. *J. Auton. Nerv. Syst.* 9: 207-220 (1983).
- Novin D.; Robinson D.; Culbreth L. and Tordoff M.: Is there a role for the liver in the control of food intake? *Amer. J. Clin. Nutrition*. 42: 1050-1062. (1985).
- Ohia S., Awe S., LeDay A., Opre C., Bagchi D.: Effect of hydroxycitric acid on serotonin release from isolated rat brain cortex. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 109 (3-4):210-6 (2001).
- Okunji C. and Iwu M.: Molluscicidal activity of *Garcinia kola* biflavonones. *Fitoterapia*. 62 (1): 74-6 (1991).
- Pan M., Chang W., Lin-Shiau S., Ho C., Lin J.: Induction of apoptosis by garcinol and curcumin through cytochrome c release and activation of caspases in human leukemia HL-60 cells. *J. Agric Food Chem* 49 (3):1464-74 (2001).
- Parveen M.; Khan N.; Achari B. and Dutta P.: Triterpenoids from *Garcinia mangostana*. *Fitoterapia*. 61 (1): 86-7 (1990).
- Rao R. and Sakariah K.: Lipid lowering and antiobesity effect of hydroxycitric acid. *J. Nutrition Res.* 8: 209-212. (1988).
- Russek M.: Current status of the hepatostatic theory of food intake control. *Appetite*. 2: 137-143 (1981).
- Serrano F.: *Garcinia cambogia*. *Fitomé-*

dica. España. 1: 52-64 (1996).

- Sullivan A.: Effect of *Garcinia cambogia* in lipid metabolism and loss weight. *Lipids*. 9: 2. (1977).

- Terashima K, Takaya Y, Niwa M.: Powerful antioxidative agents based on garcinoic acid from *Garcinia kola*. *Bioorg Med Chem* 10(5):1619-25 (2002).

- Thorpe W.; Bray G. and James S.:

Bioquímica. Cía. Edit. Continental S. A. 9ª Edición. (1975).

- Williamson E.; Okpako D. and

Evans F.: The liver and biliary system. In: *Selection, preparation and pharmacological evaluation of plant material*. John Wiley & Sons. England (1996).

GAYUBA



NOMBRE CIENTÍFICO

Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.

NOMBRES POPULARES

Español: gayuba, gayubera, uva ursi, manzanilla de pastor, madroño rastrero.

Portugués: uva-ursi, uva-ursina, medronheiro-ursino.

Inglés: bearberry, bearsgrape.

Otros: raisin d'ours (Francés), uva orsina (Italiano), Bärentrauben (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Pequeño arbusto siempreverde, rastrero, perteneciente a la familia de las Ericáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 45 cm y una longitud de 1-2 metros. Presenta hojas perennes, enteras, coriáceas, aovadas o espatuladas, verde oscuras, de 1-2 cm de longitud, las cuales se estrechan paulatinamente hasta terminar en un pecíolo muy corto. Las flores, pequeñas, y con forma de cascabel, son de color blanco-rosado conformando inflorescencias terminales de 3-12 unidades, haciendo su aparición desde la primavera hasta principios de verano. El fruto es una baya globulosa colorada, comestible.

HÁBITAT

La gayuba es oriunda de regiones altas montañosas, de clima frío, pertenecientes a todo el hemisferio norte, incluyendo Groenlandia. Crece preferentemente en bosques de coníferas, turberas, matorrales alpinos, sobre suelos porosos y ricos en humus, formando una especie de césped o mata a través de sus largos brotes rastreros, permitiendo la fijación del suelo en quejigares, sabinars y pinares de montaña. Los principales países productores son España, Estados Balcánicos, Italia y Rusia.

PARTE UTILIZADA

Las hojas. Su recolección debe hacerse podando los tallos ya que la misma está regulada por ley en algunas zonas europeas debido a peligro de extinción. La Farmacopea Alemana requiere para la hoja de gayuba un contenido en derivados hidroquinónicos calculados como arbutina no inferior al 6%. En tanto, las Farmacopeas Francesa y Japonesa exigen un mínimo del 7%; la Austríaca un mínimo del 5%. y la Suiza un mínimo del 8%

HISTORIA

La denominación científica de esta especie proviene del

griego *arkton staphyle*, que significa «uva de oso». La gayuba fue muy bien descrita por Clusius en 1601 quien la recomendaba como hemostático. Asimismo fue vástamente empleada en Europa desde épocas antiguas, especialmente por los médicos de la escuela francesa de Montpellier, quienes ya en el siglo XII preconizaban el uso de sus hojas para eliminar mucosidades y arenillas de las vías urinarias. En 1763 obtiene su reconocimiento oficial en Berlín y en la Farmacopea Londinense. En 1852 se aísla la *arbutina*, uno de los principios activos más importantes de la gayuba. Su empleo ritual junto a las hojas de tabaco en Canadá constituyó el *sagack-homi* y el *kinnikinnick* en tribus del oeste de Estados Unidos. Desde 1820 hasta 1950 fue oficial en el National Formulary. A principios del siglo XX, Sajet y Rajat demostraron por primera vez sus propiedades antisépticas y diuréticas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos hidroquinónicos (7- 9 %): Destacan el arbutósido o arbutina (4-15%) y el metilarbutósido o metilarbutina. En menor medida piceósidos e hidroxiquinonas libres. El arbutósido es una sustancia incolora, estable (gracias a la presencia de taninos que inhiben la actividad de la β -glucosidasa) lo que impide su hidrolización durante el secado.

Pigmentos flavónicos: Derivados del quercetol: 3-glucosil-quercetina, 3-galactosil-quercetina (hiperósido) e isoquercitrósido; y derivados de la miricetina: miricitrina.

Triterpenos pentacíclicos: ácido ursólico (0,40-0,75%) y su alcohol correspondiente uvaol; α -amirina, α -amirina acetato, β -amirina, lupeol, etc.

Otros: glucósido-iridoides (monotropitósido y asperulósido), glucósido de la *p*-hidroxiacetona (piceósido), taninos gálicos y elágicos (6-20%), resina, ácidos fenólicos, alantoína, ácidos málico y quínico, aceite esencial, cera, corilagina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las hojas de gayuba son empleadas fundamentalmente por su acción astringente y antiséptica urinaria. Debe recordarse que esta especie pertenece a la misma familia de los arándanos, de ahí sus similitudes desde el punto de vista de su composición química y terapéutica. En el primer caso (poder astringente), la actividad es debida a los taninos, mientras que el efecto antiséptico urinario es consecuencia de las modificaciones metabólicas a las que es sometido el *arbutósido*. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana - Vías Urinarias

La *arbutina* (β -glucósido de hidroquinona) es hidrolizada por la flora bacteriana intestinal liberando hidroquinona, la cual pasa a circulación general y a nivel hepático se conjuga con ácido glucurónico y ácido sulfúrico para formar los gluco y sulfoderivados correspondientes, los cuales al ser eliminados por vía renal liberan la hidroquinona, de comprobada actividad antiséptica en vías urinarias. Esta actividad muy probablemente esté coadyuvada por otros componentes del fitocomplejo (Frohne D., 1970; Villar del Fresno A., 1999; Newton M. et al., 2001).

La administración de bicarbonato de sodio, al alcanzar la orina, facilita la acción antiséptica, ya que favorece la ruptura de enlaces éster de los conjugados de hidroquinona. La alcalinidad de la orina (observable por ejemplo en infecciones por *Proteus vulgaris*) es fundamental para que se produzca el efecto antiséptico, el cual se obtiene a un pH 8 en tan sólo 3 horas de la ingesta de un gramo de *arbutina*. Debe tenerse en cuenta que las personas vegetarianas suelen tener un pH urinario alcalino (Freixa de Reynoso B., 1994). No obstante, el extracto crudo de gayuba se ha reportado como de mayor efectividad como antiséptico y astringente que la propia *arbutina* en forma aislada, debido a la mayor riqueza de derivados hidroquinónicos (Merck Index, 1989).

Los agentes infectantes más sensibles a la presencia de la gayuba fueron: *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Micobacterium smegmatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri* y *Staphylococcus aureus* (Moskalenko S., 1986). En este sentido, los ácidos fenólicos de la gayuba también han demostrado su eficacia antimicrobiana frente a *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Trichomonas vaginalis* y al virus *Herpes simplex* (Dombrowicz E. et al., 1991). El compuesto *corilagina*, presente en las partes aéreas de gayuba, demostró reducir marcadamente la CIM de los antibióticos betalactámicos oxacilina y cefmetazol frente a *Staphylococcus aureus metilicilino-resistente*. Asimismo, dicho compuesto demostró sinergizar la actividad antibiótica de oxacilina (Shimizu M. et al., 2001).

Además se ha reportado actividad *in vitro* frente a diferentes cepas de *Proteus*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Streptococcus* y *Enterobacter* a través de una acción directa sobre la actividad de la enzima β -glucosidasa, esencial para el desarrollo de estos gérmenes. La potencia antimicrobiana ha sido comparada a la de gentamicina y ácido nalidíxico, siendo la concentración inhibitoria mínima para la *arbutina* del 0,4-0,8%, dependiendo del microorganismo (Jahodár L. et al., 1985). Tanto el extracto acuoso como el metanólico han exhibido actividad molusquicida frente a *Biomphalaria glabrata* en una concentración de 50 ppm, siendo responsables de la misma los taninos condensados e hidrosolubles (Schaufelberger D. et al., 1983).

La *arbutina* a nivel entérico también ha demostrado propiedades antisépticas. Este doble tropismo es muy importante en el caso de gérmenes como *estafilococo*, *colibacilo*, *enterococo* o *Proteus sp.*, ya que encuentran en el intestino su punto de partida para la colonización posterior del árbol urinario (Lievre L., 1980). En estudios sobre 917 pacientes tratados a lo largo de 6 semanas, un extracto acuoso cuyos ingredientes estaban constituidos por *gayuba*, *menta piperita* y *lúpulo*, ha arrojado resultados beneficiosos en el 70% de casos que presentaban enuresis y disuria (Lenau H. et al., 1984). En cuanto a la acción diurética de la gayuba, la misma sería atribuida a los flavonoides (Beaux D. et al., 1999). La asociación con *grama* (*Agropyron repens*) sinergia la acción diurética y antiséptica, ya que esta última planta contiene un aceite esencial con propiedades bacteriostáticas. La *manzanilla* (*Matricaria recutita*) también constituye una opción potencialmente beneficiosa debido al efecto antiespasmódico del *camazuleno* (Alonso J., 1998).

Otros

Se ha reportado actividad antiinflamatoria de la gayuba en ratas, a través de los tests de edema inflamatorio plantar inducido por carragenina, histamina y prostaglandina. En ese sentido tanto la *arbutina* como el extracto acuoso total de gayuba, han demostrado potenciar el efecto antiinflamatorio y antialérgico de la indometacina y dexametasona en estudios *in vitro* (Shipochliev T. et al., 1984; Matsuda H. et

al., 1992). Por su parte, la *alantoína* le confiere propiedades cicatrizantes que convalidan su empleo popular por vía externa. En cuanto a las *hidroquinonas*, las mismas han demostrado una actividad citotóxica (dosis dependiente) en ratas, observable en cultivos de hepatomas, sarcoma 180, leucemia 1210 y tumores CA-755, con un potencial superior al de la colchicina y azauridina, pero menor al de la *Valeriana officinalis* (Assaf M. et al., 1987). En cuanto a una supuesta actividad hipoglucemiante de la gayuba, experiencias en ratas diabéticas bajo inducción con estreptozotocina y sometidas a un régimen dietético con esta especie a lo largo de 9 días, han demostrado reducir los síntomas asociados a la enfermedad (polidipsia, polifagia, reducción de peso) sin alterar los parámetros hematológicos correspondientes a glucosa e insulina (Swanston Flatt S. et al., 1989).

A nivel dermatológico extractos de hojas de varias especies del género *Arctostaphylos* (incluyendo *A. uva ursi*), han demostrado *in vitro* inhibición de la síntesis de melanina, lo cual puede resultar útil como método de blanqueamiento dérmico, al actuar por varios mecanismos, entre ellos una fuerte actividad inhibitoria sobre la enzima tirosinasa (vía DOPA), actividad antioxidante de tipo SOD (superóxido-dismutasa) y reduciendo la absorción de rayos UV-B (Matsuda H. et al., 1996; Matsuo K. et al., 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El exceso de taninos originado en la toma de infusiones puede ocasionar molestias gástricas (gastritis, náuseas, vómitos), trastornos hepáticos y estreñimiento (Leung A., 1996). En caso de existir problemas de este tipo, deberá reducirse la concentración y administrar carbón activado o incluirse en el preparado *menta*. Esto no suele ocurrir cuando la gayuba se administra en forma de macerado (12-24 hs) debido a que la extracción en frío contiene muy poca cantidad de taninos (Trentini A. & Teske M., 1995). Las *hidroquinonas* al oxidarse en contacto con el aire, pueden colorear de verde oscuro la orina. Se han denunciado algunos casos de intoxicaciones con gayuba pero en realidad correspondieron a sustituciones o adulteraciones con *Buxus sempervirens*, el cual contiene alcaloides esteroidales (Frohne D., 1984).

Los tratamientos muy prolongados pueden provocar vómitos, sobrecarga hepática y tenesmo debido a la presencia de heterósidos hidroquinónicos. Dichos síntomas se logran con 1 g de estas sustancias (equivalente a 6-20 g de planta entera). En cambio 5 g (equivalentes a 30-100 g de planta entera) han resultado fatales (Merck Index, 1989). Estudios *in vitro* han demostrado que largas exposiciones a extractos de gayuba pueden interferir con la maduración de linfocitos B (Brinker F., 1998). De esta manera se recomienda no tomar preparados de gayuba más allá de los 15 días de suministro continuo (Kuklinski C., 2000).

CONTRAINDICACIONES

La gayuba ha demostrado *in vitro* sobre útero de cobayos y conejos, efectos oxitócicos, por lo que se desaconseja su uso durante el embarazo (Shipochliev T., 1981). La inocuidad en la lactancia no ha sido aún establecida.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar en forma conjunta con fármacos acidificantes (Brinker F., 1998)..

STATUS LEGAL

La hoja de gayuba se encuentra incorporada a las siguientes Farmacopeas: Argentina (3ª Ed.), Alemania, Austria, Brasil (Fasc. 3, 2001), Británica (BHC, 1992), Egipto, España (RFE, 2ª Ed.), Francia, Gran Bretaña (BHP, 1990), Hun-

gría, Italia (Xª Ed.), Japón, México, OMS (2º Tomo), Rep. Checa, Rusia, Suiza y Yugoslavia (Newall C. et al., 1996; Franchi G., 2001). En USA y Argentina (Anexo I, 2001) figura como suplemento dietario. Canadá no autoriza su registro en dichas condiciones (McGuffin M. et al., 1997). La hoja de gayuba se encuentra aprobada por la Comisión E de Monografías de Alemania como antiséptico urinario (Blumenthal M. et al., 2000). Las infusiones de hojas de gayuba en México deben llevar una leyenda que indica su contraindicación en embarazo (ANIPRON; 2001).

ADULTERANTES

Como ya fuera señalado, han ocurrido falsificaciones con la especie *Buxus sempervirens*, aunque de manera infrecuente. También se han visto con *Vaccinium uliginosum* y *Vaccinium vitis idaea* (Bruneton J., 1995).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente es empleado como diurético, antiséptico urinario (para ello debe alcalinizarse la orina), digestivo, antibronquítico y cicatrizante (por vía externa). El empleo de hojas pulverizadas en forma de infusión o decocción a razón de un litro diario en ambos casos, resulta de suma

utilidad en el tratamiento de infecciones urinarias, a efectos de evitar las tomas sistemáticas de antibióticos, sobretodo en infecciones a repetición. Debe advertirse al paciente en estos casos que no ingiera simultáneamente altas cantidades de alimentos acidificantes (jugos cítricos por ejemplo). Dosis muy repetidas se emplean para provocar efectos oxi-tóxicos (como facilitador del parto o abortivo).

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 10-30 g/l. Tomar 1 litro diario repartido en 2-3 tomas.

Decocción: 20-30 g/l. Tomar 1 litro/día, repartido en 2-3 tomas. La misma decocción se emplea vía externa.

Polvo: Se recomiendan 1,5 a 4 g diarios, sin exceder los 0,5 g. por toma.

Tintura: Relación 1:10, se administran 50 gotas 1-3 veces al día.

Extracto seco: Relación 5:1, se administra 1-2 g diarios repartidos en 2-3 tomas.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g= 35 gotas) se recomiendan entre 0,5 y 2 g al día repartidos en 2-3 tomas.

Macerado: 20-30 g/l, macerando durante un día, colar y calentar ligeramente al momento de ingerirlo.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonzo J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- ANIPRON: Asociación Nacional de la Industria de Productos Naturales. Boletín Informativo. Boletín nº 3. Agosto. (2001).
- Assaf M. et al.: Preliminary study of the phenolic glycosides from *O. majorana*; quantitative estimation of arbutin; cytotoxic activity of hydroquinone. *Planta Med.* 53: 343-5 (1987).
- Beauv D.; Fleurentin J. and Mortier F.: Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* B., *Hieracium pilosella* L., *Sambucus nigra* L. and *A. uva ursi* (L.) Spreng. in rats. *Phytother. Res.* 13 (3): 222-5 (1999).
- Blanco E. y Beauv J.: Plantas Aromáticas y Medicinales en España. *Fitomédica.* 2: 55-63 (1996).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. USA. (2000).
- Bruneton J.: Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. Paris. Lavoisier Publishing. (1995).
- Dombrowicz E.; Zadernowski R. y Swiatek L.: Phenolic acids in leaves of *A. uva ursi*, *Vaccinium vitis idaea* and *Vaccinium myrtillus*. *Pharmazie.* 46 (9): 680-1 (1991).
- Font Quer P.: El *Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edic. (1980).
- Franchi G. e Massarelli P.: Pianta Medicinali e loro Derivati in *Farmacopea*. (parte 2ª). *Acta Phytotherapeutica.* 4 (1): 41-47 (2001).
- Freixa de Reynoso B.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Gayuba. *Farmacía Profesional.* 47-48 (1994).
- Frohne D.: Untersuchungen zur Frage der Harndesinfizierenden Wirkungen von Bärentraubenblatt extrakten *Planta Med.* 18: 23-5 (1970).
- Jabodár L.; Jilek P.; Paktova M. and Dvorakova V.: Antimicrobial action of arbutin in the extract from the leaves of *A. uva ursi* in vitro. *Ceskos. Farmac.* 34: 174-8 (1985).
- Kubo M.; Ito M.; Nakata H. and Matsuda H.: Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. I. Combined effect of 50% methanolic extract from *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. and prednisolone on immuno-inflammation. *Yakugaku Zasshi.* 110 (1): 59-67 (1990).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia.* Ed. Omega S. A. España. (2000).
- Lenau H. et al.: *Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cysto Fink bei Patienten mit Reizblase und/oder Harnin kontinenz.* *Therapiewoche.* 34: 6054-9 (1984).
- Leung A.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics.* J. Wiley. N. York. (1996).
- Lievre L.: *Les thérapeutiques végétales de l'appareil urinaire.* La Revue du Jeune Médecin. 50: 91 (1980).
- Matsuda H.; Nakamura S.; Tanaka T. and Kubo M.: Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. V. Effect of water extract from *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. on the anti-allergic and anti-inflammatory activities of dexamethasone ointment. *Yakugaku Zasshi.* 112 (9): 673-7 (1992).
- Matsuda H.; Higashino M.; Nakai Y.; Inuma M.; Kubo M. and Lang F.: *Studies of cuticle drugs from natural sources. IV. Inhibitory effects of some Arctostaphylos plants on melanin biosynthesis.* *Biol. Pharm. Bull.* 19 (1): 153-6 (1996).
- Matsuo K.; Kobayashi M.; Takeno Y.; Kuwajima H.; Ito H. and Yoshida T.: *Anti-tyrosinase activity constituents of Arctostaphylos uva-ursi.* *Yakugaku Zasshi.* 117 (12): 1028-32 (1997).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. USA. (1997).
- Merck Index: *An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals.* 11ª Edic. Rahway N.: Merck. (1989).
- Moskalenko S.: *Preliminary screening of far-Eastern ethnomedicinal plants for antibacterial activity.* *J. Ethnopharmacol.* 15: 231-59 (1986).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press, London.* (1996).
- Newton M.; Combust W. and Kosier J.: *Select herbal remedies used to treat common urologic conditions.* *Urol. Nurs.* 21 (3): 232-4 (2001).
- Parejo I.; Viladomat F.; Bastida J. and Codina C.: *A single extraction step in the quantitative analysis of arbutin in bearberry (Arctostaphylos uva ursi) leaves by HPLC.* *Phytochem. Anal.* 12 (5): 336-9 (2001).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada. Colegio de Farmacéuticos de Valencia. Editorial Micofo S. A.* (1995).
- Rombló M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina. Edit. Terapias Complementarias.* España. (1992).
- Sánchez E.: *Tratamiento de Infecciones urinarias con plantas medicinales: gayuba.* *Rev. Medicina Holística.* 30: 54-5 (1992).
- Schaufelberger D.; Hostettmann K.: *On the molluscicidal activity of tannin containing plants.* *Planta Med.* 48: 105-7 (1983).
- Shimizu M.; Shiota S.; Mizushima T.; Ito H.; Hatano T.; Yoshida T. and Tsuchiya T.: *Marked potentiation of activity of beta-lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus by corilagin.* *Antimicrob. Agents. Chemother.* 45 (11): 3198-201 (2001).
- Shipochliev T.: *Extracts from a group of medicinal plants enhancing the uterine tonus.* *Veterin. Medic. Nauki.* 18: 94-8 (1981).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria. Edit. Omega S. A. Barcelona.* (1980).
- Swanston Flatt S.; Day C.; Bailey C. and Flatt P.: *Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice.* *Acta Diabetol. Lat.* 26 (1): 51-55 (1989).
- Trentini A. and Teske M.: *Compêndio de Fitoterapia. Fund. Herbarium. 3ª Ed. Revisada.* Brasil. (1995).
- Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General. Edit. Síntesis.* España. (1999).

GENCIANA



NOMBRE CIENTÍFICO

Gentiana lutea L.

NOMBRES POPULARES

Español: genciana, junciana, genciana mayor, quina de los pobres, gengiba, unciana.

Portugués: genciana, argençana, xensá.

Inglés: gentian, yellow gentian.

Otros: gentiane jaune (Francés), genziana (Italiano), gelber Enzian (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia de las Gencianáceas, caracterizada por presentar una altura entre 60 y 110 cm; raíz gruesa axonomorfa de unos 60 cm de largo, color marrón-rojiza por fuera y amarilla por dentro; tallo erguido liso, con hojas ovaladas, opuestas, de 30 cm de largo y 15 cm de ancho, con 5-7 nervios, brillosas, largamente pecioladas las inferiores y apicioladas y más pequeñas las superiores. Las flores son amarillas, dispuestas en racimos axilares de 3 a 10 unidades, que hacen su aparición hacia finales de verano y principios de otoño, únicamente en ejemplares adultos (a partir de los 10 años). La planta puede alcanzar una edad de cincuenta años como máximo.

HÁBITAT

La genciana es oriunda de Europa (región alpina) y Asia Menor, creciendo en regiones montañosas hasta los 2.000 metros de altitud. También es frecuente en pastizales, laderas soleadas, sobre suelos calcáreos porosos o a menudo húmedos. Crece silvestre y se cultiva comercialmente en Europa del este y Norteamérica. Actualmente se ha reducido su presencia en las zonas de montaña debido a recolección abusiva (lo cual favorece su adulteración), por lo que muchos países ya la consideran especie protegida.

PARTE UTILIZADA

El rizoma y la raíz, los cuales deben recolectarse en los primeros días soleados de primavera (antes de la floración) o bien en otoño antes de las nevadas. Deben ser cortados en rodajas o tiras longitudinales para favorecer su desecación posterior. Para uso farmacéutico conviene un desecado rápido de la raíz, controlando las condiciones que eviten la hidrólisis de los principios activos. En cambio si se va a utilizar para hacer licores, el desecado deberá hacerse lentamente, para que se produzca la fermentación y desarrolle el aroma. Una raíz rojiza indica que la desecación fue rápida, mientras que la raíz marrón-parda indica desecación lenta. En estado fresco presenta un olor fuerte característico, pa-

recido al de los higos secos, con un sabor levemente dulce al inicio y muy amargo y persistente luego.

HISTORIA

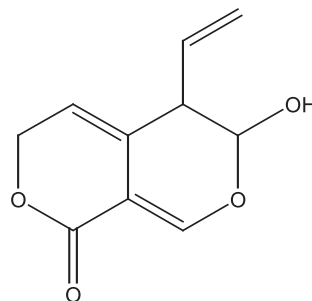
El conocimiento de las propiedades terapéuticas de la genciana datan desde hace casi 2.000 años. El nombre *gentiana* deriva de *Gentius*, rey de una región antigua de la costa adriática conocida como Iliria (180-167 a.C) quien le dio difusión a su empleo medicinal. Desde épocas remotas, el amargor de la raíz ha popularizado su empleo como tónico digestivo. Plinio y Dioscórides hacían mención a esta propiedad mientras que Paracelso hizo referencia al empleo ceremonial de la genciana por parte de los antiguos rosacruces. En la Edad Media, la genciana formó parte de una pócima alquímica denominada «theriac», cuya fórmula (tipo panacea) se mantuvo siempre en secreto. El valor medicinal de esta planta ha hecho que el famoso naturista europeo Sebastián Kneipp sentenciara «... si el jardín es muy pequeño, poned en él una salvia, un ajeno y una genciana, y tendréis toda una botica...».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos amargos (secoiridoides): Su concentración varía entre 0,88-1,82%, siendo su principal componente el genciopicrosido (genciopicrosina) que por hidrólisis genera glucosa y genciogenina. La genciopicrosina se encuentra en la raíz recién recolectada en una proporción del 0,60-2%. Junto al swerosido se la ubica también en las semillas. En las raíces secas su tenor disminuye debido a procesos fermentativos. Le siguen en importancia: genciomarina (normalmente no se encuentra en la planta fresca siendo formada durante el proceso de desecación), gentiina (por hidrólisis genera glucosa, xilosa y gencianina), amarogenciosido (0,02-0,04%) y swertiamarósido (swertiamarina). El grado de amargor, según diferentes farmacopeas europeas, no debe ser inferior a 10.000, debiendo contener no menos de 33% de extractivo soluble en agua.

Azúcares: gencianosa o trisacárido (formado por la unión de dos moléculas de glucosa y una de levulosa, con eliminación de agua), pectina (10%).

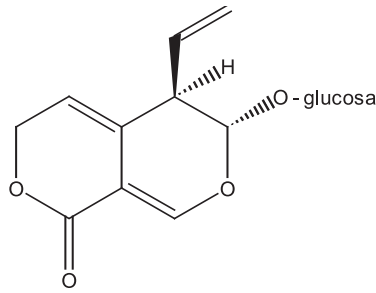
Otros: sustancias colorantes (genciseína, gencisina, isogencisina), taninos, ceras, isoorientina, lípidos (con una fracción insaponificable), enzimas (invertasa, oxidasa, emulsina, peroxidasa, β -glucosidasa), triterpenos (lupeol, β -amirina), triterpenoides, aceite volátil (trazas, con presencia de metil-eugenol), mangiferina (1,99-3,01%), mucílago, alcaloides (gencialutina y gencianina (0,6-0,8%), presumiblemente formados por artefacto originado durante la extracción.



genciogenina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Destacan principalmente sus propiedades aperitivas, colagogas y orexígenas. Para una mejor compresión se dividi-



genciopirina

rán los ensayos biológicos de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva

Los heterósidos de la raíz de genciana son sustancias amargas atóxicas, estimulantes de las funciones digestivas (aperitiva, orexígena, colagoga, colerética y laxante suave), que intervienen activando las terminales nerviosas gustativas (efecto sialogogo) aunque se desconoce el mecanismo íntimo de su acción eupéptica. Se postula que produce, en primera instancia, una fase de inhibición gástrica, seguida posteriormente de una acción estimulante de las secreciones salivales, gástricas y del peristaltismo, con aumento del flujo sanguíneo hacia los órganos digestivos. Al respecto, la administración a ratas de un extracto acuoso de raíz de genciana produce una estimulación directa de la secreción ácida de las células parietales de estómago (Gebhardt R., 1997; Robbers J. et al., 2000).

La *genciopirina* es metabolizada por bacterias del tracto intestinal, en especial *Veillonella parvula*, generando metabolitos tales como *eritrocantaurina* y *genciopirinal* entre otros (El Sedawy A. et al., 1989). En un estudio clínico efectuado sobre 10 personas voluntarias, la administración de un extracto fluido alcohólico de raíz de genciana demostró, a través de seguimiento radiológico de contraste, un incremento y prolongación del vaciado vesicular, lo cual es interpretado como efecto colagogo (ESCOP, 1997). La *genciopirina* suele ser más abundante en el otoño europeo, en tanto la *mangiferina* lo es en primavera (Savikin fodulovic K. et al., 2002).

Otros

La *genciopirina*, heterósido presente también en *Gentiana tibetana*, ha evidenciado propiedades antimaláricas (Wang Y. & Lou Z., 1987). Por su parte, el alcaloide *gencianina* ha sido testeado en animales demostrando actividad antiinflamatoria y antipirética (Chin W. & Keng H., 1990; Olin B. et al., 1993; Leung A., 1996). Diferentes extractos administrados en animales y humanos han permitido observar un incremento en la cantidad de glóbulos blancos (Arteche A. y col., 1998). Los heterósidos amargos han demostrado poseer acción galactogoga (provocando un sabor amargo a la leche) y leucopoyética, mientras que la pectina (compuesto soluble en agua y que al enfriar forma una gelatina) proporcionaría un interesante efecto hemostático (Peris J. et al., 1995; Kuklinski C., 2000).

Los extractos etilacético y clorofórmico de la raíz de genciana presentaron *in vitro* actividad antioxidante medida a través de espectroscopía (Calliste C. et al., 2001). Por último, el extracto metanólico de la raíz de *G. lutea* var. *symphyandra*, en dosis de 250-500 mg/k vía i.p., demostró en ratas aumentar el tiempo de nado en el test de sumersión acuosa, junto a un suave efecto analgésico. Un posterior estudio cromatográfico por HPLC determinó la presencia de *genciopirina*, *svertiamarina* y *sverósido* en dicho extracto (Ozturk N. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las sustancias colorantes (hidroxixantonas) *isogencicina* y *gencisina* han sido documentados como sustancias mutagénicas a través del test de Ames sobre *Salmonella typhimurium* (Morimoto I. et al., 1983). Ocasionalmente la toma de extractos de genciana puede generar cefalea. Altas dosis generan una acción emética. Además, el uso de genciana puede alterar el ritmo menstrual o producir cefaleas en personas sensibles a las sustancias amargas (McGuffin M. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

El sabor desagradable que produce en la leche durante la lactancia desaconseja su ingesta en madres que estén amamantando a sus bebés. También se desaconseja el consumo de genciana en caso de úlceras gastroduodenales en actividad, hipertensión arterial y embarazo, en este último caso por su potencial mutagenicidad (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La genciana puede interferir con la absorción de hierro, en caso de toma simultánea.

ADULTERACIONES

Más que adulteraciones, han ocurrido confusiones en la recolección de genciana y, por consiguiente, en la toma de vinos o tinturas. La más común es con *Veratrum album* (*heléboro*), especie tóxica que ha provocado en seres humanos cuadros que cursan con dolor abdominal, vómitos, pirosis, hipotensión arterial, bradiarritmias y disociación aurículoventricular. El cuadro cede a las pocas horas de administrarse el antídoto atropina. La disposición de las hojas en el heléboro es alterna y sus flores son blancas, a diferencia de las hojas de genciana que son opuestas y con flores amarillas (Garnier R. et al., 1985; Festa M. et al., 1996). Las pocas adulteraciones observadas en Europa correspondieron a las raíces de *Rumex alpinus* o *Gentiana asclepiadea* (Gruenwald J. et al., 1998).

STATUS LEGAL

Los extractos de genciana están incluidos dentro del grupo de sustancias saborizantes naturales que pueden ser incorporadas a las bebidas alcohólicas bajo las normas del Codex Federal Regulatorio Norteamericano (CFR 172.510). El *Council of Europe* la ha catalogado en categoría N2, como recurso natural alimentario o saborizante (Newall C. et al., 1996). La raíz y rizoma de genciana se encuentran inscritas en las Farmacopeas de Argentina (6ª Ed.), Alemania (DAB 10, 1994), Austria, Brasil (Fasc. 2º, 2001), China (incluye a *Gentiana scabra* y otras especies), Egipto, España (RFE, 2ª Ed.), Europea (3ª Ed., 1997), ESCOP (1997), Francia (10ª Ed., 1990), Gran Bretaña (BHP, 1990; BHC, 1992), Grecia, Holanda, Hungría, Italia, Japón (incluye a *G. scabra*), Martindale (30th Ed.), México(2001), Noruega, Portugal, Rep. Checa, Rumania, Suiza y ex-Yugoslavia.

La Comisión E de Monografías de Alemania la ha catalogado como hierba aprobada para uso humano, recomendándola en casos de inapetencia e insuficiente secreción gástrica (Blumenthal M. et al., 2000). La genciana se encuentra autorizada para uso medicinal humano por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Colombia y Venezuela (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La raíz de genciana es empleada popularmente para activar todas las funciones digestivas: como orexígeno, antiespas-

módico, antifatigante, colerético, colágeno y laxante suave. Para el tratamiento de diversas dolencias digestivas suelen asociarse otras hierbas como la *quina*, *nuez vómica*, *manzanilla*, etc. En casos de inapetencia se prepara un élixir con 30 g de raíz de genciana y 15 g de *ruibarbo* en un litro de vino blanco, dejando macerar durante tres días para luego filtrarlo. Se toma un vaso antes de las comidas. Cuando se desee un efecto digestivo, la toma se hará después de la comida. Muy recomendado como tónico-reconstituyente (frecuentemente en asociación con *eleuterococo*, *jengibre* y *angélica*) en casos de astenia o convalecencia, así como antianémico, depurativo, vermífugo y antitérmico. Esta última aplicación se refiere a la creencia que toda sustancia amarga (como la quina) es útil contra la fiebre y el paludismo. Por vía externa se utiliza para limpieza de heridas y como tónico capilar.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Según la ESCOP la dosis en adultos es de 0,1-2 g de droga en 150 ml de agua en decocción, infusión o maceración, hasta 3 veces al día. Como aperitivo se prescriben 2-3 tazas al día, 30-45 minutos antes de las comidas.

Extracto Seco: Se preparan cápsulas conteniendo 250 mg de extracto seco (5:1), prescribiéndose 500-750 mg diarios. Debe considerarse que tanto durante la preparación del polvo como del extracto seco, se pierden las propiedades terapéuticas basadas en la estimulación refleja derivada del sabor amargo.

Tintura: Relación 1:5, en etanol 45-70% v/v. (según ESCOP). Se administra 1 ml hasta 3 veces al día. La Comisión «E» de Alemania sugiere 1-3 g diarios. Artesanalmente se prepara en base a 5 g de raíz y 50 g de alcohol de 60°, ma-

cerando los ingredientes durante 5 días para luego filtrar el contenido. Se recomiendan 20-30 gotas después de las comidas. Se considera menos efectiva que el extracto acuoso, pero el amargor de éste hace difícil su tolerancia.

Vino de Genciana: Macerando 30 g/l de planta fresca durante 10 días. Se toman 2 copitas antes de cada comida.

OTROS USOS

La raíz fermentada suele ser utilizada como preparación amarga en bebidas alcohólicas. En ese sentido son muy conocidas las bebidas «amargo Campari» y «bitter angostura», esta última utilizada en muchos cocteles.

ESPECIES EMPARENTADAS

Gentiana kurroa Royle: Especie que crece principalmente en la India. En sus raíces se han aislado los glucósidos iridoides 6'-*cinnamoyl*, 6-O-*vanilloyl*, 6-O-*feruloyl-catalpoe*, *catalpoe* y *aucubina* I; esteroides, triterpenos, carbohidratos, 6,7-di-MeO-cumarina y flavonoides. La planta ha exhibido una suave acción relajante muscular y un efecto antihistamínico en modelos animales (Sarg M. et al., 1990). Popularmente se la emplea como tónico estimulante del apetito, en casos de fiebre y en infecciones urinarias. La medicina Unani la emplea además como antihelmíntico (Singh R., 1993).

Gentiana macrophylla L.: Esta especie crece desde el norte de China hasta Siberia, teniendo como particularidad el color azul de sus flores. La raíz contiene heterósidos amargos, siendo empleada tradicionalmente en patologías diversas tales como artritis reumatoidea, fiebre, paludismo, ictericia, convulsiones, lepra, disentería, tuberculosis y hemorroides.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Arceche A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. España. 3ª Edic. (1998).
- Bianco A.; Ramunno A. and Melchioni C.: Iridoids from seeds of *Gentiana lutea*. *Nat. Prod. Res.* 17 (4): 221-4 (2003).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Oregon, U.S.A. (1998).
- Burret F.; Chulia A. and Debelmas A.: Contribution to the study of the genus *gentiana*: 2''-O-glucosides of isorientine and isovitexine in *Gentiana lutea* L. *Planta Med.* 36 (2): 178-9 (1979).
- Calliste C.; Tronillas P.; Allais D.; Simon A. and Duroux J.: Free radical scavenging activities measured by electron spin resonance spectroscopy and b16 cell antiproliferative behaviors of seven plants. *J. Agric. Food Chem.* 49 (7): 3321-27 (2001).
- Cañigual S.; Vilá R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- El Sedany A.; Hattori M.; Kobashi K. and Namba T.: Metabolism of gentiopicroside (gentiopiricin) by human intestinal bacteria. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 37 (9): 2435-7 (1989).
- ESCOP: *Gentianae Radix*. *Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs*. Exeter, U.K. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. (1997).
- Festa M.; Andreotto B.; Ballaris M.; Panio A. and Pierivitori R.: A case of *Veratrum* poisoning. *Minerva Anestesiol.* 62 (5): 195-6 (1996).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED, Colombia. (2000).
- Garnier R.; Carlier P.; Hoffelt J. and Savidan A.: Acute dietary poisoning by white hellebore (*Veratrum album* L.). Clinical and analytical data. A propos of 5 cases. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 136 (2): 125-8 (1985).
- Gebhardt R.: Stimulation of acid secretion by extracts of *Gentiana lutea* L. in cultured cells from rat gastric mucosa. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 7: 106-8 (1997).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. U.S.A. (1998).
- Kakuda R.; Machida K.; Yaoita Y.; Kikuchi M. and Kikuchi M.: Studies on the constituents of *gentiana* species. II. A new triterpenoid, and (S)- (+)- and (R)- (-)-gentioloactones from *Gentiana lutea*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 51 (7): 885-7 (2003).
- Kukulinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega. España. (2000).
- Kumar S.; Singh J.; Shah N. and Ranjan V.: *Indian Medicinal and Aromatic Plants Facing Genetic Erosion*. Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Lucknow. India. (1997).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients*. John Wiley & Sons. U.S.A. (1996).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).
- Menkovic N.; Savin K. and Savikin-Fodulovic K.: Pharmacognostic investigation of aerial parts of *Gentiana lutea* grown on different localities. WOCMAC IIª. Mendoza, Argentina. Abstract P-229. (1997).
- Menkovic N.; Savikin Fodulovic K. and Savin K.: Chemical composition and seasonal variations in the amount of secondary compounds in *Gentiana lutea* leaves and flowers. *Planta Med.* 66 (2): 178-80 (2000).
- Morimoto I.; Nozaka T.; Watanabe F. et al.: Mutagenic activities of gentisin and isogentisin from *Gentianae radix*. *Mutation Res.* 116 (2):103-117 (1983).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Olin B. (ED): *Gentian*. Lawrence Review Natural Products. U.S.A. Febr. (1993).
- Ozturk N.; Husnu Can Baser K.; Aydin S.; Ozturk Y. and Calis I.: Effects of *Gentiana lutea* spp. *sympbyandra* on the central nervous system in mice. *Phytother. Res.* 16 (7): 627-31 (2002).
- Pérez A.: *Monografía: Genciana*. *Fitomedica*. 9: 62-65 (1997).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1ª Edic. MICOE, Valencia. (1995).
- Robbers J. and Tyler V.: *Herbs of Choice*. 2ª Ed. Haworth Herbal Press. (2000).
- San Lin R.: *Phytochemicals and antioxidants*. In: *Functional Foods*. Chapman & Hall Publish. N.Y. (1994).
- Sarg M.; El Domiaty M.; Salma O.; Bisber M. and El Gurdy A.: Pharmacognostical study of the rizomes and roots of *Gentiana kurroo* R. Mansoura J. *Pharm. Sci.* 6: 49-72 (1990).
- Savićin Fodulovic K.; Menkovic N. and Roki D.: Seasonal variations in the amount of secondary metabolites in field cultivated *Gentiana lutea* L. 50ª. *Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research*. Posters B-246. Barcelona, España Sept. 8-12 (2002).
- Singh R.: *Ayurvedic Pharmacopeia*. 2ª Edic. Uttar Pradesh Hindi Sansthan, Lucknow. Pp. 187-8 (1993).
- Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Toriumi Y.; Kakuda R.; Kikuchi M.; Yaoita Y. and Kikuchi M.L.: New triterpenoids from *Gentiana lutea*. *Chem. Pharm. Bull.* 51 (1): 89-91 (2003).
- Verota L.: Isolation and HPLC determination of the active principles of *Rosmarinus officinalis* and *Gentiana lutea*. *Fitoterapia*. 66: 25-9 (1985).
- Wang Y. and Lou Z.: *Clinical Pharm. Bull.* 22: 153 (1987).

GIMNEMA



NOMBRE CIENTÍFICO

Gymnema sylvestre (Retz.) R. Br. ex Schult.

NOMBRES POPULARES

Español: gymnema.

Portugués: gymnema

Inglés: gymnema, periploca of the woods.

Otros: Waldschlinge (Alemán), gur-ma, gurmar, merasingi (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta trepadora leñosa, perteneciente a la familia de las Asclepiadáceas, caracterizada por presentar hojas opuestas, elípticas u ovales, de 3-5 cm de largo por 0,7-3 cm de ancho; flores pequeñas agrupadas en cimas umbeliformes de color amarillo o verde-amarillentas. Folículos solitarios o en número de a dos, acuminados, tomentosos, gradualmente acintados o delgados desde la base hasta el extremo superior. Los frutos son de tipo folicular, con semillas ovado-oblongas, blancas, aireadas en el extremo.

HÁBITAT

Planta originaria de la India y sur de África, cuyo hábitat se extiende en regiones tropicales y subtropicales de ambos continentes, incluso llegando hasta Oceanía y América. Crece preferentemente en bosques secundarios abiertos, matorrales, etc, hasta alturas cercanas a los 1000-1200 metros s.n.m.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas. Organolépticamente son algo saladas y amargas.

HISTORIA

Planta de larga tradición de uso en la India, recomendada en casos de dispepsia, constipación, edemas, oliguria, oftalmítis, anginas y como energizante. Sus propiedades hipoglucemiantes ya eran conocidas desde el siglo VI a.C. empleándose en lo que ellos denominaron orina de miel. La denominación hindú *Gur-ma* significa "destructor de azúcar", en alusión a la propiedad que tiene esta especie de suprimir o anular la sensación de sabor dulce de los alimentos, hecho que fue utilizado en el manejo de pacientes diabéticos desde el siglo XIX. Descrita originariamente por el botánico sueco Anders Johan Retzius bajo la denominación *Periploca sylvestris* Retz.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

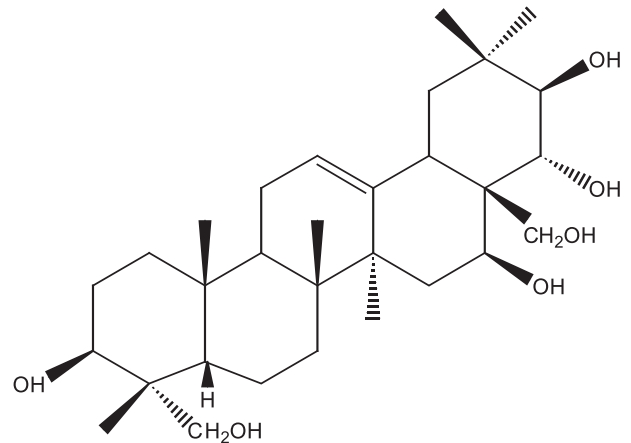
Heterósidos triterpénicos: Se trata de una mezcla de heterósidos saponínicos de tipo triterpénico conocidos como ácido gimnémico, siendo sus aglicones en su mayoría derivados del oleanano: gimnemagenina, gimnestrogenina, longispinogenina, sitakisogenina, gimnemanol y ácido oleánico. Entre los heterósidos más importantes destacan

los ácidos ginémicos A, B, C y D y gimnemasaponinas I-V, gimnemasinas A-D. También se ha reportado la presencia de glucósidos triterpénicos conocidos como gimnemósidos a, b, c, d, e y f.

Ácidos orgánicos: ácidos butírico, fórmico y tartárico.

Minerales: aluminio, azufre, calcio, fósforo, hierro, magnesio, manganeso, potasio, sílice y sodio.

Otros: fitoesteres (estigmasterol, beta-amirina, lupeol), gurmarina (péptido), gimnamina (alcaloide), flavonoides derivados del quercetol, sustancias nitrogenadas (betaína, colina, adenina, trimetilamina), derivados antraquinónicos, triacotano, hentriacontano, pentatriacontano y nonacosano.



gimnemagenina
R1 R2 R3 R4 = -H

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad atribuida a esta especie radica en su poder hipoglucemiante, el cual fue testado tanto en animales como en ensayos clínicos. Últimamente fue reportada una posible actividad regenerativa sobre células beta de los islotes de Langerhans, un déficit reconocido en casos de diabetes tipo I. La pérdida o bloqueo gustativo hacia el sabor dulce podría jugar un papel importante como coadyuvante en terapias de adelgazamiento. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hipoglucemiante

Los grupos acilo del *ácido gimnémico* demostraron en ratas bloquear los receptores para la glucosa (por su semejanza estructural) a nivel de las membranas celulares intestinales, modificando sus estructuras proteicas y con ello impidiendo la absorción de azúcares y el consiguiente incremento de la tasa de glucemia y depósitos de glucógeno intrahepáticos (Chattopadhyay R., 1998). De igual modo el *ácido gimnémico* demostró bloquear de manera dosis-dependiente y reversible, la absorción de ácido oleico en intestino, lo cual también jugaría un papel importante en la actividad hipoglucemiante y antiobesidad propuesta para esta especie (Wang L. et al., 1998). El bloqueo intestinal en la absorción de azúcares fue observada asimismo con extractos de *Gymnema inodorum* (Shimizu K. et al., 2001).

Se postula que el *ácido gimnémico* actúa sobre las enzimas que intervienen en la utilización de la glucosa, tales como fosforilasa, sorbitol deshidrogenasa y glucosiltransferasa (Prakash A. et al., 1986). La administración a ratas diabéticas bajo inducción con estrepto-zotocina, de la fracción saponínica (60 mg/k) obtenida del extracto metanólico de hojas de gymnema, demostró reducir los niveles de glucemia al cabo de 2-4 horas posteriores a la administración intraperitoneal. Al respecto, el *ácido gimnémico IV* demostró

ser la saponina más eficaz con un poder hipoglucemiante similar a glibenclámda, produciendo incrementos en la tasa de insulina de los animales diabéticos, pero sin producir cambios en los niveles de glucosa de los animales normoglucémicos (Sugihara Y. et al., 2000).

Un ensayo previo sobre modelos de diabetes no insulino-dependiente en ratas, demostró que el extracto alcohólico de gimnema promueve un aumento de la actividad de la insulina a través de un incremento en la permeabilidad de las membranas celulares en los islotes de Langerhans pancreáticos (Persaud S. et al., 1999). Asimismo, el extracto etanólico de gimnema en dosis de 250 mg/k/día, durante 1 semana, demostró efectos hipoglucemiantes en conejos diabéticos bajo inducción de aloxano (Kar A. et al., 2003). Por el contrario, la administración del polvo de las hojas de *Gymnema sylvestris* (30 mg/k vía intragástrica) tanto a ratas normales como diabéticas (aloxanizadas), no produjo cambios importantes en los niveles de glucemia a lo largo de 2-4 semanas de tratamiento (Galleto R. et al., 2003).

Un estudio efectuado con cuatro especies reconocidas como anti-diabéticas sobre un modelo experimental de diabetes por estreptozotocina en ratas, demostró que el extracto etanólico de gimnema presenta una actividad hipoglucemiante superior a *Ocimum sanctum*, pero inferior a *Catharanthus roseus* y *Azadirachta indica* (Chattopadhyay R., 1999). Un reciente ensayo en ratas con hiperglucemia bajo inducción por dexametasona, combinando extractos de hojas de gimnema y de raíz de *Inula racemosa*, demostró reducir los niveles de glucemia de manera superior a la de cada extracto por separado. Los niveles de hormonas tiroideas no fueron modificados con esta combinación, lo cual suele observarse en casos de diabetes inducida por esteroides, donde es común observar un descenso de triiodotironina y tioxina (Gholap S. & Kar A., 2003).

Estudios en humanos diabéticos tipo I y II, demostraron que la fracción ácida soluble en agua de *Gymnema sylvestre* (400 mg/día) permite reducir los requerimientos de insulina, debido a un incremento en el número de células beta de los islotes de Langerhans en páncreas. En los pacientes diabéticos tipo-1 se observó una discreta disminución de la hemoglobina glucosilada y un ligero incremento en la producción endógena de insulina, probablemente debido a un efecto revitalizador o regenerador sobre el tejido pancreático (Baskaran K. et al., 1990; Shanmugasundaram E. et al., 1990a).

En ese sentido la administración a ratas diabéticas de extractos solubles en agua muy concentrados (33:1, lo que equivale a 33,3 gramos de hojas secas por gramo de extracto) en una dosis oral de 20 mg/k/día, demostraron duplicar la cantidad de células beta-pancreáticas, responsables de la secreción de insulina. En animales normoglucémicos, los extractos de gimnema demostraron no incrementar la producción de dicha hormona. La dosis antes mencionada equivale a 40 g de hierba seca por día para una persona adulta (Abe T., 1993; Shanmugasundaram E. et al., 1990a; Ibid, 1990b).

Finalmente, otras especies de gimnema también demostraron efectos hipoglucemiantes en modelos animales. En ese sentido el extracto alcohólico de hojas de *G. montanum* (200 mg/k) demostró efectos hipoglucemiantes en ratas diabéticas bajo inducción por aloxano, produciendo a la vez un significativo elevamiento de los niveles de insulina en plasma (Ananthan R. et al., 2003). De igual modo, un extracto de *G. yunnanense* (100 mg/k, vía i.p.) también demostró propiedades hipoglucemiantes y reductoras de peso en ratas obesas y en aquellas alimentadas con altos niveles de carbohidratos en la ración diaria (Xie J. et al., 2003).

Sensación Gustativa a los Hidratos

El ácido *gimnémico* demostró en mamíferos actividad bloqueadora de la sensación gustativa lingual por los hidratos de carbono refinados, glicerol, sucrosa y demás edulcorantes, lo cual se puede poner de manifiesto por ejemplo con el simple masticado de un par de hojas de la planta (Warren R. et al., 1969; Dateo G. et al., 1973). Este efecto suele persistir una hora y en el mismo jugarían un papel importante *gummarinas* presentes en la planta. Estos péptidos actúan sobre la parte apical de la papila gustativa mediante la fijación del residuo hidrofóbico del péptido a la proteína receptora de la papila, bloqueando así la respuesta eléctrica que transmite la percepción (Frank R. et al., 1992; Katsukawa H. et al., 1999). El sabor amargo también es parcialmente suprimido, lo cual no ocurre con *G. inodorum* (Shimizu K. et al., 1997).

Otros

Las hojas presentan una actividad diurética y laxante moderada, debido a la presencia de flavonoides y antraquinonas respectivamente. En el test de carragenina en ratones, el extracto acuoso de las hojas de gimnema demostró propiedades antiinflamatorias. En cambio no demostró ser activo en el test del granuloma. Experimentalmente el extracto acuoso en altas dosis demostró no afectar la integridad de la mucosa gástrica (Diwan P. et al., 1995). Por su parte las subfracciones GA1 y GA2 del ácido *gimnémico* demostraron en intestino aislado de cobayo una reducción de la contracción muscular inducida por K (+). Dicha actividad estaría en relación a la disminución o bloqueo en la absorción de glucosa en célula intestinal, ya que este hidrato intervendría como elemento energético para lograr el mecanismo contráctil (Shimizu K. et al., 1996).

El extracto alcohólico elaborado a partir de las hojas, demostró en ratas efectos hepatoprotectores frente al daño inducido por CCL4, de manera comparable a los extractos de *Curcuma zedoaria* (Rana A. et al., 1992). Respecto a las fracciones peptídicas purificadas, las mismas demostraron en ratas inhibir la liberación de histamina en mastocitos peritoneales (Sawabe Y. et al., 1992).

El extracto de las hojas (25-100 mg/k) administrado por vía oral a ratas alimentadas con una dieta rica en grasas, demostró al cabo de 3-10 semanas, reducir los niveles de colesterol y triglicéridos (con aumento de la actividad de la lecitina-colesterol-acil-transferasa = LCAT) sumado a una reducción del índice aterogénico, pero sin modificar el peso de los animales. Los resultados fueron comparativamente similares a los obtenidos con clofibrato en dosis de 100 mg/k (Bishayee A. & Chatterjee M., 1994; Shigematsu N. et al., 2001).

Estudios similares en ratas permitieron observar en materia fecal un incremento en la eliminación de colesterol y ácido cólico derivado de ácidos biliares (Nakamura Y. et al., 1999). Los extractos hexánico, acuoso y alcohólico de hojas de gimnema no mostraron actividad antimicrobiana frente a *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (Perumal Samy R. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La planta en las dosis indicadas es bien tolerada. La administración de extractos de gimnema en la dieta de ratas no produjo cambios en los niveles de presión arterial de los animales (Preuss H. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No se han señalado. Ante la falta de estudios que indiquen inocuidad del producto en embarazo y lactancia, se reco-

mienda abstenerse de su toma en estas condiciones hasta reunir estudios que indiquen lo contrario. De igual modo se recomienda consultar con un facultativo médico antes de administrar extractos de gymnema a niños y ancianos diabéticos (Meletis C., 2002).

Interacciones Medicamentosas

Extractos de esta especie pueden interferir con los tratamientos hipoglucemiantes convencionales basados en insulina, glibenclámda o tolbutamida. Como ya ha sido comentado, estudios en humanos demostraron que la fracción ácida soluble en agua de *Gymnema sylvestre* permite reducir los requerimientos de insulina, debido a un incremento en el número de células beta de los islotes de Langerhans en páncreas constatado en autopsias de ratas (Abe T., 1993; Shanmugasundaram E. et al., 1990-a; Ibid, 1990-b).

STATUS LEGAL

Existe una patente registrada en Estados Unidos perteneciente a Japón sobre un producto derivado de la especie emparentada *Gymnema inodorum* (Iwasaki K., 1996). En Brasil la gymnema se encuentra como suplemento dietario.

USOS ETNOMEDICINALES

En Medicina Ayurvédica de la India se emplea el jugo de las hojas de *Gymnema sylvestre* (Meshashringi) aplicado localmente sobre los ojos en casos de cataratas. También se le atribuyen propiedades astringentes, estomáquicas, tónicas y refrigerantes. Para tratar diabetes emplean el polvo de las hojas mezclado con leche de vaca y azúcar, dando a tomar 100 ml de dicha suspensión 3 veces al día. En algunos países de Oriente suelen asociar *G. sylvestris* junto con cromo para el tratamiento de diabetes. Otras indicaciones de las hojas están dirigidas al abordaje de trastornos cardíacos, leucodermia, bronquitis, asma y úlceras gástricas. En Japón emplean las hojas de *G. inodorum* para tratar diabetes, artritis y gota.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 0,5-2 g por taza, administrando 2-3 tazas diarias.

Polvo: En base a las hojas secas, a razón de 2-4 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto Estandarizado: 400 mg al día estandarizado en ácido gimnémico (120 mg/día).

BIBLIOGRAFÍA

- Abe T.: Effect of gymnemic acid, an inhibitory substance for intestinal glucose absorption on blood glucose and serum insulin concentration. *Yonago Igaku Zasshi*. 44: 198-209 (1993).
- Alam M.; Siddiqui M. and Husain W.: Treatment of diabetes through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia*. 61 (3): 240-2 (1990).
- Ananthan R.; Latha M.; Pari L.; Ramkumar K.; Baskar C. and Bai V.: Effect of *Gymnema montanum* on blood glucose, plasma insulin, and carbohydrate metabolic enzymes in alloxan-induced diabetic rats. *J. Med. Food*. 6 (1): 43-9 (2003).
- Baskaran K.; Ahamath B.; Shanmugasundaram K. and Shanmugasundaram E.: Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J. Ethnopharmacol.* 30 (3): 295-305 (1990).
- Bishayce A. and Chatterjee M.: Hypolipidemic and anti-atherosclerotic effects of oral *Gymnema sylvestre* leaf extract in albino rats fed on a high fat diet. *Phytother. Res.* 8 (2): 118-20 (1994).
- Carretero Accame M.: La hoja de *Gymnema sylvestre*. ¿Droga hipoglucemiante?. *Rev. de Fitoterapia* (España). 4 (1): 259-267 (2001).
- Chattopadhyay R.: Possible mechanism of antihyperglycaemic effect of *Gymnema sylvestre* leaf extract. Part I. *Gen. Pharmacol.* 31 (3): 495-6 (1998).
- Chattopadhyay R.: A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin. *J. Ethnopharmacol.* 67 (3): 367-72 (1999).
- Datoe G. and Long Louis J.: Gymnemic acid, the antisaccharone principle of *Gymnema sylvestre*. Isolation and heterogeneity of gymnemic acid-A. *J. Agric. Food Chem.* 21: 899 (1973).
- Diwan P.; Margaret I.; Ramakrishna S.: Influence of *Gymnema sylvestre* on inflammation. *Inflammopharmacol.* 3 (3): 271-7 (1995).
- Galletto, R.; Siqueira, V.; Galende, S.; Oliveira, C. de; Oliveira, A.; Bazotte, R.: Absence of antidiabetic and hypolipidemic effect of *Gymnema sylvestre* in both non-diabetic and alloxan diabetic rats. *FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental, Brasil* (2003).
- Gholap S. and Kar A.: Effects of *Inula racemosa* root and *Gymnema sylvestre* leaf extracts in the regulation of corticosteroid induced diabetes mellitus: involvement of thyroid hormones. *Pharmazie*. 58 (6): 413-5 (2003).
- Grover J.; Yadav S. and Vats V.: Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J. Ethnopharmacol.* 81 (1): 81-100 (2002).
- Iwasaki K. U.S. Patent n° 5.484.593. January 16 (1996).
- Kar A.; Choudhary B. and Bandyopadhyaya N.: Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetics rats. *J. Ethnopharmacol.* 84 (1): 105-8 (2003).
- Katsukawa H.; Imoto T. and Ninomiya Y.: Induction of salivary gurrmarin-binding proteins in rats fed gymnema-containing diets. *Chem. Senses*. 24 (4): 387-92 (1999).
- Kumar S.; Singh J.; Shah N. and Ranjan V.: *Indian Medicinal and Aromatic Plants Facing Genetic Erosion*. Central Inst. Medicinal and Aromatic Plants. Lucknow. India. (1997).
- Nakamura Y.; Tsumura Y.; Tonogai Y. and Shibata T.: Fecal steroid excretion is increased in rats by oral administration of gymnemic acids contained in *Gymnema sylvestre* leaves. *J. Nutr.* 129 (6): 1214-22 (1999).
- Persaud S.; Al Majed H.; Raman A. and Jones P.: *Gymnema sylvestre* stimulates insulin release in vitro by increased membrane permeability. *J. Endocrinol.* 163 (2): 207-12 (1999).
- Perumal Samy R.; Ignacimuthu S. and Sen A.: Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 173-82 (1998).
- Prakash A.; Mathur S.; Mathur R.: Effect of feeding *Gymnema sylvestre* leaves on blood glucose in beryllium nitrate treated rats. *J. Ethnopharmacol.* 18 (2): 143-6 (1986).
- Preuss H.; Jarrell S.; Scheckenbach R.; Lieberman S. and Anderson R.: Comparative effects of chromium, vanadium and *Gymnema sylvestre* on sugar-induced blood pressure elevations in systolic blood pressure. *J. Am. Coll. Nutr.* 17 (2): 116-23 (1998).
- Rana T.; Singh K.; Rao R.: Studies on indigenous herbal remedies for diabetes mellitus in India. *J. Econ. Tax. Bot.* 23 (1): 115-20 (1999).
- Sahu N.; Mahato S.; Sarkar S. and Poddar G.: Triterpenoid saponins from *Gymnema sylvestre*. *Phytochemistry*. 41 (4): 1181-5 (1996).
- Sawabe Y.; Nakagomi K.; Iwagami S.; Suzuki S.; Nakazawa H.: Inhibitory effects of pectic substances on activated hyaluronidase and histamine release from mast cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 1137 (3): 274-8 (1992).
- Shanmugasundaram E.; Rajeswari G.; Baskaran K.; Rajesh Kumar B. et al.: Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Ethnopharmacol.* 30: 281-94 (1990-a).
- Shanmugasundaram E.; Leela Gopinath K.; Rajendran V. and Shanmugasundaram K.: Possible regeneration of the islets of Langerhans in streptozotocin-diabetic rats given *Gymnema sylvestre* leaf extracts. *J. Ethnopharmacol.* 30: 265-79 (1990).
- Shigematsu N.; Asano R.; Shimosaka M. and Okazaki M.: Effect of administration with the extract of *Gymnema sylvestre* leaves on lipid metabolism in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 24 (6): 713-7 (2001).
- Shimizu K.; Abe T.; Nakajyo S.; Urakawa N.; Atsuchi M. and Yamashita C.: Inhibitory effects of glucose utilization by gymnemic acids in the guinea-pig ileal longitudinal muscle. *J. Smooth Muscle Res.* 32 (5): 219-28 (1996).
- Shimizu K.; Ozeki M.; Tanaka K.; Itoh K.; Nakajyo S.; Urakawa N. and Atsuchi M.: Suppression of glucose absorption by extracts from the leaves of *Gymnema inodorum*. *J. Vet. Med. Sci.* 59 (9): 753-7 (1997).
- Shimizu K.; Ozeki M.; Iino A.; Nakajyo S.; Urakawa N. and Atsuchi M.: Structure-activity relationships of triterpenoid derivatives extracted from *Gymnema inodorum* leaves on glucose absorption. *Jpn J. Pharmacol.* 86 (2): 223-9 (2001).
- Sugihara Y.; Nojima H.; Matsuda H.; Murakami T.; Yoshikawa M. and Kimura I.: Antihyperglycemic effects of gymnemic acid IV, a compound derived from *Gymnema sylvestre* leaves in streptozotocin-diabetic mice. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2 (4): 321-7 (2000).
- Vijayakumar R. and Pullaiah T.: An ethno-medico-botanical study of Prakasam district, Andhra Pradesh, India. *Fitoterapia*. 69 (6): 483-89 (1998).
- Wang L.; Luo H.; Miyoshi M.; Imoto T.; Hiji Y. and sasaki T.: Inhibitory effect of gymnemic acid on intestinal absorption of oleic acid in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 76 (10-11): 1017-23 (1998).
- Warren R.; Warren P. and Weninger G.: Inhibition of sweet taste of *Gymnema sylvestre*. *Nature*. 223: 94-5 (1969).
- Xie J.; Wang A.; Mehendale S.; Wu J.; Aung H.; Dey L.; Qiu S. and Yuan C.: Anti-diabetic effects of *Gymnema yunnanense* extract. *Pharmacol. Res.* 47 (4): 323-9 (2003).
- Ye W.; Zhang Q.; Liu X.; Che C. and Zhao S.: Oleanane saponins from *Gymnema sylvestre*. *Phytochemistry*. 53 (8): 893-9 (2000).
- Ye W.; Liu X.; Zhang Q.; Che T. and Zhao S.: Antisweet saponins from *Gymnema sylvestre*. *J. Nat. Prod.* 64 (2): 232-5 (2001).
- Yoshikawa M.; Murakami T.; Kadoya M.; Li Y.; Murakami N.; Yamahara J.; Matsuda H.: Medicinal foodstuffs. IX. The inhibitors of glucose absorption from the leaves of *Gymnema sylvestre*: structures of gymnemosides a and b. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 45 (10): 1671-6 (1997).
- Zhen H.; Xu S. and Pan X.: The pharmacognostical identification of peel of *Gymnema sylvestre*. *Zhong Yao Cai*. 24 (2): 95-7 (2001).

GINKGO BILOBA



NOMBRE CIENTÍFICO

Ginkgo biloba L.

Sinonimia: *Salisburia adiantifolia* Smith.

NOMBRES POPULARES

Español: ginkgo, árbol de los 40 escudos.

Portugués: ginkgo

Inglés: ginkgo, maidenhair tree.

Otros: ginkgo (Francés), ginco (Italiano), Echter Ginkgo-baum (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol dioico, perteneciente a la familia Ginkgoáceas, caracterizado por presentar un crecimiento lento (15 cm el primer año, 30 cm el segundo, llegando a su altura normal (13-17 metros) en la tercer o cuarta década. Las hojas son bilobuladas y verdosas, tornando al amarillo brillante en otoño, con la particularidad de caer en dicha estación prácticamente en forma conjunta. El fruto es de aspecto carnoso y de color amarillo-verdoso, que al caer desprende un olor característico desagradable.

HÁBITAT

El *Ginkgo biloba* es de origen asiático (China, Corea, Japón) siendo el único representante de la familia Ginkgoáceas, por tal motivo su clasificación botánica fue siempre difícil, respondiendo a un tipo intermedio entre las Pteridofitas (helechos) y las Coníferas. Salvo en regiones montañosas del este de China, este árbol prácticamente no se cultiva.

HISTORIA

De acuerdo con restos fósiles encontrados en Irán y España de 220 y 150 millones de años respectivamente, la existencia del *Ginkgo biloba* en el planeta dataría del período Jurásico. En el libro de medicina más antiguo que se conoce (Pents'ao), el emperador chino Shen Nun ya hacía referencia a sus bondades tónicas para el corazón y el pulmón. Los monjes budistas de China lo adoptaron como árbol sagrado. Debido a las propiedades terapéuticas conferidas a sus hojas, en extremo Oriente se empleó como moneda de intercambio entre comerciantes.

El término *Ginkgo* deriva del chino *Yin-kuo* = «damasco dorado». La intensa coloración amarilla que presenta su copa en otoño le confirió el nombre de «árbol de los 40 escudos». En tanto el nombre de especie *biloba* hace referencia

al aspecto bilobular de sus hojas. Las versiones sobre cómo este árbol llega a Europa son varias, pero la mayoría señala al explorador inglés Engelbert Campfer, como su introductor en el siglo XVII. Al no tener parecido con ningún otro árbol, los botánicos europeos tuvieron muchas dificultades en clasificarlo. Inicialmente las primeras semillas recibidas se utilizaron para obtener ejemplares con fines ornamentales. En 1964 Lab. Schwabe de Alemania desarrolla el primer extracto estandarizado (EGb 761) que dio origen a gran cantidad de estudios clínicos.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas. Se recolectan a comienzos de otoño, cuando presentan un tinte amarillento. Las semillas y frutos son empleados únicamente en medicina china.

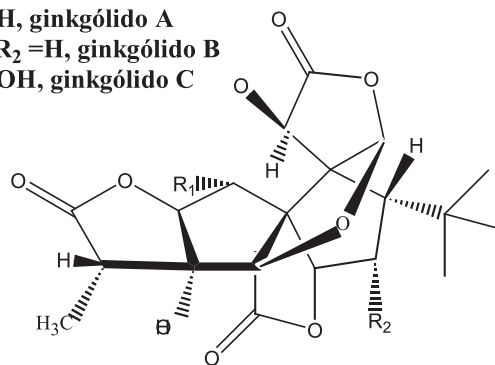
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Glucósidos Flavonólicos (0,5-1%): Cerca de 40 estructuras han sido identificadas en las hojas, incluyendo derivados del epicatecol (epicatequina, epigallocatequina), dehidrocatequinas (proantocianidinas, prodelfinidinas), flavonas (luteolina, delfidenona = tricetina, etc) y biflavonas. Estas últimas están compuestas por dos estructuras de ciclo flavónico unidas entre sí, destacando: ginkgetina (la más importante), isoginkgetina, amentoflavona, sciadopitisina y bilobetina. Los flavonoles se presentan en forma de agliconas o como mono, di, o triglicósidos, estando en algunos casos esterificados con ácido cumárico.

Terpenos: De tipo diterpénicos se encuentran: ginkgólidos A, B, C, J y M (este último sólo en la raíz) y de tipo sesquiterpénicos representados por bilobálicos. Los ginkgólidos presentes en las hojas de este árbol (0-0,50%) no se han encontrado en ninguna otra especie vegetal, diferenciándose entre ellos solamente en el número y posición de los grupos hidroxilos. La cantidad de bilobálicos presentes en las hojas oscila entre 0,005-0,40%. Tanto ginkgólidos como bilobálicos se encuentran en menor medida en la raíz del árbol.

Las semillas contienen un 38% de carbohidratos, 4,3% de proteínas y 1,7% de grasas. De las semillas se han aislado

$R_1 = R_2 = H$, ginkgólido A
 $R_1 = OH, R_2 = H$, ginkgólido B
 $R_1 = R_2 = OH$, ginkgólido C



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales indicaciones terapéuticas inherentes a esta especie se encuentran en su actividad circulatoria, antiagregante y antioxidante. Recientes investigaciones destacan beneficios en la enfermedad de Alzheimer. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Circulatoria Cerebral

Gran cantidad de trabajos fueron realizados con esta es-

pecie, los cuales se iniciaron en 1965 a partir de la investigación llevada a cabo por el Dr. Willmar Schwabe, quien logra estandarizar un extracto obtenido de las hojas, denominado EGb 761, cuantificado con 24% de glucósidos flavónicos. La actividad circulatoria cerebral de este extracto se centra principalmente en su capacidad antioxidante, inhibidora del factor activador de plaquetas (PAF) y hemorreológica vascular. Se ha comprobado que tanto el PAF como los radicales libres, presentan la facultad de poder erosionar las membranas vasculares determinando así un aumento en la permeabilidad de las mismas con la consiguiente alteración del flujo cerebral, del metabolismo neuronal y de la actividad de los neurotransmisores. Los flavonoides del ginkgo actúan como elementos depuradores de radicales libres, mientras que los terpenos (en especial el *ginkgólido B*) demostraron inhibir al PAF (Braquet L., 1982; Robbers J., 1997).

El PAF es un mediador fosfolipídico liberado a nivel de las membranas celulares mediante la acción de la enzima fosfolipasa A2, capaz de generar agregación plaquetaria, trombosis arterial y reacciones inflamatorias; todo lo cual conduce a la formación de trastornos auditivos, visuales, arterioscleróticos y mnésicos. Asimismo, el PAF puede provocar reacciones de tipo inmunoalérgico tales como broncoespasmos o rechazo de trasplantes. En ese sentido, el *ginkgólido B* antagonizaría el mecanismo de broncoconstricción in vivo mediada por P.A.F. (Braquet L. et al., 1991).

En el mayor flujo circulatorio cerebral demostrado por el *Ginkgo biloba* tendrían lugar factores metabólicos, actividad sobre neurotransmisores, antiagregantes, etc. Ensayos *in vivo* demostraron que el *Ginkgo biloba* aumenta la captación de glucosa cerebral en animales mantenidos tanto en condiciones de hipoxia como con flujo cerebral normal. El flujo circulatorio cerebral en ambas circunstancias no se incrementó, lo que demuestra la preponderancia del mecanismo metabólico sobre el hemorreológico (Le Poncin Lafitte M. et al., 1982). Estudios electroencefalográficos efectuados a 15 sujetos sanos tras la administración de una dosis única de 80-160 mg de un extracto estandarizado de *Ginkgo biloba* (EGb 761), determinaron un incremento de ondas α y β (estas últimas en menor cuantía), con un descenso concomitante de las ondas τ (tetha). Cuando la dosis se elevó a 600 mg, el incremento en las ondas α se concentró en las regiones frontal y occipital encefálicas, con un mayor tono del estado de alerta (Luthringer R. et al., 1984).

A nivel vascular, extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* en concentraciones de 100 mg/ml demostraron en ratas disminuir la contracción aórtica inducida por noradrenalina, al actuar sobre receptores α -1-adrenérgicos, actividad que es antagonizada por el α -bloqueante fentolamina (Auguet M. et al., 1982). En otros ensayos en ratas se pudo constatar que tras la administración de extractos de *Ginkgo biloba*, existe una liberación de prostaciclina acompañado también de liberación del llamado factor relajante derivado del endotelio (relacionado con el óxido nítrico), por medio de un mecanismo independiente de receptores muscarínicos (De Feudis F., 1991).

En estudios experimentales sobre células endoteliales hipóxicas, se pudo comprobar que tanto el EGb 761 como la fracción terpénica (*bilobárido*) por separado, pueden retrasar el inicio de la glicólisis hipóxica por prolongación de la generación de ATP (Janssens D. et al., 1995; Defeudis F., 2002).

El mejoramiento en la metabolización de la glucosa a nivel neuronal fue demostrada también en un modelo de daño tisular inducido por estreptozotocina (Loffler T. et al., 2001). En ratas con isquemia experimental, los regis-

tros electroencefalográficos demostraron que extractos de *Ginkgo biloba* en dosis de 8, 16 y 32 mg/kg ejercen efectos protectores vasculares (Zhang Y. et al., 2003). Estudios realizados sobre modelos de isquemia en cultivos de neuronas animales, evidenciaron que los efectos neuroprotectores están relacionados con la presencia de terpenolactonas en mayor medida que con los glicósidos flavónicos o biflavonas. En ese sentido el *bilobárido* demostró ser el compuesto más efectivo en reducir el tamaño de las zonas infartadas (Kreiglstein J., 1996; Chandrasekaran K. et al., 2001; Defeudis F., 2002). La actividad neuroprotectora del *Ginkgo biloba* frente a isquemias experimentales en ratas ha demostrado sinergizarse con selegilina (Unal I. et al., 2001).

El extracto EGb 761 demostró ser más efectivo que el placebo en una investigación llevada a cabo para evaluar las condiciones de oxigenación cerebral en la altura (debido a vasoconstricción por temperaturas muy bajas), sobre escaladores de montaña, quienes a partir de los 3.000 metros de altitud sufrían de cefaleas, zumbidos, ahogos, náuseas y vómitos (Roncin J. et al., 1996). Estudios realizados en 25 sobre un total de 50 pacientes con hemorragias por aneurisma subaracnoideo, la administración de EGb 761 en dosis de 150 mg/día, demostró a las 12 semanas de tratamiento mejoras significativas relacionadas con la recuperación de la actividad cerebral (memoria, reflejo, concentración) respecto a los otros 25 pacientes del grupo placebo (Maier Hauff K., 1991). En síntesis, en el mejoramiento de la circulación vascular cerebral tendría injerencia el mantenimiento del tono arterial y venoso (beneficioso en situaciones de hipoxia con parálisis motora) sumado a un efecto de relajación arterial que contrarrestaría el espasmo vascular.

Actividad sobre Neurotransmisores

Los primeros estudios realizados con altas dosis de extractos de *Ginkgo biloba*, demostraron inhibir la captación de norepinefrina, dopamina y 5-hidroxi-triptamina tritiatadas, sobre fracciones de sinaptosomas provenientes de corteza cerebral de ratas (Taylor J., 1986). Estudios realizados en roedores han evidenciado que los extractos de *Ginkgo biloba* antagonizan el estado de catalepsia inducido por haloperidol, así como los efectos periféricos de la reserpina. Este hecho constituye un argumento importante en favor de la actividad de los extractos de *Ginkgo biloba* sobre el sistema catecolaminérgico (Warburton D., 1986).

Otros estudios efectuados en sinaptosomas de corteza de ratones, demostraron que los extractos de *Ginkgo biloba* modifican la concentración de 5-HT de una manera bifásica. Por ejemplo, entre 4-16 μ g/ml el incremento de la captación de 5-HT resulta significativo, pero en concentraciones mayores es inhibido (Ramassamy C. et al., 1992). Tanto el EGb 761 como el Cp 202 (un extracto desprovisto de terpenos) demostraron inducir incrementos en sinaptosomas de 5-HT en corteza de ratas (lo cual es inhibido por clomipramina). En cambio el extracto BN 52063 (ginkgo desprovisto de flavonoides) y quercetina (flavonoide constituyente del EGb 761) no demostraron incrementos sinaptosómicos. De esta manera el componente flavónico total parece mediar sobre la 5-HT, lo que se traduce en un incremento en la biodisponibilidad de serotonina a nivel de SNC (Ramassamy C. et al., 1992; Di Renzo G., 2000).

Además, se pudo constatar en sinaptosomas de hipocampo de ratas añosas que el suministro de extractos de *Ginkgo biloba* a lo largo de 30 días, genera un incremento en la capacidad de enlace de los receptores muscarínicos con la acetilcolina (Taylor J., 1986), concomitantemente con un descenso de β -adrenorreceptores (Brunello N. et al., 1985; Huguet F. et al., 1992). En ensayos sobre neurotoxicidad inducida por MPTP (metil-fenil-tetrahidropiridina), las ra-

tas que no fueron tratadas con extractos de *Ginkgo biloba* evidenciaron descensos en el número de sinaptosomas con una reducción del 25% en las terminaciones nerviosas estriadas dopaminérgicas. Debe tenerse en cuenta que el MPTP produce en ratas y primates daños oxidativos por producción de radicales libres, hipokinesia y disminución de dopamina en cuerpo estriado. Por ello este tipo de modelo es válido para el estudio de una posible acción del ginkgo en la enfermedad de Parkinson (Ramassany C. et al., 1990; Rojas Castañeda P., 2001).

Por otra parte se ha señalado que los extractos de *Ginkgo biloba* inhiben *in vitro* la actividad de las enzimas MAO y COMT, lo cual puede tener implicancia en el abordaje terapéutico de cuadros depresivos (Borchardt R., 1975; White H., 1996). Por último, los extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (360 mg/día) demostraron a través de un ensayo doble ciego controlado con placebo, a lo largo de 12 semanas de tratamiento, incrementar la actividad terapéutica de la droga haloperidol en pacientes esquizofrénicos, reduciendo a su vez, los síntomas extrapiramidales de dicha droga (Zhang X. et al., 2001).

Actividad Antiagregante

La acción antiagregante plaquetaria ejercida por los *ginkgólidos* sería principalmente ejercida sobre el P.A.F. El modo de acción se establece a través de un mecanismo de inhibición competitivo a nivel de los receptores plaquetarios de membrana, destacándose como el más efectivo el *ginkgólido B* (De Souza N. et al., 1983; Braquet P. et al., 1991). Por ejemplo, los extractos de *G. biloba* administrados sobre sangre heparinizada demostraron reducir significativamente la agregación y viscosidad eritrocitaria, sin modificaciones de la membrana (Ernst E. & Matrai A., 1986; Artmann G. et al., 1991).

Se ha establecido que tras la administración en humanos de 80 mg de *ginkgólidos*, la concentración requerida de PAF para inducir un 50% de agregación plaquetaria en muestras aisladas de sangre, aumenta de 4.1 nmol/l a 87.8 nmol/l (Chung K. et al., 1987). En condiciones de isquemia, se produce la peroxidación de lípidos de las membranas con el consiguiente deterioro tisular. Este exceso de peróxidos lipídicos inhibe la formación de prostaciclina (PGI₂) a partir del endoperóxido H₂, llevando así a un aumento relativo de tromboxanos (Bazan N., 1991). En ese sentido, extractos de *Ginkgo biloba* demostraron sobre tiras de aorta de rata un aumento en los niveles de prostaciclina respecto a grupos control (Koch E. & Chatterjee S., 1993).

Actividad Antioxidante

Estudios *in vitro* realizados con soluciones estandarizadas de *Ginkgo biloba* (EGb761) demostraron inhibir la formación del radical hidroxilo en un 65% y del radical adriamicilo en un 50%, con la consiguiente reducción de la peroxidación lipídica (Pincemail J. et al., 1989). También se ha constatado actividad antioxidante sobre el anión superóxido, óxido nítrico y difenil-picrilhidracilo (Marcocci L. & Maguire J., 1994).

Este efecto antioxidante del EGb761 permitió una viabilidad mucho mayor de células endoteliales aórticas bovinas expuestas frente a agentes oxidantes (Ren de C. et al., 2002). Estudios realizados sobre voluntarios sanos determinaron que los extractos de ginkgo reducen el estrés oxidativo inducido por radiaciones ultravioleta sobre células epidérmicas, de manera superior al beta-caroteno y la vitamina E. En su mecanismo de acción intervendría el conjunto de flavonoides y las proantocianidinas (Robak J. & Gryglewski R., 1988; Joyeux M. et al., 1995). No obstante, se ha constatado que la capacidad antioxidante de

sus proantocianidinas serían menos potentes que las evidenciadas por *Vitis vinifera*, *Vaccinium myrtillus*, *Pycnogenol*® (*Pinus maritima*) y *Ribes nigrum* (Cañavate J., 1995; Arcangeli P., 2000). Recientemente se ha podido comprobar que el extracto EGb 761 (100 mg/k) administrado a ratas añosas por vía oral, reduce la apoptosis de linfocitos esplénicos inducida por radicales libres (Schindowski K. et al., 2001).

Memoria

Es conocido que la disminución de la actividad muscarínica colinérgica en el cerebro contribuye a la generación de déficits mnésicos y cognitivos relacionados con la edad, lo cual en parte es atenuado por la administración de extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (Davis K., 1978; Mc Geer E., 1981; Bartus R., 1982). En ratas sometidas a déficits cognitivos por infusión intraventricular de β -amiloide durante 14 días, el extracto de *G. biloba* (vía oral) junto a melatonina (vía i.p.) demostró incrementar los niveles de colina-aciltransferasa y somatostatina en corteza y región del hipocampo cerebral (Tang F. et al., 2002).

Los beneficios humanos del *Ginkgo biloba* en el área de la memoria, fueron basados en tests psicométricos y pruebas electroencefalográficas realizadas mayoritariamente en sujetos ancianos. Tres estudios doble ciego efectuados sobre voluntarios sanos que tomaron dosis progresivas de EGb 761 (120, 240 y 600 mg), revelaron una mayor capacidad de respuesta en pruebas de ejercitación mnésica y procesamiento de información, las cuales disminuían al cabo de unas pocas horas (Subhan Z. & Hindmarch I., 1984; Hindmarch I., 1986; Allain H. et al., 1993).

La administración en forma de cápsulas de un extracto de *Ginkgo biloba* (100 mg/día) junto a un extracto de *Panax quinquefolius* (400 mg/día) produjo, en niños con síndrome de déficit atencional e hiperactividad, una reducción del componente ansioso del orden del 31% en la segunda semana, alcanzando al 67% de mejoría global (medido por el Índice Conners de ADHD) al cabo de las seis semanas que duró el tratamiento (Lyon M. et al., 2001).

Demencia Senil - Enfermedad de Alzheimer

El proceso de envejecimiento trae como consecuencia, un déficit global de las funciones del cerebro. En oportunidades, ese déficit pasa a corporizar estados demenciales donde no sólo se halla involucrado el paciente sino también su entorno familiar. De ahí la urgencia de actuar frente a síntomas prodrómicos. Se ha podido constatar que en la enfermedad de Alzheimer existiría una disminución significativa de la enzima colina acetiltransferasa, de igual manera que ocurre en roedores viejos (Bartus R. et al., 1982). Algunos autores han señalado la existencia de un debilitamiento en la unión con el receptor muscarínico a nivel de corteza cerebral y del hipocampo (Morin A. et al., 1980; Nordberg A. et al., 1981). Otros investigadores observaron además modificaciones que afectan la unión a los receptores adrenérgicos y opiáceos (Beal M. et al., 1985).

Se han llevado a cabo importantes trabajos clínicos con el extracto estandarizado EGb 761 (24% de glicósidos flavónicos y 6% de terpenolactonas) en pacientes con déficits cognitivos importantes (Vorberg G. et al., 1985; Stalliecken J., 1988). Incluso en pacientes con insuficiencia cerebral acompañada de depresión, la combinación de extractos de *Ginkgo biloba* con antidepresivos (tricíclicos y tetracíclicos) demostró mejoras significativas en la escala de depresión de Hamilton, y en el test de inteligencia general, logrando reducciones de 9,5 puntos e incrementos de 15 puntos, respectivamente, en comparación al grupo con antidepresivos solos (Schubert H. & Halama P., 1993).

Alentados por estos resultados iniciales fue llevado a ca-

bo en Alemania un primer ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, sobre 40 pacientes con enfermedad de Alzheimer a los cuales se les administró una dosis de 120 mg diarios de EGb 761. Finalizado el ensayo luego de un mes de tratamiento, se evidenciaron mejorías en el área de la atención, memoria y psicomotricidad, con aumento de la actividad alfa en el EEG, respecto a los grupos control (Hofferberth B., 1994).

En un ensayo clínico simple en pacientes con demencia senil, la administración de 240 mg de EGb 761 junto a una dosis oral de 40 mg de la droga tacrine (tetrahydroaminocrina), conocida como «activador cognitivo», reveló un incremento en la actividad alfa del EEG (7,5-13 Hz) en mayor medida que con la droga tacrine sola (Itil T. et al., 1995). Otro estudio randomizado doble-cego que abarcó 156 pacientes con demencia primaria degenerativa senil y presenil evidenció las mejorías obtenidas con la administración de extractos estandarizados de EGb 761. En efecto, al cabo de 24 semanas de tratamiento, la administración de 240 mg diarios por vía oral a 79 pacientes evidenció mejorías clínica y estadísticamente significativas respecto a los grupos control (77). Sólo cinco pacientes evidenciaron efectos adversos importantes (trastornos gastrointestinales y cefaleas) los cuales desaparecieron al suspender la medicación (Kanowski S. et al., 1997).

Continuando en esta línea de estudios, fue llevado a cabo un nuevo ensayo clínico, doble-cego, sobre 202 pacientes afectados de demencia asociada a Enfermedad de Alzheimer o infartos múltiples, a quienes se les suministró extractos de *G. biloba* estandarizados en dosis de 120 mg/día a lo largo de 52 semanas. Finalizado el estudio se concluyó que el 37% del grupo que había recibido el tratamiento con ginkgo mostró mejorías significativas medidas en diferentes tests cognitivos y de adaptabilidad social, respecto a un 23% del grupo que recibió placebo. En contraste, el 40% del grupo que recibió placebo mostró señales de empeoramiento contra sólo el 19% del grupo que recibió ginkgo (Le Bars P. et al., 1997; Le Bars P. et al., 2002).

En udos metaanálisis que incluyeron más de 50 trabajos clínicos sobre demencia y alteraciones cognitivas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer, se concluyó que los extractos estandarizados de *G. biloba* administrados por vía oral (120-240 mg/día) durante 3-6 meses, mejoran parcial pero significativamente (versus placebo) los trastornos cognitivos en la mayoría de los pacientes, más allá de ciertos déficits observados en la mayoría de los trabajos relacionados con los criterios de inclusión de pacientes sin una diferenciación cierta entre demencia y enfermedad de Alzheimer (Oken B. et al., 1998; Birks J. et al., 2002).

Área Oftalmológica

Estudios realizados en ratas con retinopatía diabética inducida por aloxano, mostraron mejorías en el campo visual tras diez meses de tratamiento con extractos estandarizados de *G. biloba* en relación a grupos placebo control. Resultados similares también fueron observados en retinopatías inducidas por administración crónica de cloroquina, sustancia que provoca una inflamación importante de la retina y genera la aparición de radicales libres (Doly M. et al., 1986).

En un estudio efectuado sobre 16 pacientes sin trastornos visuales aparentes, la administración de 80 mg/día de EGb 761 demostró mejorías en el 75% de los casos, medidas a través de métodos de evaluación del campo visual (perimetría cuantitativa computada) observándose beneficios en la capacidad de lectura, en la visión de los colores y en la memoria visual (Raabe A. et al., 1986). Un ensayo clínico a doble ciego sobre un total de 20 pacientes que

padecían degeneración macular senil, determinó mejorías clínicamente significativas en el grupo que recibió EGb 761, constatándose la misma principalmente en el área de la agudeza visual lejana (Lebuisson D. et al., 1986).

Otro estudio realizado sobre 50 pacientes (20 con glaucoma crónico de ángulo abierto, 20 con maculopatías severas y 10 con retinopatías diabéticas) evidenció los beneficios de la administración de 80 mg/día del extracto EGb 761. Los parámetros de evaluación se determinaron a través de pruebas de agudeza y campo visual, fondo de ojo (con retinografía) y angiografía fluoresceínica. Los resultados globales mostraron un 58% de mejoría clínicamente significativa, un 30% manifestaron poca mejoría y el 12% restante ningún beneficio. En los casos precisos de glaucoma y retinopatía diabética, la mejoría se evidenció en las áreas de agudeza y campo visual. En las maculopatías, la mejoría se comprobó principalmente en el área de la agudeza visual (Saracco J. & Estachy G., 1982).

En su mecanismo de acción destaca el papel antioxidante de los flavonoides *kempferol* y *quercetina* frente los radicales libres oxigenados, principales responsables de la etiopatogenia de esa enfermedad, a lo cual se sumaría una mejoría de la microcirculación regional determinada por una estimulación de la síntesis de prostaciclina y del Factor Relajante Derivado del Endotelio, con disminución en la producción de tromboxanos e inhibición de la agregación plaquetaria local. (Braquet P. et al., 1982; Koch E. & Chatterjee S., 1993).

Área Auditiva - Vestibular

Extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* fueron evaluados a través de un ensayo doble ciego *versus* placebo que abarcó a 35 pacientes con Síndrome de Menière, neuropatía vestibular y vértigo post-traumático. La mitad de los pacientes (17) que recibió el extracto EGb 761 en gotas (8 gotas diarias equivalentes a 160 mg de extracto) acompañado de entrenamiento vestibular demostró mejorías clínicamente significativas respecto al grupo de 18 pacientes con entrenamiento vestibular solo (Hamann K., 1985). Similares resultados fueron obtenidos con el mismo extracto (120 mg, 3 veces al día) en otro estudio clínico a doble ciego *versus* placebo, sobre 50 pacientes que sufrían vértigos de origen vascular por compresión cervical (Schwerdtfeger F., 1985). Otros estudios clínicos efectuados en 3 centros hospitalarios de Francia, sobre un total de 70 pacientes, revelaron una mejoría parcial en el estado de equilibrio en un grupo de pacientes afectados de síndrome vertiginoso de reciente comienzo y origen indeterminado, al cabo de 3 meses de tratamiento con extractos estandarizados de *G. biloba* (80 mg/día). En los grupos de los 2 centros hospitalarios restantes, fueron observadas mejorías sintomáticas entre el 44 y 85% de casos que presentaban vértigo o desvanecimiento y que fueron tratados con el mismo extracto a lo largo de 1-3 meses de tratamiento (Haguenauer J., 1986).

Otro ensayo clínico a doble ciego, realizado sobre 103 pacientes afectados de tinnitus crónico, se pudo observar una mejoría clínicamente significativa al cabo de 13 meses de tratamiento, en el grupo que recibió extractos estandarizados de *G. biloba* en dosis de 2 ml, 2 veces al día (Meyer B., 1988). La efectividad del ginkgo también fue demostrada con pacientes que sufrían de trastornos hipoacúsicos por obstrucción vascular coclear, incrementándose la capacidad auditiva tras la administración de un extracto estandarizado de *Ginkgo biloba*, en dosis de 4 ml, dos veces al día (Dubreuil C., 1988).

Un estudio realizado sobre 68 pacientes aquejados de hipoacusia, acúfenos y vértigos (solos o asociados) y tratados con EGb 761 en dosis de 80 mg/diarios durante

cuatro meses, demostró mejorías globales en un 70% de los casos, contra un 17% de mejorías leves y 13% de efectos nulos (Natali R. et al., 1991). Experiencias en ratas con ototoxicidad inducida por salicilatos, demostraron mejorías significativas en la recuperación de la función coclear luego de pocos meses de tratamiento con *Ginkgo biloba* (Cazals Y. et al., 1993). En un estudio a doble ciego controlado con placebo, se constató la eficacia del extracto EGb 761 en pacientes con sordera repentina, la cual resultó igual de efectiva que la evidenciada por pentoxifilina (Reisser C. & Weidauer H., 2001).

Actividad Vascular Periférica

En casos de pacientes con arteritis de miembros inferiores (grado II), el tratamiento con extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* resultó 100% efectivo en la resolución de los síntomas; en cambio en casos de arteritis grado III el tratamiento no resultó eficaz. De modo similar, en pacientes con Enfermedad de Raynaud sólo se obtuvo un 33% de respuesta satisfactoria (Frileux C. & Cope R., 1975).

En cinco estudios clínicos *versus* placebo realizados en pacientes con claudicación vascular intermitente (CVI), la administración de 120-160 mg (según gravedad) de extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* durante períodos de 3, 4 y 6 meses, demostró una muy buena respuesta en síntomas tales como dolor, calambres o parestesias, proporcionando además una mayor resistencia a la marcha continua con un 45% de promedio de mayor distancia recorrida (Courbier R. et al., 1977; Cristol R. et al., 1984; Bauer U., 1986; Schneider B., 1992; Peters H. et al., 1998).

Estudios comparativos *versus* 600 mg/día de buflomedil u otros circulatorios periféricos (diosmina y procianidolles), determinaron la superioridad del EGb 761 en casos de CVI (Berndt E. & Kramer M., 1991). La actividad vasodilatadora del ginkgo en miembros inferiores depende principalmente del flavonoide *quercetina*, el cual demostró en aorta aislada de ratas precontractada por noradrenalina, un efecto relajante endotelial asociado a un aumento de calcio intracelular mediado por liberación de óxido nítrico (Kubota Y. et al., 2001).

Aparato Respiratorio

La acción inhibitoria de los extractos estandarizados de *G. biloba* (40 mg 3 veces al día) sobre el PAF demostró proporcionar efectos benéficos como terapia coadyuvante del asma bronquial, al disminuir el infiltrado eosinofílico en pacientes atópicos (Pizzorno J. & Murray M., 1985; Braquet P., 1987). Se ha comprobado que el PAF puede provocar reacciones de tipo inmunológico tales como broncoespasmos o rechazo de trasplantes, lo cual estaría contrarrestado por la acción del *ginkgólido B* (Braquet L. et al., 1991). En modelos animales, los *ginkgólidos* han demostrado ejercer protección contra la actividad antigénica de diferentes agentes broncoconstrictores, tornando a la normalidad los valores en sangre de pH, PO₂ y tromboxano B₂ (Hosford D. et al., 1988). En ratas con fibrosis pulmonar intersticial inducida por altas dosis de bleomicina, el extracto de hojas de ginkgo demostró mejorías clínicas significativas al mejorar el proceso inflamatorio y fibrótico a través de una inhibición sobre la actividad del factor nuclear beta y de un descenso en la expresión del ARNm del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β). (Chen J. et al., 2000).

Otros

En el área de oncología experimental los compuestos fenólicos presentes en las semillas de *G. biloba* (*ácido anacárdico*, *bilobolol* y *cardanol*) ha demostrado actividad inhibitoria en modelos de sarcoma ascítico 180 trasplantado en ratas

(Itokawa H. et al., 1987). En tanto, el *ginkgólido A* demostró proteger contra la acción nefrotóxica de la ciclosporina A en modelos tumorales animales (Wada K. et al., 1988). En el área cardiovascular, la disminución de la contractilidad cardíaca y del flujo coronario producido por el PAF sobre corazón aislado de cobayos, demostró ser contrarrestado por los *ginkgólidos* (August M. et al., 1982). El extracto estandarizado EGb761 demostró en cerdos disminuir la disfunción contráctil miocárdica consecutiva a isquemia inducida por oclusión de la arteria coronaria anterior descendente izquierda (Rioufol G. et al., 2003).

En otro orden de cosas, el *ginkgólido B* en forma inyectable demostró efectos protectores contra el shock endotóxico y la acción ulcerogénica inducida por endotoxinas en animales (Wada K. et al., 1988). El hecho de incrementar el ginkgo la actividad local de la papaverina, ha permitido su empleo en forma de inyección intracavernosa en pacientes con disfunción eréctil (Sikora R. et al., 1989). A nivel metabólico el EGb 761 demostró experimentalmente incrementar los niveles glucosa y la síntesis de glucógeno en células de músculo liso de manera dosis-dependiente (Bruel A. et al., 1989).

En el área infectológica, los *bilobólidos* han exhibido efectos inhibitorios, tanto *in vivo* como *in vitro*, sobre el crecimiento de cultivos de *Pneumocystis carinii* en concentraciones equivalentes a las de trimetoprima-sulfametoxazol. Por otra parte, los extractos acuosos y alcohólicos de las hojas de ginkgo inhiben, *in vitro*, la acción colagenolítica de *Porphyromonas gingivalis* y su actividad citotóxica sobre fibroblastos gingivales, de manera superior al clorhidrato de tetraciclina (Osawa K. et al., 1991). Los *ácidos ginkgólicos* demostraron *in vitro* efectos inhibitorios sobre *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* metilina-resistente, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y *B. cereus*. En el caso de *S. aureus* metilina-resistente sinergizó la actividad de la penicilina (Yang X. et al., 2002).

En cuanto al área ginecológica, se ha podido observar una mejoría sintomatológica en mujeres con síndrome premenstrual tras la toma de extractos estandarizados de *G. biloba* (Tamborini A. & Taurelle R., 1993). Extractos de *G. biloba* demostraron en ratas sinergizar la actividad gastroprotectora de la cimetidina en injurias de mucosa gástrica inducidas por etanol y estrés por congelamiento (Wang Q. et al., 2000). En ratas sometidas a daño hepático por altas dosis de paracetamol, el suministro de extractos de ginkgo demostró efectos citoprotectores al inhibir la peroxidación lipídica e incrementar los niveles de glutatión (Shenoy K. et al., 2002).

A nivel inmunológico, el *ginkgólido B* demostró inhibir la acción supresora del PAF sobre la proliferación de linfocitos T y sobre la producción de citoquinas (Newall C. et al., 1996). En ratas sometidas a estrés por electroshock diario durante 7 días, el extracto EGb761, en dosis de 100 mg/k/día, demostró poseer efectos inmunoestimulantes al elevar los valores disminuidos de esplenocitos y restituir la respuesta de hipersensibilidad

al dinitrofluorobenceno. En dicha actividad inmunoestimulante contribuye la capacidad antioxidante del extracto y el efecto modulador sobre los niveles de corticosterona circulantes (Puebla Pérez A. et al., 2003). Se ha postulado un probable efecto benéfico del *Ginkgo biloba* en casos de esclerosis múltiple a partir de la observación de sus efectos inmunomoduladores demostrados experimentalmente en encefalomiélitis autoinmune (Bowling A. & Stewart T., 2003).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una administración oral en ratas de extractos estandarizados de *G. biloba* (marcado con radioisótopos), se

pudo observar a las 72 horas del suministro que el 21% de la dosis es excretada en orina, el 38% por vía respiratoria y el 29% por materia fecal. La tasa de absorción fue estimada en un 60% (Moreau J., 1988). En estudios sobre voluntarios sanos se constató que los glucósidos flavonólicos son absorbidos en intestino delgado con picos de concentración plasmáticos alcanzados a las 2-3 horas. En tanto, la concentración pico para los *ginkgólidos* y el *bilobárido* se logran 1-2 horas después. La vida media de los compuestos flavonólicos fue estimada en 2-4 horas, mientras que la de los *ginkgólidos* es de 4-6 horas y la de los *bilobáridos* 3 horas (Nieder M., 1991).

El estudio de la distribución tisular muestra una afinidad del extracto por los tejidos glandulares, ojos y algunas zonas del tejido nervioso: hipotálamo, hipocampo y cuerpo estriado. En pacientes con Alzheimer se pudieron observar cambios EEG a las 3 horas de administrado un extracto estandarizado de EGb 761, lo cual es indicativo de una buena absorción, distribución y penetración a través de la barrera hematoencefálica (Itil T. et al., 1995).

Datos Farmacocinéticos	Glucósidos flavonólicos	Ginkgólido A	Ginkgólido B	Bilobárido
Biodisponibilidad oral (%)	> 60	> 98	>80	70
Pico de concentración plasmática (en horas)	1,5-3	1-2	1-2	1-2
Clearance (ml/min)	Desconocido	130-200	140-250	600

Farmacocinética de extractos de Ginkgo biloba (Kleijnen J. & Knipschild P., 1992)

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: La administración del extracto acuoso de las semillas por vía oral a cobayos, en dosis de 11 mg/k, produjo parálisis en miembros inferiores, opistótonos, convulsiones clónicas e hiperalgesia auditiva. El principio activo responsable sería la 4-O-metilpiridoxina (Wada K. et al., 1988). Los estudios de toxicidad crónica en ratas y perros tras la administración oral de 500 mg/k/día (ratas) y 400 mg/k/día (perros) de extractos de hojas de *Ginkgo biloba* durante 6 meses fueron negativos. En perros sólo se observó una ligera y transitoria vasodilatación cefálica (100 mg/k), siendo algo mayor con dosis de 400 mg/k (Spieb E. & Juretzek W., 1993; O'Reilly J., 1993).

La DL50 en ratón por vía intraperitoneal para las hojas fue de 1.900 mg/k; por vía oral de 7.725 mg/k y por vía intravenosa de 1.100 mg/k. En ratas fue de 2.100 mg/k para la vía intraperitoneal y de 1.100 mg/k para la vía intravenosa. Hasta 10 g/k por vía oral no fueron observados muertes en los animales (Spieb E. & Juretzek W., 1993). La administración de extractos estandarizados de hojas de ginkgo a ratas en dosis de 1.600 mg/k/día y a conejos en dosis de 900 mg/k/día no produjo efectos teratogénicos. Tampoco, la reproducción fue afectada. A su vez, el suministro a ratas del mismo extracto a lo largo de 104 semanas, en dosis de 4, 20 y 100 mg/k, no produjo efectos carcinogénicos. De igual modo los estudios mutagenéticos evaluados a través del test de Ames resultaron negativos (Woerdenbag H. & Van Beek T., 1997).

Estudios en Humanos: Por lo general, los extractos de *Ginkgo biloba* son muy bien tolerados. Sobre 44 estudios a doble ciego que abarcaron 9.772 pacientes, el extracto estandarizado de *G. biloba* en dosis promedio de 120 mg diarios ha demostrado poseer excelente tolerabilidad, siendo muy escaso el número de efectos adversos observados: náuseas, vómitos, cefalea, acidez, insomnio e hipotensión arterial pasajera. Las reacciones adversas representan un

4,4% de casos aproximadamente. En ningún momento hubo necesidad de suspender la medicación ya que dichos efectos no eran producto de sobredosificación, desapareciendo los mismos al cabo de poco tiempo (Vorberg G., 1985; Kleijnen J. & Knipschild, 1992).

Los parámetros hematológicos no han presentado modificaciones con su uso, ni se han observado interacciones medicamentosas con glucósidos cardiotónicos o antidiabéticos orales. Sólo en casos de sobredosificación, se han reportado síntomas tales como diarrea, náuseas, vómitos e intranquilidad marcada (Pizzorno J. & Murray M., 1985; Leigh E., 1997). Únicamente en el caso de extractos estandarizados inyectables (en venta sólo en Alemania) se ha observado una incidencia mayor de reacciones adversas de importancia tales como flebitis, trastornos circulatorios, reacciones alérgicas o shock anafiláctico (Woerdenbag H. & Van Beek T., 1997).

Recientemente se han constatado dos casos de aprehensión en extremidades de pacientes epilépticos que tomaron extractos de *G. biloba* durante dos semanas (Granger A., 2001); un caso de erupción morbiliforme difusa en una

persona que consumió un suplemento dietario de *Ginkgo biloba* no estandarizado (Chiu A. et al., 2002) y un caso de arritmia ventricular con un extracto no estandarizado (Cianfrocca C. et al., 2002).

En las tres circunstancias, los síntomas cedieron al suspender el tratamiento. El suministro durante 1 semana de 360 mg diarios de *ginkgólidos* puros A, B ó C no demostraron producir toxicidad. Tampoco el suministro en una sola toma de 720 mg (Woerdenbag H. & Van Beek T., 1997).

En cuanto a la presión arterial media, la misma no se ha visto afectada por el tratamiento con extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* (120 mg/día) a lo largo de 6 a 12 meses de tratamiento, no observándose tampoco problemas de hipotensión postural (Vorberg G., 1985). No obstante, con el uso crónico o sobredosificación puede existir la posibilidad de producirse hematomas subdurales uni o bilaterales (AEM, 2003).

Respecto al uso de las semillas por la medicina tradicional china, las mismas en cantidades adecuadas no ha provocado efectos tóxicos, aunque se han denunciado algunos casos de envenenamiento por sobredosificación en Japón y China debido a la acción de la toxina 4-O-metilpiridoxina (*ginkgotoxina*). En esas condiciones, esta sustancia puede producir estados convulsivos, pérdida de conciencia y paro cardiorrespiratorio, siendo los niños el grupo más vulnerable (Wada K. et al., 1988; San Lin R., 1994).

La pulpa del fruto, ya sea por contacto o ingerida, ha provocado algunos trastornos de intolerancia entre los que destacan cuadros de gastroenterocolitis. Asimismo se han detectado reacciones alérgicas cruzadas entre la pulpa del fruto de ginkgo y partes de algunas especies del género *Rhus*, perteneciente a la familia de las Anacardiáceas. Entre los síntomas más frecuentes hallados figuran estomatitis, dermatitis y proctitis (Becker L., 1975; Newall C. et al., 1997).

Del revestimiento externo de las semillas de *G. biloba* se han aislado ácidos *ginkgólicos* en relativamente altas concentraciones, los cuales se han asociado a fenómenos alérgicos cutáneos y trastornos neurológicos. Dichos ácidos si bien también se encuentran en las hojas (2% aproximadamente), sus concentraciones son infinitamente menores. Por

cromatografía gaseosa fueron identificados en las hojas urushioles los cuales representan un grupo químico muy importante en los mecanismos productores de alergias por contacto (Schötz K., 2002).

Estudios *in vitro* demostraron actividad carcinogénica y probable actividad mutagénica para los ácidos ginkgólicos (Westendorf J. & Regan J., 2000). En mayo de 1997 el Instituto Alemán de Drogas y Productos Medicinales recomendó a todos los manufacturadores, que el máximo permitido de ácido ginkgólico no sobrepase los 5 ppm. De ahí que las autoridades sanitarias por esta razón no aconsejan la prescripción de infusiones medicinales elaborados con hojas de ginkgo (Thiele A., 1997; Ahlemeyer B. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

Hasta obtener más datos sobre la inocuidad del producto, se desaconseja su empleo durante el embarazo y la lactancia (Spieb E. & Juretzek W., 1993). Debido a la falta de experiencia clínica en el manejo de este producto en niños, se desaconseja la prescripción del mismo en estos casos. No administrar este producto ante la constatación de hipersensibilidad conocida hacia alguno de sus componentes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar junto a drogas anticoagulantes (warfarina, heparina, aspirina), debido a su actividad inhibitoria sobre el PAF (Woerdenbag H. & Van Beek T., 1997). En ese sentido se han documentado dos casos en donde se asoció extractos de *Ginkgo biloba* con aspirina (tomados por largos períodos de tiempo), provocando hemorragia subdural bilateral e hipema espontáneo (Rowin J. & Lewis S., 1996; Roseblatt M. et al., 1997). Tampoco se recomienda su empleo concomitante con drogas inhibitorias de la MAO (Brinker F., 1998).

En otro orden de cosas, se ha comprobado que los extractos de *Ginkgo biloba* potencian la actividad de la papaverina cuando se administra junto a ella en forma de inyección intracavernosa, en pacientes con disfunción eréctil (Sikora R. et al., 1989; Brinker F., 1998). Recientemente se han documentado unos pocos casos de hipertensión arterial en asociación con diuréticos tiazídicos, y un caso de coma en un paciente que combinó un extracto de ginkgo con trazodone (Izzo A. & Ernst E., 2001).

STATUS LEGAL

Las hojas del *Ginkgo biloba* se encuentran incluidas dentro de las Farmacopeas de China (incluye las semillas), España (RFE, 2a. Ed.), Francia, Gran Bretaña (BHP, 1996), México (2001), OMS y Martindale (31th Ed) entre otras. Asimismo se encuentran aprobadas para uso humano por la Comisión E de Monografías de Alemania, exigiendo en los productos estandarizados un 22-27% de glicósidos flavónicos y un 5-7% de terpeno-lactonas, con cuantificación de ginkgólidos (en especial A, B y C) y bilobólidos. Dicha comisión también recomienda que el nivel de ácidos ginkgólicos no debe superar las 5 ppm (Blumenthal M., 2000).

Los productos estandarizados de hojas de ginkgo son registrados como especialidad medicinal en Argentina y muchos otros países. Las hojas del ginkgo se encuentran aprobadas para uso medicinal humano por las autoridades



sanitarias de Bolivia (García González M., 2000). Tanto la Farmacopea Europea como la de USA han tomado nota de los niveles de ácidos ginkgólicos permitidos y lo volcaron a sus respectivas monografías. Ello hace que no se recomienden las infusiones con esta planta. Para medir este tipo de principios activos se ha recomendado el método de HPLC-UV el cual es sencillo y no requiere

procesos de enriquecimiento (Fuzzati N. et al., 2003).

USOS MEDICINALES

El *Ginkgo biloba* es una de las medicaciones más prescritas en el área de la geriatría. Se recomienda especialmente en casos de trastornos globales de la circulación cerebral que afecten el área cognitiva, incluyendo arteriosclerosis y la enfermedad de Alzheimer. También se emplea en patologías oftálmicas o auditivas relacionados con trastornos de la microcirculación, así como en procesos mórbidos que afecten la circulación en miembros inferiores, ya sea síndrome de claudicación intermitente o celulitis (vía mesoterapia).

Habitualmente se presenta en forma de cápsulas o comprimidos estandarizados, y en menor medida como gotas o inyectable (mesoterapia). La mayoría de los estudios realizados se hicieron en base a extractos estandarizados conteniendo un 22-27% de glucósidos flavónicos y 5-7 % de terpenoides de las que aproximadamente un 2,8-3,4% son ginkgólidos A, B y C y un 2,6-3,2% corresponden a bilobólidos. Los resultados benéficos han sido observados tanto en personas jóvenes como ancianas. La vía oral es la más indicada, recomendándose la dosis de 120 mg/día en casos insuficiencia circulatoria cerebral.

En geriatría los resultados favorables suelen ser evidenciables hacia la tercer o cuarta semana, recomendándose hacer tratamientos durante 3-4 meses, alternando períodos de descanso. En enfermedad de Alzheimer la dosis suele duplicarse. En patología vascular periférica, tinnitus y vértigo la dosis también es mayor (hasta 160-240 mg/diarios). Si los síntomas empeoran o persisten después de 8 semanas de tratamiento continuo y regular a dosis suficiente, se deberá suspender el tratamiento y reevaluar el caso. El médico será quien determine la continuidad o no del tratamiento en el largo plazo.

USOS ETNOMEDICINALES

En Medicina Tradicional China, las semillas actuarían sobre los meridianos de acupuntura pertenecientes al pulmón y riñón, promoviendo a través del mecanismo de excreción de estos órganos, cambios favorables en procesos tales como asma y bronquitis con expectoración profusa. Asimismo, tendrían una acción tónica en el sistema urinario siendo muy útiles en problemas de incontinencia urinaria. Por otra parte se les reconoce utilidad en casos de leucorrea.

En patologías respiratorias las semillas se preparan en forma de decocción, solas o mezcladas con *Ephedra sinica* (ma huang). Debe tenerse en cuenta las restricciones legales que imperan en algunos países sobre esta última planta, debido a su contenido en efedrina. Solo bastan 3-4 semillas para una posología de tres tomas diarias. Más de cuatro semillas pueden ocasionar (según la medicina china) fuertes cefaleas.

La infusión de las hojas suele utilizarse popularmente como diuréticas y para combatir diferentes trastornos cir-

culatorios, ya sea arterioesclerosis o várices. En los trastornos cardiovasculares, los chinos combinan la tintura madre de *G. biloba* con las tinturas madre de *Vinca major* y *Tilia sp.* En patologías hemorroidales, las hojas del ginkgo suelen ser utilizadas en forma de «baños de asiento» al estilo de las hojas de malva. La decocción de las hojas es empleada en casos de asma bronquial

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 50 g de hojas secas en 500 ml. de agua, dándose a beber 3 tazas al día. (Debe recordarse que las principales farmacopeas no recomiendan la infusión de las hojas por el peligro de contaminación con ácido ginkgólico).

Extracto fluido: Relación 1:1 Se dosifica a razón de 0,5 ml, 3 veces al día.

Extracto seco: Relación 5:1 (1 g equivale a 5 g de planta seca), se recomienda entre 0,5 y 1,5 g diarios.

Extractos estandarizados: Entre 120-240 mg/día, repartidos en 2-3 tomas. (Ver Usos Medicinales).

CURIOSIDADES

El culto al que es objeto este árbol en todo Oriente, se debe precisamente a la gran fortaleza y robustez que le ha permitido durante siglos soportar cataclismos y conmociones geológicas de todo tipo. Ello ha hecho que sea reverenciado como «el árbol de la vida». Un claro ejemplo de esto acaeció con el terremoto ocurrido en Tokio en el año 1923, al cual se sucedieron innumerables incendios. Milagrosamente el templo más importante de esa ciudad fue lo único que se mantuvo indemne: era el único edificio que estaba rodeado de ginkgos... Los investigadores, conmovidos por el hecho, descubrieron que el *G. biloba* libera una sustancia resinosa capaz no sólo de protegerlo, sino de absorber gran

parte de la contaminación ambiental. Por ello, las ciudades más polucionadas del planeta suelen plantar árboles de ginkgo en sus parques y paseos públicos. Un ejemplo son los numerosos ginkgos que rodean a los famosos Champs Ellisés de Francia.

Probablemente en China existan ejemplares de 2.000 a 4.000 años de edad. Sin embargo, el ejemplar viviente más antiguo que se conoce se encuentra al norte de Seúl (Corea) con una antigüedad cercana a los 11 siglos. Mide 61 metros de altura por 17 metros de circunferencia en la base del tronco. Al pie de este árbol se piensa reconstruir un monasterio antiquísimo que estaba en ruinas, y que probablemente habrá de ser el santuario más importante de Corea. No muy lejos de allí, en Kyoto (antigua capital de Japón) funcionan 1851 templos. Basta echar una breve recorrida para darnos cuenta que en un lugar preferencial de cada uno de ellos, se halla plantado un ejemplar de *Ginkgo biloba*.

El famoso escritor y botánico alemán Johann Goethe (1749-1832) le dirigió a su amada un poema inspirado en el aspecto bilobular de las hojas del *Ginkgo biloba*, uno de cuyos párrafos dice así: «... *La hoja de este árbol que a mi jardín ha confiado Oriente, deja adivinar su sentido secreto al sabio capaz de disfrutarlo. ¿Es acaso un ser desgarrado de sí mismo o dos seres que se han elegido y quieren ser uno?*. Respondiendo a esta El famoso escritor y botánico alemán Johann Goethe (1749-1832) le dirigió a su amada un poema inspirado en el aspecto bilobular de las hojas del *Ginkgo biloba*, uno de cuyos párrafos dice así: «... *La hoja de este árbol que a mi jardín ha confiado Oriente, deja adivinar su sentido secreto al sabio capaz de disfrutarlo. ¿Es acaso un ser desgarrado de sí mismo o dos seres que se han elegido y quieren ser uno?*. Respondiendo a esta pregunta he percibido el sentido del enigma. ¿Acaso no descubres por mi cantar que soy uno y sin embargo doble?...»

BIBLIOGRAFÍA

- AEM (Agencia Española del Medicamento). Ficha técnica de *Ginkgo biloba* como integrante de especialidad farmacéutica publicitaria. Rev. Fitoterapia. 3 (1): 63-4 (2003).
- Ahlemeyer B.; Selke D.; Schaper C.; Klump S. and Kriegstein J.: Ginkgolic acids induce neuronal death and activate protein phosphatase type -2C. Eur. J. Pharmacol. 430 (1): 1-7 (2001).
- Allain H. et al.: Effect of two doses of *Ginkgo biloba* extract on the dual-coding test in elderly subjects. Clin. Ther. 15: 549-58 (1993).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arangeli P.: Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. Fitoterapia. 71 (3): 236-44 (2000).
- Artmann G.; Möller B.; Schikarski C.; Zink S. and Rösen P.: Changes in red cell micromechanics as ex vivo bioassay for drug effects. (Abstract). 7th European Conf. Clinical Hemorheol. 11: 751 (1991).
- Auguet M.; De Fendis F.; Clostre F. and Degheng R.: Effects of an extract of *Ginkgo biloba* on rabbit isolated aorta. Gen. Pharmacology. 13: 225-230 (1982).
- Bartus R.; Dean I.; Beer B. and Lippa A.: The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science. 217: 408-17. (1982).
- Bauer U.: El extracto de *Ginkgo biloba*. EGB 761 en el tratamiento de las arteriopatías de miembros inferiores. La Presse Medicale 15: 1546-49 (1986).
- Bažan N.: Phospholipase A2 et le P.A.F. Cibles Potentielles del EGB 761 dans la Protection Tissulaire face à l'ischémie. School of Medicine in New Orleans. Neurochimie Metabolisme. Pp. 15-16 (1991).
- Beal M.; Mazurek M.; Tran V.; Chatta G.; Bird E.; Martin J.: Reduced number of somatostatin receptors in the cerebral cortex in Alzheimer's Disease. Science. 229: 289-291 (1985).
- Becker L. and Skjervorth G.: *Ginkgo tree dermatitis, stomatitis and proctitis*. JAMA. 231: 1162-3 (1975).
- Berndt E. and Kramer M.: Estudio comparativo entre *Ginkgo biloba*. y Buflomedil en la claudicación vascular intermitente. Informe. Intersan - Ettlingen. República Federal de Alemania (1991).
- Birks J., Grimley E., Van Dongen M.: *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 4:CD003120 (2002).
- Bono Y. et Mouren P.: L'insuffisance circulatoire cérébrale et son traitement par EGB 761. Méditerranée Med. (3er. Année) 61: 59-62 (1986).
- Borchardt R. and Huber J.: COMT structure activity relationships for inhibitions by flavonoids. J. Med. Chem. 3: 59-62 (1975).
- Bowling A., Stewart T.: Current Complementary and Alternative Therapies for Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol 5 (1):55-68 (2003).
- Braquet P.; Doly M.; Bonhomme B. et Meyniel G.: Peroxidation Lipidique de l'extract de *Ginkgo biloba*. Journes Internationales du Groupe Polyphénols. Toulouse 1-2 Octobre (1982).
- Braquet P.: The ginkgolides: potent platelet-activating factor antagonists isolated from *Ginkgo biloba*. Drugs of the Future. 12: 643-99 (1987).
- Braquet P. and Hosford D.: Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents. J. Ethnopharmacol. 32: 135-139 (1991).
- Brinker F.: Herb Contraindications and Drug Interactions. Medical Eclectic Publications. U.S.A. (1998).
- Bruel A. et al.: Effects of *Ginkgo biloba* extract on glucose transport and glycogen synthesis of cultured smooth muscle cells from pig aorta. Pharmacol. Res. 21: 421-9 (1989).
- Brunello N. et al.: Effects of an *Ginkgo biloba* extract on noradrenergic systems of rat cerebral cortex. Pharmacol. Res. Comm. 17: 1063-72 (1985).
- Caşal Y., Horner K. and Didier A.: Experimental Models of Cochlear Pathologies Associated with Ischemia. Advances EGB Res. 2: 115-121 (1993).
- Chandrasekaran K.; Mehrabian Z.; Spinnenyn B.; drien K.; Fiskum G.: Neuroprotective effects of bilobalide, a component of the *Ginkgo biloba* extract (EGB 761), in gerbil global brain ischemia. Brain Res. 922 (2): 282-92 (2001).
- Chen J.; He B. and Liu X.: Experimental study on effect of *Jolium Ginkgo biloba* in treating pulmonary interstitial fibrosis in rats. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 20 (6): 441-3 (2000).
- Chiu A.; Lane A. and Kimball A.: Diffuse morbilliform eruption after consumption of *Ginkgo biloba* supplement. J. Am. Acad. Dermatol. 46 (1): 145-6 (2002).
- Chung K.; Dent G.; Mc Cusker M., Günöt P.; Page C. and Barnes C.: Effect of a ginkgolide mixture in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. Lancet. Pp. 248-251 (1987).
- Cianfrocca C., Pelliccia F., Auriti A., Santini M.: *Ginkgo biloba*-induced frequent ventricular arrhythmia. Ital Heart J 3(11):689-91 (2002).
- Courbier R.; Jausseran J. et Reggi M.: Etude à double insu croisée du Tanakan dans les artériopathies des membres inférieurs. Méditer Méd. 126: 61-64 (1977).
- Cristol R.; Serradimigi A.: Evaluation de l'efficacité des traitements médicamenteux de la claudication intermittente. 18^e Congrès Français de Pathologie Vasculaire. Paris. Abstract Pp. 12-18. 14-16 mars (1984).
- Davis K.; Yamamura H.: Cholinergic under activity in human memory disorders. Life Science. 229: 1729-1734 (1978).
- Defendis F.: *Ginkgo biloba* extract (EGB 761): Pharmacological activities and clinical applications. Paris. Éditions Scientifiques Elsevier. pp. 50-51/78-84 (1991).
- Defendis F.: Bilobalide and neuroprotection. Pharmacol Res 46(6):565-568 (2002).
- De Souza N.; Dobadvala A. and Reden J.: A labdan diterpenoid with antihypertensive, positive inotropic, platelet aggregations inhibitory and adenylate cyclase activating properties. Med. Res. Review. 3: 201-219 (1983).
- Di Renzo G.: *Ginkgo biloba* and the central nervous system. Fitoterapia. 71 (Suppl.): S-43-S-47 (2000).
- Dolly J.; Droy Lefcaix M.; Bonhomme B. and Braquet P.: Effect de l'extract de *Ginkgo biloba* sur l'electrophysiologie de la rétine isolée de rat diabétique. La Presse Medicale 31: 1480-1483 (1986).
- Dubreuil C.: Therapeutic trial in acute cholelary deafness: comparative study with *Ginkgo biloba* and nicergoline. In: Rokan *Ginkgo biloba*: recent results in pharmacology and clinic. Berlin: Springer-Verlag. (1988).
- Duraffourd C., Lapraz J. et al.: Cuadernos de Fitoterapia Clínica. n° 4. Ed. Masson (1987).
- Ernst E. and Matrai A.: Hämorrhologische in vitro effekte von *Ginkgo biloba*. Herz/ Kreisl. 18: 358 (1986).
- Foster S.: Memory Power: Don't forget rosemary, gotu kola and ginkgo. Herbs for Health. March. (1996).
- Frilex C. et Cope R.: L'extract concentré de *Ginkgo biloba* dans les troubles vasculaires périphériques. Cahiers Arteriol Royat. 3: 117-122 (1975).
- Fuzgati N.; Pace R. and Villa F.: A simple

- HPLC-UV method for the assay of ginkgolic acids in *Ginkgo biloba* extracts. *Fitoterapia*. 74 (3): 247-56 (2003).
- Go S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: Malaysian medicinal plants for the treatment of cardiovascular diseases. *Pelanduk Publications. Kuala Lumpur*. (1995).
- Granda Vega E.: Best-Sellers de la Naturaleza. *Farmacía Profesional*. 5 (5): 23-26 (1996).
- Granger A.: *Ginkgo biloba* precipitating epileptic seizures. *Age Ageing*. 30 (6): 523-5 (2001).
- Hagenauer J. et al.: Traitement des troubles de l'équilibre par l'extrait de *Ginkgo biloba*. *Presse Médicale* 15: 1569-72 (1986).
- Hamann K.: Physikalische therapie des vestibulären schwindels. *Therapiewoche*. 35: 4586-90 (1985).
- Hindmarch I.: Activité de l'extrait de *Ginkgo biloba*. sur la mémoire à court terme. *La Presse Méd.* 15: 1592-93 (1986).
- Hofferberth B.: Efficacy of EGB 761 in patients with senile dementia of Alzheimer type. *Human Psychopharmacol* 9: 215 - 222 (1994).
- Hosford D.; Mencía Huerta J.; Page C. and Braquet P.: Natural antagonists of platelet-activating factor. *Phytotherapy Res.* 2: 1-24 (1988).
- Huguet F.; Tarrade T.: Alfa-adrenoceptor changes during cerebral aging. *J. Pharmacol. Pharm.* 44: 24-7 (1992).
- Itil T. and Martorano D.: Natural substances in psychiatry. *Ginkgo biloba* in dementia. *Psychopharmacol. Bull.* 31: 147-58 (1995).
- Itohama H.; Totsuka N.; Nakahara K.; Takeya K. et al.: Antitumor principles from *Ginkgo biloba*. *Chem. Pharm. Bull.* 35: 3016-20 (1987).
- Izzo A. and Ernst E.: Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs*. 61 (15): 2163-75 (2001).
- Janssens D. et al.: Protection of hypoxia-induced ATP decrease in endothelial cells by *Ginkgo biloba* extract and bilobalide. *Biochem. Pharmacol.* 50: 991-9 (1995).
- Joyeux M. et al.: *Planta Med.* 61: 126-129 (1995).
- Kanowski S.; Herrmann W.; Stephan K.; Wierich W. and Horr R.: Proof of efficacy of the *Ginkgo biloba* special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Phytomedicine* 4 (1): 3-13 (1997).
- Kleijnen J. and Knipschild P.: Drug Profiles: *Ginkgo biloba*. *Lancet*. 340: 1136-9 (1992).
- Koch E. and Chatterjee S.: The application of extract of EGB 761 in the treatment of vascular diseases. *Hemostaseology* 13: 11- 27 (1993).
- Kreigstein J.: Two day Symposium on Phytomedicines. 212°. American Chemical Society Meeting, Orlando Florida. August 27-28 (1996).
- Kubota Y.; Tanaka N.; Umegaki K.; Takenaka H.; Mizuno H.; Nakamura K.; Shinozuka K. and Kunitomo M.: *Ginkgo biloba* extract-induced relaxation of rat aorta is associated with increase in endothelial intracellular calcium level. *Life Sci.* 69 (20): 2327-36 (2001).
- Le Bars P.; Katz M.; Berman N. et al.: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. *JAMA*. 278: 1327-32 (1997).
- Le Bars P.; Velasco F.; Ferguson J.; Dessain E.; Kieser M. and Hoerr R.: Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the *Ginkgo biloba* extract EGB 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiol.* 45 (1): 19-26 (2002).
- Lebluisson D.; Leroy L.; Rigal G.: Treatment of senile macular degeneration with *Ginkgo biloba* extract. *Presse Médicale* Pp. 15 (1986).
- Leigh E.: *Ginkgo biloba*: ancient tree helps Americans age more gracefully. *Herb Research News*. 2 (3): 4-5 (1997).
- Le Poncin-Lafitte M.; Martin P.; Lespinaise P. et Rapin J.: Ischémie cérébrale après ligature non simultanée des artères carotides chez le rat: Effet de l'extrait de *Ginkgo biloba*. *Semaine des Hospitancs de Paris*. 58: 403-406. (1982).
- Löffler T.; Lee S.; Noldner M.; Chatterjee S.; Hoyer S. and Schliebs R.: Effect of *Ginkgo biloba* extract (EGB 761) on glucose metabolism-related markers in streptozotocin-damaged rat brain. *J. Neural Transm.* 108 (12): 1457-74 (2001).
- Luthringer R. et al.: Effect of *Ginkgo biloba* extract (EGB 761) on aging and age-related disorders. Elsevier, Paris. Pp. 107-18 (1984).
- Lyon M.; Cline J. and Totosi de Zepetnek J.: Effect of the herbal extract combination of *Panax quinquefolius* and *Ginkgo biloba* on attention-deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *J. Psychiatr. Neurosci.* 26: 221-8 (2001).
- Marocci L. and Maguire J.: The nitric oxide scavenging properties of *Ginkgo biloba* extract. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 201: 748-55 (1994).
- Maier Hauff K. *Münch. Med. Wochenschr.* 133: S34-S37 (1991).
- Mc Cargo J.; Gattuso S. y Gattuso M.: Validación de caracteres de *Ginkgo biloba* para el reconocimiento de la droga cruda. VIII° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P- 99 (1996).
- Meyer B.: A multicenter randomized double-blind study of *Ginkgo biloba* extract versus placebo in treatment of tinnitus. In *Rokan: Ginkgo biloba*: recent results in Pharmacology and clinic. Berlin: Springer-Verlag. (1988).
- Montes M.: *Fitoterapia y Gerontoprofilaxis*. *Natura Medicatrix*. 27: 27-32 (1991).
- Moreau J.; Eck C.; McCabe J. and Skinner S.: Absorption, distribution and excretion of tagged *Ginkgo biloba* leaf extracts. *Springer-Verlag*. Pp. 37-45 (1988).
- Morin A.; Westerland C.: Aging and rat brain muscarinic receptors as measured by quinuclidinyl benzilate binding. *Neurochemistry Res.* 5: 301-308 (1980).
- Natali R.; Rachinel J. and Pouyat P.: Tanake-ne en los síndromes cervicostibulares que acusan una etiología vascular. *Centro Hospitalario Internacional de Martreuil, Francia*. (1990).
- Newell C.; Anderson L. and Phillipson D.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press, London*. (1996).
- Nieder M.: Pharmacokinetic der *Ginkgo-flavonole* in plasma. *Münch. Med. Wochenschr.* S61-2 (1991).
- Nordberg A. and Windblad B.: Cholinergic receptors in human hippocampus: Regional distribution and variance with age. *Life Sci.* 29: 1937-44 (1981).
- Oken B.; Storzbach D.; Kaye J.: The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 55: 1409-15 (1998).
- O'Reilly J.: *Ginkgo biloba*: cultivation, extraction and therapeutic use of the extract. In: *Phytochemistry and Agriculture*. Vol. 34. Van Beek T. & Bretelet H. (Ed). Clarendon Press. Pp. 253-270 (1993).
- Osawa K.; Matsumoto T. and Yasuda H.: The inhibitory effect of plant extracts on the collagenolytic activity and cytotoxicity of human gingival crude enzyme. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 32 (1): 1-7 (1991).
- Pelleuer J.: *Drugs from Trees. Natura Medicatrix*. 30: 20-2 (1992).
- Peris J.; Stibing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada. Colegio de Farmacéuticos de Valencia*. (1995).
- Peters H.; Kieser M. and Hülscher U.: Demonstration of the efficacy of ginkgo extract EGB 761 on intermittent claudication. A placebo controlled, double-blind multicenter trial. *Vasa*. 27: 106-110 (1998).
- Pincemail J.; Dupuis M.; Nascr C. et al.: Superóxido anion scavenging effect and superóxido dismutase activity of *Ginkgo biloba* extract. *Experientia*. 45: 708-712 (1989).
- Pizzorno J. and Murray T.: *A textbook of natural medicine*. Seattle W.: J. Bastyr College Public. (1985).
- Puebla-Pérez A.; Lozoya X.; Villaseñor-García M.: Effect of *Ginkgo biloba* extract, EGB 761, on the cellular immune response in a hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation model in the rat. *Int Immunopharmacol* 3 (1):75-80 (2003).
- Raabe A. and Raabe M.: Extracto de *Ginkgo biloba* y perimetria computada en insuficiencia cerebral retiniana. *Phoenix Laboratories. Terapiawoche*. 36: 3157 (1986).
- Ramassany C. et al.: Prevention by a *Ginkgo biloba* extract on the dopaminergic neurotoxicity of MPTP. *J. Pharm. Pharmacol.* 42: 785-9 (1990).
- Ramassany C. et al.: EGB 761 increase synaptosomal uptake of 5-HT. *J. Pharm. Pharmacol.* 44: 943-5 (1992).
- Rapoport S.: Effets comparés de l'extrait de EGB 761 et du Ginkgolide B sur la consommation cérébrale du glucose. *National Institute on Aging. Bethesda, Maryland, U.S.A.* (1990).
- Reiser C. and Weidauer H.: *Ginkgo biloba* extract EGB 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double-blind study. *Acta Otolaryngol.* 121 (5): 579-84 (2001).
- Ren de C.; Du G.; Zhang J.: Protective effect of ginkgo biloba extract on endothelial cell against damage induced by oxidative stress. *J. Cardiovasc Pharmacol* 40 (6):809-14 (2002).
- Rioufol G.; Pietri S.; Culcasi M.; Loufoua J.; Staat P.; Pop C.; Drieu K.; Ovize M.: *Ginkgo biloba* extract EGB 761 attenuates myocardial stunning in the pig heart. *Basic Res Cardiol* 98 (1):59-68 (2003).
- Ríos Castañeda J.: *Fitoterapia de la Inflamación. Natura Medicatrix*. 37/38: 80-85 (1995).
- Robak J. and Gryglenski R.: Flavonoids are scavengers of superoxide-anions. *Biochem Pharm.* 37: 837-41 (1988).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Biotecnología*. Edit. Premier. Brasil. (1997).
- Rojas Castañeda P.: El efecto protector del extracto de *Ginkgo biloba* (EGB 761) en un modelo experimental de la enfermedad de Parkinson. 5° Simposio Internacional de Fitofármacos. Abstract P-101. México D.F. Septiembre (2001).
- Roncin J.; Schwartz F.; D'Arbigny P.: EGB 761 in control of acute mountain sickness and vascular reactivity to cold exposure. *Aviation Space Environ Med.* 67 (5): 445-452 (1996).
- Rosenblatt M. and Mindel J.: Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *New Engl. J. Med.* April 10, pp. 1108 (1997).
- Rowin J. and Lewis S.: Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo*. *Neurology*. 46: 1775-6 (1996).
- San Lin R.: *Phytochemicals and Antioxidants*. In: *Functional Foods*. Chapman & Hall Publ. N. York. (1994).
- Saracco J. and Estachy G.: Estudio de Tanakanol sobre la microcirculación ocular. *Servicio de Oftalmología. Hospital Santa Margarita, Francia* (1982).
- Schneider B.: *Ginkgo biloba* extract bei peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 42 (1): 428-36 (1992).
- Schwerdtfeger F.: EEG und klinisch dokumentierte. *Therapiewoche*. 35: 4586-90 (1985).
- Schindowski K.; Leutner S.; Kressmann S.; Eckert A. and Müller W.: Age-related increase of oxidative stress-induced apoptosis in mice prevention by *Ginkgo biloba* extract (EGB 761). *J. Neural Transm.* 108 (8-9): 969-78 (2001).
- Schötz K.: Detection of allergenic urushols in *Ginkgo biloba* leaves. *Rev. Fitoterapia*. 2 (S1): 225 (2002).
- Schubert H.; Halama P.: depressive episode primarily unresponsive to therapy in elderly patients. *Ginkgo biloba* in combination with antidepressants. *Geriatric Forschung*. 1: 45-53 (1993).
- Shenoy K., Somayaji S., Bairy K.: Evaluation of hepatoprotective activity of *Ginkgo biloba* in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 46 (2):167-74 (2002).
- Sikora R.; Sobn M.; Deutz F.; Rohrmann D. and Schafer W.: *Ginkgo biloba* extract in the therapy of erectile dysfunction. *J. Urol.* 141: 188-A (1989).
- Spieb E. and Juretzke W.: *Ginkgo*. In: *Hager's Handbuch der Pharmazautischen Praxis*. Hänsel R. et al. (Ed). 5° Ed. Vol. 5: 269-92. Springer-Verlag. (1993).
- Subban Z. and Hindmarch I.: The psychopharmacological effects of *Ginkgo biloba* extract in normal healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 4: 89-93 (1984).
- Tamborini A. and Taurville R.: Interet de l'extrait standardisé de *Ginkgo biloba* (EGB 761) dans la prise en charge de symptômes congestifs du syndrome prémenstruel. *Rev. Franc. Gynecol. Obst.* 88: 447-57 (1993).
- Tang F.; Nag S.; Shiu S. and Pang S.: The effects of melatonin and *Ginkgo biloba* extract on memory loss and choline acetyltransferase activities in the brain of rats infused intracerebroventricularly with beta-amiloid. *Life Sci.* 71 (22): 2625-31 (2002).
- Taylor J.: Binding of Neuromediators to their Receptors in Rat Brain. *Presse Méd.* 15: 1491-3 (1986).
- Thiele A.: Adverting of drug-induced risks, grade II: pharmaceuticals containing *Ginkgo biloba* leaves. *Communication to Dr. Willmar Schwabe, GmbH & Co.* May 27. (1997).
- Unal I.; Gursoy Ozdemir Y.; Bolay H.; Soytemezoglu F.; Saribas O. and Dalkara T.: Chronic daily administration of selegiline and EGB 761 increase brain's resistance to ischemia in mice. *Brain Res.* 917 (2): 174-81 (2001).
- Verota L.; Lolla E. and Moggi A.: Improvement in the separation of two *Ginkgo biloba*. *Coumaroyl Flavonoids. Fitoterapia*. 62 (4): 339-41 (1991).
- Vorberg G.: *Ginkgo biloba* extract: a long term study on chronic cerebral insufficiency in geriatric patients. *Clin Trials J.* 22: 149-57 (1985).
- Vorberg, G.: Evaluation sous Extrait de *Ginkgo biloba* des principaux symptômes du déficit cérébral lié à la sénescence. *Clinical Trials J.* 33: 123-9 (1989).
- Wada K.; Ishigaki S.; Ueda K.; Take Y. et al.: Studies on the constitution of edible and medicinal plants. *Chem. Pharm. Bull.* 36: 1779-82 (1988).
- Wang Q.; Zhao W.; Ma C.: Protective effects of *Ginkgo biloba* extract on gastric mucosa. *Acta Pharmacol. Sin.* 21 (12): 1153-6 (2000).
- Warburton D.: *Psicofarmacología clínica del EGB 761. Presse Médicale*. 15: 1595 - 1604 (1986).
- Westendorf J. and Regan J. *Pharmazie*. 55 (11): 864 (2000).
- White H.: Extracts of *Ginkgo biloba* leaves inhibit MAO. *Life Sci.* 58: 1315-21 (1996).
- White S.: Clinical Results on Hemorheological effects of *Ginkgo biloba*. *Hämostasiologie* 13: 35-42 (1993).
- Wördenbag H. and Van Beek T.: *Ginkgo biloba*. In: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. De Smet P. et al. (Ed). Springer-Verlag. Vol. 3: 51-66 (1997).
- Yang X., Chen J., Qian Z., Guo T.: Study on the antibacterial activity of ginkgolic acids. *Zhong Yao Cai* 25 (9): 651-3 (2002).
- Zhang X.; Zhou D.; Zhang P.; Wu G.; Su J. and Cao L.: A double-blind, placebo-controlled trial of extract of *Ginkgo biloba* added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*. 62 (11): 878-83 (2001).
- Zhang Y., Li P., Li D.: Effect of *Ginkgo biloba* leaf extract on electroencephalography of rat with cerebral ischemia and reperfusion. *Acta Pharmacol Sin* 24(2):157-62 (2003).

GINSENG



NOMBRE CIENTÍFICO

Panax ginseng C. A. Mayer. Se citan 6 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: *ginseng*.

Portugués: *ginseng*

Inglés: *ginseng*

Otros: *ginseng* (Francés), *Ginseng* (Alemán), *ginseng* (Italiano), *ren shen* (China).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta arbustiva perenne, de crecimiento lento, perteneciente a la familia de las Araliáceas, caracterizada por tener una altura entre 30 y 70 cm; raíz blancogrisácea de 20 mm. de diámetro y 200 g de peso, alcanzando 20-30 cm de profundidad (máximo 1 metro). Cada raíz contiene un número importante de raicillas secundarias y una serie de pequeños anillos blancoamarillentos en el extremo inferior. Las flores son pequeñas y numerosas, transformándose luego en bayas de color rojizo de 1 cm de diámetro, albergando en su interior 1-2 semillas por fruto. Cada baya está rodeada de cinco hojuelas cerradas, las cuales presentan pecíolos alargados con forma lanceolada.

HÁBITAT

El *ginseng* es originario de China, Indochina, Corea, Vietnam y Japón. Crece en lugares sombríos (le afecta la luz solar directa) y en bosques abundantes en coníferas. Actualmente no existen ejemplares silvestres, procediendo todo el material de cultivos (Corea, China, Japón, Bulgaria y Rusia oriental). Los meses apropiados para la cosecha corresponden a setiembre y octubre. La región con mejores características de cultivo es aquella comprendida entre los paralelos 36 y 38, precisamente la zona central donde se ubica Corea del Sur. De ahí que el *ginseng* coreano sea considerado el de mejor calidad.

PARTE UTILIZADA

La raíz, existiendo comercialmente dos variedades: una blanca (oficial en la Farmacopea Europea) y una rojiza (oficial para la Farmacopea Japonesa). Se diferencian en que la primera está desprovista de corteza mientras que la segunda la conserva, pero al ser tratada con vapor de agua para evitar el ataque de hongos y otros gérmenes, sumado al azúcar residual que queda luego de la desecación, adquiere el mencionado tinte rojizo y aspecto córneo. Esta raíz rojiza es considerada de mejor calidad para ser aplicada me-

dicinalmente, comercializándose como *ginseng coreano rojo*. La droga presenta olor ligero, agradable; y sabor amargo inicialmente, luego algo dulce y mucilaginoso. La raíz de *ginseng* recién se considera madura para su utilización a partir de los 20 años de la germinación de sus bayas. Sin embargo la inmensa mayoría de agricultores, las retiran mucho antes: (4-6 años) de acuerdo al crecimiento que van observando. Actualmente Japón se encuentra desarrollando cultivos celulares *in vitro* de raíz de *ginseng* a efectos de optimizar la calidad del producto y asegurarse este tipo de provisión del producto que le brinda la biotecnología.

HISTORIA

El nombre genérico *Panax* deriva del griego *pan* (todo) y *axos* (curación) que significa *panacea*, haciendo honor a la hija de Esculapio y Epión, conocida como *Panako*, que según la mitología, era capaz de curar todos los males. En tanto *ginseng* deriva del chino *rensheng* = raíz con forma de hombre, aludiendo a su forma antropomorfa, aunque en realidad guarda una gran similitud con el antiguo «hombre alruna» europeo, de ahí que se pensó que esta planta estaba predestinada a los seres humanos. Las investigaciones antropológicas mencionan una antigüedad para el *ginseng* que ronda los 3 millones de años (correspondiente a la era Terciaria). Durante más de 4000 años los médicos orientales prescribían el *ginseng* como tónico y restaurador esencial del organismo, ya sea solo o en combinación con la acupuntura. También figura en los vedas hindúes que representan las antiguas sagradas escrituras de la India.

Una fábula de la provincia de Kirin narra que «...el *ginseng* nace en una noche de agosto en los bosques de cedros, en el punto de confluencia de dos cadenas montañosas que al unirse dan origen a esa raíz ...». Los emperadores chinos fueron los primeros en usar esta planta en la creencia que podían prolongar sus vidas, lo cual influyó en su precio, de modo que era muy reductible la recolección de esta planta. Por ello llegó a pagarse su peso en oro y 250 veces su peso en plata. Dentro de la filosofía china del arte del curar, la Farmacopea de Shen Nung relata que el *ginseng* tiene «poder reparador de las cinco vísceras que regulan el equilibrio entre el Yin y el Yang», lo que en medicina occidental equivale a los cinco sistemas básicos del cuerpo humano (digestivo, respiratorio, neurológico, circulatorio y endócrino-hormonal).

La primera descripción de la planta se encuentra en un libro chino de la Dinastía Han (año 33-48 a.C). En el libro Huan Yuan de la dinastía Sui se mencionan aspectos relacionados con la producción; y en el libro Ku Ching Pai Lu (también de la dinastía Sui) aparecen anotaciones relacionadas con su cultivo en la región de Koryo (hoy Corea). Finalmente, en el tratado médico Chin-Gyue del año 1368 d.C, sobre un total de 2.218 recetas, el *ginseng* forma parte de 509 de ellas. Entre las regiones de Koryo y Manchuria (esta última fue la más extensa región de cultivo durante años) existían frecuentes intercambios de materia prima. Alrededor del año 1000 el *ginseng* fue transportado a Europa a través de navegantes moros, aunque sin demasiada aceptación entonces.

Recién a través de escritos de Marco Polo en sus travesías orientales en el siglo XIII, fue reconsiderada esta raíz en Europa. Poco tiempo después, una delegación representativa del rey de Siam visitó la corte de Luis XIV y como obsequio le regalaron varios ejemplares de *ginseng*. El hecho motivó que algunos cortesanos probaran sus bondades terapéuticas lo que originó una moda creciente en el consumo de *ginseng* por la aristocracia europea. En el siglo XVII los lazos económicos entre Europa y China se acrecentaron a través de la ruta de la seda lo que permitía acercar fre-

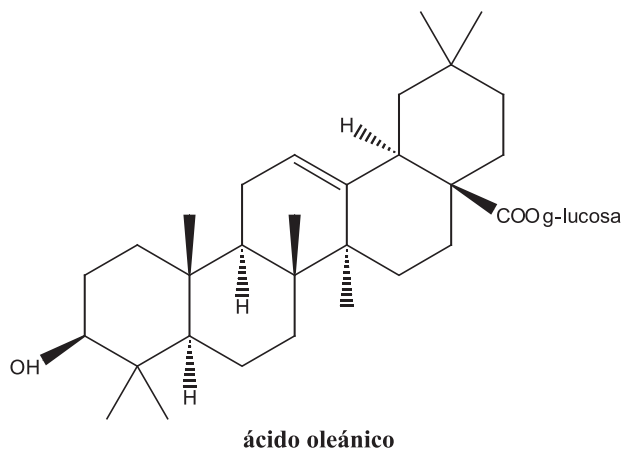
cuentemente el ginseng al viejo continente. Corría el año 1711 cuando un jesuita misionero francés afincado en China, el padre Jartous, envía una carta a su superior eclesiástico en donde describe el objeto de culto al que esta planta era sometida. Esta carta fue publicada con el título «*The Description of Tartarian Ginseng*» en la revista «*Philosophical Transactions of the Royal Society of London*» en el año 1711, constituyéndose en el primer documento científico occidental que da cuenta de las virtudes del *ginseng*. En el año 1843 el científico ruso Mayer describe y clasifica botánicamente a esta especie. Entre los años 1840 y 1879 el *ginseng* fue catalogado por la Farmacopea Norteamericana como *droga oficial*, siendo desclasificado un año más tarde.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Ginsenósidos (2 - 3%): Se trata de saponinas triterpénicas presentes en la raíz, conocidas también con el nombre de *panaxósidos*, que se dividen en dos grupos. Las del grupo danmarano pueden ser derivados del protopanaxadiol (Ra1, Ra2, Ra3, Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rh2) o derivados del protopanaxatriol (Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1). En cambio en las del ácido oleánico sólo figura el ginsenósido Ro. La Farmacopea Alemana requiere no menos de 1,5% de ginsenósidos totales calculados como ginsenósido Rg1. En tanto, para la Farmacopea Suiza la exigencia es de no menos del 2%.

Aceite esencial (0,05%): Compuesto principalmente por limoneno, terpineol, sitosterol, citral y alcoholes de poliacetileno (panaxilol, panaxidol, panaxinol, panaxitriol y falcarinol).

Otros: glúcidos (polisacáridos conocidos como panaxanos), oligoelementos, vitamina B y C, ácidos orgánicos (acético, cítrico, málico, pirúvico), enzimas (amilasa, glicolasa), aminoácidos (tirosina, lisina, histidina, arginina, etc), mucílago. En ejemplares cultivados no se ha detectado la presencia de compuestos estrogénicos.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los *ginsenósidos* de la raíz son responsables de gran parte de las acciones farmacológicas del *ginseng*, aunque vale aclarar, algunos de ellos presentan efectos antagónicos entre sí, de ahí la importancia de la estandarización de los productos. Por su parte, los polisacáridos presentes en la raíz tendrían capital importancia en la función inmunomoduladora. Últimamente ha cobrado relevancia la actividad antitumoral de los extractos de *ginseng*. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Adaptogénica:

La raíz del *ginseng* ha sido considerada desde mediados de la

década del '60 como una planta *adaptógena*. Este concepto implica que sus componentes activos no están destinados a combatir una enfermedad específica, sino que su empleo está dirigido a aumentar o potenciar la capacidad de defensa de un organismo frente a agresores externos o condiciones adversas del entorno. De este concepto surge la actual aplicación de la raíz de *ginseng* en situaciones de estrés (Brekman I. & Dardymov I., 1969). Esta particularidad no sería exclusiva del *ginseng*, sino que también aparece en otras plantas, tales como el *Eleutherococcus senticosus*, *Schizandra chinensis*, *Withania somnifera*, *Ocimum sanctum*, *Rhodiola rosea* y *Hoepa dichotoma* entre otras (Wagner H. et al., 1992).

Las características que debe reunir una planta adaptógena son básicamente cuatro: 1) poseer una acción antifatiga frente a esfuerzos físicos o mentales; 2) aumentar la resistencia al estrés; 3) tender a normalizar los estados patológicos del organismo, debidos principalmente a excesos o deficiencias de los mecanismos de homeostasis y 4) ser inocuo desde el punto de vista toxicológico.

Las propiedades adaptogénicas del *ginseng* son llevadas a cabo por medio de un incremento en la performance física y mayor resistencia a las situaciones de estrés. Las plantas adaptógenas poseen la particularidad de aumentar la capacidad de trabajo en forma sostenida con una sola aplicación. Esta actividad involucra al eje hipofiso-suprarrenal, con la consiguiente elevación en los niveles de corticotrofina, corticoesteroides y adrenalina plasmáticos (Nocerino E. et al., 2000). En modelos animales los extractos de *ginseng* demostraron estimular la síntesis de ACTH aún en presencia de dexametasona (Hiai S. et al., 1979; Lin J., et al., 1995). La capacidad de resistencia de ratas expuestas a situaciones de estrés (corrientes eléctricas, iluminación intensa, inmersión acuática, exposición frío-calor, etc) fue evaluada en numerosos estudios controlados con placebo, demostrándose una mayor capacidad física y menor agotamiento de fuerzas en aquellos animales que previamente habían sido tratados con extractos de *ginseng* (Brekman I., 1967; Sterner W., 1968; Bittles H. et al., 1979).

Por otra parte, se pudo observar que los extractos de *ginseng* evitan la disminución de ácido ascórbico en glándulas suprarrenales de animales sometidos a situaciones de agotamiento físico (Ouras H. et al., 1975). La actividad antiestrés parece depender más de la glándula suprarrenal que de la hipófisis, ya que animales hipofisectomizados resistían mejor situaciones de estrés, respecto a animales adrenalectomizados (Kim K., 1972; Zhao R. & Mc Daniel W., 1998). En un estudio randomizado a doble ciego, efectuado sobre 501 voluntarios sanos, la administración durante 12 semanas de 40 mg/día de extractos estandarizados de *ginseng* a la mitad de ellos demostró mejorar la calidad de vida respecto a un grupo control con multivitamínicos, de acuerdo con un cuestionario que medía diariamente la actividad sexual, energía, estado de ánimo y calidad de sueño (Caso Marasco A. et al., 1996).

Actividad sobre S.N.C.

Los primeros trabajos realizados con extractos estandarizados de raíz de *ginseng* demostraron que las zonas más sensibles correspondían a la región cortical, en contraposición con las zonas más profundas del córtex que se mostraban insensibles (Brekman I. et al., 1967). Estudios en animales determinaron que los *ginsenósidos* Rb2, Re y Rg1 tendrían un efecto estimulante sobre S.N.C. (Kaku T., 1975), mientras que los *ginsenósidos* Rb1 y Rc generarían efectos inhibitorios (Chinna C., 1983). Esta dualidad precisamente es necesaria para ejercer los efectos adaptogénicos (Blumenthal M. et al., 2000). Un reciente estudio experimental (ensayo so-

bre *Xenopus oocytes*) demostró que el *ginsenósido Rc* presenta afinidad por los receptores GABA-A (en concentraciones de 53,2 +/- 12,3 microM) de manera dosis dependiente y reversible. Esta actividad es bloqueada por bicuculina y picrotoxina, un antagonista y bloqueador del receptor GABA-A, respectivamente (Choi S. et al., 2003).

La administración a ratas de extractos de ginseng (50 mg/kg), por vía intraportal durante 5 días, lograban incrementar los niveles de dopamina y noradrenalina en el tronco central, con disminución en los niveles de serotonina (salvo en córtex, donde registró un aumento). Si bien no se observaron modificaciones de la enzima fosfodiesterasa, cuando se cuadruplicaba la dosis los niveles de AMP cíclico disminuían en el tronco cerebral pero no en la corteza. (Petkov W., 1978).

Estudios en ratas han demostrado que la administración de extractos estandarizados de ginseng (Ginsana G115®) inhiben el desarrollo de tolerancia y dependencia física a la morfina, actividad atribuida a las saponinas, las cuales reducen la producción de *morfinonas*, metabolitos tóxicos que producen bloqueo irreversible de los receptores opioides, a la vez que inhiben la activación dopaminérgica inducida por morfina (Kim H. et al., 1990; Kim H. et al., 1998). Recientemente se ha podido comprobar *in vitro* que los *ginsenósidos Rb1* y *Rg1* ejercen un efecto neuroprotector en injurias sobre médula espinal producidas por glutamato, ácido kaínico y radicales libres (Liao B. et al., 2002).

Actividad Circulatoria Cerebral

Se ha postulado que los extractos estandarizados de la raíz de ginseng estimulan la circulación cerebral, y por ende, la capacidad cognitiva relacionada especialmente con la función de memoria y aprendizaje. En estas dos funciones estarían involucradas, además, las vías de transmisión serotoninérgicas (Petkov V. et al., 1994). Trabajos experimentales determinaron una mayor capacidad mnésica en ratas tratadas con extractos de ginseng a través de diferentes tests (Petkov V., 1968; Petkov V. et al., 1994). De igual modo se observó en grupos de telegrafistas que consumían extractos de ginseng, quienes mostraban un bajo índice de errores respecto al grupo control (Medvedev M., 1963).

Un importante trabajo realizado sobre 540 pacientes geriátricos, divididos en tres grupos (uno con ginseng, otro con placebo y el último con vitaminas) determinó una mejor capacidad de respuesta global (adaptación a la internación, memoria, reflejos y energía) en el grupo que había sido tratado únicamente con ginseng (Schmidt U. et al., 1978). Otros estudios en humanos determinaron que la administración de extractos estandarizados de ginseng mejora el flujo sanguíneo cerebral y la actividad cognitiva en pacientes con síntomas de envejecimiento y arteriosclerosis, lo cual fue corroborado a través de estudios reoencefalográficos. También comprobaron la disminución de los efectos depresivos en aquellos pacientes que estaban medicados con psicofármacos (Quiroga H. & Imbriano A., 1978; Forgo I. et al., 1981).

La combinación de extractos de *Panax ginseng* y extractos de *Ginkgo biloba* administrados en una fórmula mixta por vía oral a lo largo de 3 meses, demostró efectos beneficiosos de manera significativa en el área cognitiva de pacientes voluntarios (edades entre 40-65 años) respecto al grupo placebo (Wesnes K. et al., 1997). Asimismo dicha combinación demostró experimentalmente disminuir el daño oxidativo en tejido cerebral de ratas generado por isquemia por reperfusión (Siddique M. et al., 2000).

Las saponinas de la raíz de *ginseng coreano rojo* han demostrado estimular el proceso de angiogénesis en células endoteliales de vena umbilical humana, lo cual es indica-

dor de un papel angioprotector del *ginseng* probablemente relacionado a una función preventiva en el desarrollo de arteriosclerosis (Morisaki N. et al., 1995). Al respecto, un estudio en animales da cuenta que el *ginsenósido Rb1* protege de la isquemia experimental por oclusión de la arteria cerebral, en cerebros de ratas, a través de mecanismos que incluyen una inhibición del acúmulo de calcio y pérdida de potasio (Zhang Y. & Liu T., 1996). En ratas sanas y en ratas con lesiones en corteza cerebral la administración de extractos crudos de *ginseng* a lo largo de 30 días demostró un incremento de las habilidades cognitivas de los animales frente a grupos control (Zhao R. & Mc Daniel W., 1998).

Actividad Cardiovascular:

Extractos totales de raíz de *ginseng* administrados a ratas en concentraciones de 1: 20.000 y 1: 50.000 provocaron un efecto bradicardizante y un aumento del tono y amplitud de la musculatura lisa, lo cual fue contrarrestado por *atropina* (Kaku T., 1975). Respecto a sus efectos sobre la presión arterial, los *ginsenósidos* han demostrado poseer acciones contrapuestas ya que al presentar efectos colinérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, papaverinérgicos y gangliopléjicos, pueden determinar hipertensión o hipotensión arterial. Cuando se administra la fracción saponínica total de la raíz de *ginseng coreano rojo* a ratas concientes genera hipotensión arterial (relacionado con una mayor liberación de *óxido nítrico*) y taquicardia. En cambio en ratas anestesiadas se observa bradicardia. Cuando se administran fracciones de *ginseng* libres de saponinas, la actividad hipotensora arterial en ratas es mínima. (Jeon B. et al., 2000).

El comportamiento de cada *ginsenósido* por separado genera efectos contrapuestos. Por ejemplo el *ginsenósido Rb1* administrado en forma intravenosa a ratas presenta efecto hipotensor arterial (Takagi K., 1978). De igual modo el *ginsenósido Rg1* a bajas dosis provoca una suave disminución de la presión arterial, pero de corto tiempo. En cambio en altas dosis y en forma endovenosa la eleva (Takagi K., 1978; Jenny E., 1982). Los *ginsenósidos Re* y *Rc* administrados a ratas en forma intravenosa en altas dosis provocan un suave incremento de la presión arterial el cual permanece un cierto tiempo y luego desciende lentamente. Posiblemente los *ginsenósidos Rc* y *Rg1* serían responsables de los efectos hipertensivos observados en los pacientes que toman *ginseng* por períodos prolongados.

La administración del extracto total de ginseng en forma endovenosa a perros, produce un efecto hipotensor arterial, debido a una probable interferencia en el ingreso de calcio al interior de la célula muscular durante la fase de excitación-contracción, inhibiendo así el efecto vasoconstrictor (Kwang-Soo L., 1986). Por su parte, la administración de los *ginsenósidos Rg1* y *Re* demostraron poseer efectos relajantes del endotelio aórtico en ratas, lo cual estaría asociado a la formación de GMP cíclico y liberación de *óxido nítrico* (Kang S. et al., 1995).

En estudios sobre deportistas de élite, la administración de extractos estandarizados de ginseng demostró en el momento de mayor esfuerzo físico una menor cantidad de latidos cardíacos por minuto y una menor producción de ácido láctico comparado al grupo que no tomó ginseng. Los controles electrocardiográficos no arrojaron déficits funcionales del corazón, ni efectos inotrópicos sobre el sistema cardiovascular (Forgo I. et al., 1981). La administración previa de *ginsenósidos* a animales con ligadura de una de las arterias coronarias disminuyó la extensión de las lesiones, constatándose una reducción del consumo de oxígeno, de la glucemia basal y de los niveles de lipoperóxido tanto en los eritrocitos como en las células miocárdicas (Cham-pagnet C., 1991; Xie Z. et al., 1993).

Se ha constatado que los *ginsenósidos Rb1*, *Rb2* y *Rb3* ejercen un efecto protector sobre la conducción eléctrica y contractilidad en cultivos de células de miocardio de ratas frente a radicales libres. A su vez los *ginsenósidos Rb1* y *Re* demostraron *in vitro* una acción depresora sobre la actividad contráctil de miocitos ventriculares aislados de ratas adultas, lo cual dependería de la liberación de *óxido nítrico* (Jiang Y. et al., 1993; Scott G. et al., 2001).

Actividad Inmunomoduladora

Los polisacáridos presentes en la raíz de *Panax ginseng* serían responsables de su acción inmunoestimulante, demostrando un incremento en la capacidad fagocitaria de macrófagos, y estimulando la producción de interferón en una proporción cuatro veces superior a la producción normal del organismo (Singh V. et al., 1984; Xianyi M. & Jiaqui L., 1993; Smolina T. et al., 2001). Asimismo, la adición de *ginsenósidos* extraídos de flores de ginseng a un cultivo de células esplénicas indujo la producción de interferón y de interleukina-2 (Kenarova B. et al., 1990). Por otra parte, un estudio *in vitro* comprobó que los polisacáridos del ginseng promueven la síntesis de interleukina-2 a través de la mediación de células mononucleares en sangre periférica de pacientes con enfermedades renales (Ma L. et al., 1995). En cuanto a la prevención de estados gripales o resfriados, la administración de extractos estandarizados de ginseng G115 ha demostrado potenciar la respuesta inmune de la vacuna contra la Influenza (Scaglione F. et al., 1996).

Diferentes estudios determinaron que los polisacáridos ácidos de la raíz de ginseng (entre ellos el *ginsenan S-IL4* y el *ginsan*) producen una estimulación en la producción de linfocitos natural killers y de interleukina-8 a partir de células monocíticas humanas (See D. et al., 1997; Kim K. et al., 1998; Sonoda Y. et al., 1998). Los polisacáridos del ginseng demostraron elevar los niveles de AMP cíclico en las glándulas suprarrenales en animales de laboratorio, a la vez que ejercen efectos regulatorios sobre el GMP cíclico en el resto del organismo. De esta manera modifican, por ejemplo, la respuesta de liberación de histamina por parte de células basófilas (Zhu-Fan X., 1996).

En diversas experiencias realizadas en animales se pudo determinar que la raíz de ginseng presenta una acción dual: protege a la corteza suprarrenal de la hipertrofia provocada por la administración de ACTH, como así también de la atrofia producida por el empleo prolongado de adrenocorticosteroides (Zhu-Fan X., 1996). Mientras las hormonas adrenocorticotropas (cortisona en especial) inhiben la síntesis de gama-globulinas, el *ginseng* demostró no disminuir la síntesis de anticuerpos (Fulder S., 1977; Lee Y. et al., 1997). Un estudio determinó que las saponinas provenientes de los extractos de raíz de ginseng inhiben la secreción de catecolaminas en células adrenales bovinas estimuladas por acetilcolina (Tachikawa E. et al., 1997). Por su parte el *ginsenósido Rg1* demostró una actividad estimulante linfocitaria sumado a una afinidad por receptores para glucocorticoides y un efecto sinérgico con el AMP cíclico (Liu J. et al., 1995; Chung E. et al., 1998).

En un estudio clínico efectuado en pacientes infectados con el virus HIV, la administración a lo largo de 6 meses de extractos de ginseng coreano rojo (5,4 g/día) junto con AZT (zidovudina) en dosis de 300-500 mg/día, evidenciaron mejorías significativas de acuerdo a los parámetros serológicos testeados respecto a los grupos control (ginseng y AZT por separados). La tasa de linfocitos CD4+ mostró el mayor incremento con la combinación ginseng/AZT (38%). Cabe acotar que el grupo ginseng (solo) mostró tasas superiores de eficacia al grupo AZT (solo), en el orden del 23% y 16% respectivamente. La tasa de linfocitos

CD8+ alcanzó los mayores incrementos en los grupos ginseng (solo) y ginseng/AZT (en ese orden). El antígeno p24 logró disminuir en esos dos grupos únicamente (Cho Y. et al., 1996). Se ha podido constatar que la toma de extractos de ginseng coreano rojo durante períodos prolongados, por parte de pacientes HIV-1 positivos, presentan menor tasa de resistencia a la zidovudina, determinada por mutación en la enzima transcriptasa reversa (Cho Y. et al., 2001).

Oncología Experimental

Extractos de raíz de ginseng han demostrado citotoxicidad sobre cultivos de carcinoma de Ehrlich, melanoma B16, carcinoma hepatocelular inducido por dietilnitrosamina o carcinoma pulmonar inducido por benzo- α -pireno (Qian B. et al., 1987; Yun T. & Lee Y., 1997; Wu X. et al., 2001). En este último caso la actividad inhibitoria demostró ser superior a la evidenciada por *P. notoginseng*, hallándose los compuestos responsables de la misma en la fracción soluble en etanol (Yun T. & Lee Y., 1997). En cultivos de células tumorales, el *panaxinol* (principio alcohólico poliacetilénico de la raíz) ha demostrado efectos inhibitorios de manera dosis dependiente (San Lin R., 1994). Por otra parte extractos de *ginseng* aplicados tópicamente han inhibido en ratones hembra y de manera dosis-dependiente, el crecimiento de papilomas y cánceres de cérvix y vagina inducidos por DMBA (dimetil-benzoantraceno). En los estudios se pudo verificar un aumento en la tasa de transformación de linfocitos T (Rui H., 1997; Xiaoguang C. et al., 1998).

En casos de leucemia experimental, los primeros trabajos en ratas no habían demostrado resultados satisfactorios (Le K. et al., 1971). En cambio, en otro trabajo efectuado en un modelo de leucemia P-388 resistente a drogas quimioterápicas (daunomicina, vinblastina y adriamicina), la administración de los compuestos triterpenoides de *Panax ginseng* y de *Glycyrrhiza glabra* han demostrado efectos beneficiosos (Hasegawa H. et al., 1995). *Ginsenósidos* extraídos de los pedúnculos y las hojas han demostrado inducir la diferenciación de las células de la leucemia aguda no linfocítica en cultivos primarios. El mecanismo de acción se centraría en un probable aumento intracelular de AMP cíclico y a la activación de interferón (Yi R. et al., 1993). Por otra parte las saponinas de *ginseng* demostraron *in vitro* incrementar la sensibilidad de células leucémicas a drogas citotóxicas (Gao R. et al., 1999).

En tanto, los polisacáridos presentes en extractos de la raíz demostraron experimentalmente una actividad inhibitoria en el crecimiento del sarcoma 180 (formados o trasplantados) y del adenocarcinoma 155 en ratas (Yun T. et al., 1983; Xiaoguang C. et al., 1998). Un polisacárido ácido denominado *ginsan*, demostró inhibir en ratas las metástasis pulmonares provocadas por los melanomas B16 y F10, promoviendo la generación de linfoquinas, linfocitos T y NK (Lee Y. et al., 1997; Kim K. et al., 1998). Estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron una acción antimetastática de las saponinas del grupo protopanaxadiol de la raíz a través de la producción de metabolitos bacterianos en intestino de ratas luego de una dosis oral de 2 mg (Wakabayashi C. et al., 1997).

El conjunto total de *ginsenósidos* demostró inhibir al factor de crecimiento epidérmico en cultivos de células tubulares de riñón de conejos, disminuyendo a la vez, los genes de expresión c-fos y c-jun, relacionados con la patogénesis del cáncer de riñón (Han H. et al., 2002). Otros estudios determinaron una acción antiproliferativa de los extractos liposolubles de la raíz de ginseng sobre cultivos de células de carcinoma renal humano, actuando por bloqueo del ciclo de diferenciación entre las fases G1 a S (Sohn J. et al., 1998).

En el caso del melanoma B16, los principios activos más importantes resultaron ser los *ginsenósidos Rb2* y *Rb2*, los cuales actuarían por bloqueo de la fase G1 (Sato K. et al., 1994; Xia L. & Han R., 1996). El *ginsenósido Rb2* a su vez, demostró poseer un efecto inhibitorio de la angiogénesis tumoral *in vitro* (Sato K. et al., 1994). En tanto el *ginsenósido Rb2* también demostró actividad antiproliferativa en cultivos humanos de células carcinomatosas ováricas (Nakata H. et al., 1998).

Las plantas cultivadas entre 5 y 6 años junto a los *ginsenósidos Rg3*, *Rg5* y *Rb2* demostraron poseer mayores efectos anticarcinogénicos (Yun T. et al., 2001) en tanto los ejemplares silvestres (muy escasos) son los que poseen un mayor espectro inmunomodulador (Mizuno M. et al., 1994). Estudios clínicos llevados a cabo en casi 5.000 pacientes oncológicos, demostraron una mayor actividad fagocitaria y una capacidad aumentada en la producción de anticuerpos en el grupo de pacientes tratados durante varios meses con extractos de ginseng y tratamiento convencional respecto al grupo control (tratamiento convencional solo). La tasa de mortalidad a un año se redujo en un 36% respecto a los grupos control, ejerciendo sus mejores resultados en cánceres de ovario, laringe, esófago, estómago y páncreas. En cambio, se obtuvieron resultados magros en cánceres de mama, vejiga, tiroides y cuello de útero (Han R., 1994; Yun T. & Choi S., 1995; Yun T. & Choi S., 1998).

Un trabajo clínico efectuado en pacientes con lesiones precancerosas de esófago y endometrio demostró los beneficios de la administración de *panaxel* (extracto de *ginseng* enriquecido con *germanio*) y *bioginseng* (producto de biotecnología obtenido a partir de cultivos de la raíz). El *panaxel* demostró mejorar significativamente las lesiones erosivas crónicas de mucosa esofágica en tanto el *bioginseng* produjo la regresión de la hiperplasia cística-adenomatosa endometrial (Bespalov V. et al., 2001). Un reciente estudio clínico efectuado en 42 pacientes durante la quimioterapia postoperatoria de cáncer gástrico avanzado, demostró que el suministro de extractos de ginseng restablece el nivel de linfocitos CD4 a niveles basales e inhibe la depleción de linfocitos CD3 que normalmente ocurre durante la quimioterapia. La sobrevivencia del grupo tratado con ginseng fue significativamente mayor respecto al grupo no tratado (Suh S. et al., 2002).

Rendimiento Deportivo

Diferentes ensayos clínicos realizados con soldados en fase de entrenamiento y atletas de diferentes disciplinas, determinaron mejores marcas en el recorrido de distancias y menor sensación de fatiga, en los grupos que previamente habían consumido extractos de ginseng. Al parecer, la capacidad de mantenimiento de las condiciones de homeostasis tras un esfuerzo se deberían fundamentalmente a los *panaxósidos C* y *F*. Ambos prevendrían los cambios atroficados en la glándula adrenal (lugar de control de la función homeostática) e inhibirían la deficiencia de ácido ascórbico y colesterol en situaciones de esfuerzo. Incluso se pudo observar que la excreción urinaria de 17-cetosteroides resulta menor en presencia de ambos *panaxósidos*. De igual modo la producción de ácido láctico, responsable de la sensación de fatiga tras un esfuerzo intenso, disminuye con la toma de extractos de ginseng (Brekhman I. & Dardimov I., 1969; Yamamoto M. et al., 1977; Hong S., 1988).

Los controles antidopaje aparecen negativos en los deportistas consumidores de *ginseng*, lo cual implica un potencial uso en contiendas olímpicas o prácticas de deportes federados. Sin embargo, no se puede afirmar rotundamente que su suministro en tales circunstancias sea 100% efectivo, ya que los trabajos realizados hasta la fecha demos-

traron resultados contrapuestos. En estudios realizados en deportistas que tomaron 200 mg diarios de un extracto estandarizado (7%) de ginseng (Ginsana G115®) durante 8 semanas, se comprobó una disminución del tiempo de resaturación de la hemoglobina, lo cual indica una menor deuda de oxígeno, y por ende, una reducción en la formación de radicales libres (Pujol P., 1992).

En cambio, los adultos jóvenes (18-25 años) no mostraron mayores performances deportivas o progresos ergogénicos tras el aporte de 200 mg diarios del mismo extracto a lo largo de 3 semanas. (Engelgs H. & Wirth J., 1997; Allen J. et al., 1998). De igual modo, la administración a lo largo de 8 semanas de 400 mg/día de Ginsana G115® en un grupo de mujeres sanas sometidas a diferentes tests ergométricos, no reveló mejorías respecto al grupo placebo en lo referente a una mayor capacidad aeróbica, menor fatiga y mayor capacidad de recuperación post-ejercicio (Engels H. et al., 2001).

Sin embargo estudios en ratas sometidas a esfuerzos en molinos de rueda determinaron, luego de la administración de extractos crudos y estandarizados de ginseng, una reducción plasmática de las enzimas CPK, β -glucoronidasa y glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa (marcadoras de gasto muscular e inflamación). Ambos extractos, a su vez, redujeron la peroxidación lipídica en un 15% (Cabral de Oliveira A. et al., 2001).

Actividad Metabólica

En una prueba a doble ciego realizada con conejos alimentados con una dieta excesiva en grasas y colesterol, se evidenciaron menores cambios arteroescleróticos en el grupo de animales tratado con extractos de raíz de *ginseng* respecto al grupo control (Nahm J. et al., 1961). Los principios activos *panaxinol*, *panaxidiol* y *panaxitriol* obtenidos de la raíz de *ginseng* demostraron en ratas un efecto inhibitorio sobre la enzima colesterol-acil-transferasa (Kwon B. et al., 1997). Estudios en ratas alimentadas oralmente con extractos de raíz de ginseng han demostrado suprimir la formación de grasas en el 66% de los animales hepatectomizados (Cui X. et al., 1998).

Recientes estudios han demostrado que la toma oral de extractos de raíz de ginseng en humanos, provoca un aumento en los fosfolípidos de la sangre, pero sólo por unos pocos días, luego de los cuales comienzan a descender significativamente. No sólo los *ginsenósidos* de la raíz tendrían efectos hipolipemiantes, ya que un estudio realizado en conejos, demostró que los *ginsenósidos* de la corteza y hojas de ginseng en dosis de 60 mg/kg vía oral, producen un marcado efecto inhibitorio de la hiperlipidemia inducida por acetato de prednisona (Wen Y. et al., 1996).

El extracto seco de raíz de ginseng demostró acelerar la síntesis de ADN, ARN y de proteínas y lípidos, sobre todo a nivel hepático, renal y medular, lo que dependería de algunos *ginsenósidos* del grupo protopanaxadiol (Ouras H. et al., 1975; Yokosawa et al., 1981). Respecto al metabolismo hidrocarbonado, algunos primitivos estudios clínicos sugirieron que las necesidades diarias de insulina se veían moderadamente disminuidas en aquellos pacientes insulino-dependientes que tomaban ginseng (Wang C., 1957). Las primeras experiencias llevadas a cabo en ratas, demostraron que el ginseng inhibe la hiperglucemia inducida artificialmente y posiblemente tendría un efecto sinérgico con la insulina (Petkov W., 1968), aunque estudios posteriores negaron este vínculo (Oura J. et al., 1972).

Otros ensayos le confirieron a los *peptidoglicanos* del ginseng (*panaxanos A*, *B*, *C*, *D* y *E*), una acción hipoglucemiante de acuerdo con pruebas realizadas en animales con diabetes inducida por *aloxano*. Los *panaxanos* actúan

interviniendo sobre sistemas enzimáticos que participan del metabolismo hidrocarbonado (Tomoda M. et al., 1985; Handa S. et al., 1989). Por su parte las fracciones polipeptídicas aisladas del ginseng administradas parenteralmente a ratas produjeron un descenso de la glucemia y del glucógeno hepático. El mecanismo de acción estaría ligado a una acción estimulante de la biosíntesis de insulina por parte de las células β -pancreáticas, independiente del calcio extracelular, siendo al parecer el *ginsenósido Rb2* el componente más activo, promoviendo un mayor número de receptores insulínicos en médula ósea y una disminución en el número de receptores glucocorticóides (Yokozawa Y. et al., 1987; Wang B. et al., 1990).

Actividad Afrodisíaca

Durante muchos años se ha postulado que la raíz de ginseng presenta propiedades afrodisíacas (Nocerino E. et al., 2000). Estudios *in vivo* con extractos de ginseng administrados a ratas, demostraron producir una elevación de los niveles de ADN testicular (Yamamoto M. et al., 1975) y estimulación de la espermatogénesis en ratas y conejos (Yamamoto M., 1977). Un primer estudio realizado en humanos, luego de 12 semanas de administración de extractos estandarizados de ginseng, no demostró cambios en los niveles de testosterona (Forgo I. et al., 1981). Por el contrario, investigaciones posteriores con extractos de raíz de ginseng sobre 66 pacientes (30 de ellos con oligospermia idiopática, 16 con oligospermia por varicocele y 20 como grupo control) demostraron un incremento en el número y movilidad de espermatozoides junto a un ascenso en los niveles de testosterona libre, dihidrotestosterona, hormonas FSH y LH, y un descenso de prolactina (Shia G. et al., 1982; Salvati G. et al., 1996).

En un ensayo clínico simple que abarcó 30 pacientes con disfunción eréctil se pudo constatar en la mayoría de ellos un efecto beneficioso de los extractos de ginseng coreano rojo, determinado por mayor rigidez y tiempo de erección acompañado de una mejoría objetiva en la libido (Choi H. et al., 1995; Price A. & Gazewood L., 2003). Otros estudios determinaron que los extractos crudos elaborados con saponinas del ginseng provocan un efecto relajante en el músculo liso cavernoso de conejos (tratado previamente con el vasoconstrictor fenilefrina), actuando como un donante de óxido nítrico a nivel local (Chen X., 1995; Kim H. et al., 1998).

Esta actividad liberadora de óxido nítrico ha sido demostrada también con extractos acuosos de ginseng en arterias cerebrales de mono, generando un efecto vasodilatador de origen neurogénico (Toda N. et al., 2001). También se ha comprobado *in vitro* que el *ginsenósido Rc* incrementa la motilidad y progresión de espermatozoides humanos al final de la 1ª y 2ª hora de contacto. En cambio el *ginsenósido Rb2* no demostró incrementar la motilidad pero sí la progresión de los espermatozoides a partir de la 2ª hora. Ambos *ginsenósidos* se encuentran también en la especie *Panax notoginseng* (Chen J. et al., 2001).

Actividad Estrogénica

La administración de extractos de *ginseng* demostró aceleración del crecimiento y de la ovulación en ovarios de ranas, e incremento del número de huevos en gallinas ponedoras (Kim C., 1976). Un primer estudio realizado en humanos, luego de 12 semanas de administración de extractos estandarizados de *ginseng*, no demostró aumentos ni descensos significativos respecto a los valores control en las hormonas gonadotropínicas LH y FSH, como así tampoco con estradiol (Forgo I. et al., 1981). Existirían algunos principios activos (aún no identificados) responsables de provo-

car el estró en ratas castradas y el apareamiento en peces de la familia de los ciprínidos. Es importante señalar que algunos informes revelaron la presencia de compuestos estrogénicos en un escaso número de ejemplares silvestres hallados (Ngoc T., 1987; Granda Vega E., 1996).

Experimentalmente se determinó que las saponinas del ginseng tendrían afinidad por receptores estrogénicos del epitelio vaginal, creando un mecanismo competitivo con el 17- β -estradiol, lo cual podría explicar la mejoría de síntomas asociados al climaterio en mujeres menopáusicas que tomaban ginseng (Punnonen R. & Lukola A., 1980). Sin embargo en cultivos de carcinoma mamario humano no se constató una unión de dichas saponinas a receptores estrogénicos (Liu J. et al., 2001), salvo el *ginsenósido Rb1*, que demostró una débil afinidad por ellos (Lee Y. et al., 2003).

Actividad Detoxificante

Se ha demostrado que los extractos de ginseng tienen un efecto preventivo en los daños causados por sustancias tóxicas como el tetracloruro de carbono, D-galactosamina o por irradiaciones importantes, coincidente con un incremento en los niveles de actividad de glutatión en el hígado de ratas y disminución en los niveles séricos de transaminasas. Al parecer, el *ginsenósido Ro* tendría un papel preponderante al respecto (Choi Y., 1973; Schole J. 1979; Matsuda H. et al., 1991). Pacientes que han recibido ginseng evidenciaron un incremento en la eliminación de bromosulfaleína y una elevación en la concentración de zinc sérico, lo cual es característico en los mecanismos de detoxificación hepática (Zuin M. et al., 1987). También se ha observado una menor absorción y una mayor eliminación de etanol en ratas previamente tratadas con ginseng, lo cual sugiere un potencial uso en pacientes alcohólicos (Petkov V. et al., 1977; Carai M. et al., 2000).

Actividad Antimicrobiana

Estudios iniciales constataron que los extractos de la raíz de *ginseng* no presentan utilidad alguna en animales con tuberculosis experimental. En cambio, lograron una mayor tasa de supervivencia en ratas afectadas por tripanosomiasis (Pyun H. & Lee C., 1969). En tanto, la administración de extractos de ginseng en conejos previno el desarrollo de fiebre inducida por la vacuna tifoidea y paratifoidea (Karzel K., 1979). El *ginsenósido Rf* demostró poseer un efecto inhibitorio sobre un tipo de proteína ubicada sobre los canales cálcicos de las membranas celulares vinculada al sitio de unión de la toxina de la pertussis (Nah S. et al., 1995).

De la raíz del ginseng se ha aislado una proteína denominada *panaxagína* que demostró *in vitro* actividad antifúngica frente a *Coprinus comatus* y *Fusarium oxysporum*, siendo inactiva frente a *Rhizoctonia solani* (Ng T. & Wang H., 2001). Por su parte los *panaxanos* de la raíz demostraron *in vivo* incrementar la resistencia a sepsis por *Escherichia coli* en ratas (Smolina T. et al., 2001). En medicina veterinaria la inyección subcutánea de extractos de la raíz de ginseng en dosis de 8 mg/k/día durante 6 días, produjo una mejoría significativa en cuadros de mastitis por *Staphylococcus aureus* en vacas (Hu S. et al., 2001).

Actividad sobre Sistema Sanguíneo

Diferentes estudios demostraron que el ginseng aumenta la tasa de hemoglobina, hematocrito y eritropoyetina así como el número de glóbulos rojos y blancos, por estimulación de la síntesis de ARN a nivel de la médula ósea (Chung C., 1964; Yamamoto M. et al., 1977; Champagnat C., 1992). Otros estudios efectuados sobre el metabolismo del hierro radiactivo, demostraron que la incorporación del Fe59 a los glóbulos rojos de las ratas se incrementaba en aquellos roe-

dores que habían sido alimentados previamente con ginseng (Oura H. et al., 1975). A nivel de la coagulación sanguínea la administración a ratas de suplementos de la fracción lipofílica de ginseng (es decir, sin saponinas), incrementa el intervalo del pasaje de conversión del fibrinógeno en fibrina e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina, lo cual demuestra un efecto antitrombótico de este preparado (Park H., 1996). Un estudio reciente demostró que el *ginsenósido Rb2* incrementa la actividad fibrinolítica en cultivos de células endoteliales de aorta bovina, al aumentar el nivel del factor activador celular de plasminógeno (Liu J. et al., 2003).

Otros

En estudios *in vitro* sobre musculatura estriada, la administración de extractos de la raíz de ginseng produjeron contracciones tónicas de larga duración que no fueron modificadas con la administración de tubocurarina (Petkov W. et al., 1987). Los *ginsenósidos Rb1* y *Rd* demostraron en ratas disminuir la aceleración intestinal inducida por cloruro de bario y carbacol, por medio de inhibición del sistema nervioso colinérgico y por actividad musculotrófica directa (Hashimoto K. et al., 2003).

A nivel nociceptivo, el *ginsenósido Rf* demostró en modelos animales poseer un efecto analgésico por inhibición de los canales de Ca^{2+} similar a lo observado por sustancias opioides (Mogil J. et al., 1998). Un estudio posterior comprobó el efecto inductor de analgesia de dicho *ginsenósido*, pero no halló similitud con mecanismos opioides ni gabaérgicos (Nemmani K. & Ramarao P., 2003). Resultó muy interesante la actividad protectora de los *ginsenósidos Rb1* y *Rg3* en la atenuación de la neurotoxicidad inducida por glutamato en estudios *in vitro* (Kim Y. et al., 1998). Por otra parte, fracciones polisacáridas de alto P.M. aisladas de las hojas de ginseng demostraron neutralizar el proceso de ulcerogénesis gástrica inducida por ácido clorhídrico y etanol. Asimismo, los extractos hidroalcohólicos demostraron inhibir, *in vitro*, la secreción gástrica inducida por histamina y pentagastrina (Sun X. et al., 1992).

En un estudio clínico a doble ciego controlado con placebo, efectuado a lo largo de 42 días sobre 232 sujetos con síndrome de fatiga crónica, la administración de extractos estandarizados de ginseng demostraron mejorías clínicamente significativas respecto al grupo placebo (Rhee Y. et al., 1990). Si bien se ha mencionado alguna interacción entre extractos de ginseng y glándula tiroidea, los resultados observados en animales no permiten sacar conclusiones definitivas (Kwan Soo L., 1986). Sobre el endotelio pulmonar los *ginsenósidos* han demostrado *in vitro*, provocar vasorelajación y liberación de óxido nítrico disminuyendo así las manifestaciones provocadas por los radicales libres. Similares evidencias fueron encontradas en endotelio de corazón, riñón y cuerpo cavernoso (Chen X., 1995; Han S. & Kim H., 1996; Gillis C., 1997).

La acción antioxidante fue constatada experimentalmente por medio de inhibición en la generación de radicales superóxido generados por xantina-oxidasas o TPA (acetato de tetradecanoilforbol) y por la inhibición de la peroxidación lipídica a través de mecanismos diversos tales como un incremento en la producción de superóxido dismutasa o reduciendo la autooxidación de monosacáridos (Xie Z. et al., 1993; Huong N. et al., 1998; Surh Y. et al., 2001). Esta actividad antioxidante junto a la capacidad estimulante de la síntesis de elastina (demostrada en cultivos de fibroblastos humanos de piel) por parte del *ginsenósido Rb1*, hace que los extractos de ginseng sean considerados productos aptos para atenuar arrugas y mejorar el cutis envejecido (Poggi P., 2000). Asimismo se ha postulado una actividad estimulante

de los extractos de raíz de ginseng sobre la capacidad aceleradora del crecimiento capilar por parte del alcaloide *trigonelina*, presente en *Trigonella foenum graecum*. La combinación de ambos, junto con tocoferol y extractos de la semilla de *Aesculus hippocastanum*, ha generado una patente medicinal (US n° 5.900.239) en Estados Unidos (Dean K., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: La toma oral de extractos de ginseng en dosis normales suele ser bien tolerada. Se ha descrito un síndrome producido por abuso de ginseng (alrededor de 15 g/día) conocido como GAS (*Ginseng Abuse Syndrome*) el cual presenta hipertensión arterial, estado de agitación con insomnio, erupciones cutáneas y diarrea matinal. En menor medida se observó amenorrea, depresión, disminución del apetito, hipotensión arterial y edemas. Los síntomas se agravarían con el consumo simultáneo de *caféina* y ceden con la suspensión de la toma del producto. Al parecer, dosis de 1200 mg diarios de ginseng (no terapéuticas) ya son suficientes para causar insomnio (Siegel R., 1979; Fulder S., 1980). En principio este síndrome GAS ha sido cuestionado por otros autores alegando falta de datos precisos respecto al tipo y calidad de *ginseng* empleados como así también en otras fallas metodológicas de los trabajos de revisión extraídos de China (Blumenthal M., 1991; McGuffin M., 1997).

Entre las reacciones adversas o efectos colaterales más comunes con la toma de extractos de *ginseng* sobresalen aquellos de origen digestivo tales como gastritis, náuseas, diarreas y vómitos. Por otra parte, se han evidenciado algunos pocos casos de mastalgias en sujetos que por períodos prolongados habían consumido ginseng, aunque no fueron comprobados incrementos en los niveles de estrógenos circulantes (Palmer V., 1978). Un estudio realizado en Japón y que abarcó más de 500 individuos que tomaban extractos de ginseng durante períodos prolongados no evidenció señales de toxicidad. No obstante, se ha vinculado el uso muy prolongado de ginseng con la inflamación de algunos nervios de grueso calibre, en especial el ciático y la aparición del síndrome de Stevens-Johnson (Baldwin C. et al., 1986; Boniel T. & Dannon P., 2001).

Moderados incrementos de andrógenos circulantes fueron observados en muy contados casos de mujeres que habían tomado ginseng. Se ha reportado un episodio de hemorragia vaginal en una mujer post-menopáusica asociado al uso de una crema facial con ginseng (Hopkins M. et al., 1988). Para evitar toda esta serie de efectos indeseables, se recomienda no consumirlo por períodos prolongados (un mes o mes y medio y descansar dos o tres semanas) ni durante la segunda mitad del ciclo menstrual, como así tampoco durante el embarazo (Alonso J., 1998).

Estudios en Animales: Las primeras investigaciones efectuadas con extractos de raíz de ginseng determinaron que su incorporación en la dieta diaria no alteró el crecimiento ni produjo signos de toxicidad en ratones, conejos, gatos y pollos en crecimiento. En pruebas efectuadas a roedores con sobrecargas de 1 a 5 g/k de extracto seco de ginseng estandarizado por vía oral, no fueron observadas muertes en los animales (Brekman I., 1967). En el cobayo la DL50 por vía oral para extractos estandarizados resultó superior a los 2000 mg/k. En el hombre se ha calculado una DL50 por encima de los 5000 mg/k. La DL50 en ratas y ratones para los distintos *ginsenósidos* por vía intraperitoneal fue la siguiente: 305 mg/k (*Rb2*), 324 mg/k (*Rd*), 405 mg/k (*Re*), 410 mg/k (*Rc*), 1110 mg/k (*Rb1*), 1250 mg/k (*Rg1*) y 1340 mg/k (*Rf*). (Berté F., 1982).

En ratas a las que se les suministró por vía oral 2,1 g/k de extractos de ginseng enriquecidos con vitaminas, sólo

se constató un aumento de peso moderado, sin presentar señales de toxicidad aguda. La administración de 40 mg/k por vía oral de extractos estandarizados de ginseng a ratas y conejas preñadas a lo largo de quince días no provocó alteraciones fetales (Tarabucchi E., 1971). La administración de 720 mg del extracto estandarizado de ginseng Ginsana G115® administrado oralmente a ratas durante 20 días tampoco produjo efectos adversos (Savel J., 1971).

En pruebas de toxicidad subaguda (sobrecargas de tres semanas) y crónica (sobrecargas de 100 días) los animales sometidos a extractos de ginseng no mostraron daños o alteraciones relevantes en los controles hematológicos, ponderales y macroscópicos de riñón, estómago, cápsulas suprarrenales e hígado (Hess F., 1982). En pruebas de toxicidad crónica con dosis de 105 y 210 mg/k durante 25 semanas, no se produjeron fenómenos de intolerancia ni teratogénicos (Tarabucchi E., 1981). Asimismo, la administración durante la lactancia no afectó el desarrollo y crecimiento de las crías (Hess F., 1982). Extractos de la raíz no demostraron ser carcinogénicos ni mutagénicos en ensayos *in vitro*, como así tampoco demostraron alterar la fertilidad o ser teratogénicos *in vivo* (Sonnenborn U. et al., 1992).

CONTRAINDICACIONES

No debe suministrarse *ginseng* durante el curso de enfermedades agudas, trombosis coronaria, enfermedades cardíacas severas, hipertensión arterial y hemorragias. En pacientes con hipersensibilidad nerviosa, esquizofrenia, histeria o manía también se desaconseja su prescripción (Newall C. et al., 1996; McGuffin M. et al., 1997). No se recomienda prescribirlo en casos de antecedentes de úlcera gastroduodenal, gastritis por reflujo, enfermedad diverticular y cuadros disintéricos, debido a su contenido en saponinas (Griffith W., 1995). La seguridad del *ginseng* durante el curso del embarazo y lactancia no han sido suficientemente documentados (McGuffin M., 1997).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En diferentes tests realizados en ratas, gatos y conejos, se observó que el ginseng disminuye el efecto depresor de sustancias como el hidrato de cloral (Brekman I. & Dardymov I., 1969), fenobarbital (Savel J., 1971) y anfetaminas (Mitra S. et al., 1996); a la vez que incrementa el transporte del aminoácido fenilalanina y del fósforo inorgánico libre en corteza cerebral (Petkov V., 1978). Por otra parte se pudo constatar un sinergismo con drogas antineoplásicas como la mitomicina C (Kubo M. et al., 1992) y una posible aparición de síntomas maniacos en asociación con fenelzina (Jones B., 1987; Brinker F., 1998). Una buena sinergia se constató con el agregado de glicerofosfato de magnesio, el cual permite una buena absorción digestiva y aporta una acción antiagregante plaquetaria y levemente hipolipemian-te (Rodríguez Casanova E., 1979).

A nivel nociceptivo demostró poseer efectos inhibitorios, potenciando la actividad farmacológica de pentazocina y aspirina. Si bien no presenta efectos anticonvulsivantes *per se*, los extractos de ginseng demostraron potenciar el efecto anticonvulsivante del diazepam (Mitra S. et al., 1996). La administración conjunta con vacunas contra la Influenza puede originar cuadros de insomnio pasajero (Scaglione F. et al., 1996). Deberá tenerse mucha precaución cuando se estén tomando otros estimulantes centrales como el café, guaraná u hormonas, por la posibilidad de potenciación de efectos o la generación de hipertensión arterial. Los efectos de potenciación estimulante parecen estar en relación sólo al ginseng rojo (procesado) y no con el ginseng blanco o no procesado (Mc Guffin M. et al., 1997). Tampoco es conveniente el empleo de extractos de *ginseng* junto a *warfarina* por

probable reducción de efectos anticoagulantes (Brinker F., 1998; Izzo A. & Ernst E., 2001).

STATUS LEGAL

La raíz de *Panax ginseng* se encuentra incorporada a varias Farmacopeas: Alemania (DAB 10), Austria (ÖAB, 1981), China (1992), Corea, España (RFE, 2a. Ed.), Francia (10ª Ed.), Gran Bretaña (BHP, 1996), Italia (FU 9ª Ed.), Japón (12ª Ed., 1993), México (2001), República Checa, ex-Rusia (10ª Ed., 1973) y Suiza (7ª Ed., 1987) entre otras. Se encuentra aprobada por la Comisión "E" de Alemania para uso medicinal humano, recomendándose en casos de fatiga psicofísica, debilidad y convalecencia de enfermedades. En Estados Unidos y Canadá figura como Suplemento Dietario.

En Australia y Argentina está clasificado como especialidad medicinal. En Alemania, Suiza y países del este europeo figura como producto OTC (Over The Counter). En la legislación sanitaria francesa se permite el registro del ginseng sin necesidad de presentar estudios toxicológicos (Robbers J. & Tyler V., 2000).

Adulterantes

El éxito generado por esta raíz produjo la aparición de laboratorios de dudosa procedencia, en donde se llegaba a encapsular polvo de zanahorias secas en lugar de ginseng. Un estudio de control de calidad efectuado a principios del '90 por el Instituto Karolinska de Suecia sobre 50 marcas que comercializaban ginseng en el continente europeo, determinó que 6 de esas marcas contenían ginseng únicamente en el rótulo. Del resto, el 85% no contenían los 500 mg que aseguraba contener cada cápsula en la etiqueta de presentación. La gran mayoría contenían tan sólo 50 mg. Esto se condice con otro estudio efectuado en Norteamérica sobre 54 muestras de productos que decían contener ginseng, en las cuales el 60% carecían de la hierba y el 25% presentaba escasa cantidad o mezclada con otras hierbas (Robbers J. & Tyler V., 2000).

Otra investigación llevada a cabo en el Hospital Huddinge de Suecia, reveló que varios de los compuestos que se vendían libremente como ginseng, tenían únicamente como principio activo efedrina, la cual es más barata y tiende a simular los efectos energizantes propios del *P. ginseng*. En China suele ser común sustituirlo por raíz de *jengibre* o adulterarlo con *P. bipinnatifidus*, una especie originaria del sudeste asiático y más conocido como *falso ginseng salvaje*. En Corea se suele adulterar con la especie japonesa *P. japonicum*, empleada como antitúxico y expectorante en su país de origen (Handa S. & Chawla A., 1992). Se han detectado fraudes de productos chinos que reenviaban *P. quinquefolius* a Norteamérica, pero con el rótulo de *ginseng coreano*.

USOS MEDICINALES

La prescripción de *ginseng* se recomienda especialmente para pacientes encuadrados en la llamada «tercera edad», quienes de alguna manera tienen disminuidos sus reflejos, memoria, resistencia a enfermedades infecciosas y la energía vital. Como coadyuvante en terapia oncológica parece ser la nueva modalidad. Los preparados estandarizados procedentes de Corea, China y Rusia (en ese orden) son las que mejor performance presentan a la hora de brindar efectos beneficiosos a los pacientes.

La droga norcoreana, rusa y china se está utilizando prácticamente para consumo interno de esos países, mientras que la surcoreana se produce para abastecer los requerimientos de Europa. Cuando la demanda supera a la oferta, Europa solicita ejemplares de Canadá y Japón, los cuales no son fitoquímicamente y farmacológicamente equivalentes

a la genuina raíz coreana. Asimismo, se ha observado que muchas marcas de ginseng elaboradas y vendidas en Europa, corresponden a raíces jóvenes que no han llegado a los 6 años de vida, por lo que sus principios activos no están desarrollados plenamente (una raíz de 6 años tiene alrededor de 16% de saponinas, y una de 3 años sólo la mitad).

De esto se desprende que cuando haya que prescribir ginseng, se deberá tener en cuenta la composición y el origen del mismo a efectos de asegurarnos una mejor terapéutica hacia el paciente. En casos de tratamiento de mantenimiento o preventivo geriátrico basta con 1 g diario. En el supuesto de una exigencia deportiva intensa se recomienda la ingesta de 600 mg. una hora antes de la competencia. No obstante, es conveniente ante la preparatoria de un evento deportivo importante, iniciar la toma de ginseng por lo menos con un par de meses de antelación. Los efectos se logran entre los primeros cinco y diez días de tratamiento, recomendándose tratamientos continuos entre 3 semanas y 3 meses (McGuffin M. et al., 1997). En la actualidad también se comercializan preparados de ginseng combinados con complejos minerales (en especial magnesio), vitamínicos y polen.

USOS ETNOMEDICINALES

En China se emplea la decocción de la raíz como tonificante general del organismo. Tanto el ginseng coreano como el chino son considerados por los orientales como tónicos yang, es decir, capaces de restablecer la energía (*qi*) en órganos vitales como el bazo y los pulmones (vitales desde el punto de vista de la circulación de energía y control del Yin y el Yang, para la Medicina Tradicional China). En forma de tintura es utilizada popularmente contra las diarreas provocadas por «debilidad digestiva». Combinado con *nuez moscada* o *jengibre*, se emplea para combatir el asma y la tos crónica. A los niños que presentan debilidad durante el desarrollo o crecimiento, les espolvorean sus ensaladas con ginseng crudo finamente trozado.

La aplicación cosmética de cremas, champúes o decocciones de la raíz produciría un aumento del tono y turgencia de la piel, a la vez que fortalecería el cabello. Como vigorizante sexual suelen utilizar en Oriente la siguiente fórmula: 25 g de jengibre en polvo, 200 g de cáscara de naranja rallada, 1 cucharada sopera de extracto de raíz de ginseng y medio litro de agua. Todo esto se hace hervir hasta que se reduzca a la mitad el volumen inicial. Se guarda en una botella de vidrio herméticamente cerrada. El contenido se tomará de la siguiente forma: la mitad del mismo media hora antes del acto sexual y el resto al finalizar el mismo. Los antiguos relatos chinos aconsejan no tomar ginseng en combinación con frutas ácidas porque éstas le restarían valor terapéutico; y no usar ginseng en casos de inflamaciones agudas o de estados depresivos avanzados.

El hecho que el ginseng estimule el apetito, aumente la capacidad de memoria y reflejos, mejore la capacidad pulmonar y permita vigorizar el organismo en líneas generales, hace que sea catalogado como una verdadera panacea en todo Oriente. A efectos de reestablecer el apetito, se suele mezclar la raíz picada con 15 g de hojas de *bambú* en medio litro de agua. Se prepara la infusión y se beberán 200 ml. antes de cada comida principal.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 3 a 10 g de raíces trozadas en 500 ml. de agua. Se toman 3 tazas diarias endulzadas con miel.

Productos Estandarizados: Al 4% de ginsenósidos en la raíz, a razón de 200-500 mg al día.

Polvo: Se administra a razón de 1-4 g diarios, en forma de cápsulas.

Tintura: 30 gotas 2 veces al día, en solución edulcorante, saborizante, sorbitol o soluciones de glucosa.

Fitocosmética: Extractos glicólicos de ginseng (2-5%) para la elaboración de champúes, cremas y jabones.

OTROS USOS

En la actualidad el ginseng se ha incorporado en un sinnúmero de productos, muchos de ellos de dudosa eficacia: chicles, champúes, licores, cremas faciales y jabones. También se encuentra como ingrediente de licorería.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Panax quinquefolius* L.:** También llamado *ginseng norteamericano*, ya que es oriundo del estado de Wisconsin (USA) y se cultiva extensamente desde Quebec y Ontario (Canadá) hasta La Florida y Georgia (USA). Se trata de una especie muy emparentada aunque de menor calidad terapéutica que el *Panax ginseng*.

Las virtudes del *Panax ginseng* publicadas por primera vez en 1711 llamaron la atención del misionero jesuita Francois Lafiton afincado en Montreal, quien conocía a través de los indígenas de la región, los beneficios terapéuticos de una raíz muy similar morfológicamente y con propiedades casi idénticas. Las muestras enviadas a Francia determinaron su clasificación botánica (*Panax quinquefolius*), atrayendo el interés de los chinos por un congénere de la misma familia en regiones tan lejanas. A partir de entonces comenzaron los estudios exhaustivos de esta variedad, los que arrojaron similitudes de principios activos respecto a la variedad oriental, aunque con menor eficacia. Hoy se cultiva en Wisconsin e Illinois y se exporta a China (Yuan C., 2001).

El primer principio activo aislado fue descubierto en el año 1854 a través de las investigaciones del norteamericano Garriques, quien lo describió como una saponina, a la que llamó *panaquilona*. Estudios posteriores revelaron que el *P. quinquefolius* contiene otras saponinas del tipo *damnarrano* pero en menor proporción que las especies coreanas y chinas. Se han descrito en la actualidad un total de 1,66% de *ginsenósidos*, de los cuales 0,90% corresponden al *protopanaxadiol* y 0,75% a *protopanaxatriol* (Sievenpiper J. et al., 2003).

Esta especie guarda mayor similitud estructural con *P. ginseng*, que con *P. notoginseng* (Shaw P. & But P., 1995). Se ha ensayado el extracto acuoso administrado por vía intraportar en ratones sanos, registrándose un significativo descenso de los niveles de glucosa en sangre, a partir de fracciones de polisacáridos denominados *quinquefolianos A, B y C* (Handa S. & Chawla A., 1989). Por el contrario estudios recientes en ratas no pudieron demostrar actividad hipoglucemiante postprandial con los *ginsenósidos* de esta especie (Sievenpiper J. et al., 2003). En un ensayo clínico, efectuado en 36 niños (3-17 años) con síndrome de déficit atencional e hiperactividad, la combinación de extractos de *Ginkgo biloba* (50 mg) y *P. quinquefolius* (200 mg), en base a 2 cápsulas diarias, demostró mejorías clínicamente significativas. A las 2 semanas, el 31% ya había mejorado su componente ansioso. Al finalizar el estudio (6ª semana), el 67% experimentó mejorías clínicamente significativas según el índice Conners ADHD (Lyon M. et al., 2001).

Extractos elaborados con saponinas de *protopanaxadiol* (obtenidos de las hojas) administrados a perros por infusión venosa en dosis de 10-20 mg/kg, demostraron disminuir los daños producidos por isquemia miocárdica experimental, observándose un incremento en el flujo sanguíneo cardíaco, disminución de las enzimas CPK y LDH e inhibición de la peroxidación lipídica en membranas celulares (Sui D. et al., 2001). Extractos de la raíz demostraron *in vitro* estimular el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) en cultivos

humanos de células mononucleares (Zhan D. & Kitts D., 2002).

Las pruebas de mutagenicidad en el test de *Salmonella typhimurium* para extractos de esta especie han sido negativas (Chang Y. et al., 1986). El *ginseng* norteamericano se emplea popularmente como tónico *yin* siendo utilizado particularmente en casos de fiebre y agotamiento general provocado por enfermedades crónicas debilitantes. En Estados Unidos y Canadá se vende en farmacias y dietéticas como energizante general.

Panax vietnamensis H. et Grushv.:

Se trata de una variedad que crece en la zona montañosa del centro de Vietnam. Fue descubierto recién en 1973, encontrándose evidencias de su uso por la etnia minoritaria Sedang, como energizante. Difiere del *Panax ginseng* en que su raíz es algo más corta y presenta numerosos nudos. Hasta el momento se han aislado 18 gingenósidos, 15 de los cuales se han reconocido en otras variedades. Las primeras pruebas realizadas evidenciaron una fuerte actividad antiestreptocócica. No obstante, quedan muchos más estudios por realizar debido al poco conocimiento que se tiene aún de esta especie (Nguyen Minh D. et al., 1993).

Otros Panax: Existen algunas dificultades desde el punto de vista taxonómico a la hora de clasificar las distintas variedades de *Panax*. Algunos autores mencionan a la especie *P. pseudoginseng* como sinónimo de *P. ginseng* mientras que otros lo clasifican como una especie emparentada que habita la zona del Himalaya y China del Sur (Stuart M., 1981; Chin W. & Keng H., 1990). Asimismo, algunos autores refieren que *P. pseudoginseng* es sinónimo de *P. notoginseng*. Respecto



a este último, es utilizado popularmente en el sur de China como analgésico (sobretudo en crisis de angor pectoris) y para detener hemorragias. Se le conoce con el nombre de *tien chi* o *san chi*. En Vietnam fue muy utilizado en tiempos de guerra para acelerar la recuperación de los soldados y civiles heridos. Las saponinas componentes de un extracto elaborado con su raíz, exhibieron efectos antiarrítmicos en ratas, ratones y conejos (Liu J., 1984), en tanto el extracto alcohólico produjo efectos hemostáticos *in vitro* (White C. et al., 2001).

Se ha podido identificar en *P. notoginseng* un triacilglicerol denominado *trilinoleína*, el cual demostró experimentalmente actividad antioxidante, anti-trombótica, antiarrítmica e inhibidora del daño miocárdico por isquemia (Chan P. et al., 2002). De la raíz de esta especie

se ha aislado una proteína denominada *pananotina*, la cual ha demostrado actividad antifúngica frente a *Fusarium oxysporum*, *Botrytis cinerea*, *Physalospora piricola* y *Coprinus comatus*. A su vez, mostró inhibir en un 35,8% la enzima transcriptasa reversa del HIV en concentración de 12,6 microM. (Lam S. et al., 2002).

En modelos en ratas de fibrosis pulmonar bajo inducción por *bleomicina*, un extracto de *P. notoginseng* demostró mejorías significativas, de manera similar a la droga prednisona (Li X. & Cui S., 2002). En cuanto al popularmente llamado *ginseng siberiano* (*Eleutherococcus senticosus*), no se trataría de una especie botánica próxima al ginseng, aunque comparte muchas de sus virtudes terapéuticas, por considerarse planta adaptógena. Para más datos de esta especie remitirse a la monografía correspondiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen J.; Mc Lung J.; Nelson A. and Welsch M.: Ginseng supplementation does not enhance healthy young adults peak aerobic exercise performance. *J. Amer. Coll. Nutr.* 17 (5): 462-6 (1998).

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. (1998).

- Avakian E. V.; Sugimoto R. et al.: Effect of Panax ginseng extract on energy and metabolism during the exercise in rats. *Planta Med.* 50 (2): 151-4 (1984).

- Baldwin C. et al.: What pharmacists should know about ginseng. *Pharmac. J.* 237: 583-6 (1986).

- Berté F.: Investigación toxicológica del extracto estandarizado de Ginseng G-115 por administración única DL₅₀. Mayo 1982. En *Panax ginseng: una sinopsis*. Oesterreichische Apotheker-Zeitung. 37 (1983).

- Bespalov V.; Alexandrov V.; Limarenko A.; Voytenkov B.; Okulov V.; Kabulov M.; Peresunko A.; Slepjan L. and Daydov V.: Chemoprevention of mammary, cervix and nervous system carcinogenesis in animals using cultured Panax ginseng drugs and preliminary clinical trials in patients with precancerous lesions of the esophagus and endometrium. *J. Korean Med. Sci.* 16 (Suppl): S42-S53 (2001).

- Blumenthal M.: Debunking the ginseng abuse syndrome. *Whole Foods*. March. (1991).

- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.: Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council. USA. (2000).

- Boniel T. and Dannon P.: The safety of herbal medicines in the psychiatric practice. *Harefu* ab. 140 (8): 780-3/805 (2001).

- Brekhman I.: Pruebas de Resistencia a Condiciones de Stress en ratas previamente tratadas con E. G. 115. *Med. Sci. Ser.* 4: 17 (1967).

- Brekhman I. and Dardimov I.: New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9: 419-30 (1969).

- Brinker E.: Herb Contraindications and Drug Interactions. Eclectic Medical Publications. 2^a Ed. U.S.A. (1998).

- Cabral de Oliveira A.; Pérez A.; Merino G.; Prieto J. and Alvarez A.: Protective effects of Panax ginseng on muscle injury and inflammation after eccentric exercise. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 130 (3): 369-77 (2001).

- Carai M.; Agabio R.; Bombardelli E.; Bourov I.; Gessa G. et al.: Potential use of medicinal plants in the treatment of alcoholism. *Fitoterapia*. 71 (Suppl): S38-S42 (2000).

- Caso Marasco A.; Vargas Ruiz R.; Salas Villagomez A. and Begona Infante C. Double blind study of a multivitamin complex supplemented with ginseng extract. *Drugs Exp. Clin. Res.* 22 (6): 323-9 (1996).

- Chan P.; Thomas G.; Tomlinson B.: Protective effects of trilinolein extracted from Panax notoginseng against cardiovascular disease. *Acta Pharmacol Sin* 23(12):1157-62 (2002).

- Chang Y. et al.: Evaluation of the mutagenic potential of American ginseng. *Planta Med.* 52: 338 (1986).

- Chen X. and Lee T.: Ginsenosides-induced nitric oxide-mediated relaxation of the rabbit corpus cavernosum. *Br. J. Pharmacol.* 115 (1): 15-8 (1995).

- Chhinna C.: Panax ginseng: a sinopsis. *Oesterreichische Apotheker Zeitung*. 37: 51-2 (1983).

- Cho Y.; Kim Y.; Lee I.; Choi M. and Shin Y.: The effect of Korean Red Ginseng (KRG), zidovudine (ZDV) and the combination of KRG and ZDV on HIV-infected individuals. *J. Korean Soc. Microbiol.* 31 (3): 353-60 (1996).

- Cho Y.; Sung H.; Lee H.; Joo C. and Cho G.: Long-term intake of Korean red ginseng in HIV-1-infected patients: development of resistance mutation to zidovudine is delayed. *Int. Immunopharmacol.* 1 (7): 1295-1305 (2001).

- Choi H.; Seong D.; Rha H.: Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 7: 181-6 (1995).

- Choi S.; Choi S.; Lee J.; Whiting P.; Lee S.; Nah S.: Effects of ginsenosides on GABA(A) receptor channels expressed in *Xenopus oocytes*. *Arch Pharm Res* 26(1):28-33 (2003).

- Choi Y. C.: Panax ginseng. *Seoul Uidae Chapchi*. 13: 1 (1972).

- Chung E.; Lee K.; Lee Y.; Lee Y. and Lee S.: Ginsenoside Rg1 down-regulates glucocorticoid receptor and displays synergistic effects with cAMP. *Steroids*. 63 (7-8): 421-4 (1998).

- Chung K.: Katollke Taebak Uihakpu Non Munjip. 8: 261 (1964).

- Cui X.; Sakaguchi T.; Ishizuka D. et al.: Orally administered ginseng extract reduces serum total cholesterol and triglycerides that induce fatty liver in 66% hepatectomized rats. *J. Int. Med. Res.* 26 (4): 181-7 (1998).

- Dean K.: Fenugreek and Ginseng for Stimulation of hair Growth. *HerbalGram*. 50: 31 (2000).

- Engels H. and Wirth J.: No ergogenic effects of ginseng during graded maximal aerobic exercise. *J. Am. Diet. Assoc.* 97 (10): 1110-5 (1997).

- Engels H.; Kolokouri I.; Cieslak T. and Wirth J.: Effects of ginseng supplementation on supramaximal exercise performance and short-term recovery. *J. Strength Cond Res.* 15 (3): 290-5 (2001).

- Forgo I. and Kirchdorfer A.: Influenciación de la capacidad de rendimiento de deportistas de competición mediante sustancias biológicamente activas. 1^a Comunicación. *Aerztliche Praxis*. 33 (44): 1784-86 (1986).

- Forgo I.; Kayasseh I. and Staub J.: Influencia del ginseng estandarizado en cuanto al estado general, capacidad de reflejos, función pulmonar y hormonas gonadales. *Medizinische Welt*. 32 (19): 751-6 (1981).

- Fulder S.: The growth of cultured human fibroblasts treated with hydrocortisone and extracts of the medicinal plant Panax ginseng. *Exp. Gerontol.* 12: 125-131 (1977).

- Fulder S.: Effects of ginseng on the performance of nurses on night duty. In: *Panax ginseng: A Pharmacological Profile*. *Drugs of Today*. 17: 8 (1981).

- Gao R.; Jin J. and Niu Y.: Potentiated effects of total saponins of Panax ginseng on inhibition of leukemic cells by cytotoxic drugs. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 19 (1):

- 17-9 (1999).
- Gillis C.: *Panax ginseng pharmacology: a nitric oxide link?* *Biochem. Pharmacol.* 54 (1): 1-8 (1997).
- Gómez Serranillos M.; Palomino O.; Carretero E. et al.: *A new HPLC method for the analysis of ginsenosides in Panax ginseng.* *Fito-terapia.* 68 (6): 533-6 (1997).
- Han H., Yoon B., Lee S., Park S., Park J., Oh Y., Lee Y.: *Ginsenosides inhibit EGF-induced proliferation of renal proximal tubule cells via decrease of c-fos and c-jun gene expression in vitro.* *Planta Med.* 68 (11):971-4 (2002).
- Han R.: *Highlight on the studies of anticancer drugs derived from plants in China.* *Stem Cells Day.* 12 (1): 53-63 (1994).
- Han S. and Kim H.: *Ginsenosides stimulate endogenous production of nitric oxide in rat kidney.* *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 28 (5): 573-80 (1996).
- Handa S. and Chawla A.: *Hypoglycaemic plants. A review.* *Fito-terapia.* 60 (3): 195-219 (1989).
- Handa S. and Chawla A.: *Plants with anti-inflammatory activity.* *Fito-terapia.* 63 (1): 3-31 (1992).
- Hasegawa H.; Sung J.; Matsumiya S.; Uchiyama M.; Inotye Y. et al.: *Reversal of daunomycin and vinblastine resistance in multidrug resistant P388 leukemia in vitro through enhanced cytotoxicity by triterpenoids.* *Planta Med.* 61 (5): 409-13 (1995).
- Hashimoto K., Satoh K., Murata P., Makino B., Sakakibara I., Kase Y., Ishige A., Higuchi M., Sasaki H.: *Components of Panax ginseng that improve accelerated small intestinal transit.* *J Ethnopharmacol* 84 (1):115-9 (2003).
- Hess F.: *Efecto del extracto de ginseng G115 sobre la reproducción en ratones.* *Food and Drug Research Laboratories. Food Chem. Toxicol.* 20 (2): 189-192 (1982).
- Hiai S.; Yokoyama H.; Omra H. and Yano S.: *Stimulation of pituitary adrenocortical system by ginseng saponin.* *Endocrinol. Jpn.* 26: 661-5 (1979).
- Hong S.: *Ginseng Symposium.* Korea Ginseng Research Institute, Seoul, Korea. (1988).
- Hopkins M. et al.: *Ginseng face cream and unexplained vaginal bleeding.* *Amer. J. Obst. Gynecol.* 159: 1121-2 (1988).
- Hu S.; Concha C.; Johansson A.; Meglia G. and Waller K.: *Effect of subcutaneous injection of ginseng on cows with subclinical Staphylococcus aureus mastitis.* *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* 48 (7): 519-28 (2001).
- Huong N.; Matsumoto K.; Kasai R. et al.: *In vitro antioxidant activity of Vietnamese ginseng saponin and its components.* *Biol. Pharm. Bull.* 21 (9): 978-81 (1998).
- Izzo A., Ernst E.: *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review.* *Drugs* 61(15):2163-75 (2001).
- Jenny E.: *Cardiovascular Actions of Standardized Ginseng.* *Actas de la Universidad de Zurich.* Setiembre. (1982).
- Jeon B.; Kim C.; Kim H.; Park J.; Nam K. and Chang S.: *Effect of Korean red ginseng on blood pressure and nitric oxide production.* *Acta Pharmacol. Sin.* 21 (12): 1095-100 (2000).
- Jiang Y.; Zhong G.; Chen L.; and Ma X.: *Influence of ginsenosides on electric and contractile activities of normal and damaged cultured myocardocytes.* *Acta Pharmacol. Sin.* 13: 403-6 (1993).
- Jones B. et al.: *Interaction of ginseng with phenelzine.* *J. Clin. Psychopharm.* 7: 201-2 (1987).
- Kaku T.: *Chemico-pharmacological studies of Panax ginseng.* *Arzneim. Forsch* 25: 539-547 (1975).
- Kang S.; Schini Kerth V. and Kim N.: *Ginsenosides of the protopanaxatriol group cause endothelium-dependent relaxation in the rat aorta.* *Life Science.* 56 (19): 1577-86 (1995).
- Kargel K. *Pharmacological aspects of Ginseng.* A review. Department of Pharmacology, Univ. Bonn (1979).
- Kenarova B.; Neychev H.; Hadjiivanova C. et al.: *Immunomodulating activity of ginsenoside Rg1 from Panax ginseng.* *Japan. J. Pharmacol.* 54: 447-54 (1990).
- Kim C. et al.: *Influence of ginseng on mating behaviour of male rats.* *Amer. J. Chin. Med.* 4: 163-8 (1976).
- Kim H. et al.: *Antinarcotic effects of the standardized ginseng extract G-115 on morphine.* *Planta Med.* 56: 158-63 (1990).
- Kim H.; Jang C.; Oh K. et al.: *Effects of ginseng total saponin on morphine-induced hyperactivity and conditioned place preference in mice.* *J. Ethnopharm.* 60 (1): 33-42 (1998).
- Kim H.; Woo D.; Lee G. and Kim J.: *The relaxation effects of ginseng saponin in rabbit corporal smooth muscle: is it a nitric oxide donor?* *Brit. J. Urol.* 82 (5): 744-8 (1998).
- Kim K. et al.: *Zen Shen. Ch'oesin Uibak.* 15: 87-90. (1972).
- Kim K.; Lee Y.; Jung I. et al.: *Acidic polysaccharide from Panax ginseng, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with RIL-2.* *Planta Med.* 64 (2): 110-5 (1998).
- Kim Y.; Kim S.; Markelonis G. and Oh T.: *Ginsenosides Rb1 and Rg3 protect cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurodegeneration.* *J. Neurosci. Res.* 53 (4): 426-32 (1998).
- Kubo M.; Tong C. and Matsuda H.: *Influence of 70% methanolic extract from red ginseng on the lysosome of tumor cells and on the cytotoxic effect of mitomycin C.* *Planta Med.* 58 (5): 424-8 (1992).
- Kwang-Soo L.: *The pharmacological actions of Ginseng on cardiovascular system.* State University of New York (1986).
- Kwon B.; Ro S.; Kim M. et al.: *Polyacetylene analogs, isolated from roots of Panax ginseng, inhibit Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase.* *Planta Med.* 63 (6): 552-3 (1997).
- Lam S., Ng T.: *Pananotin, a potent antifungal protein from roots of the traditional chinese medicinal herb Panax notoginseng.* *Planta Med.* 68(11):1024-8 (2002).
- Lee K. and Huemer R.: *Ginseng and experimental leukemia in rats.* *Japan J. Pharmacol.* 21: 299 (1971).
- Lee Y.; Chung I.; Lee I. et al.: *Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from Panax ginseng.* *Anticancer Res.* 17: 323-31 (1997).
- Lee Y.; Chung E.; Lee K. et al.: *Ginsenoside Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is a functional ligand of glucocorticoid receptor.* *Moll. Cell. Endocrinol.* 133 (2): 135-40 (1997).
- Lee Y., Jin Y., Lim W., Park W., Cho J., Jang S., Lee S.: *Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells.* *Arch Pharm Res* 26(1):58-63 (2003).
- Li X., Cui S.: *The mechanisms and effects of panax notoginside and methylprednisolone in a rat model of pulmonary fibrosis.* *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 25(9):520-3 (2002).
- Liao B.; Newmark H. and Zhou R.: *Neuroprotective effects of Ginseng total saponin and ginsenosides Rb1 and Rg1 on spinal cord neurons in vitro.* *Exp. Neurol.* 173 (2): 224-34 (2002).
- Lin J.; Wu L.; Tsai K.; Len S.; Jeang Y. and Hsieh M.: *Effects of ginseng on the blood chemistry profile of dexamethasone treated male rats.* *Amer. J. Chinese Med.* 23 (2): 167-72 (1995).
- Liu J.: *Acta Pharmacol. Sin.* 5 (2): 100-3 (1984).
- Liu J.; Wang S.; Liu H.; Yang L. and Nan G.: *Stimulatory effect of saponin from Panax ginseng on immune function of lymphocytes in the elderly.* *Mech. Ageing Dev.* 83 (1): 43-53 (1995).
- Liu J.; Bardette J.; Xu H.; Gu C. et al.: *Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms.* *J. Agric. Food Chem.* 49 (5): 2472-9 (2001).
- Liu J., Wei D., Du C., Zhong J.: *Enhancement of fibrinolytic activity of bovine aortic endothelial cells by ginsenoside Rb2.* *Acta Pharmacol Sin* 24 (2):102-8 (2003).
- Lyon M.; Cline J.; Totosty de Zepetnek J.: *Effect of the herbal extract combination of Panax quinquefolius and Ginkgo biloba on attention-deficit hyperactivity disorder: a pilot study.* *J. Psychiatry Neurosci.* 26: 221-8 (2001).
- Ma L.; Zhou Z. and Yan Q.: *Study on effect of polysaccharides of ginseng on peripheral blood mononuclear cell induced interleukin-2 production and activity of its receptors in vitro.* *Red Medline* (1995).
- Matsuda H.; Samukawa K. and Kubo M.: *Anti-hepatic activity of ginsenoside Ro.* *Planta Med.* 57 (6): 523-6. (1991).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. Boca Raton, Florida. (1997).
- Medved M.: *The effect of ginseng on the working performance of radio operators.* In: *Papers on the Study of Ginseng and Other Medicinal Plants of the Far East.* Primorskoe Knizhnoe Izdatelstvo, Vladivostok (1963).
- Miller L.: *Herbal medicinals: select clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions.* *Arch Internal Med.* 158: 2200-11 (1998).
- Mizuno M.; Yamada J.; Terai H.; Kozukue N.; Lee Y. and Tsuchida H.: *Differences in immunomodulating effects between wild and cultured Panax ginseng.* *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 200 (3): 1672-8 (1994).
- Mitra S.; Chakraborti A. and Bhattacharya S.: *Neuropharmacological studies on Panax ginseng.* *Indian J. Exp. Biol.* 34 (1): 41-7 (1996).
- Mogil J.; Shin Y.; Mc Cleskey E.; Kim S. and Nab S.: *Ginsenoside Rf, a trace component of ginseng root, produces antinociception in mice.* *Brain Res.* 792 (2): 218-28 (1998).
- Morisaki N.; Watanabe S.; Tesuka M.; Zenibayashi M.; Shiina R.; Koyama N. et al.: *Mechanism of angiogenic effects of saponin from ginseng radix rubra in human umbilical vein endothelial cells.* *Br. J. Pharmacol.* 115 (7):1188-93 (1995).
- Nab S.; Park H. and Mc Cleskey E.: *A trace component of ginseng that inhibits Ca2+ channels through a pertussis toxin sensitive G protein.* *Oregon Health Sciences University.* Red Medline (1995).
- Nakata H.; Kikuchi Y.; Tode T. et al.: *Inhibitory effects of ginsenoside Rb2 on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cancer cells.* *Exp. Cell Res.* 89 (7): 733-40 (1998).
- Nemmani K., Ramarao P.: *Ginsenoside Rf potentiates U-50,488H-induced analgesia and inhibits tolerance to its analgesia in mice.* *Life Sci* 72(7):759-68 (2003).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Ng T. and Wang H.: *Panaxagin, a new protein from Chinese ginseng possesses antifungal, antiviral, translation-inhibiting and ribonuclease activities.* *Life Sci.* 68 (7): 739-49 (2001).
- Ngoc T.: *Propiedades Terapéuticas del Ginseng.* *Rev. Medicina Holística.* 4 (1): 51-53 (1987).
- Nguyen Minh D.; Nguyen Thoi N.; Ryoji K.; Ito A.; Yamasaki K. and Tanaka O.: *Saponins from Vietnamese Ginseng: Panax vietnamensis Part. I.* *Chem. Pharm. Bull.* 41(11): 2010-4 (1993).
- Nocerino E.; Amato M. and Izzo A.: *The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng.* *Fito-terapia.* 71 (Suppl.): S1-S5 (2000).
- Oura H. and Yokozawa T.: *Effects of Ginseng on lipid and sugar metabolism.* *Chem. Pharm.* 25: 3095-3100. (1975).
- Owen R.: *Ginseng: A Pharmacological Profile.* *Drugs of Today.* 17 (8): 343-350 (1981).
- Palmer B. et al.: *Ginseng and mastalgia.* *Br. Med. J.* 1: 1284 (1978).
- Park H.; Rhee M.; Park K. et al.: *Effect of non-saponin fraction from Panax ginseng on cGMP and thromboxane A2 in human platelet aggregation.* *J. Ethnopharmacol.* 49 (3): 157-62 (1995).
- Park H.; Lee J.; Song Y. and Park K.: *Effects of dietary supplementation of lipophilic fraction from Panax ginseng on cGMP and cAMP in rat platelets and on blood coagulation.* *Biol. Pharm. Bull.* 19 (11): 1434-9 (1996).
- Petkov V.: *Panax ginseng ein Reaktivitätsregler.* *Pharmazeutische Zeitung.* 113 (35): 1281-7 (1968).
- Petkov V.: *Accelerated ethanol elimination under the effect of ginseng: Experiments on rats.* *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 3: 46-9 (1977).
- Petkov V.: *Effect of ginseng on the brain biogenic monoamines and 3',5'-AMP system.* *Experiments on rats.* *Arzneim. Forsch.* 28: 388-393 (1978).
- Petkov V. and Mosharroff M.: *Effects of standardized Ginseng extract on learning, memory and physical capabilities.* *Amer. J. Chinese Med.* 15 (1/2): 19-29 (1987).
- Petkov V.D.; Belcheva S.; Konstantinova E.; Kehayov P.; Petkov V.V. and Hadjiivanova C.: *Phytother. Res.* 8: 470-7 (1994).
- Pyun H. and Lee C.: *Katorik Taebak Uihakpu.* *Nonmunjip.* 17: 109-116 (1969).
- Pijoan Rotge M.: *Biocología: la obtención de productos naturales en cultivos vegetales in vitro.* *Rev. Farmacia Profesional.* Pp. 7. Junio (1992).
- Poggi P.: *La ricerca del principio antiosodante.* *Erboristeria Domani.* 238: 58-67 (2000).
- Price A., Gazewood J.: *Korean red ginseng effective for treatment of erectile dysfunction.* *J Fam Pract* 52 (1):20-1 (2003).
- Pujol P.: *Beneficios de un extracto de ginseng estandarizado G115 en deportistas.* *Informe. Centro de Alto Rendimiento Deportivo.* Barcelona. (1992).
- Pynnönen R. and Luukola A.: *Oestrogen like effect of ginseng.* *Br. Med. J.* 281:1110 (1980).
- Qian B. et al.: *Effects of ginseng polysaccharides on tumor and immunological function in tumor-bearing mice.* *Acta Pharm. Sin.* 8: 277-88 (1987).
- Quiroga H. and Imbriano A.: *Acción del Panax ginseng en las deficiencias cerebrovasculares.* *Conferencia. XIº Congreso Internacional de Gerontología.* Tokio. (1978).
- Rhee Y.; Lee S.; Honda K. et al.: *Panax ginseng extract modulates sleep in unrestrained rats.* *Psychopharmacology.* 101 (4): 486-8 (1990).
- Robbers J. and Tyler V.: *Herbs of Choice. The Therapeutic Use of Phytomedicinals.* The Hawthorn Herbal Press. USA. (2000).
- Rodríguez Casanova and Venticínque R.: *Evaluación clínico-psicológica del Ginseng en 3ª edad.* *La Semana Médica.* Pp. 246-259. Junio. (1979).
- Rui H.: *Research and development of cancer chemopreventive agents in China.* *J. Cell Biochem. Suppl.* 27: 7-11 (1997).
- Saita T.; Katano M.; Matsunaga H.; Yamamoto H.; Fujito H. and Mori M.: *The first specific antibody against cytotoxic polyacetylenic alcohol, panacynol.* *Chem. Pharmacol. Bull.* 41: 549-552 (1993).
- Salvati G.; Genovesi G.; Marcellini L. et al.: *Effects of Panax ginseng saponins on male fertility.* *Panminerva Med.* 38 (4): 249-54 (1996).
- San Lin R.: *Phytochemicals and Antioxidants.* *Functional Foods.* Chapman & Hall Publisher, N. York. (1994).
- Sato K.; Mochizuki M.; Saiki I. et al.: *Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of Panax ginseng, ginsenoside Rb2.* *Biol. Pharm. Bull.* 17 (5): 635-9 (1994).
- Savel J.: *Pharmaton Information Bureau.* *Journal Pharmacological Report on Geriatric Pharmaton.* (1971).
- Scaglione F.; Cattaneo G.; Alessandria M. and Cogo R.: *Efficacy and safety of the stan-*

darized ginseng extract G115 for potentiating vaccination against common cold and/or Influenza Syndrome. *Drugs Expt. Clin. Res.* 22 (2): 65-72 (1996).

- Schmidt U. et al.: Pharmacotherapy and so-called basic therapy in old age. 11th International Congress of Gerontology. Conference (1978).

- Schöle J.: Influence of Panax ginseng saponins on the glutathione system of rat liver. *Pharmaton Rep.* (1979).

- Schulten R. and Soldati F.: Identificación de los ginsenosidos del Panax ginseng en fraccionamiento H.P.L.C. by field desorption mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 212 (1): 37-49 (1981).

- Scott G.; Colligan P.; Ren B. and Ren J.: Ginsenosides Rb1 and Re decrease cardiac contraction in adult rat ventricular myocytes: role of nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.* 134 (6): 1159-65 (2001).

- See D.; Broumand N.; Sabl L. and Tilles J.: In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency. *Immunopharmacol.* 35 (3): 229-35 (1997).

- Shaw P. and But T.: Authentication of Panax species and their adulterants by random-primed polymerase chain reaction. *Planta Med.* 61 (5): 466-9 (1995).

- Shia G., Sheikha Ali and Bittles A.: The effects of Ginseng Saponins on the Growth and Metabolism of Human Diploid Fibroblast. *Gerontology* 28: 121-124 (1982).

- Siddique M.; Eddes F.; Mantle D. and Mendelow A.: Extracts of *Ginkgo biloba* and Panax ginseng protect brain proteins from free radical induced oxidative damage in vitro. *Acta Neurochir. Suppl.* 76: 87-90 (2000).

- Siegel R.: Ginseng abuse syndrome. *J.A.M.A.* 241: 1614-5 (1979).

- Sievenpiper J., Arnason J., Leiter L., Vuksan V.: Variable effects of American ginseng: a batch of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) with a depressed ginsenoside profile does not affect postprandial glycemia. *Eur J Clin Nutr* 57(2):243-8 (2003).

- Singh V.; Agarwal S.; Gupta B.: Immunomodulatory activity of Panax ginseng extract. *Planta Med.* 50: 462 (1984).

- Smolina T.; Solor'eva T. and Besednova N.: Immunotropic activity of panaxans-biogenicans isolated from ginseng. *Antibiot. Khimioter.* 46 (7): 19-22 (2001).

- Sohn J.; Lee Ch.; Chung D. et al.: Effect of petroleum ether extract of Panax ginseng roots

on proliferation and cell cycle progression of human renal cell carcinoma cells. *Exp. Mol. Med.* 30 (1): 47-51 (1998).

- Sonnenborn U.; Hänsel R.: Panax ginseng. In: De Smet P. et al. (Ed.). *Adverse reactions of herbal drugs*. Pp. 179-92. Springer-Verlag, Berlin (1992).

- Sonoda Y.; Kasahara T.; Mukaida N. et al.: Stimulation of interleukin-8 production by acidic polysaccharides from the root of Panax ginseng. *Immunopharmacol.* 38 (3): 287-94 (1998).

- Sterner W.: International Bio Research Inc. St. Louis (USA). Branch. Lab. Anderten. Hannover *Forschungs Rapport.* 3: 9 (1968).

- Suh S., Kroh M., Kim N., Joh Y., Cho M.: Effects of red ginseng upon postoperative immunity and survival in patients with stage III gastric cancer. *Am J Chin Med* 30 (4):483-94 (2002).

- Sui D., Yu X., Qu S., Lu Z., Wang L., Chen M.: Protective effect of Panax quinquefolius 20s-proto-panaxadiolsaponins on acute myocardial infarction in dogs. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 26 (6):416-9 (2001).

- Sun X.; Matsumoto T. and Yamada H.: Purification of an anti-ulcer polysaccharide from the leaves of Panax ginseng. *Planta Med.* 58 (5): 445-8 (1992).

- Surh Y.; Na H.; Lee J. and Keum Y.: Molecular mechanisms underlying antitumor promoting activities of heat-processed Panax ginseng. *C.A. Meyer. J. Korean Med. Sci.* 16 (Suppl): S38-S41 (2001).

- Tachikawa E.; Kudo K.; Kashimoto T. et al.: Effects of ginseng saponins on receptor stimulation-responses. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 110 (Suppl. 1): 126P-131P (1997).

- Tarabucchi E.: *Toxicological and pharmacological investigation of geriatric Pharmaton. Manufacturer's data on file.* Pp. 1-22 (1971).

- Tarabucchi E.: *Informe Teratológico sobre el Extracto Ginsana G.115*. Basilea, Suiza, Octubre. (1981).

- Toda N.; Ayajiki K.; Fujioka H. and Okamura T.: Ginsenoside potentiates NO-mediated neurogenic vasodilatation of monkeys cerebral arteries. *J. Ethnopharmacol.* 76 (1): 109-113 (2001).

- Tomoda M.; Shimada K.; Konno C. and Hikiño H.: Structure of panaxan B, a hypoglycemic glycan of Panax ginseng roots. *Phytochemistry.* 24: 2431-33 (1985).

- Wagner H.; Norr H. and Winterhoff H.: Drugs with adaptogenic effects for strengthening the powers of resistance. *Zeitschrift für Phytotherapie.* 13: 42-54 (1992).

- Wakabayashi C.; Hasegawa H.; Saiki I. et al.: In vivo antimetastatic action of ginseng protopanaxadiol saponins is based on intestinal bacterial metabolites after oral administration. *Oncology Res.* 9(8): 411-7 (1997).

- Wang B.; Yang M.; Jin Y. et al.: Studies on the hypoglycemic effect of ginseng polypeptide. *Yao Hsueh Hsueh Pao.* 25 (6): 401-5. (1990).

- Wen Y.; Pei Y.; Chen Y. et al.: Effects of ginsenosides from stems and leaves on hyperlipemia induced by prednisone acetate in rabbits. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih.* 21 (7): 430-1/448 (1996).

- Wesnes K.; Faleni R.; Nefting N.; Hoogsteen G. et al.: The cognitive, subjective and physical effect of Ginsosan® in healthy volunteers with neuroathletic complaints. *International Joint Symposium. Chemistry, Biology and Pharmacology Properties of Medicinal Plants in America. Panamá.* Abstract B-28, 23-26 de Febrero. (1997).

- White C.; Fan C.; Song J.; Tsikouris J. and Chow M.: An evaluation of the homeostatic effects of hydrophilic, alcohol and lipophilic extracts of notoginseng. *Pharmacotherapy.* 21 (7): 773-7 (2001).

- Wu X.; Zhu H. and Li X.: Anticarcinogenic effect of red ginseng on the development of liver cancer induced by diethylnitrosamine in rats. *J. Korean Med. Sci.* 16 (Suppl): S61-5 (2001).

- Xia L. and Han R.: Differentiation of B16 melanoma cells induced by ginsenoside Rb2. *Yao H. Hsueh Pao.* 31 (10): 742-5 (1996).

- Xiangyi M. and Jiaqui L.: Efecto de las hierbas medicinales chinas en la inducción de interferón en los leucocitos. *Dpto. Medicina China, Oficina Municipal de Salud, Shanghai, China.* (1993).

- Xiaoguang C.; Hongyan L.; Xiaobong L.; Zhaodi F. et al.: Cancer chemopreventive and therapeutic activities of red ginseng. *J. Ethnopharmacol.* 60 (1): 71-8 (1998).

- Xie Z.; Qian Z. and Liu Z.: Effect of ginseng on antiperoxidative injury in myocardium and erythrocytes in streptozocin-induced diabetic rats. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih.* 26(5): 289-90 (1993).

- Yamamoto M. et al.: Stimulatory Effects of Panax Ginseng. *Arzneimittel-Forsch* 27: 1169-1173 (1977).

- Yi R.; Li W. and Hao X.: Inductive differentiation effect of ginsenosides on human acute non-lymphocytic leukemic cells in 58 patients. *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih.* 708 (12): 722-4 (1993).

- Yuan C.; Wang X.; Wu J.; Attele A.; Xie J. and Gu M.: Effects of Panax quinquefolius L. on brainstem neuronal activities: comparison between Wisconsin-cultivated and Illinois-cultivated roots. *Phytotherapie.* 8 (3): 178-83 (2001).

- Yun T.; Yun Y. and Han I.: Anticarcinogenic effect of long-term oral administration of red ginseng on newborn mice exposed to various chemical carcinogens. *Cancer Detect. Prevent.* 6: 515 (1983).

- Yun T.; Jo S.; Moon H. et al.: Effect of red ginseng on natural killer cell activity in mice with lung adenoma induced by urethane and benzo(a)pyrene. *Cancer Detect. Prevent. (Suppl. 1):* 301-9 (1987).

- Yun T. and Choi S.: Preventive effect of ginseng intake against various human cancers: a case control study on 1987 pairs. *Cancer Epidemiol Biom. Prevent.* 4: 401-408 (1995).

- Yun T. and Lee Y.: Comparative studies on anticarcinogenicity between Panax ginseng and Panax notoginseng using Yun's 9 week medium-term mouse system. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 38: 371-2 (1997).

- Yun T. and Choi S.: Non-organ specific cancer prevention of ginseng: a prospective study in Korea. *Int. J. Epidemiol* 27 (3): 359-64 (1998).

- Yun T.; Lee Y.S.; Lee Y.H.; Kim S. and Yun H.: Anticarcinogenic effect of Panax ginseng and identification of active compounds. *J. Korean Med. Sci.* 16 (Suppl.): S6-S18 (2001).

- Zangh Y. and Liu T.: Influences of ginsenosides Rb1 and Rg1 on reversible focal brain ischemia in rats. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao.* 17 (1): 44-8 (1996).

- Zhao R. and Mc Daniel W.: Ginseng improves strategic learning by normal and brain-damaged rats. *Neuroreport.* 9 (7): 1619-24 (1998).

- Zhou D., Kitts D.: Peripheral blood mononuclear cell production of TNF-alpha in response to North American ginseng stimulation. *Can J Physiol Pharmacol* 80 (10):1030-3 (2002).

- Zuin M.; Battezzati P.; Camisasca M.; Riebenfeld D. and Podda M.: Effects of a preparation containing a standardized ginseng extract combined with trace elements and multivitamins against hepatotoxin-induced chronic liver disease in the elderly. *J. Int. Med Res.* 15: 276-81 (1981).

GORDOLOBO



NOMBRE CIENTÍFICO

Verbascum densiflorum. Bertol.
Sinonimia: *Verbascum thapsiforme* Schrad.

NOMBRES POPULARES

Español: gordolobo, candelaria, caballo del diablo, hierba del paño (Chile).

Portugués: verbasco

Inglés: mullein, highttaper, torch weed.

Otros: bouillon blanc (Francés), verbasco, verbasso maschio, tasso barbasso (Italiano), Wollblumen, Königskerzen (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea bienal, perteneciente a la familia de las Escrofulariáceas, caracterizada por presentar una altura entre 0,70- 2 metros; aspecto algodonoso en su totalidad; hojas basales pecioladas y oval-crenuladas, conformando una roseta; hojas caulinares más pequeñas, sésiles y parcialmente decurrentes; flores amarillas de 2-2,5 cm de diámetro, dando forma a glomérulos densos reunidos en racimos alargados; y fruto en forma de cápsula globular.

HÁBITAT

El gordolobo es originario de Europa y Asia menor, siendo posteriormente naturalizado en casi todas las regiones

temperadas. Crece silvestre en suelos pedregosos bien drenados con abundante nitrógeno, en claros de bosques, taludes, terrenos baldíos y praderas secas, no soportando bien las bajas temperaturas. Es adventicia en Chile, Uruguay y Argentina. En Argentina se lo localiza con mayor frecuencia en la región del noroeste. En la Patagonia es maleza secundaria.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por la corola de las flores, la cual se recolecta durante el verano. Se cultiva en Egipto, Bulgaria y República Checa. La Farmacopea Alemana exige un índice de hinchamiento para la droga (rica en mucílagos) no menor a 9, debiendo contener no más del 5% de cálices y flores descoloridas (corolas amarronadas). (Wichtl M. & Bisset N., 1994).

HISTORIA

En la Mitología Griega se hace mención que Ulises utilizó esta planta para proteger la tripulación de su barco a efectos de no ser transformados en puercos por las hechicerías de Circe. Posiblemente Plinio haya sido quien designó a esta especie con el nombre actual de *Verbascum*. En la Edad Media gozaba de fama como planta protectora contra los malos espíritus, a lo que el famoso naturalista Gérard se encargó de desmitificar en el siglo XVI. El nombre *Verbascum* significaría “aturdir”, “intoxicar”, en relación a su empleo para enturbiar el agua y facilitar la captura de peces. El gordolobo fue una especie muy empleada en Europa, sobretudo en enfermedades respiratorias, siendo fumada en pipa como tabaco medicinal. También se empleó la raíz en casos de diarreas e infecciones oculares.

Las flores de esta especie solían adornar las iglesias en los días festivos, mientras que la parte inferior y vellosa de las hojas y tallos, una vez secas, se empleaban como yesca y como mecha para lámparas. En los funerales y otras celebraciones forraban los tallos con sebo para la obtención de una lumbrera o vela de combustión lenta y llama iridiscente. A fines del siglo XIX el gordolobo fue incorporado dentro de los tratamientos convencionales contra la tuberculosis.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Mucílagos (3%): constituido por una mezcla de polisacáridos tales como xiloglucano, arabinogalactano y arabinogalactano ácido, que por hidrólisis generan d-galactosa (47%), arabinosa (25%), d-glucosa (14%), d-xilosa (6%), l-ramnosa (4%), d-manosa (2%), l-fucosa (1%) y ácidos urónicos (12,5%).

Iridoides: aucubósido (aucubina), catalpol, isocatalpol, 6-beta-xilosilaucubósido, 6-beta-xilosilcatalpol, metilcatalpol, harpágido.

Flavonoides (1,5-4%): apigenina y luteolina (con sus 7-O-glucósidos), kempferol, rutina, hesperidina.

Otros: verbascosaponina (en las semillas principalmente), fitoesteroles (sitosterol, estigmasterol), carotenoides (a-cro-

ceína, crovetina, xantofila), ácidos fenólicos (ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido protocatéquico, etc), ésteres derivados del ácido cafeico: verbascósido, poliumósido, disprolactona, aceite esencial (trazas), azúcar invertido (11%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales indicaciones del gordolobo están centradas en el aparato respiratorio, en especial como antitusivo, expectorante y en afecciones virales. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a los aparatos orgánicos estudiados.

Aparato Respiratorio

Esta especie caracteriza por presentar en sus flores abundante cantidad de mucílagos, los cuales son muy útiles como demulcentes protectores del epitelio bronquial. En sinergia con la *verbascosaponina*, proporcionan un efecto expectorante significativo (Schulz V. et al., 2000; Blumenthal M. et al., 2000). En estudios sobre epitelio ciliado de rana, no se pudo observar una actividad estimulante de la motilidad mucociliar por parte de extractos de gordolobo (Müller Limmroth W. et al., 1980). Por su parte, el *verbascósido* ha demostrado su utilidad en los cuadros de asma alérgico, al inhibir la enzima lipooxigenasa de los leucocitos, a lo que habría que agregar la acción inhibitoria de los flavonoides sobre la secreción histamínica mastocitaria (Peris J. et al., 1995).

Otros

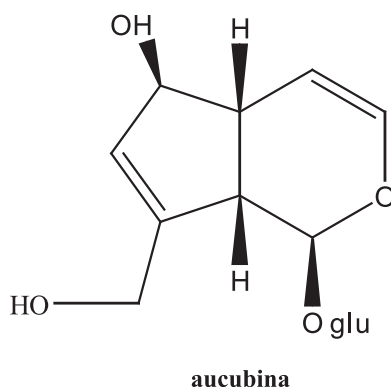
La aplicación de los mucílagos, por vía tópica, genera una actividad demulcente y antipruriginosa. En tanto, la composición de sus flavonoides y saponinas le conferirían propiedades diuréticas y antiinflamatorias, aunque hasta la fecha no se han realizado estudios en animales que lo confirmen. El *aucubósido* presenta actividad purgante en ratas, con una potencia levemente superior (0,05 veces) a la de los *senósidos* (Inouye H. et al., 1974). El *verbascósido* ha sido reportado como agente analgésico, antihipertensivo, antioxidante y agonista de la acción inhibitoria de temblores proporcionada por la levodopa (Bever O., 1986; Liu M. et al., 2003).

El *verbascósido* también ha exhibido, junto a los iridoides, actividad antibacteriana y antimicótica *in vitro* (Nickell L., 1959). La actividad antibacteriana también ha podido ser comprobada en otras variedades emparentadas, como en *Verbascum undulatum* (Magiatis P. et al., 2001). Tanto la infusión como el extracto metanólico de las flores de gordolobo demostraron inhibir la replicación de los virus herpes simplex e influenza A y B, como así también sobre virus aviarios (Słagowska A., 1987; Zgorniak Nowosielska I., 1991; McCutcheon A. et al., 1995; Zanon S. et al., 1999).

Finalmente, en Israel se ha ensayado una formulación (gotas óticas) elaboradas con extractos de *Verbascum thapsus*, *Calendula officinalis*, *Allium sativum* e *Hypericum perforatum* (Otikon®) en una base de aceite de oliva. Dicho producto fue ensayado sobre 103 niños y jóvenes (entre 8-18 años de edad) con síntomas dolorosos de otitis media. Finalizado el estudio, la mitad de los participantes que recibieron la fórmula herbal experimentaron signos de mejoría clínicamente significativa, comparables al otro grupo que recibió una fórmula ótica anestésica en base a ametocaína y fenazona, en una base glicerínada (Sarrell E. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El gordolobo por lo general es muy bien tolerado. El *aucubósido* en altas dosis puede generar un efecto purgante que se manifiesta aproximadamente a las seis horas de su administración (Inouye H. et al., 1974). En cuanto a las semillas, las mismas contienen saponinas que resul-



tan especialmente tóxicas para la fauna marina, lo cual es aprovechado por pescadores furtivos para aletargar a los peces en prácticas que en muchos países está penalizada por leyes proteccionistas. Durante la toma de tisanas se tendrá especial cuidado en colocar un filtro de papel o lienzo de algodón para evitar el paso de vellosidades del estambre al líquido filtrado, ya que de no hacerlo así pueden producirse irritaciones mucosas tales como accesos paroxísticos de tos (Peris J. et al., 1995)..

CONTRAINDICACIONES

No se han documentado. Ante la falta de estudios, no se recomienda su prescripción durante el embarazo y lactancia, hasta tanto se demuestre su inocuidad en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

El gordolobo se encuentra registrado por las Farmacopeas de Alemania (DAC 1986), Austria (ÖÄB, 1981), España (RFE, 2a. Ed.), Gran Bretaña (BHP 1996) y Suiza (7ª Ed.) entre otras. Figura dentro del grupo de hierbas aprobadas por la Comisión "E" de Monografías de Alemania, recomendándose en casos de tos y bronquitis. En la Farmacopea Alemana (DAB 6) se recomienda un té pediátrico para tratar tos y catarrros respiratorios compuesto por 40% de raíz de *Althaea officinalis*, 20% de raíz de *Glycyrrhiza glabra*, 20% hojas de *Tussilago farfara*, 10% de semillas de *Pimpinella anisum* y 10% de flores de gordolobo. En Estados Unidos la FDA ha aceptado las flores de gordolobo como agente saborizante en bebidas alcohólicas solamente (McGuffin M. et al., 1997). En España, la especie es reconocida para su empleo medicinal humano (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Son muy raros. En Estados Unidos ocurrió un doble caso de intoxicación cuando le fue administrado a dos niños de 2 y 6 meses de edad, una tisana antitusiva denominada "gordolobo yerba". Uno de los niños falleció y el otro tuvo una afección hepática severa. El análisis de las muestras reveló que la tisana en cuestión contenía *Senecio longilobus* en lugar de gordolobo, siendo aquella una especie muy rica en alcaloides pirrolizidínicos de conocida hepatotoxicidad (Stillman A. et al., 1977).

USOS ETNOMEDICINALES

El gordolobo se emplea popularmente en casos de afecciones respiratorias (tos convulsa, bronquitis, asma, faringitis, laringitis) y digestivas (esofagitis, gastritis, diarreas). En el primer caso, se suele combinar con tusilago (*Tussilago farfara*), tomillo (*Thymus vulgaris*), malva (*Althaea rosea*) o llantén (*Plantago ovata*) en base a 25 g de cada una de las flores. En

menor medida se emplea para combatir insomnio, edemas, reumatismo, cistitis y tensión nerviosa. Por vía externa se recomienda en casos de llagas, quemaduras, heridas, blefarroconjuntivitis, eczemas auriculares y algias reumáticas.

En Alemania, las flores se maceran en aceite de oliva, y el aceite fijo resultante se emplea en forma de gotitas para combatir otitis y hemorroides. En casos de forúnculos o grietas en las extremidades se suele preparar un ungüento con una mezcla de 50 g de aceite de oliva y 25 g de flores de gordolobo, la cual se coce a fuego lento hasta hacer evaporar la parte acuosa, y se filtra finalmente con una tela ya listo para ser aplicado. Entre los albaneses que habitan el sur de Italia preparan una infusión antitusiva en base a hojas de gordolobo, pseudofrutos de *Ficus carica*, frutos de *Malus domestica* y partes aéreas de *Malva sylvestris*.

En caso de quemaduras se hacen hervir durante 5 minutos en 1 litro de agua, 3 cucharaditas de flores de gordolobo y 3 de flores de menta. Cuando se enfría, se añaden 3 gotas de vinagre. El líquido resultante se aplica en compresas sobre la piel quemada, 3 veces al día. En India se obtiene un zumo por expresión de las hojas el cual es tomado en casos de diarrea. En medicina veterinaria, se emplean las hojas reducidas a ceniza aplicándose sobre heridas y llagas de caballos a efectos de cicatrizar y curar la herida.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1-2%, en base a tres tazas diarias.

Vía Externa: Compresas con las decocciones (80-100 g de flores y hojas por litro). Se hace hervir 10 minutos.

Extracto seco: Relación 5:1, en base a cápsulas conteniendo 200-400 mg por unidad. Dosis: 0,3 - 1,2 g diarios.

Extracto fluido: Relación 1:1 (g/ml). Se prescriben 40-60 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 40 gotas, tres veces al día.

OTROS USOS

Las hojas ahumadas de gordolobo solas o juntas con las de *Tussilago farfara* y *Eriodictyon californicum* se emplean en algunos países para reemplazar al tabaco. Las flores proporcionan además un colorante amarillo claro debido a la presencia de carotenoides. El gordolobo es una especie muy empleada como ornamental en Europa.

CURIOSIDADES

En Francia durante la época de tormentas coincidentes con las vísperas de San Juan, sigue siendo costumbre de los campesinos quemar ramas de gordolobo y llevar las cenizas a las casas para ser "protegidos" contra los truenos y rayos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A.; Vanaeloch B., y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
- Bever O.: *Medicinal plants in tropical West Africa*. Cambridge University Press. (1986).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. ABC Ed. U.S.A. (2000).
- Bom I.; van Wassenar D. and Boot J.: *Hybrid affinity chromatography of alpha-galactosidase from *Verbascum thapsus* L.* *J. Chromatogr. A.* 808 (1-2): 133-9 (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Inouye H. et al.: *Purgative activities of iridoid glycosides*. *Planta Med.* 25: 285-8 (1974).
- Klimek B.: *6'-O-apiosyl-verbascoside in the flowers of mullein (*Verbascum* species)*. *Acta Pol. Pharm.* 53 (2): 137-40 (1996).
- Lipp F.: *Herborismo. Debate: Círculo de Lectores*. 1ª Edic. (1996).
- Liu M.; Li J.; Guo H.; Lee K.; Qin L. and Chan K.: *The effects of verbascoside on plasma lipid peroxidation level and erythrocyte membrane fluidity during immobilization in rabbits: a time course study*. *Lije Sci.* 73 (7): 883-92 (2003).
- Magiatis P.; Spanakis D.; Mitaku S.; Tsitsa E.; Mentis A. and barvala C.: *Verbalactone, a new macrocyclic dimer lactone from the roots of *Verbascum undulatum* with antibacterial activity*. *J. Nat. Prod.* 64 (8): 1093-4 (2001).
- McCutcheon A.; Roberts T.; Gibbons E.; Ellis S.; Babiuk L.; Hancock R. and Towers G.: *Antiviral screening of British Columbian medicinal plants*. *J. Ethnopharmacol.* 49 (2): 101-10 (1995).
- McGuffin M.; Hobbs M.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).
- Müller Limmroth W. and Frölich H. *Fortschr. Med.* 98: 95 (1980).
- Nickell L.: *Antimicrobial activity of vascular plants*. *Economic Botany.* 13 (4): 281-318 (1959).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. Micof. S. A. (1995).
- Phillips R.: *Flores Silvestres*. Edit. Blume. (1986).
- Pieroni A.; Quave C.; Nebel S.; Heinrich M.: *Ethnopharmacology of the ethnic Albanians of northern Basilicata, Italy*. *Fitoterapia.* 73 (3): 217-41 (2002).
- Sarrell E.; Mandelberg A. and Cohen H.: *Efficacy of naturopathic extracts in the management of ear pain associated with acute otitis media*. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 155 (7): 796-9 (2001).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer-Verlag. (2000).
- Siddiqui M. and Husain W.: *Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India*. *Fitoterapia.* 62 (4): 325-9 (1991).

- Slawoska A.; Zgorniak Nowosielka I. and Grzybek J.: Inhibition of Herpes simplex virus replication by *Flos verbasci infusion*. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 39 (1): 55-61 (1987).
- Stillman A.; Huestable R.; Fox D. et al.: Poisoning associated with herbal teas from *Ariszona*. Morbid. Mortal. Weekly Reports. 26: 257-9 (1977).
- Stuart M.: Enciclopedia de Hierbas y Herboristería. Edit. Omega S. A. (1981).
- Warashina T.; Miyase T. and Ueno A.: Phenylethanoid and lignan glycosides from *Verbascum thapsus*. Phytochemistry. 31 (3): 961-5 (1992).
- Wichtl M. and Bisset N. (Ed.): Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Stuttgart. Medpharm Scientific Publishers. (1994).
- Zanon S.; Ceriatti F.; Rovera M.; Sabini L. and Ramos B.: Search for antiviral activity of certain medicinal plants from Cordoba, Argentina. Rev. Latinoam. Microbiol. 41 (2): 59-62 (1999).
- Zgorniak Nowosielka I. et al.: Antiviral activity of *Flos verbasci infusion* against influenza and Herpes simplex viruses. Arch. Immunol. Ther. Exp. Warsz. 39 (1-2): 103-8 (1991).

GRAMA



NOMBRE CIENTÍFICO

Triticum repens L.

Sinonimias: Antiguamente se conocía como *Agropyrum repens* L ó *Elymus repens* L.

NOMBRES POPULARES

Español: grama, gramilla, grama de las boticas, flor de heno.

Portugués: grama

Inglés: couchgrass, quackgrass, dog grass.

Otros: gramigna (Italiano), chiendent (Francés), Queckenwurzstock (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Gramíneas, caracterizada por presentar una altura máxima de 1,5 metros; rizoma alargado, ramificado y amarillo de 1-3 mm de diámetro; hojas enteras, brillantes, de color verde grisáceo, aplanadas, que forman una vaina basal que rodea al tallo; flores pequeñas de color púrpura en forma de espigas aplanadas dispuestas en dos filas sobre un mismo eje, las que hacen su aparición desde mediados de verano a principios de otoño.

HÁBITAT

La grama es originaria de Europa, pero se encuentra ampliamente distribuida en el resto de los continentes, creciendo silvestre como «mala hierba» tanto en terrenos cultivados como en baldíos y tierras húmedas.

PARTE UTILIZADA

Rizomas y raíces los cuales se recolectan en primavera. En el caso de emplearse las inflorescencias (reconocida en algunas farmacopeas) se trataría de un subproducto obtenido de la siega del heno y por ello puede presentar un aspecto muy diverso según la procedencia. En este caso además de *Triticum repens* pueden encontrarse otras gramíneas como *Anthoxantum odoratum* (grama de olor), *Festuca pratensis* (cañuela, festuca), *Bromus hordeaceus* (espiguilla), etc.

HISTORIA

Se trata de una hierba de uso antiquísimo, siendo recomendada inicialmente por Plinio y Dioscórides en casos de

reumatismo y edema. Uno de sus antiguos nombres científicos, *Elymus*, es una voz griega que significa «cereal», en virtud de su semejanza con las espigas de los cereales (con el trigo especialmente). De igual modo *Agropyrum* deriva de los vocablos griegos *agros* = «campo» y *pyrum* = «grano». Dioscórides le recomendaba como diurético, laxante y antiemético. Los campesinos europeos solían preparar con ella una tisana en casos de cistitis. Asimismo el ganado vacuno era frecuentemente alimentado con sus raíces.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides: lucemósido, lutonarósido, saponarósido, tricina y vicensido (principalmente en inflorescencias).

Carbohidratos: inositol (2-3%), manitol (1,5%), fructosa, sustancias mucilaginosas (10%), pectina y triticina (3-8%), el cual es un polímero similar a la inulina de tipo fructofuranósido (por hidrólisis genera fructosa).

Otros: vainillósido (monoglucósido de la vainillina), saponinas, trazas de aceite esencial (agropireno 95% y otros monoterpenos tales como carvacrol, trans-anetol, carvona, timol, mentol, mentona y *p*-cimenol), cumarinas y fumarocumarinas (inflorescencias), taninos (inflorescencias), provitamina A, lectinas (presentes en embrión, hojas y probablemente en el rizoma), oxalato de calcio, sales de potasio, sílice y hierro (2-4%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre las principales propiedades de la grama destacan sus cualidades diuréticas y antiinflamatorias de vías urinarias. Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios clínicos con esta especie. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica propuesta.

Actividad Diurética

Quizás la actividad más importante de la grama sea la correspondiente a la acción diurética, la que fue constatada en ratas con extractos acuosos e hidroalcohólicos, y en la cual intervienen la *triticina*, las sales de potasio y los flavonoides (Racz Kotilla E., 1971; Arteché García A. et al., 1998). Esta actividad es de tipo volumétrico y no produce calambres en quien la consume (en dosis apropiadas) debido al efecto remineralizante de las sales de potasio y compuestos síliceos (Loew D. et al., 1991). Como natriurético suele asociarse a *Equisetum arvense* (Peris J. et al., 1995).

Otros

Las sales de sílice y hierro tienen utilidad como elementos coadyuvantes en los tratamientos de osteoporosis y anemia, respectivamente. Los mucílagos le proporcionan una actividad emoliente útil en procesos catarrales de vías aéreas. Estudios realizados en animales determinaron que la infusión de grama exhibe actividad sedante en ratones (Kiesewetter R. & Müller M., 1958). Por su parte las lectinas halladas en el embrión o germen de grama, rápidamente forman heterodímeros con embriolectinas de otros cereales, siendo serológicamente indistinguibles entre sí. En cambio las lectinas de las hojas (cuyo tenor varía notablemente con las distintas estaciones) no tienen el mismo comportamiento, y exhiben especificidad por la

N-acetil-galactosamina y tendencia a aglutinar eritrocitos del grupo A. En ese sentido las lectinas del embrión no serían hemoaglutinantes ni son inhibidas por N-acetilgalactosamida (Cammue B. et al., 1985).

El extracto etanólico exhibe una discreta actividad antiinflamatoria (14%) en el test de edema plantar bajo inducción de carragenina (Mascolo N., 1987). Asimismo, el *agropireno* y sus productos de oxidación han sido reportados como principios activos bacteriostáticos (Leung A. & Foster S., 1996). Las inflorescencias se emplean como antiinflamatorio local al actuar por efecto termogénico e hiperemiante en las zonas donde se aplican, lo cual está reconocido por la Comisión E de Alemania. Se colocan en un pequeño saco o bolsita de algodón y se hacen hervir a 42°C, luego se escurre y se aplica durante 40-50 minutos (Blumenthal M., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general su consumo interno en humanos es bien tolerado. Sólo en altas dosis puede generar episodios de hipokalemia (Newall C. et al., 1996). En algunos ejemplares se han identificado glucósidos cianogénicos (probablemente por adulteraciones con *Cynodon dactylon*), aunque en un volumen muy escaso para ser considerados tóxicos (Weston L., 1987). Se han descrito algunos casos de dermatitis de contacto durante la manipulación de este vegetal. En ese sentido, se han visto dermatitis atópicas en animales debido al polen de esta especie (Mueller R. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

El empleo de grama durante el embarazo y la lactancia requiere de estudios más profundos, desconociéndose hasta el momento su inocuidad en dichas circunstancias. No administrar en el verano en pacientes con hipotensión arterial (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES

Sus propiedades diuréticas pueden interactuar con tratamientos antihipertensivos.

ADULTERANTES

Generalmente con el rizoma de *Cynodon dactylon*, y con mucha menor frecuencia, con el rizoma de *Imperata cylindrica* (Cañigüeral S. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El rizoma de grama se encuentra registrado por las Farmacopeas de Argentina (1ª Edic), Alemania, España (RFE 2a. Ed.), Europea, Francia, Hungría, Italia, Gran Bretaña (BHP 1983), Martindale (30th Ed.) y Suiza (6ª Ed.) entre otras. El Council of Europe la ha catalogado como alimento o saborizante natural en categoría N2, lo cual indica que su consumo debe ser limitado. La FDA norteamericana la ha contemplado dentro del listado GRAS (182.20) que incluye a todas aquellas hierbas consideradas como seguras (Leung A. & Foster S., 1996). La American Herbal Products Association la ha enlistado en categoría 1, que indica que se trata de una hierba segura en uso apropiado (McGuffin M. et al., 1997).

La Comisión «E» de Alemania reconoce a la inflorescencia de grama dentro de las hierbas aprobadas para uso humano, recomendándose como termoterapia local (42°C) a efectos de generar hiperemia y calor en casos de enfermedades degenerativas reumáticas, aplicando en el sitio afectado durante 40-50 minutos. En tanto el rizoma se indica como terapia de irrigación (acompañada de abundante líquido) en enfermedades inflamatorias de las vías urinarias y como preventivo de litiasis (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La grama se emplea popularmente como diurético, antiséptico de las vías urinarias, coadyuvante en los procesos reumáticos, prostáticos, litíasicos en riñón, gota e hipertensión arterial. En menor medida como hipolipemiante, antidiabético y sedante. Por vía externa se recomienda en algunas dermatitis y eczemas crónicos. En Marruecos hacen hervir la raíz aplicándose como ducha vaginal, 3 veces al día. En sospecha de blenorragia, le añaden granos de cebada y raíz de perejil, administrándose a razón de 3 vasos diarios fuera de las comidas.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Se realiza una decocción doble o en 2 tiempos al 2% (hervir 1 minuto con poca agua, echar el primer líquido resultante y volver a hervir durante 10 minutos) administrando 3-4 tazas al día. El doble decocto permite atenuar el sabor amargo de la tisana, en cuyo caso si se prefiere, podrá añadirse menta, regaliz o anís.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1g = 26 gotas), se administran 30 gotas 3-4 veces al día.

Jarabe: 5 g del extracto fluido y 95 g de jarabe simple, para ser administrado a razón de 2-3 cucharadas diarias.

Extracto seco: Relación 5:1, para cápsulas de 250 mg cada una, administrándose a razón de 2 cápsulas diarias.

Tintura: Relación 1:5, se administran 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

CURIOSIDADES

Los perros enfermos suelen comer las hojas de grama para provocarse el vómito. De ahí deriva la denominación inglesa *dog grass*. Decía Culpeper al respecto: «... si no reconoces la grama, no te preocupes. Observa a los perros enfermos, y síguelos, ya que te conducirán a ella...»

VARIETADES

Cynodon dactylon (L.) Pers.: Esta variedad europea es conocida en Argentina como *gramilla*, *raíz de grama*, *gramón o pata de perdiz*, y en Brasil como *capim-de-burro*, *capim-de-cidade*, *capim pubá* o *grama rasteira*. Es muy común en los campos de regiones subtropicales y templado-cálidas de toda Sudamérica. Sus rizomas son muy usados como diurético en casos de infecciones de las vías urinarias (Ratera L. & Ratera M., 1980). Tiene las mismas indicaciones que la grama, siendo su composición química bastante similar. Las partes aéreas contienen heterósidos cianogénicos responsables de intoxicaciones en el ganado (Mulet L., 1997). Al igual que la grama, es invasora de muchos cultivos: trigo, lino, girasol, alfalfa, menta, frutales, etc.

Popularmente se emplea también como colagogo, laxante, antiinflamatorio, antihipertensivo, hipoglucemiante, antiblenorrágico, febrífugo (junto con limón) y abortivo. El jugo de la planta se emplea en Paraguay contra la sarna. Para los hindúes es planta sagrada. En Argentina solían añadirle sus hojas al agua del mate, como digestivo y refrescante (Marzocca A., 1997). Entre otros usos se emplea como forrajera y se cultiva para césped. El polen de esta especie contiene compuestos alergénicos para el hombre, pudiendo provocar desde dermatitis hasta asma bronquial (Chang Z. et al., 1990; Martínez Ordaz V. et al., 1997; Van Ree R. et al., 1998).

En Cuba se ha elaborado un extracto con el polen de esta especie precisamente como elemento diagnóstico en pacientes hipersensibles o alérgicos (Rodríguez Santos O. & Rodríguez Garalda R., 2002). Estudios en conejos sanos bajo inducción diabética temporal con solución dextrosada (4 ml/k) demostró que la raíz de esta especie posee propiedades hipoglucemiantes de manera similar a tolbutamida

(Ramos R. et al., 1992). Estudios *in vitro* han demostrado la actividad antioxidante del extracto etanólico de *Cynodon dactylon* (Auddy B. et al., 2003).

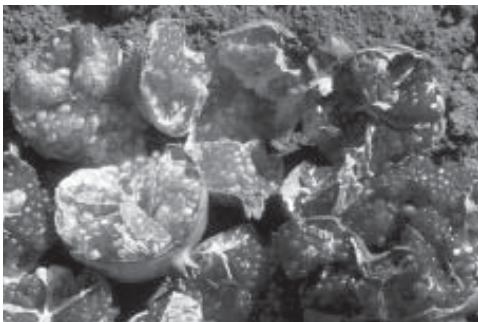
Para su aprovechamiento deberá realizarse una doble decocción (así se elimina su sabor acre), haciendo hervir 20-30 g en 200 cc de agua durante un minu-

to, desechar este líquido, triturar el rizoma y volver a hervir durante cinco minutos con 1250 cc de agua. Se recomienda añadir menta, anís o regaliz para mejorar el sabor. Se toman 2-3 tazas diarias. En forma de extracto fluido: hasta 6 g diarios (Arteche García A. y col., 1998; Lahitte H. et al., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. Masson S. A. (1998).
- Auddy B.; Ferreira M.; Blasina F.; Lafon L.; Arredondo F.; Dajas F.; Tripathi P.; Seal T. and Mukherjee B.: Screening of antioxidant activity of three Indian Medicine Plants traditionally used for the management of neurodegenerative disease. *J. Ethnopharmacol.* 84 (2-3): 131-8 (2003).
- Blumenthal M. (Ed.): The Complete German Commission E Monographs. ABC Ed. Austin, Tx. (1998).
- Boesel R. and Schilcher H.: Composition of the essential oil of *Agropyron repens* rhizome. *Planta Med.* 55: 399-400 (1989).
- Bonn D.: Enciclopedia de las hierbas y sus usos. Edit. Grijalbo. The Royal Horticultural Society. (1996).
- Cabezón Martín C.: Diccionario de las Plantas Medicinales, según la Medicina Tradicional Marroquí. Edit. Noesis. (1997).
- Cammue B.; Stinissen H. and Peumans W.: A new type of cereal lectin from leaves of couch grass (*Agropyron repens*). *Eur. J. Biochem.* 148 (2): 315-22 (1985).
- Cañigeral S.; Vila R. y Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEMF SRL España. (1998).
- Chang Z.; Tsai L.; Chi C.; Wang M.; Shen H.; Lee D. and Han S.: Analysis of allergenic components of Bermuda grass pollen by monoclonal antibodies. *Allergy.* 46 (7): 520-8 (1991).
- Kiesenwetter R. and Müller M. *Pharmazie.* 13: 777 (1958).
- Labitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. and Mehlreter K.: Plantas Medicinales Rioplatenses. L.O.L.A. Edic. Buenos Aires. (1998).
- Leung A. and Foster S.: Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics. N. York. John Wiley & Sons. (1996).
- Loew D.; Heimsath V.; Kuntz E. et al.: Diuréticos: Química, Farmacología y Terapéutica incluida Fitoterapia. *Salvat.* Pp. 232-259 (1991).
- Martínez Ordaz V.; Rincón Castañeda C.; López Campos C. and Velasco Rodríguez V.: Cutaneous hypersensitivity in patients with bronchial asthma in La Comarca Lagunera. *Rev. Alerg. Mex.* 44 (6): 142-5 (1997).
- Marzocca A.: Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina. Edic. Orientación Gráfica Editora. Buenos Aires. (1997).
- Mascolo N.: Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Res.* 1: 28-9 (1987).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: Botanical Safety Handbook. CRC Press, Boca Raton, Fl. (1997).
- Mueller R.; Bettenay S. and Tideman L.: Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. *Aust. Vet. J.* 78 (6): 392-9 (2000).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: Fitoterapia Aplicada. Edit. Micof. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- Raetz Kotilla E. and Mozes E.: *Rev. Med. Tirgu-Mures* (1971).
- Ramos R.; Alarcón Aguilar F.; Lara Lemus A. and Flores Sáenz J.: Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Arch. Med. Res.* 23 (1): 59-64 (1992).
- Ratera L. y Ratera M.: Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina. (1980).
- Rodríguez Santos O. and Rodríguez Garalda R.: Clínico-diagnostic trial in adults allergic to pollen extracts from *Cynodon dactylon* (L.) Pers. *Rev. Alerg. Mex.* 49 (6): 168-70 (2002).
- Rombi M. and Lecomte A.: Tratado de Fitomedicina. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Ruiz F.: Plantas de acción diurética. *Medicina Natural.* 8: 45-47 (1989).
- Stuart M.: Enciclopedia de hierbas y herboristería. Edit. Omega S. A. (1981).
- Van Ree R.; Van Leeuwen W. and Aalberse R.: ¿How far can we simplify *in vitro* diagnostics for grass pollen allergy?. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102 (2): 184-90 (1998).
- Weston L. et al.: Isolation, characterization and activity of phytotoxic compounds from *Agropyron repens* L. *J. Chem. Ecol.* 13: 403-21 (1987).

GRANADO



NOMBRE CIENTÍFICO

Punica granatum L.

NOMBRES POPULARES

Español: granado, granada, pomogranado (Rep. Dominicana).

Portugués: roma, romeira, romazeira, miligrandeira.

Inglés: pomegranate tree.

Otros: grenadier (Francés), granato, melogranato (Italia), Granatpfelbaum, Granatbaum (Alemania).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o árbol pequeño, perteneciente a la familia de las Punicáceas, caracterizado por presentar una altura cercana los 2,5-6 metros; tronco corto ramificado casi desde la base, ramas espinosas, corteza delgada pardogrisácea; hojas opuestas, cortamente pecioladas, oblongolanceoladas, brillantes, de 3-7 cm de largo; flores rojizas grandes, con pétalos obovados o suborbiculares, de 1,5-2,5 cm de largo, dispuestas de manera solitaria o agrupadas de 2 ó 3; frutos (granadas) de 5-10 cm de diámetro, con pulpa blanca o rosada y numerosos granos ácidos, cada uno

con una semilla en su interior. La corteza del fruto es de consistencia dura y se encuentra coronado por el prominente tubo endurecido del cáliz.

HÁBITAT

La familia Punicáceas, contiene un sólo género, al cual pertenece esta especie, siendo *P. granatum* originario del sur de Asia (Irán y Afganistán) y muy cultivado en el resto de Asia, norte de África, área Mediterránea, zonas áridas de Norteamérica y regiones tropicales secas de América Latina. Crece en suelos arcillosos y calcáreos, hasta los 1.800 metros s.n.m.

PARTE UTILIZADA

La materia médica está constituida por la corteza del tronco, raíz y frutos secos.

HISTORIA

Las frutas del granado fueron empleadas desde tiempos remotos, siendo mencionadas en el papiro egipcio de Ebers y en antiguos tratados chinos, llegando a formar parte de la decoración de los pilares del templo del rey Salomón. La mitología griega refiere que el granado fue creado con la sangre proveniente de las heridas del monstruo Agreste. Su nombre genérico *Punica* deriva de la región con la que se conocía antiguamente a Cartago y Túnez (zona donde crecía abundantemente, conociéndose como *Malum punicum* = manzana de Punica), en tanto *granatum* hace referencia al color rojizo-granate de sus frutos.

El nombre inglés *pomegranate* significa «manzana con muchas semillas». El granado aparece mencionado en dos pasajes de la Biblia (Cantar de los Cantares 4,3 y 8,2). Celso, Dioscórides y Plinio ya habían reconocido las propiedades vermífugas de la corteza de la raíz seca. Es considerado uno de los árboles frutales cultivados más antiguos. La abundancia de semillas en el interior del fruto hizo que sea

considerado como afrodisíaco o símbolo de fertilidad. Buchanan en 1807 y Fleming años más tarde, reivindicaron el uso del granado como antidisentérico y antidiarreico, de acuerdo con observaciones que habían hecho por separado en la India.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Corteza del tronco: alcaloides piperidínicos (pelletierina, metilpelletierina), taninos (22%).

Corteza de la raíz: alcaloides (pelletierina, metilpelletierina, pseudopelletierina), taninos (20%) de tipo elágicos (la mayoría) y gálicos: palloilpunicalina, punicafolina, punicalagina, punicalina, etc.

Fruto: El pericarpio contiene ácido gálico, isoquercitrina, derivados del estilbeno, taninos (14-24%), pectina, antocianidinas (delfinidina, cianidina, pelargonidina). La pulpa es rica en azúcares (glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa).

Hojas: 2-(2-propenil)- δ -piperideína, taninos, granatinas A y B, corilagina, estricnina (trazas), punicafolina y punicalagina (taninos elágicos).

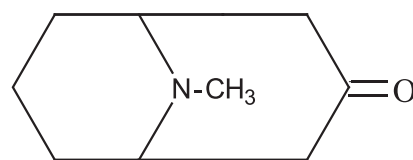
Aceite de la semilla: Contiene alrededor de 35 compuestos, de los cuales poco menos de la mitad son metilésteres: metil-oleosterato (ácido púnico con una concentración del 65,3%), ácido palmítico (4,8%), ácido esteárico (2,3%), ácido oleico (6,3%), ácido linoleico (6,6%), metil-pelargonato, e isómeros del ácido púnico. Entre los monoacilglicéridos presentes y aislados hasta el momento figuran: octadecatrienoil-glicerol, isopentil-octadecanoil-glicerol, ácidos octadecenoico, octadecanoico y eicosanoico.

Análisis proximal de 100 g del fruto (Duke J. & Atchley A., 1986): 67 calorías, agua (81,8 g), proteínas (0,8 g), grasa (0,7 g), carbohidratos totales (16,2 g), fibra (2 g), ceniza (0,5 g), calcio (10 mg), fósforo (34 mg), hierro (0,6 mg), sodio (3 mg), potasio (259 mg), tiamina (0,07 mg), riboflavina (0,03 mg), niacina (0,9 mg), vitamina C (8 mg).

Análisis proximal de 100 g de semillas frescas (Duke J. & Atchley A., 1986): agua (35 g), proteínas (9,4 g), grasa (6,9 g), carbohidratos totales (35 g), fibra (22,4 g), ceniza (1,5 g).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La corteza de la raíz y del tallo del granado (en ese orden) poseen una alta tradición de uso como antihelmíntico. No



pseudopelletierina

obstante, debido a la naturaleza alcaloidea de sus principios activos y su subsecuente toxicidad, ha quedado relegado el empleo del granado con fines antiparasitarios, aconsejándose otros productos más inocuos. Las formas galénicas de *tanato de pelletierina* son algo más seguras, como modo de prescripción. Las reconocidas propiedades astringentes de la corteza del fruto también son dignas de señalar. Recientes estudios demostraron interesantes actividades hipoglucemiantes, antimicrobianas y antioxidantes del granado. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiparasitaria

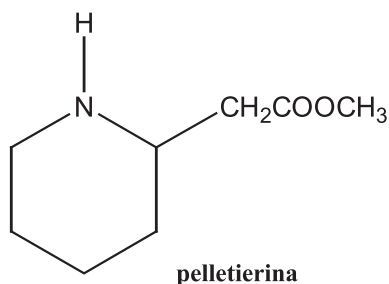
Extractos de la corteza de la raíz (en menor medida los tallos), ricos en *pelletierina*, evidenciaron ser activos *in vitro* e *in vivo* frente a cestodos y nematodos (Akhtar M. & Riffat S., 1985). Dicha actividad es dosis-dependiente, pudiendo provocar parálisis o muerte del parásito según la dosis administrada (Peris J. et al., 1995). Debido a que dosis altas pueden causar vértigo, alteraciones visuales y vómitos, se deberán prescribir concentraciones que garanticen un efecto vermífugo (por parálisis de la musculatura lisa y terminaciones nerviosas motoras), lo cual implica acompañar el tratamiento con un purgante salino (sulfato de magnesio, picosulfato de sodio) que garantice la salida y expulsión final de los parásitos.

En presencia de *Hymenolepis nana*, el granado no ha demostrado eficacia *in vitro* (Camponovo L. y Bandoni A., 1955), en cambio, el extracto alcohólico de la cáscara del fruto demostró *in vitro* una moderada actividad inhibitoria frente a *Ascaris lumbricoides* humano, con una potencia equivalente a la evidenciada por el extracto alcohólico de bulbos de *Allium sativum* (Raj R., 1975). Por su parte, el extracto acuoso de la corteza del fruto demostró, en concentración de 10 ml/disco, actividad inhibitoria sobre *Ascaris galli*, *Pheritima posthuma* y *Taenia solium*. Dicha actividad estaría determinada por la presencia de taninos y carbohidratos en el extracto, siendo la misma 5-7 veces menos potente que la sustancia de control citrato de piperazina (Hukkeri V. et al., 1993).

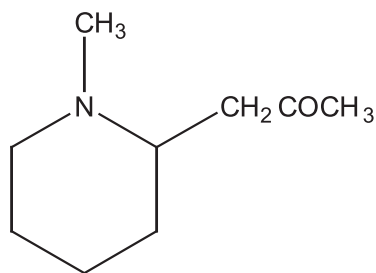
La actividad antihelmíntica ha sido constatada en humanos, a través de la administración de *tanato de pelletierina*. Esta forma galénica resulta de la mezcla de tanatos de los diferentes alcaloides presentes en la corteza. La poca o nula solubilidad del tanato evita gran parte de los efectos tóxicos de los alcaloides, produciendo una absorción muy lenta. Al cabo de 60-90 minutos de la toma del tanato acompañado de un purgante, se suele observar en materia fecal la salida de segmentos de helmintos (Huang K., 1993).

Actividad Antimicrobiana

Los extractos acuoso y etanólico elaborados a partir del epicarpio del fruto, demostraron efectos inhibitorios *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* y *Streptococcus pyogenes*. En cambio no resultaron activos frente a *Diplococcus pneumoniae* y *Chlostridium diphtheriae* (Naqvi S. et al., 1991). Tampoco resultó activo *in vitro* el extracto hexá-



pelletierina



metilpelletierina

nico del pericarpio del fruto frente a *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Salmonella typhimurium* (Ahmad I. et al., 1998). Por su parte, el extracto acuoso de la planta entera demostró actividad antibacteriana *in vitro* sobre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* y *Aspergillus niger*, en concentración de 62,5 mg (Anesini C. & Pérez C., 1993; Pérez C. & Anesini C., 1994).

El extracto metanólico de la corteza del fruto demostró actividad *in vitro* frente a *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. En tanto, el extracto clorofórmico demostró efectos inhibitorios frente a *Bacillus subtilis* (CIM=6 mg/ml). En todos los casos, la actividad resultó ser inferior a la demostrada por el antibiótico de control cloranfenicol (Navarro V. et al., 1996; Prashanth D. et al., 2001).

Por su parte, los extractos etanólico y acetónico de la planta demostraron ser eficaces frente a bacterias, parásitos (*Chrysomya albiceps*), hongos, insectos (*Plutella xylostella*) y moluscos fitopatógenos (Grainge M. & Ahmed S., 1988; Morsy T. et al., 1998). Tanto el extracto acuoso como el metanólico de *Punica granatum* evidenciaron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Shigella flexneri* y *Vibrio cholerae* con CIM valuadas entre 1-4 mg/ml (Alanis A. et al., 2002).

A nivel viral, ensayos *in vitro* realizados con taninos del pericarpio de *Punica granatum* demostraron una significativa actividad inhibitoria de la replicación del herpes virus (HSV-2) causal de herpes genital humano. A dicho mecanismo de acción se suma un fuerte bloqueo por parte de los taninos al ingreso viral intracelular (Zhang J. et al., 1995). A nivel micótico, el extracto acuoso de la corteza del fruto demostró actividad antifúngica *in vitro* frente a algunos dermatofitos (Dutta B. et al., 1998).

Algunos componentes del granado demostraron ser activos *in vitro* frente a *Entamoeba sp.* (Segura J. et al., 1990). Finalmente, el extracto etanólico de la corteza de *Punica granatum* demostró una significativa actividad molusquicida frente al caracol *Lymnaea acuminata*, con una CL50 = 22,42 mg/l a las 24 horas. Dicha actividad resultó de mayor intensidad que la evidenciada por el extracto etanólico de la raíz de *Canna indica*, con una LC50= 55,65 ml/l/24 hs (Tripathi S. & Singh D., 2000).

Actividad Hormonal

El extracto metanólico de la planta muestra una actividad antiimplante en ratas, con un 50% de efectividad (Prakash A., 1986). Los polifenoles presentes en el extracto acuoso del pericarpio, aceite de las semillas (obtenido por presión en frío) y jugo fermentado del fruto del granado demostraron ejercer una actividad bloqueadora de la biosíntesis endógena de estrógenos, actuando de manera inhibitoria sobre la enzima 17-beta-hidroxiesteroides-dehidrogenasa-tipo-1 en un rango que va del 34 al 79%. Al respecto, los polifenoles presentes en el jugo fermentado ejercen un efecto antiproliferativo dos veces mayor al evidenciado por el jugo fresco, en cultivos de células de cáncer de mama estrógeno-dependiente MCF-7 y en modelos no estrógeno-dependiente (MB-MDA-231). (Kim N. et al., 2002).

En cultivo MCF-7, el aceite de las semillas demostró un efecto inhibitorio del 90%, en dosis de 100 µg/ml; en tanto produjo un 75% de inhibición de metástasis (modelo de membrana Matrigel) en dosis de 10 µg/ml. A su vez, los polifenoles del jugo fermentado demostraron inhibir la formación de lesiones tumorales inducidas por DMBA (dimetilbenzantraceno) en cultivos de células mamarias de cobayos. De todo esto se deduce que los extractos del granado podrían ser una interesante alternativa como coadyuvantes de tratamientos convencionales de cáncer

de mama humano (Kim N. et al., 2002).

Actividad Antioxidante

Tanto el jugo fermentado como el aceite prensado en frío obtenido de las semillas del granado, demostraron una fuerte actividad antioxidante *in vitro*, similar a la evidenciada por *Camelia sinensis* (té verde) y por hidroxianisol-butilado, e incluso mayor a la obtenida por *Vitis vinifera* (vid). Entre los compuestos responsables de dicha actividad destacan los flavonoides en el jugo fermentado y los compuestos fenólicos del aceite (Schubert S. et al., 1999). En varios modelos *in vitro*, extractos metanólicos de la corteza del fruto de *Punica granatum* en dosis de 50 mg/k administrados previamente a una inyección de tetracloruro de carbono, permitió evitar los descensos de enzimas antioxidantes como catalasa, peroxidasa y superóxido dismutasa (SOD), con una inhibición de la peroxidación lipídica del 54%. Entre los compuestos responsables de la actividad antioxidante, destacan las antocianidinas *delfinidina*, *cianidina* y *pelargonidina* (Chidambara Murthy K. et al., 2002; Noda Y. et al., 2002).

Actividad Antidiarreica

Uno de los principales usos populares del fruto del granado es como antidiarreico. Al respecto, la decocción de la cáscara del fruto demostró actividad antidiarreica y antisecretoria intestinal *in vivo* (ratas), tras su administración intragástrica en dosis de 200-500 mg/k (Pillai N., 1992). De igual modo, el extracto metanólico de las semillas indujo un efecto inhibitorio sobre la actividad purgante y estimulante de la musculatura intestinal del aceite de ricino en ratas (Das A. et al., 1999).

Otros

El extracto acuoso de la corteza del fruto de granado administrado por vía oral a ratas, demostró reducir las lesiones gástricas inducidas por etanol (de manera muy importante cuando se administran juntos). Estudios *in vitro* determinaron un 100% de precipitación de hemoglobina ovina en contacto con el extracto, lo cual sugiere un efecto de barrera protectora mucosa a partir de los polifenoles monoméricos y poliméricos presentes en el extracto (Gharzouli K. et al., 1999). A nivel cardiovascular, el conjunto de alcaloides evidenció la posibilidad de producir una rápida hipertensión arterial pasajera en animales (Sousa Pinheiro M., 1991). La infusión elaborada a partir de la pulpa del fruto no demostró actividad diurética en ratas (Puac M., 1993).

En ratas normales y diabéticas (aloxanizadas y por alimentación hiperhidrocarbonada), la administración oral del extracto hidroetanólico (50% v/v) de las flores de granado, demostró un significativo descenso de la glucemia en los tres casos. El máximo efecto fue alcanzado con la dosis de 400 mg/k (Jafri M. et al., 2000). En modelos de diabetes en ratas bajo inducción con estreptozotocina, la administración oral del extracto metanólico de las semillas en diferentes dosis (150-300-600 mg/k) produjo reducción de los niveles de glucemia en el orden del 47%, al cabo de 12 horas de administrado. El efecto fue muy similar (52%) al logrado por 200 mg/k de clorpropamida (Das A. et al., 2001).

El jugo del fruto demostró, a través de ensayos en humanos, actividad antiagregante plaquetaria. En tanto en ratas con déficit de apolipoproteína E evidenció efectos antiateroscleróticos (Aviram M., 2000). El extracto etanólico de la corteza del fruto del granado, en concentración de 1 mg/ml, ha exhibido una actividad inhibitoria *in vitro* del 68,2% sobre la enzima alfa-amilasa, lo cual abre las puertas para futuras investigaciones en el campo de la diabetes y obesidad (Prashanth D. et al., 2001).

El extracto acuoso de la corteza del fruto de granado, en dosis oral de 100 mg/k, demostró estimular el sistema inmunológico de conejos tanto a nivel humoral como celular. Al respecto, dicho extracto evidenció incrementos en el título de anticuerpos frente al antígeno tifoideo H. La confirmación de la respuesta inmune celular fue puesta en evidencia al producir efectos inhibitorios en el test de migración leucocitaria, como así también al evitar la inducción de piel en el test de hipersensibilidad proteica (Gracious Ross R. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis terapéuticas es relativamente bien tolerada, debiéndose tener en cuenta que el amargor de la droga vegetal puede causar con frecuencia náuseas y vómitos. Tisanas hechas con la corteza de la raíz en dosis elevadas invariablemente llevan a cursar con náuseas, vómitos y mareos (Singh Y., 1986). Los alcaloides en forma aislada (en especial la pelletierina) pueden originar vértigo, diplopía, hipertensión arterial, debilidad y calambres en piernas. Dosis muy altas pueden originar convulsiones, cefalea, vómitos, diarrea, acúfenos, palpitaciones, midriasis importante llegando incluso a la ceguera parcial, aletargamiento, parálisis de nervios motores, postración y muerte por asfixia (Keys J., 1976). Se han detectado algunos casos de alergia en humanos por hipersensibilidad a componentes del fruto o la corteza de la raíz (Gaig P. et al., 1999).

La DL50 de la *pelletierina* por vía intravenosa en conejos es de 40 mg/k (Budavari S., 1989). La infusión de la pulpa del fruto no demostró toxicidad en ratas hasta una dosis de 5 g/k (Puac M., 1993). En tanto el extracto etanólico de la corteza del granado, en dosis letales para *Lymnaea acuminata*, no evidenció toxicidad sobre el pez *Colisa fasciatus*, el cual vive en el mismo hábitat del caracol (Tripathi S. & Singh D., 2000).

CONTRAINDICACIONES

La presencia de alcaloides contraindica su uso en el embarazo (pueden producir contracciones y aborto), lactancia y niños pequeños (Brinker F., 1998; Alves D., 1999). Tampoco se aconseja en pacientes con antecedentes de cardiopatías, insuficiencias renal, úlceras gastroduodenales y asténicos en general (Camponovo L. & Bandoni A., 1955).

ADULTERANTES

Principalmente con la corteza de *Buxus sempervirens* (Grieve M., 1988).

STATUS LEGAL

La planta es oficial en varios países, encontrándose en muchas Farmacopeas. En Brasil figura en la página 779 de la 1ª Ed (1959). No admitido en USA como agente saborizante de comidas (McGuffin M. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Su uso más popularizado es el de vermífugo (especialmente teniasis), empleando para ello la decocción de la corteza del tronco o raíz, como así también el jugo del fruto (con el cual se suele elaborar un jarabe). Como anti-diarreico y antidisentérico emplean la decocción de la cáscara del fruto (sola o hervida con leche). Esta última forma de preparación también se recomienda, en menor medida, como antiparasitario, en bronquitis, metrorragias y blenorragia. El jugo del fruto tiene indicación de uso en infecciones urinarias, ictericia, diabetes e hipertensión arterial. El jugo también se usa en forma tópica en forma de duchas vaginales, gargarismos (faringitis), hemorroides y como enema en enteritis. La decocción de las semillas se recomienda para tratar sífilis. Las flores en decocción se emplean en casos de diarrea, hemorragias, blenorragia y leucorrea.

En las islas del Pacífico emplean el fruto junto con el jugo de las hojas de *Cynodon dactylon* para tratar rinitis y resfríos. Por otra parte utilizan la decocción de las semillas para tratar sífilis. En Marruecos emplean la infusión del pericarpio del fruto como antiséptico intestinal, antiulceroso y hemostático. En tanto, la decocción de la hoja se aplica tópicamente para tratar eczemas. Los botones floridos mezclados con leche de camella, son friccionados en el rostro para combatir acné. Finalmente las granadas son ingeridas al natural como antitusivo, mientras que su jugo tiene indicación de uso como hemostático en heridas de piel.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 7-10 g (monodosis en ayunas) a partir de la corteza de la raíz. Se repite durante tres días. A la media hora conviene suministrar un purgante. Para evitar el amargor del preparado, se suele acompañar con jugo de limón. En casos de diarrea, se administra la decocción del epicarpio del fruto, a razón de 1-2 g/taza. Esta misma decocción también puede aplicarse en forma de colutorios, duchas vaginales y aplicaciones tópicas en piel.

Tanato de Pelletierina: Se prescribe en forma de poción o sellos. La dosis es de 0,30-0,50 g. La Farmacopea Argentina indica como dosis máximas: 0,30-0,40 g/día, en tanto la Francesa fija como dosis máxima 0,40 g. Tomar el recaudo de protegerlo de la luz solar.

OTROS USOS

El granado es un árbol bastante empleado como ornamental en casas, jardines y paseos públicos. La corteza del tronco y la cáscara del fruto se emplean en curtiembre (cueros de tafilete) y sus flores para colorear cueros y telas. El fruto es la base del refresco conocido como granadina. (Cáceres A., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad I.; Mehmood Z.; Mohammad F.: Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 183-93 (1998).
- Akhtar M.; Riffat S.: Efficacy of *Punica granatum* L. Anar fruits rinds against naturally acquired nematodal and cestodal infections in sheep. *J. Pharm. (Lahore)*. 6 (1-2): 17-24 (1985).
- Alanis A.; Calzada F. and Torres J.: Screening of some Mexican medicinal plants for antibacterial activity. *Rev. Fito-terapia*. 2 (S1): 311 (2002).
- Alves D.: Plantas medicinales tóxicas para la gestación y amamantamiento. *Fitociencia*. 3 (2): 12-13 (1999).
- Anesini C. and Pérez C.: Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J. Ethnopharmacol.* 39 (2): 119-128 (1993).
- Aviram M.: Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am. J. Clin. Nutr.* 71 (5): 1062-76 (2000).
- Batra A.; Mehta B.; Bokadia M.: Fatty acid composition of *Punica granatum* seed oil. *Acta Pharm. Jugosl.* 36 (1): 63-66 (1986).
- Brinker F.: Herb Contraindications and Drug Interactions. 2nd Ed. Eclectic Medical Publications. Oregó, USA (1998).
- Budavari S. (Ed.): *The Merck Index*. London. Pp 1119-1259 (1989).
- Cabezon Martín C.: *Diccionario de plantas medicinales según la medicina tradicional marroquí*. Edit. Noesis. España (1997).
- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. USAC, Guatemala. (1996).
- Camponovo L. y Bandoni A.: *Farmacología. Materia Médica y Terapéutica*. López - Etchegoyen Libreros. Buenos Aires. (1955).
- Chidambara Murthy K.; Jayaprakasha G. and Singh R.: Studies on antioxidant activity of pomegranate peel extract using in vivo models. *J. Agric. Food Chem.* 50 (17): 4791-5 (2002).
- Das A.; Mandal S.; Banerjee S.; Sinha S.; Das J.; Saha B. and Pal M.: Studies on anti-diarrhoeal activity of *Punica granatum* seed extract in rats. *J. Ethnopharmacol.* 68 (1-3): 205-8 (1999).
- Das A.; Mandal S.; Banerjee S.; Sinha S.; Saha B. and Pal M.: Studies on the hypoglycaemic activity of *Punica granatum* seed in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytother. Res.* 15 (7): 628-9 (2001).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia*. Edit. Tikal. España (1999).
- Dutta B.; Rahman I. and Das T.: Antifungal activity of Indian plant extracts. *Mycoses*. 41 (11-12): 535-6 (1998).
- El-Toumy S.; Marzouk M. and Rauwald H.: Ellagic and gallotannins from *Punica*

granatum heartwood. *Pharmazie*. 56 (10): 823-4 (2001).

- Fatope M.; Al-Burtomani S. and Takeda Y.: Monoacylglycerol from *Punica granatum* seed oil. *J. Agricol. Food Chem.* 50 (2): 357-60 (2002).

- Gaig P.; Bartolome B.; Lleontart R.; García Ortega P.; Palacios R. and Richart C.: Allergy to pomegranate (*Punica granatum*). *Allergy*. 54 (3): 287-8 (1999).

- Gharzouli K.; Khenouf S.; Amira S.; Gharzouli A.: Effects of aqueous extracts from *Quercus ilex* L. root bark, *Punica granatum* L. fruit peel and *Artemisia herba-alba* Asso leaves on ethanol-induced gastric damage in rats. *Phytother. Res.* 13 (1): 42-5 (1999).

- Gracious Ross R.; Selvasubramanian S. and Jayasundar S.: Immunomodulatory activity of *Punica granatum* in rabbits. A preliminary study. *J. Ethnopharmacol.* 78 (1): 85-7 (2001).

- Grainge M. and Ahmed S.: Handbook of plants with pest-control properties. Pp. 470. John Wiley & Sons, New York. (1986).

- Grieve M.: *A Modern Herbal*. Pp. 912. London, Penguin Boks. (1988).

- Huang K.: *The Pharmacology of Chinese Herbs*. Pp. 388. Boca Raton, CRC Press, Florida, USA. (1993).

- Hukkeri V. et al.: In vitro, antihelmintic activity of aqueous extracts of fruit rind of *Punica granatum*. *Fitoterapia*. 64 (1): 69-70 (1993).

- Jafri M.; Aslam M.; Javed K. and Singh S.: Effect of *Punica granatum* Linn. (flowers) on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 70 (3): 309-14 (2000).

- Keys J.: *Chinese Herbs*. Pp. 388. Rutland. Charles E. Tuttle Co. (1976).

- Kim N.; Mehta R.; Yu W.; Neeman I.; Livney T. et al.: Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (*Punica granatum*) for human breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 71 (3): 203-17 (2002).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. AHPA. CRC Press, USA (1997).

- Merzouki A.; Ed-derfoufi F. and Moleiro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia*. 71 (3): 278-307 (2000).

- Morsy T.; Mazyad S. and El-Sharkawy I.: The larvicidal activity of solvent extracts of three medicinal plants against third instar larvae of *Chrysomya albiceps*. *J. Egypt Soc. Parasitol.* 28 (3): 699-709 (1998).

- Naqvi S.; Khan M.; Vohora S.: Antibacterial, antifungal and antihelmintic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*. 62: 221-8 (1991).

- Navarro V.; Villarreal M.; Rojas G. and Lozoya X.: Antimicrobial evaluation of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of infectious diseases. *J. Ethnopharmacol.* 53 (3): 143-7 (1996).

- Noda Y.; Kaneyuki T.; Mori A. and Packer L.: Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins: delphinidin, cyanidin and pelargonidin. *J. Agric. Food Chem.* 50 (1): 166-71 (2002).

- Pérez C. and Anesini C.: In vitro antibacterial activity of Argentinian folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J. Ethnopharmacol.* 44: 41-6 (1994).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOFF. Valencia, España. (1995).

- Pillai N.: Anti-diarrhoeal activity of *Punica granatum* in experimental animals. *Int. J. Pharmacogn.* 30 (3): 201-4 (1992).

- Prakash A.: Potentialities of some indigenous plants for antifertility activity. *Int. J. Crude Res.* 24 (1): 19-24 (1986).

- Prashanth D.; Asha M. and Amit A.: Antibacterial activity of *Punica granatum*. *Fitoterapia*. 72 (2): 171-3 (2001).

- Prashanth D.; Padmaja R. and Samiulla D.: Effect of certain plant extracts on alfa-amylase activity. *Fitoterapia*. 72 (2): 179-81 (2001).

- Puac M.: Determinación de la actividad diurética de las hojas de *Physalis philadelphica* Lam., *Bombax ellipticum* L., pulpa de *Punica granatum* L. y raíces de *Cajanus cajan* Millsp. Tesis. Pp. 39. Fac. CCQQ y Farmacia. Guatemala (1993).

- Raj R.: Screening of indigenous plants for antihelmintic actions against human *Ascaris lumbricoides*. Part II. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 19:1 (1975).

- Schubert S.; Lansky E. and Neeman I.: Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *J. Ethnopharmacol.* 66 (1): 11-7 (1999).

- Segura J. et al.: growth inhibition of *Entamoeba histolytica* and *E. invadens* produced by pomegranate root. *Arch. Invest. Med.* 21: 235-9 (1990).

- Singh Y.: Traditional medicine in Fiji: some herbal folk cures used Fiji indians. *J. Ethnopharmacol.* 15: 57-88 (1986).

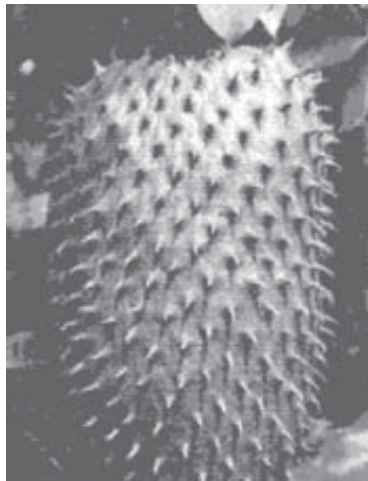
- Sousa Pinheiro M.: *Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras*. Fortaleza. Edições UFC/Laboratório de Produtos Naturais. (1991).

- Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herbolaristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona, España (1981).

- Tanaka T.; Nonaka G.; and Nishioka I.: Punicalofin an ellagitannin from the leaves of *Punica granatum*. *Phytochemistry*. 24 (9): 2075-8 (1985).

- Zhang J.; Zhan B.; Yao X.; Gao Y. and Shong J.: Antiviral activity of tannin from the pericarp of *Punica granatum* L. against genital *Herpes virus* in vitro. *Zhongguo Zhong Yao Zhi*. 20 (9): 556-8/76 (1995).

GRAVIOLA



NOMBRE CIENTÍFICO

Annona muricata L. Sinonimias: Se citan 15 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: guanábana, guanaba (Guatemala), graviola.

Portugués: graviola, chirimoya brasileira.

Inglés: soursop, custard apple, corossol.

Otros: corossolier (Francia), sarifa (Fidji), apele (Tonga).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un pequeño árbol perenne, perteneciente a la familia de las Annonáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 6-8 metros; ramaje intenso; hojas siempreverdes, de 8-15 cm, gruesas y brillantes en la faz inferior; flores solitarias de aproximadamente 4-5 cm, con seis pétalos amarillentos dispuestos en dos series, los internos imbricados y los externos gruesos y valvados; tres sépalos; frutos comestibles verde-amarillentos, de 20 cm de longitud, ovoidales, con tubérculos espiniformes carnosos,

y una pulpa blanquecina en su interior que desprende un jugo lechoso ligeramente ácido al gusto. Tanto flores y frutos están disponibles a lo largo de todo el año

HÁBITAT

La familia Annonáceas comprende 120 géneros y más de 2.000 especies representadas por arbustos tropicales y subtropicales. Crece en la mayoría de las áreas calurosas de los trópicos, incluyendo el Amazonas. Introducida en África y el Pacífico sur desde hace un siglo aproximadamente. Crece hasta los 1000 metros s.n.m.

PARTE UTILIZADA

Varias son las partes que se emplean: corteza, hojas, frutos, semillas y raíces. La mayoría de los trabajos están relacionados con las semillas (ricas en acetogeninas) y las hojas.

HISTORIA

Especie empleada por diferentes etnias americanas (Centro y Sudamérica). Pimentel en 1578 en su descripción sobre el territorio venezolano escribía «... un arroyo pequeño llamado catuchacua pasa junto a ella (Caracas) llevando el arroyo ese nombre por uno árboles que aquí llaman catuchas y en otras partes guanábanos...» A partir de 1940 han comenzado a realizarse estudios científicos con ella. El término muricata significa llena de pinches o espinas en alusión al revestimiento de su fruto.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Acetogeninas: Se trata de tetrahidrofuranos presentes en las semillas y hojas entre los que destacan: anomuricinas A, B y C, gigantetrocinas A y B, gigantetronenina, (cis y trans) gigantetrocinona, (cis y trans) 10-annonacina-A-ona, (2,4-cis)-isoannonacina, (2,4-trans)-isoannonacina, (2,4 trans)-isoannonacina-10-ona, muricinas A-I, muricatocinas A, B y C, muricoreacina, murihexocina C, murisolina, muricatenol, muricatetrocinas A y B, annonacina, annonacinona, anomutacina, anomontacina, cohibinas C y D, corosolina, corosolona, coronina (raíz), longifolicina, annocatalina,

solamina, xilomaticina y goniotalamicina.

Alcaloides: De tipo isoquinolínico: annomonicina, annomurina, annonaína, annoniína, asimilobina, (+) coclaurina, norruciferina, (+) reticulina. Otros alcaloides: muricinina, estefarina (derivado de la proaporfina), (-) coreximina (derivado de la berberina), aterospermina y aterosperminina (ambos con núcleo fenantrénico).

Otros: N-*p*-coumaroil-tiramina (amida), taninos, compuestos polifenólicos (ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, leucoantocianinas), compuestos cianogénicos (ácido hidrocianico), ácido ascórbico, aceite fijo en las semillas (23.9%), sacarosa, fitoesteroles (β -sitosterol, estigmasterol, arronol, ipuranol), ácido γ -aminobutírico, ácido málico (pulpa).

Análisis proximal por 100 g de fruto: agua 83.2 g, calorías 59, proteínas 1 g, grasa 0,2 g, carbohidratos 15.1 g, fibra 0.6 g, ceniza 0.5 g, calcio 14 mg, fósforo 21 mg, hierro 0,5 mg, sodio 8 mg, potasio 293 mg, caroteno 10 μ g, tiamina 0.08 mg, riboflavina 0.1 mg, niacina 1.30 mg, ácido ascórbico 24 mg.

Contenido de la semilla: 47% de hidratos de carbono (glucosa, xilosa y galactosa), 2,4% de proteínas crudas, 17% de aceites volátiles, 225 m6/100 g de taninos, 8% de fibra cruda, 20,5% de grasas (contiene los ácidos grasos palmítico, esteárico, linoleico, linoléico), 17 mg/100 g de calcio, 13,6% de cenizas y 0,2% de cenizas solubles en agua (Onimawo I., 2002).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De las variadas actividades biológicas halladas en esta especie sobresalen aquellas relacionadas con una probable actividad antitumoral y antiparasitaria demostrada tanto en animales como *in vitro*, habiéndose publicado varios trabajos al respecto. En la actualidad se busca centralizar el foco de atención en los compuestos tetrahidrofuránicos (*acetogeninas*), a efectos de purificarlos y sintetizarlos para un eventual futuro uso humano.

Oncología Experimental

En el año 1976 fue llevado a cabo por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos un proyecto de estudio sobre citotoxicidad de las *acetogeninas* (derivados de ácidos grasos de cadena larga) aisladas de hojas y corteza de graviola que tendrían, *a priori*, efectos inhibitorios sobre diferentes líneas celulares de cáncer humano (NCI, 1976). En Cuba y China pudieron demostrar efectos citostáticos *in vitro* con el extracto acuoso, alcohólico y cetónico de *Annona muricata* (López A. et al., 1979; Li D. et al., 2001).

Las acetogeninas *anomuracina* y (*cis* y *trans*) 10-*annonacina* han demostrado poseer citotoxicidad selectiva en cultivos de células tumorales de pulmón A-549 (Wu F. et al., 1995). También evidenciaron citotoxicidad frente a células tumorales U-937 (Jaramillo M. et al., 2000). Otro estudio demostró un efecto citotóxico selectivo frente a células adenocarcinomas de colon, con una potencia muy superior a adriamicina. De igual modo demostró efectos superiores *in vitro* a la doxorubicina en cultivos de carcinoma nasofaríngeo humano. (Wang X. & Xie H., 1999).

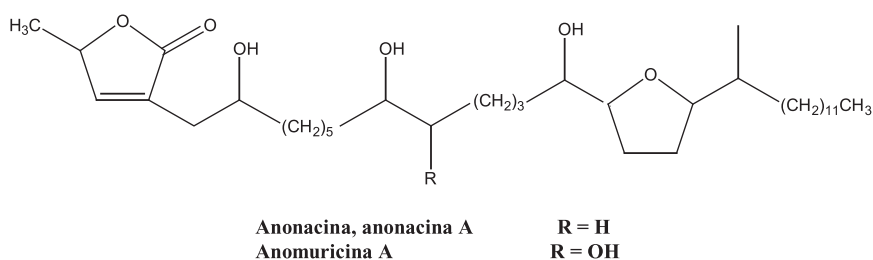
Las acetogeninas *muricinas* H, I y *cis-annonacina* evidenciaron citotoxicidad en cultivos de hepatomas humanos Hep G(2) y Hep (2,2,15). Respecto a esta última línea celular, la *annocatalina* mostró alta selectividad citotóxica (Chang F. & Wu Y., 2001; Liaw C. et al., 2002). En su mecanismo de acción se verificó una disminución en los niveles de ATP por inhibición del complejo I implicado en el mecanismo de respiración mitocondrial, e inhibición de la NADH oxi-

dasa de la membrana plasmática de la célula tumoral (Alali F. et al., 1999).

Actividad Antiparasitaria

El extracto metanólico elaborado a partir de las semillas de *A. muricata* ha demostrado propiedades antiparasitarias y antiprotozoarias sobre *Molinema dessetae*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Nippostrongylus brasiliensis*, y *Artemia salina* encontrándose que las acetogeninas serían los compuestos responsables probablemente por un mecanismo de acción similar al hallado en la actividad antitumoral, es decir, limitando la producción de ATP y alterando el mecanismo respiratorio mitocondrial (Bories C. et al., 1991). Previamente se había descrito actividad antimalárica contra *Plasmodium falciparum* (Gleason M. et al., 1990) y antihelmintiásica de las hojas (Watt J. et al., 1983).

Un reciente informe da cuenta de la propiedad antileishmaniásica ejercida por el extracto hexánico, metanólico y etilacetato de *A. muricata* elaborados a partir del pericarpo



seco, frente a promastigotes de *Leishmania braziliensis* y *L. panamensis*. De todos ellos el extracto de etilacetato resultó el más eficaz, incluyendo el producto Glucantime® (antimonato de N-metilglucamina) empleado como referencia. Entre las estructuras activas se han identificado las acetogeninas *anonacina A* y *anomuricina A* (Jaramillo M. et al., 2000). Un estudio llevado a cabo en Brasil determinó la utilidad molluscicida de *A. muricata* contra *Biomphalaria glabrata* con valores de DL de 11.86 ppm para las formas adultos y de 49.62 ppm para los huevos (Dos Santos A. & Sant'Ana A., 2000). Posteriores estudios determinaron que otras variedades también presentaban propiedades inhibitorias frente a *Biomphalaria glabrata*, tales los casos de la raíz de *A. squamosa*, las semillas de *Annona glabra* y la pulpa, semilla, corteza y raíz de *A. crassiflora* (Dos Santos A. & Sant'Ana A., 2001).

Actividad Antimicrobiana

El extracto alcohólico de las hojas no demostró ser activo frente a *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *S. typhi*, *Shigella dysenteriae* y *S. flexneri*. De igual modo con la maceración hidroalcohólica frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. También arrojó resultados negativos la decocción de las hojas frente a *Microsporium canis*, *M. gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *T. rubrum* (Cáceres A., 1989). En tanto el extracto etanólico elaborado con hojas, corteza y raíz de *A. muricata* no exhibió actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Khan M. et al., 1998). Únicamente el extracto etanólico demostró ser efectivo frente al Herpes simplex virus-1 y 2 (HSV-1 y 2), demostrando para el primer caso una concentración inhibitoria mínima de 1 mg/ml (Padma P. et al., 1998; Betancur Galvis L. et al., 1999).

Actividad sobre S.N.C.

En la década del '60 se comprobó en perros a partir de extractos elaborados con las hojas, una acción depresora central, relacionada con la presencia de ácido aminobutírico (Serer H., 1967). De los diferentes alcaloides estudiados,

la *reticulina* se comporta como un estimulante del SNC, en tanto la *estefarina* y la *aterosperminina* tendrían efecto sedativo (Bourne R. & Egbe P., 1979). Esta última, además, presentó efectos anticonvulsivantes en animales (Joseph H., 1983). La (+) coclaurina administrada por vía intracerebroventricular suprime la actividad motora inducida por agentes dopaminérgicos (Watanabe M. et al., 1981).

Un ensayo en ratones con el extracto liofilizado (dosis iguales o inferiores a 2.5 g/k) y el extracto acuoso (dosis inferiores o iguales a 800 mg/k) de las hojas de *A. muricata* administrado vía i.p. no evidencaron actividad sedante (Marcy R., 1987; Rolland A. et al., 1988). No obstante, estudios más recientes indicarían que la actividad sedante atribuida a la graviola estaría relacionada con la presencia de alcaloides isoquinólicos, los cuales se acoplarían a receptores para la HO-triptamina (Hasrat J. et al., 1997).

Otras

El alcaloide *coreximina* presenta efecto estimulante respiratorio y antihipertensor, mientras que la *aterosperminina* demostró efectos antiarrítmicos, anestésicos y antifúngicos (Joseph H., 1983). Un ensayo en ratas empleando la decocción de la hoja de graviola no evidenció actividad antiespasmódica frente a contracciones inducidas por carbamil-colina (Rolland A. et al., 1988). Sin embargo, otro estudio realizado con la misma decocción de las hojas en concentraciones de 0.014 mg/ml sobre ileon aislado de ratas, produjo una actividad inhibitoria del efecto contráctil de acetilcolina previamente suministrada (Herrera J., 1992). Dicha decocción, administrada en dosis de 50, 100 y 200 mg/k a ratas con ligadura pilórica, demostró reducir de manera significativa la ulcerogénesis experimental respecto a un grupo control. Asimismo no se observaron variaciones importantes del volumen del líquido gástrico ni en la cantidad de ácido libre (Cambar P. et al., 1989).

En un estudio sobre hepatotoxicidad inducida en ratas por ter-butyl-hidroperóxido, la decocción acuosa de hojas de *A. muricata* resultó ineficaz (Joyeux M. et al., 1988). En otro orden de cosas se ha encontrado actividad insecticida en extractos elaborados con las semillas de varias Annonáceas, entre ellas *A. muricata* (Ohsawa K. et al., 1990). La administración del extracto etanólico de la corteza ha demostrado poseer propiedades antioxidantes al reducir de manera significativa la lipoperoxidación inducida por inmovilización en frío en células de cerebro e hígado de ratas (Padma P. et al., 1997). La presencia de ácido málico en la pulpa del fruto de la graviola se considera de utilidad como fuente de hidroxiaácidos para ser empleados en cosmética para tratamientos antiage. (Smith W., 1994).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

A pesar de su amplio empleo popular se trata de una especie potencialmente tóxica para el ser humano. Se han reportado ya algunos casos de un síndrome de tipo parkinsoniano en personas que consumían rutinariamente frutos y tés de *A. muricata* y *A. squamosa* en Guayana Francesa. Los investigadores relacionan a los alcaloides de tipo bencil-tetrahydro-isoquinolínicos en la génesis del proceso, ya que los mismos han demostrado producir disfunciones y fenómenos degenerativos en cultivos de células nerviosas dopaminérgicas (Caparros Lefebvre D., 1999; Lannuzel A. et al., 2002). También en Guayana Francesa se sospecha de ambas especies debido a la aparición de algunos cuadros de mieloneuropatías observados en la población (Roman G., 1998).

En ese sentido los trabajos en animales para evaluar toxicidad han dado resultados un tanto contrapuestos. La administración oral prolongada del extracto de hojas a ratas

produjo fibrosarcomas en el esófago de algunos animales, en tanto por vía externa se evidenciaron casos de carcinomas de mejilla en hámsters (O'Gara R. et al., 1971; Dunham L. et al., 1974). Por el contrario, el suministro a ratones de extractos de hojas de graviola en dosis de 100 a 2.000 mg/k, vía i.p. no produjo ninguna muerte. La administración oral de la decocción acuosa de la hoja fresca en dosis de 1-5 g/k tampoco produjo muertes en los animales testeados. Asimismo la administración consecutiva del mismo extracto a lo largo de dos semanas no produjo casos de toxicidad. (Saravia A., 1992).

En estudios de toxicidad aguda y subaguda realizado en Brasil acerca de la respuesta de los parámetros sanguíneos, urinarios y anatómicos de órganos de ratas y ratones a través de la administración de hojas de *A. muricata* a lo largo de 45 días, se pudo constatar que en el día 15° el nivel de proteínas plasmáticas comenzaba a descender, mientras la urea plasmática aumentaba. Paralelamente se observó leucocitosis, oliguria y disminución de la excreción de creatinina. Estos resultados podrían interpretarse como una estimulación en la síntesis de hormonas tiroideas, o inhibición de su degradación, y/o un aumento en la degradación de hormonas adrenales (Queiroz A. et al., 1988).

En personas que trabajan con semillas y corteza de esta especie se han reportado algunos casos de retinitis tóxica debido a la presencia de compuestos acetogénicos (Gupta M., 1995). Estudios toxicológicos realizados con cremas cosméticas que contenían extracto de *A. muricata* no produjeron eritemas, escamas ni edemas en el cutis a las 24, 48 y 72 hs. de ser aplicada (Pérez M. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

Debido a actividad úteroestimulante demostrada en animales, no se aconseja administrar esta especie durante el embarazo. Tampoco se recomienda su suministro a niños, ancianos y en época de lactancia (Germosén Robineau L., 1995; WHO, 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El jugo de los frutos o la ingesta misma del fruto es empleado como antiparasitario, antifebril, galactogogo, antidiarético y antidiarético. Las semillas trituradas y tostadas se emplean como vermífugo frente a parásitos internos y externos y como antidiarético. La corteza, las hojas y la raíz se consideran sedantes, antiespasmódicos e hipotensores arteriales entre otros muchos empleos. En Panamá preparan un decocto con tres hojas frescas por taza para tratar indigestiones. Asimismo la decocción por vía externa tendría actividad piojicida en cuero cabelludo. En Costa Rica se emplean las hojas en forma de infusión como analgésico y antiespasmódico en cuadros gastrointestinales. El extracto de la pulpa se bebe para tratar úlceras estomacales. Las semillas son empleadas también como insecticidas e ictiotóxicas. En Venezuela emplean la decocción de la hoja como antihipertensivo.

En Colombia y Cuba emplean los frutos en afecciones renales y como diurético y antiséptico (uretritis). En zonas rurales de Colombia emplean el pericarpo del fruto para tratar úlceras crónicas digestivas. En Cuba emplean la decocción de las hojas contra tos, catarro e inflamaciones de la vejiga. En República Dominicana indican el té con las hojas para facilitar el parto y como antiasmático. En Guatemala emplean las hojas por vía externa para tratar tiñas y demás hongos. La decocción de la hoja es utilizada en Tobago para tratar el insomnio. En Antigua y Barbuda emplean la decocción de la hoja en casos de resfríos y fiebre. En casos de cefalea emplean las hojas en decocción como compresa local. En Bahamas y Trinidad diferentes partes

de la planta se emplean como hipoglucemiantes.

El tallo seco es utilizado en Nigeria para tratar artritis. En Camerún emplean una mezcla de palta (*Persea americana*) y graviola para tratar la hipertensión arterial. En Islas Vírgenes y Guam emplean las hojas como antiasmáticas. En Tonga la infusión de las hojas se emplea en afecciones estomacales. En la Amazonia peruana la corteza, hojas y raíz se recomiendan en casos de diabetes, ansiedad y como antiespasmódicos. En Seychelles utilizan la infusión de las hojas en casos de asma bronquial e hipertensión arterial. En la región andina del Perú utilizan el té con la hojas de graviola para tratar catarros bronquiales y las semillas trituradas como antiparasitarias. Tribus indígenas de Guyana emplean

las hojas y cortezas como sedante y tónico cardíaco. En el Amazonas brasileño los indios Tapajó emplean el té de las hojas en casos de problemas hepáticos, en tanto con el aceite de las hojas mezclado con el fruto verde y aceite de oliva, elaboran un ungüento para ser aplicado externamente en casos de neuralgias y dolores articulares.

FORMAS GALÉNICAS

Habida cuenta que se trata de una especie con probable toxicidad en humanos no se aconsejarán formas galénicas hasta tanto se pueda dar información confiable sobre dosis y preparados.

BIBLIOGRAFÍA

- Alali F. et al.: Annonaceous acetogenins: recent progress. *J. Nat. Prod.* 62 (3): 504-40 (1999).
- Antoun M. et al.: Screening of the Flora of Puerto Rico for potential antimalarial bioactivities. *Int. J. Pharmacogn.* 31 (4): 255-8 (1993).
- Betancur Galvis L.; Sáez J.; Granados H.; Salazar A. and Ossa J.: Antitumor and antiviral activity of Colombian medicinal plant extracts. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94 (4): 531-5 (1999).
- Bories C.; Loiseau P.; Cortes D.; Myint S.; Hocquemiller R.; Gayral P.; Cavé A. and Laurens A.: Antiparasitic activity of *Annona muricata* and *Annona cherimolia* seeds. *Planta Med.* 57 (5): 434-6 (1991).
- Bourne R. and Egbe P.: A preliminary study of the sedative effects of *Annona muricata*. *West Indian Med. J.* 28 (2): 106-10 (1979).
- Branch L. and da Silva I.: Folk medicine of alter do Chao, Para, Brazil. *Acta Amazonica*. 13 (5-6): 737-97 (1983).
- Cáceres A.: Actividad antimicrobiana de *Annona muricata*. Tramil IV. Tela, Honduras. Enda-Caribe. (1989).
- Cambar P. et al.: Efecto del extracto acuoso de *A. muricata*, *Chrysopogon zizanioides* y de aceite de coco en la prevención de úlceras gástricas según el método Shay. Univ. de Honduras. Fac. de Ciencias Médicas. (1989).
- Caparros Lefebvre D. and Elbaz A.: Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants. A case control study. *The Lancet*. 354 (9175): 281-6 (1999).
- Chang F.; Wu Y.: Novel cytotoxic annonaceous acetogenins from *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.* 64 (7): 925-31 (2001).
- Desmarchelier C. and Witting Schaus F.: 60 Plantas Medicinales de la Amazonia Peruana. Perú. (2000).
- Dos Santos A.; Sant' Ana A.: The molluscicidal activity of plants used in Brazilian folk medicine. *Phytomedicine*. 6 (6): 431-8 (2000).
- Dos Santos; Sant' Ana A.: Molluscicidal properties of some species of *Annona*. *Phytomedicine*. 8 (2): 115-20 (2001).
- Dunham L.; Sheets R.; Morton J.: Proliferative lesions in cheek and esophagus of hamster treated with plants from Curaçao. *J. Natl. Cancer Inst.* 53 (5): 1259-70 (1974).
- Germoisén Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Edit. Tramil 7. Enda-Caribe. (1995).
- Gleassor M.; Kedjagni A.; Koumaglo K.; De Souza C.; Agbo K.; Aklikokou K. and Amegbo K.: *In vitro* antimalarial activity of six medicinal plants. *Phytother. Res.* 4 (3): 115-7 (1990).
- Gleye C.; Raynaud S.; Fournau C.; Laurens A.; Laprevote O.; Serani L.; Fournet A. and Hocquemiller R.: Cohibins C and D, two important metabolites in the biogenesis of acetogenins from *Annona muricata* and *Annona nutans*. *J. Nat. Prod.* 63 (9): 1192-6 (2000).
- Gleye C.; Akendengue B.; Laurens A.; Hocquemiller R.: Coronin from roots of *Annona muricata*, a putative intermediate in acetogenin biosynthesis. *Planta Med.* 67 (6): 570-2 (2001).
- Gupta M. (Ed): 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED. Colombia. (1995).
- Hasrat J.; de Bruyne T.; Pieters L.; De Backer J.; Vauquelin G. and Vlietinck A.: Isoquinoline derivatives isolated from the fruit of *Annona muricata* as 5-HT_{2A} receptor agonists in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 49 (11): 1145-9 (1997).
- Herrera J.: *Determinación de parámetros farmacológicos usados en Medicina Tradicional Popular de la Cuenca del Caribe*. TRAMIL VI. Guadalupe. Enda-Caribe. (1992).
- Jaramillo M.; Arango G.; González M.; Robledo S. and Vélez I.: Cytotoxicity and antileishmanial activity of *Annona muricata* pericarp. *Fitoterapia*. 71: 183-6 (2000).
- Joseph H.: *Ethnopharmacognosie des Annonacées de la Guadalupe*. Thèse Doct. Pharmacie. Université de Montpellier I. (1983).
- Joyeux M. et al.: *Recherche d'une activité hépatotrope et antiradicalaire de plantes médicinales de la Caraïbe*. Seminario TRAMIL III. La Habana, Cuba. Enda-Caribe. (1988).
- Khan M.; Kornine K. and Omoloso A.: Antibacterial activity of some Annonaceae. Part. I. *Fitoterapia*. 69 (4): 367-9 (1998).
- Kim G.; Zeng L.; Alali F.; Rogers L.; Wu F.; Sastrodihardjo S. and McLaughlin J.: Muricoreacin and murihexocin C: two new mono-tetrahydrofuran acetogenins, from the leaves of *Annona muricata*. *Phytochemistry*. 49 (2): 565-71 (1998).
- Lannuzel A.; Michel P.; Caparros Lefebvre D.; Abaul J.; Hocquemiller R.; Ruberg M.: Toxicity of Annonaceae for dopaminergic neurons: potential role in atypical parkinsonism in Guadeloupe. *Mov. Disord.* 17 (1): 84-90 (2002).
- Li D.; Yu G.; Zhu J.; Yu D.; Luo X.; Sun L. and Yang S.: Annonaceous acetogenins of the seeds from *Annona muricata*. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 3 (4): 267-76 (2001).
- Liaw C.; Chang F.; Lin Y.; Chou C.; Chiu F.; Wu M. and Wu Y.: New cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from seed extracts of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.* 65 (4): 470-5 (2002).
- López A.; Rojas Hernández N. and Jimenez Misas C.: Plant extract with cytostatic properties growing in Cuba. I. *Rev. Cubana Med. Trop.* 31 (2): 97-104 (1979).
- Marcy R.: *Annona reticulata* et *Annona muricata*, recherche d'une activité sédatrice. TRAMIL III. La Habana, Cuba. (1987).
- NCI: National Cancer Institute. Unpublished data. *National Cancer Institute Central Files*. Univ. of Illinois. (1976).
- Noumi E.; Houngue F. and Lontsi D.: Traditional medicines in primary health care: plants used for the treatment of hypertension in Bafia, Cameroon. *Fitoterapia*. 70: 134-9 (1999).
- O'Gara R.; Lee C. and Morton J.: Carcinogenicity of extracts of selected plants from Curaçao. *J. Natl. Cancer Inst.* 46 (6): 1131-7 (1971).
- Onimawo I.: Proximate composition and selected physicochemical properties of the seed, pulp and oil of sour sop (*Annona muricata*). *Plant Foods Hum Nutr.* 57 (2): 165-71 (2002).
- Ohsawa K.; Kato S.; Honda H. and Yamamoto I.: Pesticidal substances in tropical plants. Insecticidal substances from Annonaceae seeds. *Nogaku Shubo*. 34 (4): 253-8 (1990).
- Padma P.; Chansouria P. and Khosa R.: Effect of the alcohol extract of *Annona muricata* on cold immobilisation stress induced tissue lipid peroxidation. *Phytother. Res.* 11: 326-7 (1997).
- Padma P.; Pramod N.; Thyagarajan S. and Khosa R.: Effect of the extract of *Annona muricata* and *Petunia nictaginiflora* on Herpes simplex virus. *J. Ethnopharmacol.* 61 (1): 81-3 (1998).
- Pérez M.; Ferrigni N.; Correia M.; De Oliveira M. y Escalona A.: *Extractos frutales originarios de Latinoamérica con aplicación cosmética*. XIV° Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos. Santiago de Chile. (1999).
- Queiroz A. et al.: *Avaliação toxicológica do chá de graviola (Annona muricata) administrado de forma aguda e subaguda por via oral a ratos e suínos*. Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Abstract n° 22. (1988).
- Rieser M. et al.: Bioactive single-ring acetogenins from seed extracts of *Annona muricata*. *Planta Med.* 59:1 (1993).
- Rolland A. et al.: *Recherche de quelques activités pharmacologiques traditionnelles d'Annona muricata et d'Annona reticulata chez l'animal*. TRAMIL III. La Habana, Cuba. Enda-Caribe. (1988).
- Roman G.: Tropical myeloneuropathies revisited. *Curr. Opin. Neurol.* 11 (5): 539-44 (1998).
- Scaforth C.; Ballah S.; Rollocks S. and Craig-James S.: Medicinal plants used in Tobago. *Fitoterapia*. 69 (6): 523-7 (1998).
- Smith W.: Hydroxy acids and skin aging. *Cosm. Toil.* 109 (9): 41-8 (1994).
- Sundarrao K. et al.: Preliminary screening of antibacterial and antitumor activities of Papua New Guinean Medicinal Plants. *Int. J. Pharmacogn.* 31 (1): 3-6 (1993).
- Serer H.; Pylkkö O.: *J. Pharm. Pharmacol.* 17: 249 (1967).
- Wang X. and Xie H.: Annonaceous acetogenins: potent mitochondrial inhibitors. *Drugs of the Future*. 24: 159-65 (1999).
- Watanabe M.; Ikeda M.; Watanabe K. et al.: Effect on central dopaminergic systems of D-coclaurine and D-reticuline extracted from *Magnolia salicyfolia*. *Planta Med.* 42: 213-22 (1981).
- Watt J.; Breyer-Brandwick M.: *J. Ethnopharmacol.* 9 (1): 50 (1983).
- WHO (World Health Organization). *Medicinal Plants in the South Pacific*. Manila. (1998).
- Wu F. et al.: Additional bioactive acetogenins, anomutacin and (2,4-trans and cis)-10R-annonacin-A-ones, from the leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.* 58 (9): 1430-7 (1995).
- Zeng L. et al.: Five new monotetrahydrofuran ring acetogenins from the leaves of *Annona muricata*. *J. Nat. Prod.* 59 (11): 1035-42 (1996).

GRINDELIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Grindelia robusta Nutt.

Sinonimias: Antiguamente *Grindelia camporum* Green

NOMBRES POPULARES

Español: grindelia, chiri chiri (Bolivia, Perú).

Portugués: grindélia.

Inglés: gumweed, rosinweed.

Otros: Grindelia (Alemán), grindelia (Italiano), grindèlia (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual o perenne, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura cercana al metro; hojas estrechas, coriáceas, oblongo-lanceoladas y dentadas, de hasta 8 cm de largo; flores resinosas de 5 cm de diámetro, color amarillo-anaranjadas (similares a la margarita), que hacen su aparición a fines del verano; y frutos o aquenios oblongos, cortos, con cuatro ángulos y con vilano.

HÁBITAT

La grindelia es originaria del sudoeste de Estados Unidos y México, creciendo silvestre en suelos áridos y salinos, especialmente en el área de California. Existen más de 25 especies en Sudamérica con idéntica utilización terapéutica: *G. boliviana* (Bolivia, Perú, N.O. Argentino), *G. chiloensis* (sur de Chile y Argentina), etc. Es resistente a las heladas, tolerando hasta los -5° C. Se cosecha durante el verano cuando la planta está en flor.

PARTE UTILIZADA

Sumidades floridas.

HISTORIA

Su denominación científica se debe a H. Grindel, un botánico letón natural de Riga, quien la describió por vez primera en el siglo XIX. Los nativos de México y California utilizaban la grindelia para tratar enfermedades respiratorias, alérgicas y quemaduras de la piel. Recomendaban la toma de infusiones poco concentradas para evitar irritaciones a nivel renal. Recién a mediados del siglo XIX obtuvo el reconocimiento de los primeros profesionales de la salud norteamericanos, especialmente por el farmacéutico J. Steele de San Francisco, figurando oficialmente en la Farmacopea de Norteamérica entre los años 1882 y 1926.

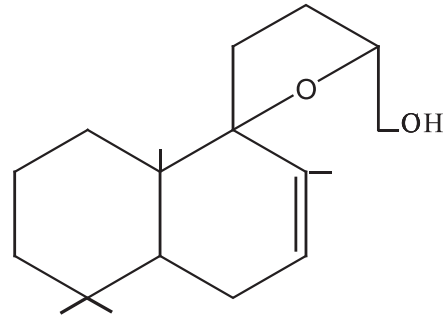
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Oleoresina (10-20%): La fracción resinosa es rica en sesquiterpenos (germacreno D, β -farneseno, α -humuleno, bisaboleno) y ácidos diterpénicos (grindelanos, ácido grindélico). En cambio la fracción oleosa contiene principalmente α y β -pinenos, terpineol, etc.

Ácidos fenólicos: ácidos cafeico, clorogénico, ferúlico, p-hidroxibenzoico, p-cumarínico, vainílico.

Flavonoides: kempferol, luteolol, quercetol.

Otros: taninos gálicos (1,5-4%), mucílago, saponina (grindelina, grindeliasapogenina D), matricarianol y éster de matricaria (ambos derivados acetilénicos), alcaloides (trazas), glucósidos, aceite esencial (1-2%).



ácido grindélico

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los usos medicinales más extendidos de la grindelia abarcan en primera instancia enfermedades del tracto respiratorio superior y en segunda instancia patologías del tubo digestivo y piel. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo al área terapéutica propuesta.

Aparato Respiratorio

La droga vegetal ha sido tradicionalmente empleada como un buen antitusivo y espasmolítico de las vías aéreas superiores. Al respecto, la *grindelina* junto a los mucílagos proporcionan un efecto expectorante y béquico, lo que sumado a la actividad bactericida y espasmolítica de los ácidos fenólicos y los flavonoides, proporciona buenos resultados en casos de bronquitis, asma, laringitis y tos ferina (Peris J. et al., 1995; Gruenwald J., 1998). Así lo considera también la Comisión E de Monografías de Alemania (Blumenthal M., 1998). Al respecto, la fracción resinosa de grindelia ha demostrado ser activa, *in vitro*, contra *Bordetella pertussis* y *Diplococcus pneumoniae*. También se ha demostrado la actividad bactericida *in vitro* del aceite esencial (Kreutzer S. et al., 1990; Blumenthal M., 1998).

Otras

Extractos de uso tópico de grindelia han mostrado su utilidad como agente antialérgico en la resolución de casos de dermatitis por contacto por *Rhus toxicodendron* o zumaque venenoso. En ese sentido la acción conjunta entre ácidos fenólicos, mucílagos y flavonoides serían los responsables de dicha actividad (Didry N. et al., 1982). La fracción saponínica aislada del extracto etanólico, en especial la *grindeliasapogenina D*, ha demostrado *in vitro* una fuerte actividad hemolítica. No obstante, esta actividad se pone de manifiesto únicamente en formas inyectables, y no por uso oral (Kreutzer S. et al., 1990).

La actividad antiespasmódica de los ácidos fenólicos demostró ser beneficiosa en cuadros cólicos intestinales y en

procesos puntuales de pílono-espasmo (Peris J. et al., 1995). Por otra parte los ácidos fenólicos han demostrado también actividad antiinflamatoria y vitamínica P, aumentando la resistencia capilar y reduciendo su permeabilidad de forma similar a la *rutina* (Arteche García A. y col., 1998). En cuanto a la actividad antiinflamatoria, los compuestos fenólicos de grindelia (*ácido clorogénico*, *ácido caféico*, *ácido vanílico*, *ácido p-cumárico* y *ácido ferúlico*) demostraron *in vitro* poseer actividad inhibitoria frente a la elastasa neutrófila humana (Gehrmann B. & Melzig M., 2002). En ese sentido, la especie relacionada *G. chilensis* demostró actividad proteolítica *in vitro* frente a caseína (Sequeiros C. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis normales la grindelia por lo general es bien tolerada. En altas dosis ha comprobado ser nefrotóxica, irritante mucoso en estómago y depresora del SNC. También se han reportado algunos casos de midriasis, bradicardia e hipertensión arterial por vía interna (Griffith W., 1996; McGuffin M. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

Insuficiencia renal y cardíaca, embarazo y lactancia (Chevallier A., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La grindelia puede interferir con la absorción del hierro y de otros minerales cuando es ingerida por vía oral (Griffith W., 1996; Strobl A. et al., 2001).

STATUS LEGAL

La grindelia se encuentra registrada por la Farmacopea Argentina (3ª Ed.) y está aprobada para uso humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, recomen-

dándose en el abordaje de catarrros de las vías respiratorias superiores (Blumenthal M., 1998). La Farmacopea Francesa (10ª Ed.) reconoce además de *Grindelia robusta*, a *G. squarrosa*, *G. humilis* y *G. camporum*. Se encuentra en categoría 1 (hierba segura en uso apropiado) por la American Herbal Products Association de Estados Unidos (McGuffin M. et al., 1997). El Ministerio de Sanidad de Bolivia ha aprobado su empleo medicinal humano (González García M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La grindelia se emplea popularmente en casos de afecciones de las vías respiratorias (tos, asma, larigo-traqueítis), dolores cólicos intestinales, várices, cistitis, nerviosismo y alergias cutáneas. En Cuba la emplean junto a *Datura stramonium* (*estramonio*) en forma de cigarrillos para tratar procesos asmáticos. Las hojas para uso tópico se emplean en forma de cataplasma o emplasto como antiinflamatorio. Precisamente este es uno de los usos más comunes que se le da en Perú a la especie *G. boliviana*, conocida como *chiñe*.

FORMAS GALÉNICAS

La Comisión «E» de Monografías de Alemania recomienda, salvo otra prescripción facultativa, 4-6 g de droga vegetal por día

Polvo: Para elaborar cápsulas, a razón de 1-2 g diarios.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g= 50 gotas) para administrar a razón de 1-3 g diarios (adultos) y de 0,10 g/día por año de edad en los niños. En todos los casos a ser dividido en 2-4 tomas.

Tintura: Relación 1:10, en etanol (60-80%) en dosis diaria de 1,5-3 ml (recomendación de la Comisión «E» de Monografías de Alemania).

Jarabe: 5% de extracto fluido, a razón de 5-20 g diarios, o 1-4 cucharadas diarias.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S.A. 3ª Ed. (1998).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edic. Tikal. España. (1998).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German E Commission Monographs*. ABC Ed. Austin. (1998).
- Bocek B.: *Ethnobotany of Castanoan Indians, California*. *Economy Bot.* 38 (2): 240-55 (1984).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Chevallier A.: *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. Dorling Kindersley Edit. London. (1996).
- Didry N.; Pinkas M.; Torck M.: *The chemical composition and antibacterial activity of the leaves of several species of Grindelia*. *Plant. Med. Phytotherapy*. 16: 303-58 (1982).
- Forliard N.: *Chemical composition of Grindelia herbs*. *J. Pharm. Belg.* 24 (9): 397-414 (1969).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Gehrmann B. and Melzig M.: *Re-evaluation studies on Grindelia robusta Nutt. Resúmenes del 50º Congreso Annual de la Sociedad para la Investigación de Plantas Medicinales*. *Rev. Fitoterapia 2 (S1): 91* (2002).
- Griffith W.: *The Vitamin Fact File: Medicinal Herbs*. Pp. 333. Diamond Books. London. (1996).
- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. New Jersey, Montvale. (1998).
- Kreutzer S.; Schimmer O. and Waibel R.: *Triterpenoid saponin in the genus Grindelia*. *Planta Med.* 56 (4): 392-4 (1990).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Palacios Vaccaro J.: *Plantas Medicinales Nativas del Perú*. CONCYTEC. Perú. 2ª Ed. (1997).
- Pinkas M.; Didry N.; Torck M.; Bezanger L. and Cazin J.: *Phenolic components from some species of Grindelia*. *Ann. Pharm. Fr.* 36 (3-4): 97-104 (1978).
- Sequeiros C.; López L.; Caffini N.; Natalucci C.: *Proteolytic activity in some Patagonian plants from Argentina*. *Fitoterapia*. 74 (6): 570-7 (2003).
- Strobl A.; Pérez A.; Yofre P.; Rizzo S. y Massari L.: *Intoxicaciones por tisanas caseras*. VIIº Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Chubut. Abstract P-107. 8-11 abril. (2001).
- Zunino M.; Novillo Newton M.; Maestri D. et al.: *Chemical composition of the essential oil of four medicinal plants grown in central area of Argentina*. WOCMAP IIº. Abstract P-011. Mendoza, Argentina. Noviembre (1997).

GROSELLERO NEGRO



NOMBRE CIENTÍFICO

Ribes nigrum L. Sinonimias: Han sido citadas 7 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: grosellero negro, casis

Portugués: groselheira negra.

Inglés: black currant, quinsy berries.

Otros: cassis (Francés), ribes nero (Italiano), Schwarze Johannisbeer, Cassistee (Alemán)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perenne aromático, perteneciente a la familia de las Saxifragáceas (Grosulariáceas), caracterizado por presentar una altura cercana a los 2 metros; hojas alternas o agrupadas, pentalobuladas y pecioladas; flores rojo-verdosas o blanco-verdosas, agrupadas en racimos colgantes, que hacen su aparición desde finales de la primavera hasta principio del verano. Fruto negro en forma de baya esférica lisa, con muchas semillas en su interior.

HÁBITAT

El grosellero negro es oriundo del continente europeo, estando ampliamente cultivado para el aprovechamiento integral de sus frutos. Generalmente prefiere los climas fríos y húmedos, con suelos arcillosos y bien drenados. La droga se importa de Polonia, Hungría, Rumania y ex-Yugoslavia. Se cultiva en Canadá y Australia.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas. También suelen emplearse los frutos (maduros) y brotes. Se recogen en verano. Las hojas son inodoras e insípidas. Según la Farmacopea Francesa, la droga seca debe contener como mínimo un 1,5% de flavonoides, expresados como rutina.

HISTORIA

El nombre científico *Ribes* le fue acuñado por los árabes, en tanto *nigrum* hace referencia al color negro del fruto. En India y China las hojas del grosellero fueron empleadas como sustituto del té. Algunos creían que sus frutos generaban lombrices en el aparato digestivo. Si bien los frutos del grosellero negro fueron por lo general empleados como recurso alimenticio en Europa (se cultivó desde el siglo XVIII), las últimas investigaciones dan cuenta que este especie presenta propiedades muy importantes desde el punto de vista medicinal, en especial referidas a la protección que brinda sobre la pared de los vasos sanguíneos.

La mayoría de los cultivares actuales fueron desarrollados a partir de la Segunda Guerra Mundial, debido a la

escasez de recursos alimenticios que imperaba en esa época. El investigador inglés Peter Forestus fue el primero en describir la utilidad de las hojas del grosellero negro en casos de edemas y cálculos renales.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: Contienen flavonoides (0,5 %): astragalósido, hiperrósido, isoquercitrina, kaempferol, quercetol, rutina, sakuranetina, 3-glucosil-kempferol y 3-galactosil-miricetol. Otros compuestos importantes: proantocianidinas oligoméricas, diterpenos, aceite esencial (trazas conteniendo α -sabineno, α -cariofileno, δ -cadineno, β -pineno, alcoholes y fenoles), taninos, ácidos fenólicos, ácido ascórbico (0,10-0,27%), ácidos grasos (α -linolénico, ácido hexadecatrienoico, ácido estearidónico, ácido γ -linolénico, etc).

Frutos: Principalmente flavonoides (rutina, 3-glucosil-kempferol, 3-glucosil-miricetol, quercitrina e isoquercitrina). Otros componentes: antocianidinas (0,3%), vitamina C (100-300 mg%), pectina, ácidos frutales (3,5%): ácido cítrico, ácido málico; azúcar invertido y sales de potasio. En la composición de las antocianidinas destacan 3-O-glucósidos y 3-O-rutinósidos de pelargonidina, cianidina, peonidina, delphinidina, petunidina, malvidina, etc.

Brotes o Yemas: ácido ascórbico, antocianidinas, flavonoides (rutina, 3-glucosil-miricetol, 3-ramnoglucosil-miricetol, 3-glucosil-quercetol, etc), aminoácidos y ácidos orgánicos (ácido cítrico y ácido málico).

Semillas: Ricas en aceite esencial, conformado principalmente por los ácidos linoleico (51,46%), oleánico (16,90%), palmítico (9,22%), γ -linolénico (7-14%) y α -linolénico. También contiene compuestos nitrilados (nigrumina-5-p-cumarato y nigrumina-5-ferulato), flavonoides, tocoferoles (α -tocopherol 610 mg%, β -tocopherol 570 mg% y γ -tocopherol 52 mg%). Estas cifras corresponden a extracción por CO₂ pudiendo ser mayores a los datos obtenidos por extracciones con etanol.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El grosellero negro presenta varias actividades farmacológicas de acuerdo a la rica composición de principios activos en hojas y frutos. A nivel vascular sobresale su efecto protector útil en casos de várices, hemorroides y retinopatías. De igual modo destaca su actividad antiinflamatoria, antioxidante y astringente. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Vasculoprotectora - Antioxidante

El grosellero negro es una especie muy importante desde el punto de vista de la protección vascular, ya que su alta concentración en antocianidinas (tanto en las hojas como en el fruto) ejerce una acción capilarotropa, antiinflamatoria (conjuntamente con los flavonoides) y antioxidante, similar a la brindada por el arándano (ver monografía). Junto a este último están particularmente indicadas en aquellos casos en que se desee mejorar la visión nocturna y la microcirculación retiniana (Lecomte J., 1974; Chanh P. et al., 1986).

El papel angioprotector está en relación a la inhibición ejercida por antocianidinas y flavonoides sobre enzimas de degradación del tejido conectivo: elastasas, colagenasas, peroxidasas, tripsina, quimotripsina, etc (Jonadet M. et al., 1986). La actividad antioxidante depende en mayor medida del accionar conjunto entre antocianidinas y ácidos fenólicos, los cuales inhiben la actividad de los radicales superóxido e hidroxilo, inhiben la peroxidación lipídica de las membranas y finalmente a la enzima xantino-oxidasa (Constantino L. et al., 1992). Los compuestos fenólicos presentes en el jugo de grosellero negro han demostrado

propiedades antioxidantes *in vitro*, en concentración equimolar de 7,5-10 microM. (Landbo A. & Meyer A., 2001).

Actividad Antiinflamatoria

El extracto hidroalcohólico de las hojas demostró presentar una acción antiinflamatoria comparable a la de la indometacina y a la del ácido niplúmico, sin provocar lesiones en la mucosa gástrica (Declume C., 1987). La ya mencionada actividad antioxidante complementa la acción antiinflamatoria, habiéndose comprobado aquella como más potente que la generada por *Ginkgo biloba* (Ríos Cañavate J., 1995). Estudios efectuados con antocianidinas de las hojas revelaron una actividad antiedematosa en modelos de pleuresía inducido por carragenina, y en modelos inflamatorios de pata de rata provocados por zimósán, carragenina y concanavalina-A. Dicha actividad está relacionada con una disminución en la extravasación de leucocitos en los focos inflamatorios (Garbacki N. et al., 2002).

El glicerolado de las yemas, ricas en flavonoides y aceite esencial, también demostró su utilidad en casos de dolores articulares con compromiso inflamatorio. Entre los mecanismos de acción propuestos destacan tres: a) inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos, b) estimulación de la secreción de catecolaminas a nivel de corteza suprarrenal (lo cual también es útil en casos de estrés) y c) acción antagonista de la actividad de la COMT= catecol-oxi-metil-transferasa (Le Lous J. et al., 1975; Artech García A. y col., 1998).

En un estudio a doble ciego controlado por placebo y llevado a cabo en la Universidad de North Carolina (USA), la administración de ácido γ -linolénico a lo largo de 24 semanas demostró ser eficaz en contrarrestar los síntomas principales de 37 pacientes con artritis reumatoidea. En efecto, en el grupo que recibió dicho ácido se logró reducir en un 35% la cantidad de articulaciones afectadas, en un 45% la intensidad del dolor y en un 28% el grado de tumefacción (Leventhal L., 1993).

Cabe consignar que el ácido γ -linolénico también demostró propiedades hipocolesterolemiantes y analgésicas, sobre todo en el síndrome premenstrual (al igual que el aceite de *primula*). Este ácido dentro del organismo se transforma en un precursor de la prostaglandina E, con comprobada acción antiinflamatoria e inmunomoduladora (Chanh P. et al., 1986; Goffman F. & Galletty S., 2001). Su concentración es menor a la hallada en la borraja (*Borago officinalis*) y en la onagra (*Oenothera biennis*). No obstante, para muchos investigadores, el de mejor calidad es el de *Oenothera biennis* (McCaleb R., 2000).

Otros

Desde el punto de vista nutricional cabe señalar que la concentración de vitamina C de un fruto de grosellero negro contribuye a cubrir las necesidades diarias de esta vitamina en un adulto normal. Los taninos de las hojas le confieren a esta especie propiedades astringentes, útiles en casos de diarrea. El conjunto de flavonoides contenidos en las hojas ejercen, a nivel cardiovascular, un efecto hipotensor arterial, diurético azotúrico (junto al aceite esencial) e incrementador del flujo coronario (Loew D. et al., 1991). A nivel antimicrobiano, el flavonoide *sakuranetina*, presente en las hojas, ha demostrado actividad fungicida *in vitro* (Fitt B. et al., 1982).

En tanto, extractos del fruto han demostrado *in vitro* actividad inhibitoria frente a los virus de la Influenza A y B

y *Herpes simplex virus* tipo 1. Entre los componentes responsables de dicha actividad destacan las *antocianidinas*, las cuales si bien no inactivan directamente al virus, terminan inhibiendo su adsorción a las células y la posterior multiplicación viral desde las células infectadas (Knox Y. et al., 2001). En el área dermatológica, la fracción polisacárida de las semillas del grosellero negro demostró sobre cultivos de queratinocitos humanos estimular su proliferación y su metabolismo energético (Deters A. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general se trata de una especie muy bien tolerada, no habiéndose reportado reacciones adversas o tóxicas hasta la fecha. Los taninos de las hojas pueden generar irritabilidad gástrica en altas dosis.

CONTRAINDICACIONES

Gastritis (por la presencia de taninos en las hojas) y edema de origen renal o cardíaco (Grüenwald J., 1998).

STATUS LEGAL

Las hojas de grosellero negro se encuentran registradas por las Farmacopeas de Alemania (como diurético) y Francia. Se encuentra entre las monografías de la ESCOP de Europa.

USOS ETNOMEDICINALES

Los usos populares del grosellero negro están principalmente relacionados a su capacidad diurética, astringente, antioxidante, antirreumática, antigotosa y nutritiva. Las hojas en infusión son frecuentemente empleadas en casos de hipertensión arterial o diarrea, y en menor medida contra resfríos, hiperuricemias, gota e infecciones urogenitales. Antiguamente se empleaba en forma de gárgaras, en presencia de anginas y faringitis. Por vía externa las hojas se emplean en casos de heridas y picaduras de insectos.

En la actualidad los frutos han despertado un renovado interés siendo muy recomendados por el cuerpo médico como reforzadores capilares en insuficiencias venosas, edemas de miembros inferiores, y como mejoradores de la visión nocturna merced a sus virtudes antioxidantes. Los frutos pueden ingerirse *ad libitum*, tomarse en forma de jugos, como extracto seco o como extracto fluido. Popularmente se emplean en procesos gripales, dolores de estómago y como antidiarreico.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Según la ESCOP se aconseja 20-50 g/l de las hojas, para una dosis de 250-500 ml diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto Fluido: La ESCOP recomienda para una relación 1:1 (hojas), 5-10 ml diarios. El extracto fluido elaborado a partir de los frutos se prescribe a razón de 10-15 ml diarios.

Extracto seco: Relación 10:1, se dosifica en base a 0,3-1 g diario. En el caso de las hojas (5:1) se prescriben 1-2 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 40-60 gotas, 3 veces al día. Cuando se emplean los frutos (10:1), se administran 50-100 gotas, 3 veces al día.

OTROS USOS

Los frutos y sus extractos se emplean en la elaboración de dulces, jaleas, mermeladas, licores y conservas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).

- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).

- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Edit. Grijalbo. (1996).

- Cañigueral S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. Ed. OEMF S.R.L. España. (1998).

- Chanb P.; Ifansyah N.; Chahine R.; Mounayard Chalfoun A.; Gleye J. and Mondis C.: *Comparative effects of total flavonoids extracted from Ribes nigrum leaves, rutin and isoquercitrin on biosynthesis and release of prostaglandins in the ex-vivo rabbit heart*. *Prostaglandins Leukot Med*. 22 (3): 295-300 (1986).

- Costantino L.; Albasini A.; Rastelli G. et al.: *Activity of polyphenolic crude extracts as scavengers of superoxide radicals and inhibitors of xanthine oxidase*. *Planta Med*. 58 (4): 342-4 (1992).

- Declume C.: *Anti-inflammatory evaluation of a hydroalcoholic extract of black currant leaves*. *J. Ethnopharmacol*. 27 (1-2): 91-8 (1987).

- Deters A.; Schmetz E.; Fartasch M.; Müller B. and Hensel A.: *Influence of Ribes nigrum seed polysaccharides on normal human keratinocytes and HaCaT*. *Rev. Fitoterapia*. 2 (S1): 86 (2002).

- Dobson G.: *Leaf lipids of Ribes nigrum: a plant containing 16:3, alpha-18:3, gamma-18:3 and 18:4 fatty acids*. *Biochem. Soc. Trans*. 28 (6): 583-6 (2000).

- Fitt B.; Smith G. and Hornby D. *Plant Soil*. 66: 405 (1982).

- Garbacki N.; Tits M.; Angenot L. and Damas J.: *In vivo investigation of the anti-inflammatory activity of proanthocyanidins from Ribes nigrum leaves*. *Rev. Fitoterapia*. 2 (S1): 99 (2002).

- Goffman F. and Galletti S.: *Gamma-linolenic acid and tocopherol contents in the seed oil of 47 accessions from several Ribes species*. *J. Agric. Food Chem*. 49 (1): 349-54 (2001).

- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).

- Jonadet M.; Meunier M.; Villie F.; Bastide J. and Lamaison J.: *Flavonoids extracted from Ribes nigrum L. and Alchemilla vulgaris L. I. In vitro inhibitory activities on elastase, trypsin and chymotrypsin. II. Angioprotective activities compared in vivo*. *J. Pharmacol*. 17 (1): 21-7 (1986).

- Knox Y.; Hayashi K.; Suzutani T.; Ogasawara M.; Yoshida I.; Shiina R.; Tsukui A.; Terahara N. and Azuma M.: *Activity of anthocyanins from fruit extract of Ribes nigrum L. against influenza A and B viruses*. *Acta Virol*. 45 (4): 209-15 (2001).

- Landbo A. and Meyer A.: *Enzyme-assisted extraction of antioxidative phenols from black currant juice press residues (Ribes nigrum L.)*. *J. Agric. Food Chem*. 49 (7): 3169-77 (2001).

- Le Lous J.; Majoie B.; Morinieri J. and Wulfer E.: *The flavonoids of Ribes nigrum*. *Ann. Pharm. Française*. 33: 393-99 (1975).

- Lecomte J.: *Pharmacological properties of anthocyanosides from Ribes nigrum in rats*. *Therapie*. 29 (2): 295-302 (1974).

- Letchamo W. and Solodkov V.: *Supercritical CO2 extraction and quantification of the fatty acids and tocopherols from black currant (Ribes nigrum) seeds*. *WOCMAP II. Abstract P-412*. Mendoza, Argentina. (1997).

- Leventhal L.; Boyce E. and Zurier R.: *Ann. Internal Med*. 119: 9. Noviembre. (1993).

- Loew D.; Heimsoth V.; Kuntz E. et al.: *Diuréticos: Química, Farmacología y Terapéutica incluida Fitoterapia*. Edit. Salvat. Barcelona. Pp. 232-59 (1991).

- Lu Y.; Foo L. and Wong H.: *Nigrumin-5-p-coumarate and nigrumin-5-ferulate, two unusual nitrile-containing metabolites from black currant (Ribes nigrum) seed*. *Phytochemistry*. 59 (4): 465-8 (2002).

- Maatta K.; Kamal-Eldin A. and Torronen R.: *Phenolic compounds in berries of black, red, green, and white currants (Ribes sp.)*. *Antioxid. Redox. Signal*. 3 (6): 981-93 (2001).

- McCaleb R.; Leigh E.; Morien K.: *The Encyclopedia of Popular Herbs*. Prima Health Ed. (2000).

- Moine G.; Forsy L. and Oesterbelt G.: *Identification of (all-cis)-6,9,12,15-octadecatetraenoic acid in Ribes nigrum and fish oils: chemical and physical characterization*. *Chem. Phys. Lipids*. 60 (3): 273-80 (1992).

- Nyman N. and Kumpulainen J.: *Determination of anthocyanidins in berries and red wine by HPLC*. *J. Agric. Food Chem*. 49 (9): 4183-7 (2001).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Colegio Farmacéutico de Valencia. (1995).

- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación*. *Natura Medicatrix*. 37: 80-4 (1995).

- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).

- Sliested R. and Solheim H.: *Anthocyanins from black currants (Ribes nigrum L.)*. *J. Agric. Food Chem*. 50 (11): 3228-31 (2002).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).

- Viberg U.; Ekstrom G.; Fredlung K.; Oste R. and Sjöholm L.: *A study of some important vitamins and antioxidants in a blackcurrant jam with low sugar content and without additives*. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 48 (1): 57-66 (1997).

GUACO

NOMBRE CIENTÍFICO

Mikania glomerata Spreng.

NOMBRES POPULARES

Español: guaco (Argentina, Paraguay, Uruguay, Brasil), bejuco (Argentina).

Portugués: guaco cheiroso, erva de cobra, coração de Jesus.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una enredadera o liana perenne, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar hojas triangulares arqueadas, opuestas, semicoriáceas y de color verde brillante, unidas de a dos en las ramas flexibles recurvadas. Las hojas frescas son inodoras, en tanto las secas presentan un fuerte aroma balsámico. Se diferencian de las de *Mikania laevigata* (especie muy emparentada) porque sus hojas son pronunciadamente lobadas. La inflorescencia se presenta como panícula frondo-bracteosa y corola glabra. La floración ocurre entre agosto-octubre. El fruto es un aquenio de alrededor de 3 mm, con ápice densamente piloso u ocasionalmente glabro.

HÁBITAT

De las 300 especies que componen el género *Mikania*, 152 pertenecen al Brasil. El guaco es originario de las zonas subtropicales de América del Sur, habitando en los márgenes de la vegetación litoral. Se observa en el sur de Brasil (desde San Pablo hasta Río Grande do Sul), sur de Paraguay, norte de Argentina y este de Uruguay. Es una especie cultivable, que requiere suelos poco exigentes. También puede emplearse como ornamental.

PARTE UTILIZADA

Principalmente las hojas y con menor frecuencia las ramas. El cultivo a pleno sol aumenta la producción de cumarinas, pero casi un 50% se pierde durante el proceso de secado, aún con temperaturas bajas. Si bien las hojas en estado fresco son inodoras, tanto el extracto alcohólico como el cocimiento de las hojas marchitas o secas tienen un fuerte aroma balsámico similar al del cumaril (*Dipteryx odorata*). (Matos A., 2000).

rinas, pero casi un 50% se pierde durante el proceso de secado, aún con temperaturas bajas. Si bien las hojas en estado fresco son inodoras, tanto el extracto alcohólico como el cocimiento de las hojas marchitas o secas tienen un fuerte aroma balsámico similar al del cumaril (*Dipteryx odorata*). (Matos A., 2000).

HISTORIA

Las escasas referencias a su empleo medicinal (sobre *Mikania glomerata* y otras variedades conocidas como guaco) nos remiten a su uso como antídoto frente a mordeduras y picaduras de venenos de ofidios (señalado en 1882 por Hieronymus y confirmado por Valetta en 1935) y como expectorante por parte de nativos del Paraguay y del sudeste brasileño.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

De las partes aéreas de esta especie se han reportado: **Aceite esencial:** Compuesto por diterpenos (ácidos grandiflorico, cinamoil-grandiflorico, ácidos caurenico, isobutiriloxicaurenico, ácido entkaur-16-eno-19-oico) y sesquiterpenos. Estos últimos estarían compuestos principalmente por beta-cariofileno (20,9%), germacreno (29,8%), bicilogermacreno (13,4%) y sesquiterpenolactonas de tipo germacranólido. En las ramas se ha identificado el triterpeno friedelina.

Otros: guacina (principio amargo), flavonoides, saponinas, taninos, resinas, lupeol, ácido O-HO-cinámico (fenilpropa-noide), cumarina (guacoside), esteroides (estigmasterol), etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La indicación terapéutica más importante del guaco está relacionada con sus propiedades béquico-expectorantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antitusiva - Broncodilatadora

El guaco es una especie muy empleada en afecciones del árbol respiratorio. La presencia de cumarinas como componente mayoritario (de acuerdo con el fraccionamiento

cromatográfico del extracto hexánico) contribuiría al efecto broncodilatador y espasmolítico, por inhibición de la musculatura lisa respiratoria, tal lo demostrado a través de ensayos *in vitro* de los extractos acuoso e hidroalcohólico inyectados en tráquea aislada de cobayo bajo inducción contráctil de histamina. En dosis de 320 mg/ml, provocaron inhibición del 30% de las contracciones inducidas por acetilcolina en yeyuno de ratas. Los mismos resultados fueron obtenidos en músculo bronquial humano precontraído con K⁺. En fleo de cobayos registró similar efectividad pero bajo inducción histamínica (Leite M. et al., 1992; Criddle D. et al., 1996; Lopes C. et al., 1997; Soares de Moura R. et al., 2002). Las cumarinas también ejercen efecto expectorante y antiséptico, reforzado por los sesquiterpenos y diterpenos del aceite esencial (Santos T. et al., 1996; Radomski M., 1999).

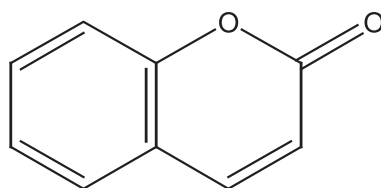
Actividad Antiofídica

Desde hace varios años las cumarinas del guaco fueron señaladas por sus virtudes antiofídicas, aunque para algunos investigadores los taninos también serían responsables por su actividad inhibidora enzimática. En ese sentido una fracción obtenida del extracto hidroalcohólico de *Mikania glomerata* sobre edema inducido por la inyección subplantar de veneno de *Bothrops jararaca* en camundongos adultos redujo significativamente el efecto inflamatorio (Ruppelt B. et al., 1991).

Otros

Ensayos realizados en animales determinaron ausencia de actividad diurética e hipertensora (Ribeiro M. et al., 1986). En útero de ratas fueron observados efectos inhibitorios de las contracciones producidas por ocitocina. En tanto, en modelos animales de pleuresía, artritis y edema plantar bajo inducción con carragenina, los extractos brutos de guaco demostraron actividad antiinflamatoria de manera dosis-dependiente, con disminución de la migración celular hacia el foco lesional (Soares R. et al., 1996; Oliveira S. et al., 1998).

Un estudio *in vitro* pudo demostrar la actividad antialérgica de una fracción (MG1) aislada del extracto etanólico de *Mikania glomerata*, en modelos bajo inducción de ovaalbúmina y procesos inflamatorios locales inducidos por PAF (Factor de Agregación Plaquetario). En cambio en



cumarina

animales pre-tratados con MG1 no se pudo evitar la reacción inmunoalérgica provocada en pleura por otros agentes inductores como la histamina y serotonina (Fierro I. et al., 1999).

De acuerdo con un estudio realizado por la Secretaría Municipal de Salud de Campinas (Brasil), los jarabes al 10% elaborados con hojas de guaco demostraron un 65% de mejoría en pacientes con insomnio (Pimentel E. et al., 1996). Otros ensayos en animales evidenciaron una leve actividad vasodilatadora en la musculatura lisa vascular (Criddle D. et al., 1996) y actividad antimicrobiana (de las cumarinas presentes en extractos obtenidos por percola-

ción de partes aéreas) frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa*. El padrón de cumarina usado en concentraciones de 5 y 10 mg demostró 100% de actividad. El extracto clorofórmico en concentración de 10 mg presentó una efectividad promedio de inhibición del 80% en *Pseudomonas aeruginosa* (Do Sacramento H., 1999; Foglio M. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los productos basados en extractos alcohólicos o tisanas en las dosis recomendadas son muy bien tolerados. El uso prolongado o la ingesta de altas dosis de extractos de guaco pueden generar taquicardia, vómitos y cuadros diarreicos (Matos J., 2000). Se han observado cuadros hemorrágicos en animales luego del empleo de cien días continuos de extractos con guaco. (Gupta M., 1995). Debido a la presencia de saponinas se recomienda no emplear formas inyectables atento al aumento en la permeabilidad de las membranas eritrocitarias que ello conllevaría (no habría problemas con las formas orales). Por otra parte se deberá evitar el empleo de hojas con procesos de fermentación debido a la posibilidad de transformar las cumarinas existentes en la planta, en el compuesto dicumarol, generador de hemorragias (Matos F., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo y lactancia (al no haber datos de inocuidad). Los niños muy pequeños que no sepan expectorar deberán abstenerse de la toma de extractos por vía oral.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No emplear simultáneamente con anticoagulantes (las cumarinas pueden potenciar sus efectos y antagonizar a la vitamina K). Las saponinas presentes en *Mikania glomerata* aumentarían la absorción de *lapachol*, principio activo de *Tabebuia avellanedae* (Da Costa L., 2000).

STATUS LEGAL

Constan en la Farmacopea Brasileña las hojas de *Mikania glomerata* y *M. hirsutissima*.

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea la infusión y jarabes en casos de bronquitis, tos, asma bronquial, como antiinflamatorio y contra venenos de ofidios. En casos agudos se emplea durante 7 días y en casos crónicos, hasta 2 semanas. En menor escala se emplea como febrífugo, antineurálgico y antipruriginoso (compresas o fricciones con la tintura), en aftas y anginas (la decocción como colutorio), antihipertensivo, diurético y tónico orexígeno (en gripes). Como antiofídico se prepara un jugo a partir de las hojas frescas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión o decocción: Se emplea en adultos al 2%, a razón de 50-200 ml diarios.

Tintura (1:5): 5 - 20 ml diarios.

Extracto fluido: 1-4 ml diarios.

Jarabe (15-20%): 10-40 ml/día (recomendación de Farmacopea Brasileña). Los jarabes son muy populares en Brasil, combinándose de preferencia con *Eucalyptus globulus* (si se desea una mayor acción antiséptica) y con malva (*Althaea officinalis*) o ipecacuana (*Cephaelis ipecacuanana*) si se desea una sinergia de acción expectorante. En algunas formulaciones con extractos de lechuga (*Lactuca sativa*) se logra un interesante efecto antitusivo.

CURIOSIDADES

Se le atribuye al águila el reconocimiento de las propieda-

des antiofidicas del guaco, de acuerdo con lo observado por lugareños colombianos que vieron como dichas aves comían de una especie muy emparentada tras ser picadas por serpientes. De esta manera los expedicionarios suelen untarse y beber el zumo de esta planta para protegerse en sus itinerarios (Alonso Paz E. et al., 1992).

ESPECIES RELACIONADAS

Mikania cordifolia L.: Conocida como *huaco blanco*, *coração de Jesús*, *erva-de-cobra* (Brasil), este bejuco trepador crece en las zonas selváticas del sudoeste del Perú, Paraguay, Bolivia y Brasil (Rio Grande do Sul), diferenciándose de la especie anterior, entre otras cosas, por poseer hojas acorazonadas (de ahí cordifolia) y flores blancas. Los nativos machiguengas del Perú emplean sus hojas como antídoto de venenos de serpientes. Entre los usos populares destacan sus propiedades antiinflamatorias. Se prepara en forma de cocimiento (hervir 5 g en un litro de agua durante 10 minutos, tomando tres tazas diarias).

Hoy en día se está estudiando su papel inmunoestimulante, además de sus ya conocidos efectos antiparasitarios, antimicóticos, antiinflamatorios y antibacterianos. Algunos le atribuyen utilidad en casos de tumores digestivos y ginecológicos, aunque no existen pruebas aún de ello (Schmitt Lora W., 1999). La constitución fitoquímica de sus hojas reveló la presencia de *quercetin-3-glucósido*, *ácido 3-5-dicafeoilquinico*, *1-8 cineol* y *linalol-glucopiranosido* (De Simone et al., 1995). Un estudio realizado en la Facultad de Ciencias Químicas del Paraguay con el extracto etanólico elaborado con hojas y corteza de esta especie a concentraciones de 250 µg/ml, exhibió actividad inhibitoria frente a formas infectantes sanguíneas de *Trypanosoma cruzi* y las mudas de *Triatoma infestans* (Rojas de Arias A. et al., 1995). De igual modo se pudo testear posteriormente el efecto inhibitorio del extracto acuoso tanto sobre *T. cruzi* como así también sobre *Trichomonas vaginalis* (Muelas Serrano S. et al., 2000).

Mikania hirsutissima DC.: Muy empleada en medicina popular en el Brasil, este arbusto de la familia de las Compuestas conocido como *cipó cabelludo*, presenta entre sus constituyentes: resina (2%), taninos catéquicos (5%), aceite esencial, saponinas (trazas), flavonas, ácidos terpénicos, mikanialactona (diterpenolactona), sales minerales (Al, Ca, Fe, K y Na, entre los más importantes), cumarinas, etc. Popularmente emplean la planta florida como diurético,

acción atribuida a componentes de su aceite esencial más la participación de sustancias resinosas. Se ha observado que a nivel glomerular bloquea el trasudado de albúmina, lo cual la indicaría precisamente en casos de nefritis acompañada de albuminuria.

En concentración de 10 ppm el extracto acuoso de esta planta ha demostrado efectos letales frente a *Biomphalaria glabrata*, el huésped más importante del *Schistosoma mansoni* en Brasil (De Souza C. et al., 1984). Recomiendan la infusión o decocto al 5% (50-400 ml diarios) en casos de nefritis. El extracto seco (1-4 g/día), tintura (25-100 ml/día), extracto fluido (5-20 ml/día) y jarabe (50-200 ml/día), conforman las formas galénicas más importantes. En uso externo frente a casos de reumatismo, gota, golpes y neuralgias, aplican bajo fricción el jugo de la planta.

Mikania micrantha H.B.K.: Conocida como *guaco* o *charrúa*, esta especie habita el sur del continente americano. En Argentina se localiza en campos dedicados a la ganadería en provincias como Entre Ríos, Buenos Aires y noroeste. Han sido citados empleos como vulneraria, antiséptica de heridas y alexifármica (contraveneno) en casos de picaduras o mordeduras de ofidios (Toursarkissian M., 1980; Marzocca A., 1997). Se han descrito actividades iantimicrobianas y antimicóticas moderadas a partir de extractos de esta planta. Al respecto, los sesquiterpenoides *mikanólido* y *dibidromikanólido* han demostrado una buena actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* (Lentz D. et al., 1998; Facey P. et al., 1999). Entre sus principios activos más importantes destacan: *alpinetina*, *mikanina* y *sulfato potásico de mikanina* (Jiang R. et al., 2001).

Mikania periplocifolia H. et A. (Mikania scandens W.): Esta especie es conocida como *guaco* o *matacampo* (Argentina) e *ysipó caty* (Paraguay), habitando las zonas boscosas ribereñas e incluso formando a menudo parte de los camalotales flotantes. Ya había sido señalada por Hieronymus en 1882 como alexifármaco (contraveneno o antídoto) contra mordeduras de serpientes. Las tisanas en dosis de 4 g por taza se emplean como expectorantes y antitusivas. En mayor cantidad la recomiendan popularmente contra el reumatismo. Se han descrito como componentes químicos alcaloides (en la planta entera) y una saponina denominada *mikanina* (Marzocca A., 1997). Extractos ácidos obtenidos de sus flores y hojas evidenciaron actividad antifúngica (Nickell L., 1959).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira E.: *Yayos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. P. 123-4. Facultad de Química. Montevideo. Ed. Fin de Siglo (1993).
- Cabral L.; Dos Santos T. and Alhaique F.: Development of a profitable procedure for the extraction of 2-H-1-benzopyran-2-one (coumarin) from *Mikania glomerata*. *Drug. Den. Ind. Pharm.* 27 (1): 103-6 (2001).
- CYTED: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Convenio A. Bello. Martínez J.; Bernal H. y Cáceres A. (2000).
- Da Costa L.: *Fitoterapia en Neumología*. Monografía presentada en el 1er. Curso Iberoamericano de Fitoterapia Clínica (21-25 de febrero del 2000), Antigua, Guatemala (2000).
- De Simone F.; D'Agostino M.; Pizca C. y Zollo F.: *Constituenti della Mikania cordifolia*. Università di Napoli. (1995).
- De Souza C.; De Azevedo M.; Lopes J.; Sarti S.; Dos Santos Filho D.; Lopes J.; Vichewski W.; Nasí A. and Leitão Filho H.: Chemoprophylaxis of schistosomiasis: molluscicidal activity of natural products—assays with adult snails and oviposition. *An. Acad. Bras. Cienc.* 56 (3): 333-8 (1984).
- Do Sacramento H.: *Conferencia: Curso Internacional de Fitoterapia para Médicos*. Curitiba, Brasil (1999).
- Facey P.; Pascoe K.; Porter R. and Jones A.: Investigation of plants used in Jamaican folk medicine for anti-bacterial activity. *J. Pharm. Pharmacol.* 51 (12): 1455-60 (1999).
- Fierro I.; Da Silva A.; Lopes C. da S.; de Moura R. and Barja-Fidalgo C.: Studies on the anti-allergic activity of *Mikania glomerata*. *J. Ethnopharmacol.* 66 (1): 19-24 (1999).
- Foglio M.; Rehder V.; Duarte M.; Muller C. y Queiroga C.: *Screening da atividade antimicrobiana de extratos e frações ativas de plantas medicinais através de ensaios bioantagônicos in vitro*. 3er. Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. (1999).
- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Varios autores. CYTED, Colombia (1995).
- Jiang R.; He Z.; But P.; Chan Y.; Ma S.; Mak T.: A novel 1:1 complex of potassium mikanin-3-O-sulfate with methanol. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 49 (9): 1166-9 (2001).
- Leite M.; Silva M.; Lino C.; Viana G. y Matos F.: *Atividade broncodilatadora em Mikania glomerata, Justicia pectoralis e Torresia cearensis*. XIIº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Curitiba, Paraná (Brasil). (1992).
- Lentz D.; Clark A.; Hufford C.; Meurer-Grimes B.; Passreiter C.; Cordero J.; Ibrahim O. and Okunade A.: Antimicrobial properties of Honduran medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 63 (3): 253-63 (1998).
- Lopes C.; Carvalho R. et al.: *Efecto de Mikania glomerata en la musculatura lisa respiratoria*. WOCMAP II. Abstract P- 325, Mendoza, Argentina (1997).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de Argentina*. Orientación Gráfica Editora. Buenos Aires. 1ª. Ed. (1997).
- Matos F. et al.: *Efeitos farmacológicos de Justicia pectoralis, Mikania glomerata e Torresia cearensis em musculatura lisa*. Anais de XII Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. UFPR. Curitiba (1992).
- Matos F. de Abreu: *Plantas Mediciniais Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil*. Imprensa Universitária. UFC. 2ª Ed. Brasil (2000).
- Muelas Serrano S.; Nogal J.; Martínez Díaz R.; Escario J.; Martínez Fernández A. and Gómez Barrio A.: *In vitro screening of american plant extracts on Trypanosoma cruzi and Trichomonas vaginalis*. *J. Ethnopharmacol.* 71 (1-2): 101-7 (2000).
- Nickell L.: Antimicrobial activity of vascular plants. *Economic Botany*. 13 (4): 281-318 (1959).
- Núñez C. y Roque N.: *Terpenos en Mikania spp.* WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-164 (1997).
- Ohkoshi E.; Makino M. and Fujimoto Y.: A novel bisnorditerpenolactone from *Mikania hirsutissima*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 48 (11): 1774-5 (2000).
- Oliveira F.; Alvarenga M.; Akisue G. e Akisue M.: Isolation and identification of chemical components of *Mikania glomerata* S. and *Mikania laevigata* Sch. Bib. Ex Baker. *Ren. Farm. Bioquim.* Univ. São Paulo. 20 (2): 169-83 (1984).
- Olivera S.; Auler M. et al.: *Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul*. 5ª. Ed. Edit. Da Universidade. Univ. Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. Brasil (1998).

GUARANÁ



NOMBRE CIENTÍFICO

Paullinia cupana Kunth.

NOMBRES POPULARES

Español: guaraná,

Portugués: guarana, cupana, guanáyuba, guaranazeiro, uaranazeiro, uabano.

Inglés: guarana

Otros: guarana (Francés), guarana (Italiano), guarana, Kletterstrauch (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una liana semiarbusciva trepadora de 1,5 a 3 metros de alto, perteneciente a la familia de las Sapindáceas, caracterizada por presentar hojas elíptico-ovales, compuestas, de unos 5-15 cm. de largo, con cinco folíolos, glabras en ambos lados y bordes ligeramente dentados. La cara ventral de las hojas es verde brillante, con algunos zarcillos axilares en la región media. El tallo es flexible y alargado, que emite una serie de raicillas adventicias en los lugares en que toca el suelo. Presenta flores pequeñas, con sépalos pilosos y pétalos oblongos con escamas internas. El fruto tiene forma de pera, del tamaño de una avellana, con tres ángulos y tres celdas capsulares, conteniendo cada una de ellas una semilla semi envuelta por un arillo de color negro parduzco, fácilmente separable al secarse. Esta semilla es muy similar a la del castaño de Indias.

HÁBITAT

Crece en las zonas tropicales de América, especialmente en la cuencia alta del Amazonas (Venezuela y Brasil, desde la región occidental del río Tapajós hasta la cuencia del río Madeira) y algunas zonas de Paraguay y Uruguay. En estado salvaje, esta liana se enreda en los troncos de los árboles de gran porte, siendo muy difícil recoger sus frutos.

PARTE UTILIZADA

Pasta preparada a partir de las semillas molidas. Al separar las semillas de las cápsulas, deben ser lavadas y tostadas, para evitar su fermentación. Luego se le quita el epispermo, se trituran, se mezclan con agua y finalmente se amasan formando así una pasta espesa a la cual, ocasionalmente, se le agrega tapioca para aumentar su plasticidad. Por último se moldean y se secan al fuego. De esta manera queda preparada la pasta de guaraná. La droga es de color oscuro, sabor amargo y astringente.

HISTORIA

El nombre *guaraná* fue conferido por los conocimientos que de ella tenían los indígenas guaraníes quienes utilizaban las semillas para fabricar una bebida tónico-estimulante denominada «élixir de larga vida». Asimismo, también fue muy empleada por los indígenas del Orinoco y Maués,

quienes la consideraron planta sagrada. Nativos de Sudamérica empleaban las hojas, raíces y cortezas en pesca para atontar los peces. Una leyenda amazónica atribuye el origen del guaraná a la siembra de los ojos de una diosa, lo cual le proveería virtudes secretas.

El nombre *Paullinia* le fue asignado por el botánico danés Simon Paulli, muerto en 1680, quien fue el primero en describirla. Posteriormente el botánico alemán Theodore von Martius realizó las primeras identificaciones químicas de la especie. El francés Gassicourt la introdujo en Europa en 1817 y recién en 1840 fue descubierta la *cafeína* en esta especie. Los médicos eclécticos de principios del siglo XX lo indicaban en casos de migrañas y cefaleas provocadas por dismenorreas. Desde 1980 autoridades sanitarias del Brasil y el FUNAI (National Indian Foundation) incentivan la producción artesanal de la pasta de guaraná por parte de los nativos de Manaus especialmente, para así lograr fondos económicos a través de cooperativas insertas en la propia región.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

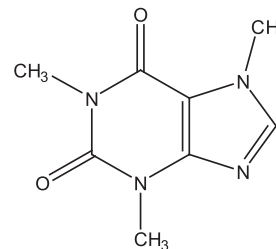
La almendra de la semilla es muy rica en bases púricas, almidón y otros azúcares, mientras que el tegumento es rico en fibras y pentosanos. Toda la semilla tiene taninos y una pequeña cantidad de aceite esencial. La constitución fitoquímica es la siguiente:

Bases xánticas: cafeína (3-5%), trazas de teobromina (0,02-0,03%) y teofilina (0,25%).

Aceite esencial (trazas): Fueron identificados 2 metilbencenos, 2 metoxifenil-propenos, 2 alquil-fenol derivados, 2 sesquiterpenos cíclicos y 1 monoterpeneo cíclico.

Minerales: calcio (0,1%), fósforo (0,3%), potasio (0,3%), magnesio (0,08%) y hierro (4.3 mg).

Otros: guaranina (3,5%). Se trata de una sustancia cristalizante similar químicamente a la cafeína, saponinas, colina, resina, mucílago, taninos catéquicos (8,5 - 25%), almidón (8%), catecol y epicatecol (flavonoides), agua (6-8%).



cafeína

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta ahora no se han realizado muchos estudios en humanos habida cuenta de su consabido y comprobado uso ancestral como estimulante y defatigante. En cambio sí se han realizado investigaciones con las xantinas por separado, las cuales actúan como estimulantes del sistema nervioso central. En este grupo se incluyen la cafeína, teobromina y teofilina, todas presentes en el guaraná (en diferentes concentraciones), como así también en otro grupo de plantas consideradas estimulantes: café, té, kola y yerba mate. Para una mayor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Tónico-Estimulante

De las tres xantinas mencionadas, la *cafeína* posee la acción estimulante más potente. A nivel cortical, dosis terapéuticas de 150-300 mg. producen un estímulo de las funciones psí-

quicas basado principalmente en un mayor estado de alerta, mejor asociación de ideas y de actividades intelectuales, mayor concentración y resistencia al cansancio, conjuntamente con una sensación de bienestar. Dosis más altas pueden contrarrestar los efectos de los barbitúricos (Goodman & Gilman A., 1992). En un estudio realizado con extractos de guaraná sobre voluntarios normales se pudo constatar un incremento de la actividad cognitiva frente a placebo, lo cual podría estar relacionado a los componentes del aceite esencial (Galduróz J. et al., 1994; Galduróz J. et al., 1996). Desde el punto de vista metabólico, la actividad tónico-estimulante del extracto acuoso de guaraná (500 mg/k vía oral) fue investigado en ratas en condiciones de reposo, ejercicio y en glucogenólisis inducida por norepinefrina. Luego de la experimentación se constató al cabo de una hora una actividad incrementadora de los niveles de glucemia ($p < 0.001$) y disminución de los niveles de glucógeno hepático. Asimismo, el extracto acuoso demostró en ese mismo lapso disminuir significativamente la hipoglucemia inducida por ejercicio, sin alterar los niveles de glucemia en la inducción de glucogenólisis por epinefrina (Miura T. et al., 1998).

Existe cierto consenso en considerar al guaraná dentro de las especies adaptógenas útiles frente a mecanismos productores de estrés. Se especula que el efecto adaptogénico del guaraná guarda relación con el papel que juegan las saponinas al igual que ocurre con el *ginseng* (Kaku T. et al., 1975; Wagner H. et al., 1994).

Extractos de guaraná han demostrado disminuir la fatiga en ratas forzadas a nadar en condiciones de estrés (Espínola E. et al., 1997). La administración de una única dosis alta de guaraná (3-30 mg/k) o dosis crónicas (0,3 mg/ml) a ratones viejos produce un bloqueo significativo del efecto amnésico producido por escopolamina. Al parecer jugarían un papel coadyuvante en dicha actividad los taninos, la *guaranina* y las saponinas (Espínola E. et al., 1997).

Actividad Adelgazante

En cuanto al efecto supresor del apetito promocionado en los tratamientos adelgazantes, el mismo estaría vinculado con el tenor de cafeína que contienen los extractos. Al respecto se realizó un trabajo clínico a doble ciego *versus* placebo combinando *glucomanan* junto a guaraná, con resultados satisfactorios en aquellos pacientes obesos que habían recibido comprimidos con dicha combinación (Geissler C. & Horton T., 1986). Otro estudio a doble ciego, efectuado en 47 pacientes con sobrepeso, a la mitad de los cuales se les administró cápsulas conteniendo un preparado elaborado con extracto seco de semillas de guaraná junto a extractos secos de *Turnera diffusa* e *Ilex paraguariensis*, demostró al cabo de 45 días de tratamiento (3 cápsulas diarias antes de cada comida) un mayor descenso de peso respecto al grupo placebo, evidenciado por un incremento en el tiempo de vaciado gástrico, prolongando así la sensación de plenitud o lleno a nivel gástrico (Anderson T. & Fogh J., 2001).

Otros

A nivel bulbar, la *cafeína* estimula los centros allí ubicados, en especial el centro respiratorio. Sobre los bronquios y bronquiolos, las xantinas producen un efecto relajatorio de la musculatura lisa, siendo la aminofilina (teofilina + etilendiamida) la más potente. A nivel cardiovascular son también estimulantes, siendo aquí la teofilina la que mayor potencia ejerce. Además de incrementar la frecuencia de los latidos, provoca un aumento del caudal sanguíneo cardíaco. A nivel de la circulación central la *cafeína* reduce el caudal sanguíneo que llega al cerebro, siendo esto útil en casos de cefaleas (Goodman & Gilman, 1991).

A nivel digestivo, todas las xantinas se comportan como

irritantes de la mucosa gástrica, pudiendo dar náuseas y vómitos. Esto se incrementa con la combinación de ácido acetil salicílico, tal como aparece en varios productos analgésicos comerciales. A nivel renal ejercen una acción diurética, siendo en orden de potencia la teofilina la más eficaz, seguido de la cafeína y teobromina (Goodman & Gilman, 1996).

Los extractos acuosos de guaraná por vía oral y parenteral han demostrado inhibición de la agregación plaquetaria (37%) y reducción de la síntesis de tromboxano (78%) tanto *in vitro* como *in vivo* en animales. Estas acciones se han mostrado potencialmente superiores a las evidenciadas por las xantinas del mismo extracto, que arrojaron cifras del 31 y 50% respectivamente (Bydlowski S., 1988; Bydlowski S. et al., 1991). En oncología experimental, el extracto acuoso de semillas de guaraná ha exhibido actividad citotóxica en líneas celulares de carcinoma mamario microalveolar (Sato A. et al., 1989). En pequeñas dosis (1,2 ug/ml) los extractos de guaraná demostraron poseer *in vitro* un efecto antioxidante por inhibición de la peroxidación lipídica (Mattei R. et al., 1998). La saponina *timbonina*, que se encuentra en muy pequeñas cantidades, ha demostrado ejercer un efecto icotóxico, en concordancia con el uso etnomedicinal conferido en Centroamérica (Lappa A., 1996).

Otras acciones atribuidas al guaraná, tales como elevación de los niveles de HDL colesterol e inhibición de la producción de la enzima monoaminooxidasa, por ahora requieren de estudios más profundos. Al parecer, en las acciones hipolipemiantes y antidepressivas podrían llegar a intervenir los taninos, los cuales aumentarían la producción y permanencia de la adrenalina en el organismo (Rombi M. & Lecomte A., 1992). Los taninos (especialmente *ácido catecutánico* y *catecol*) le confieren propiedades astringentes útiles en casos de diarrea (Marx F. & Maia J., 1990). Finalmente, estudios realizados en cuerpos cavernosos de conejos demostraron que la administración de 1 mg/ml de extracto de guaraná produce un leve aumento en las concentraciones de AMPcíclico, relacionados con la síntesis de óxido nítrico y su efecto vasodilatador. El guaraná es el principal ingrediente de los cuatro extractos vegetales (*Trichilia catigua*, *Zingiber officinalis*, *Ptychopetalum olacoides*) presentes en un producto comercial afrodisíaco en venta en Brasil denominado Catuama® (Antunes E. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis normales y durante lapsos de toma no muy prolongados, el producto es por lo general bien tolerado. Se han descrito efectos adversos similares a los ocasionados por abuso de metilxantinas: insomnio, nerviosismo, taquicardia, ansiedad, etc. El efecto excitante sobre S.N.C. es más intenso y duradero que el provocado por el café y en muchos casos simula cuadros de crisis de hipertirodismo. A su vez, su consumo habitual en forma de bebida o como hábito masticatorio constituye un problema social en Brasil, ya que el alto contenido en taninos disminuye la absorción de proteínas con lo cual aumenta el peligro de carcinogenicidad y desnutrición (Morton J., 1992).

Por su parte, la mayor movilización de adrenalina observada tras la administración de guaraná puede provocar hiperglucemia, por lo que puede ser inconveniente la toma de este producto por parte de pacientes diabéticos (Miura T. et al., 1998). Su uso prolongado no está exento de producir adicción, aconsejándose por ello tomas discontinuas (no mayores al mes con períodos de descanso de dos semanas). La dosis letal en humanos ha sido calculada en 4 g/k. Una dosis de 4 g/día de guaraná aporta el máximo de *cafeína* aceptado, es decir 250 mg (Mattei R. et al., 1998).

Estudios de toxicidad en ratas con altas dosis de extractos

de guaraná (1000-2000 mg/k vía oral e i.p.) no evidenciaron alteraciones histopatológicas en corazón, pulmones, estómago, intestino delgado y grueso, páncreas, riñones y bazo (Mattei R. et al., 1998). En tanto, extractos acuosos administrados en altas dosis a hamsters chinos evidenciaron efectos tóxicos en los ovarios de los animales (Santa María A. et al., 1998).

También se citaron efectos tóxicos con la ingesta de hojas y frutos por parte de cabras (González Stuart A., 1989). El extracto acuoso de semillas de guaraná ha demostrado actividad genotóxica en el test de Ames sobre *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*. Esta última actividad estaría en relación con un complejo químico conformado por las xantinas y un flavonoide (catecol o epicatecol) en presencia de potasio (Da Fonseca C. et al., 1994).

CONTRAINDICACIONES

Hipertiroidismo, ansiedad, taquiarritmias, colon irritable, púrpuras, diabetes, úlcera péptica e hipertensión arterial.

ADVERTENCIA

En oportunidad de la realización de exámenes de laboratorio, el consumo de extractos de guaraná puede originar eventualmente creatinuria y disminución de urea en sangre (Teske M. & Trentini A., 1997). Por otra parte, los extractos de guaraná demostraron alterar la captación de elementos radioactivos (como el tecnecio 99) en células sanguíneas, lo cual puede alterar algún estudio diagnóstico en sangre que emplee esos elementos (De Oliveira J. et al., 2002).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Dosis altas pueden contrarrestar los efectos de los barbitúricos e inhibir el clearance para el litio (Goodman & Gilman A., 1992). Junto a agonistas beta-adrenérgicos puede incrementar la respuesta de éstos. La vida media de la cafeína se incrementa en presencia de anticonceptivos orales, fluoroquinolonas, disulfiram, cimetidina y fenilpropranolamina. A su vez, puede disminuir la absorción del hierro (Fetrow C. & Avila J., 2001).

STATUS LEGAL

El guaraná se encuentra incorporado en la Farmacopea del Brasil y en la 1ª edición de la Farmacopea Argentina (Amorin J., 1981). Catalogado por la FDA (USA) como aditivo y suplemento dietario. En Bolivia se encuentran las semillas aprobadas para uso medicinal humano por el Ministerio de Sanidad (García González M., 2000).

ADULTERANTES

En algunos productos comerciales europeos se pudo

constatar la presencia de amfetaminas (no declaradas en el rótulo) junto al extracto de guaraná. En estudios cromatográficos realizados por la FDA sobre 24 productos que contenían guaraná, se constató que 14 de ellos no reunían las concentraciones mínimas del extracto. La presencia de metilxantinas junto con compuestos polifenólicos (catequinas), se consideran marcadores fitoquímicos de autenticidad para productos que contengan guaraná (Carlson M. & Thompson R., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El guaraná tiene un papel importante desde el punto de vista social en las comunidades amazónicas. Por ejemplo, los mineros de estas zonas tienen la costumbre de beber guaraná como bebida adaptógena a las duras condiciones laborales en que se encuentran. Por otra parte, la fama como planta afrodisíaca ha incrementado su cultivo en Brasil, acorde a las demandas de países europeos y de Norteamérica. En Brasil y Venezuela se prepara la pasta de guaraná (ver Partes Utilizadas) la cual se disuelve en agua para beber diariamente en el desayuno. Otros rallan la pasta endurecida con la lengua ósea del pez *pinacucu* (*Araipama gigas*), muy abundante en la cuenca del Amazonas. Con ello logran un efecto tónico-estimulante que no crea hábito.

Los tallos, hojas y raíces son utilizados en Centroamérica como ictiotóxicos durante la pesca. En África, el guaraná se emplea en disentería. Popularmente se utiliza como cardiotónico, febrífugo, antiataqueoso, diurético, antidiarreico, antidisentérico, estimulante general y afrodisíaco. En estética se emplea oralmente como coadyuvante en casos de obesidad, y localmente en celulitis. También existen champúes reforzadores capilares elaborados con aceite de guaraná. Abundan en el mercado comprimidos, jarabes, bebidas, lociones y cremas, muchas de ellas de dudosa procedencia.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión o decocto: La infusión al 5%. Tomar 50-200 ml/día.

Extracto fluido: Preparados con un 3% de cafeína (1 g= 37 gotas) se prescriben 0,5-1,5 g, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto seco (5:1): Se prescribe a razón de 100-600 mg diarios

Polvo: 2-3 g/día, divididos en 2-3 tomas (no superar los 3 g/día).

Jarabe: Se prepara en base a 3 g del extracto fluido, en 100 g de jarabe simple, a administrar 3 cucharadas diarias.

BIBLIOGRAFÍA

- Amorin J.: Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico. Revista INFyB. Mayo (1981).
- Andersen T. and Fogh J.: Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *J Hum Nutr Diet.* 14 (3):243-50 (2001).
- Antunes E.; Gordo W.; de Oliveira J.; Teixeira C.; Hyslop S and De Nucci G.: The relaxation of isolated rabbit corpus cavernosum by the herbal medicine Catuama and its constituents. *Phytother Res* 15 (5):416-21 (2001).
- Arkoquim: Guaraná. Informe personal. Lab. Arkoquim. España. (1997).
- Bellardo F. et al.: HPLC determination of caffeine and theophylline in *Paullinia cupana* K. and *Cola spp.* samples. *Z. Lebensm. Unters Forsch.* May (1985).
- Benoni H.; Dallakian P. and Taraz K.: Studies on the essential oil from guarana. *Z. Leb. Unters Forsch.* 203 (1): 95-8 (1996).
- Berdonces J.: Gran Enciclopedia de Plantas Medicinales. Edit. Tikal. 1ª Ed. (1998).
- Bydlowski S.; Yunker R. and Subbiab M.: A novel property of an aqueous guarana extract: Inhibition of platelet aggregation in vitro and in vivo. *Braz. J. Med Biol. Res.* 21 (3): 535 (1988).
- Bydlowski S.; Dámico E. and Chamone D.: An aqueous extract of guarana decreases platelet thromboxane synthesis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 24 (4): 421-4 (1991).
- Carlson M. and Thompson R.: Liquid chromatographic determination of methylxanthines and catechins in herbal preparations containing guarana. *JAOAC Int.* 81 (4): 691-701 (1998).
- Coussio J.; Rondina R.; Ferraro G.; Martino V. y Bandoni A.: Farmacognosia: Guía Teórica. CEFYB. Buenos Aires (1996).
- Da Fonseca C.; Leal J.; Costa S. et al.: Genotoxic and mutagenic effects of guarana in prokaryotic organism. *Mutation Res* 321 (3): 165-73 (1994).
- De Oliveira J.; Ávila A.; Braga A.; de Oliveira M.; Boasquevisque E.; Jules R.; Cardoso V. and Bernardo Filho M.: Effect of extract of medicinal plants on the labeling of blood elements with Technetium-99m and on the morphology of red blood cells. I. A study with *Paullinia cupana*. *Fitoterapia.* 73 (4): 305-12 (2002).
- Espinola E.; Dias R.; Mattei R. and Carlini E.: Pharmacological activity of Guarana in laboratory animals. *J. Ethnopharmacol.* 55 (3): 223-9 (1997).
- Fetrow C. and Avila J.: Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines. 2ª Ed. Springhouse. USA. (2001).
- Fonseca C. et al.: Genotoxic and mutagenic effects of guaraná (*Paullinia cupana*) in prokaryotic organisms. *Mutation Res.* 321 (3): 165-73 (1994).
- Galduróz J. and Carlini E.: Acute effects of the *Paullinia cupana* on the cognition of normal volunteers. *S. Paulo Med J.* 112: 607-11 (1994).
- Galduróz J. et al.: The effects of long-term administration of guarana on the cognition of normal volunteers. *Rev. Paul. Med.* Jan-Feb. (1996).
- García González M.: Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Geissler C. and Horton T.: Double blind trial of herbal slimming pill. *The Lancet* (II) 8504: 461 (1986).
- González Stuart A.: Plantas tóxicas para el ganado. *Limusa Noriega S. A.* 1ª Ed. Edic. (1989).
- Goodman and Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ª Ed. Edit. Panamericana. (1991).
- Granda Vega E.: Los Best-Sellers de la Naturaleza. *Farmacía Profesional.* 5 (8): 23-28 (1995).
- Hobbs C.: Guarana: A Stimulating Beverage.

- ge. *Health World on Line. Dic.* (1998).
- Kaku T.; Miyata T.; Urunu T. et al.: *Chemico-pharmacological studies on saponins of Panax ginseng. Arzneimittelforschung (Drug Research)*. 25: 539-47 (1975).
- Lajtha A. et al.: 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED y UNESCO. Gupta M. (Ed.). Colombia. (1996).
- Marx F. and Maia J.: *Analysis of Paullinia cupana. Identification and determination of guarana beverages by HPLC. Quim. Nova*. 13 (4): 285-286 (1990).
- Mattei R.; Dias R.; Espínola E.; Carlini E. and Barros S.: *Guarana (Paullinia cupana): toxic behavioral effects in vitro. J. Ethnopharmacol* 60 (2): 111-6 (1998).
- Miura T.; Tatara M.; Nakamura K. and Suzuki I.: *Effect of guarana on exercise in normal and epinephrine-induced glycogenolytic mice. Biol. Pharm. Bull.* 21 (6): 646-8 (1998).
- Moreau F.: *Plantas con Alcaloides. Edición Oikos-Tau. 1ª Edición. España.* (1973).
- Morton J.: *Widespread tannin intake via stimulants and masticatories, especially guarana, kola nut, betel vine and acesorics. Basic Life Sci.* Pp. 739-65 (1992).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fito-terapia Aplicada. Edición. Micof S.A. Colegio Farmac. Valencia.* (1995).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina. Edición. Medicinas Complementarias. Madrid.* (1992).
- Santa Maria A.; López A.; Díaz M.; Muñoz Mingarro D. and Pozuelo J.: *Evaluation of the toxicity of guarana with in vitro bioassays. Ecotoxic. Environ. Safety.* 39 (3): 164-7 (1998).
- Sato A.: *Studies on antitumor activity of crude drugs. The effects of aqueous extracts of some crude drugs in short term screening test. Yakugaku Zasshi.* 109 (6): 407-423 (1989).
- Sha J. and Salcedo A.: *Guaraná: un adaptógeno eficaz. Cuerpo-Mente. Edición. Integral. N° 32.* (1994).
- Teske M. and Trentini A.: *Compéndio de Fitoterapia. Lab. Herbarium. 3ª. Ed.* (1997).
- Wagner H.; Norr H. and Winterhoff H.: *Plant adaptogens. Phytomedicine.* 1: 63-76 (1994).

GUARANDAY



NOMBRE CIENTÍFICO

Tecoma stans (L.) Juss. ex Kunth.

Sinonimias: Han sido citadas 31 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: guaranday, guarán (Argentina, Paraguay), timbo-co, trompeta y barreto (Guatemala), tronadora, hierba de San Nicolás, flor de San Pedro y trompeta (México), saúco amarillo (Cuba).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol mediano perteneciente a la familia de las Bignoniáceas, que puede alcanzar entre 4 y 12 metros de alto y cuyo tronco oscila entre los 20-25 cm de diámetro. De follaje caedizo, las hojas son opuestas, midiendo unos 20 cm de longitud y estando compuestas por 3 a 9 folíolos lanceolados, acuminados y profundamente aserrados. Las flores son de color amarillo, de 4-5 cm. de largo, reunidas en racimos o panículas terminales. El fruto es capsular, de color castaño y las semillas son numerosas, pequeñas, aladas y de color marrón claro.

HÁBITAT

Nativo de América, se extiende desde el sudoeste de Estados Unidos, México (casi todo su territorio), América Central y Sudamérica. El guaranday crece en matorrales, laderas rocosas abiertas y bosques secos subtropicales hasta los 1.500 metros de altura.

PARTE UTILIZADA

Hojas y corteza secas. Ocasionalmente las flores y la raíz.

HISTORIA

En la obra «De Historia Plantarum Novae Hispaniae» de Hernández (1790), se menciona la utilización del cocimiento de hojas y corteza de guaranday para combatir la fiebre. A fines del siglo XIX comenzaron a realizarse los primeros ensayos como especie antidiabética. En 1926 se realizó el primer estudio clínico en pacientes diabéticos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: En las hojas: tecomina, tecomanina, tecostanina, tecostidina, actinidina, 4-noractinidina, ácido antra-nílico, boschniakina, N-normetilskitantina, δ -skitantina, skatole, 5-HO-skitantina, etc. En la madera: tecomina y tecomanina.

Triterpenoides: α -amirina, ácido ursólico y ácido oleánico.

Compuestos fenólicos: ácido clorogénico, ácido salicílico, ácido protocatéquico, ácido cafeico, ácido gentísico, ácido vainílico, ácido sináptico y ácido O-cumárico.

Glucósidos Iridoides: amarelósido, plantarenalósido, stansióside.

Flavonoides: cianina, cianidina, rutinósido y ácido sí-ríngico.

Otros: azúcares, resina ácida, taninos, principios pécticos, lapachol (tallo), inositol, polisacáridos (sacaran C), monoterpenos (aucubina, stansido, stansióside), glicósidos saponínicos (corteza), sesquiterpenlactonas (corteza), etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

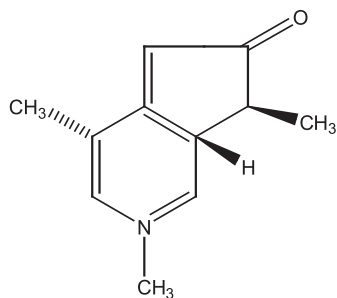
La principal actividad ensayada con esta especie hace referencia a una probable acción antidiabética, la cual sólo pudo ser demostrada hasta el momento en estudios sobre animales de laboratorio. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hipoglucemiante

Varios son los estudios llevados a cabo sobre la posible acción antidiabética de esta especie, a partir de las primeras evidencias realizadas en humanos (ensayos no controlados) por G. Colin en 1926 y F. Guerra en 1946. Los alcaloides *tecomanina* y *tecostanina* han demostrado en conejos, actividad hipoglucemiante en modelos experimentales de diabetes inducida por aloxano, con dosis de 20 mg/k. Sin embargo, el resultado ha sido negativo en conejos pancreatetectomizados (Hammouda Y. & Amer M., 1966) y positivo en conejos y ratas con cifras basales de glucosa normales en ayunas (Nagarajan S. et al., 1982). Un reciente estudio demostró que la *tecostanina* (en forma de oxalato sódico) no produce descensos significativos de la glucemia tanto en ratas diabéticas como normoglucémicas (Costantino L. et al., 2003a).

Respecto al alcaloide *tecomina*, el mismo no ha demostrado efecto hipoglucemiante en modelos animales, aunque sí demostró *in vitro* inhibir la captación de glucosa en adipocitos, paralelo a un descenso en los niveles de colesterol total. Los otros dos alcaloides testeados: *5-HO-skitantina* y *boschniakina*, resultaron inactivos en ambos ensayos *in vivo* e *in vitro* (Costantino L. et al., 2003b).

Tanto el extracto alcohólico como la decocción de los tallos demostraron en ratas mejorar la tolerancia a la glucosa, a la vez que redujeron los niveles de glucemia en ayunas en conejos y ratas (Atal C. & Kapur B., 1982). De forma similar, el extracto acuoso de *Tecoma stans* demostró en co-



tecomanina

nejos disminuir significativamente la curva de tolerancia a la glucosa, de manera levemente superior a tolbutamida: 17,5% y 14,3% respectivamente (Román Ramos R. et al., 1991). En modelos similares, la infusión de la hoja administrada por vía oral e i.p. marcó un descenso significativo de la glucosa en ratas aloxanizadas (Vides D., 1973; Pérez R. et al., 1984).

La administración intravenosa de la infusión de hojas a perros normoglucémicos produce, en los primeros 30 minutos de su administración, hiperglucemia (30,6 % del control) acompañado de hipotensión arterial. Instantes después se produce una hipoglucemia (30,1% del control) acompañada de hipertrigliceridemia y leves cambios en la tasa de insulina, que se mantienen hasta pasadas las 6 horas de su administración. Del estudio se pudo inferir que el extracto actuaría sobre el metabolismo del glucógeno hepático, en donde habría una activación de la glucogenólisis (Lozoya Meckes M. & Mellado Campos V., 1985). Por otra parte, el polisacárido *sacarán C* ha demostrado actividad hipoglucemiante y antiarteriosclerótica *in vitro* sobre ratas. Este compuesto también aparece en *Saccharum officinarum* L. (Bailey C. & Day C., 1989).

Actividad Antimicrobiana

El extracto etanólico de la corteza resultó activo *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* e inactivo frente a *Escherichia coli*. En tanto los extractos acuoso y etanólico de hojas resultaron inactivos frente a ambos gérmenes. El extracto metanólico de las hojas de *Tecoma stans* resultó activo *in vitro* frente a *Candida albicans* (Binutu O. & Lajubutu B., 1994). Finalmente el extracto acuoso de hojas no demostró actividad insecticida frente a *Blattella germanica*, *Oncopeltus fasciatus* y *Periplaneta americana* (Heal R. et al., 1950; Cáceres A., 1996).

Oncología Experimental

Si bien del tallo del guaranday se ha aislado *lapachol*, el mismo no se encuentra en cantidades importantes como en los ejemplares de *Tabebuia sp.* (ver monografía de Lapacho). El extracto acuoso administrado en ratones por vía intraperitoneal, en dosis de 400 mg/kg, no demostró citotoxicidad en modelos de CA-755, Sarcoma 180 y Leucemia L-210 (Abbott B. et al., 1966). El extracto etanólico de las hojas en dosis de 25 µg/ml resultó inactivo en cultivos de células CA-9KB. El mismo extracto administrado intraperitonealmente a ratones en dosis de 250 mg/k demostró ser inactivo en presencia de leucemia P388 (Aswal B. et al., 1984).

Otros

La decocción de la corteza presentó efecto diurético significativo en un modelo experimental en ratas comparado

con hidroclorotiazida, sin provocar exfoliaciones importantes de sodio, potasio o ácido úrico (Cáceres A. et al., 1987). En tanto, el polisacárido *sacarán C* ha demostrado en ratas actividad antiarteriosclerótica *in vitro* (Bailey C. & Day C., 1989). La actividad espasmolítica *in vitro* que presenta la infusión de las hojas de guaranday sobre duodeno aislado de ratas, en dosis de 80-320 mg, ha resultado ser algo menor a la demostrada por sulfato de atropina y clorhidrato de papaverina (Casasola A., 1990). Experimentalmente, el oxalato sódico de *tecostatina* no ha demostrado actuar con receptores opioides µ(mu), mostrando sólo una moderada afinidad con receptores nicotínicos (Costantino L. et al., 2003a).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El empleo de guaranday se considera segura para el hombre dentro de las dosis habituales (Morton J., 1981). Por el momento sólo se ha observado una hipertrigliceridemia pasajera (de 6 horas de duración) tras la administración intravenosa de una infusión de hojas de *Tecoma stans* en perros, debido a una probable activación de la glucogenólisis hepática (Lozoya Meckes M. & Mellado Campos V., 1985). En dosis altas se ha señalado actividad emética y purgante. La DLM de *tecomanina* en ratón fue estimada en 300 mg/k (Hammouda Y. and Khallafallah N., 1971).

CONTRAINDICACIONES

No se conocen. En virtud de la falta de ensayos que indiquen inocuidad de los extractos de esta especie durante el embarazo y lactancia, no se recomienda su prescripción en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

La Farmacopea Mexicana indica el uso de *Tecoma stans* en casos de atonía gastrointestinal, como eupéptica y en gastritis, recomendando una dosis de 2-10 g de droga vegetal (Morton J., 1981).

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas y la corteza en decocción oral se emplean popularmente en Guatemala y México en casos de disentería, gastritis, diabetes, cefalea, paludismo, hemorroides, sífilis, edemas de miembros inferiores, fiebre y trastornos renales. El cocimiento de flores y hojas como aperitivo, laxante, antidiabético y analgésico; mientras que a la raíz le confieren propiedades antipiréticas, diuréticas, vermífugas y tónicas. Por último, la corteza es reputada como antidiabética y cicatrizante. Por vía externa emplean la infusión de hojas en forma de lavativas y baños para aliviar dolores osteomusculares, como febrífugo, antihemorroidal y desedematizante en miembros inferiores.

Formas Galénicas

Infusión: 2-4 g/taza. Administrar 2-3 tazas al día.

Tintura: Relación 1:10 en etanol de 35%, siendo la dosis de 3-6 ml.

OTROS USOS

Se trata de un árbol muy empleado como cerco vivo o como ornamental en plazas y jardines, por medio de sus hermosas flores amarillas melíferas. La madera de la corteza es empleada como leña, en construcciones rurales, artículos torneados y carpintería. En tanto la raíz se utiliza para preparar un tipo de cerveza ligera.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott B.; Laiter J.; Harwell J.; Caldwell M.; Beal J.; Perdue R. and Schepartz S.: Screening data from the Cancer Chemotherapy National Service Center Screening Laboratories. XXXIV. Plant Extracts. *Cancer Res.* 26: 761-935 (1966).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Aswal B.; Bhakuni D.; Goel A.; Kar K.; Mehrotra B. and Mukherjee K.: Screening of Indian plants for biological activity. Part X. *Indian J. Exp. Biol.* 22: 312-32 (1984).
- Atal C. and Kapur B.: Cultivation and Utilization of Medicinal Plants. Jammu-Tawi. Reg. Res. Lab. Pp. 877. (1982).
- Bailey C. and Day C.: Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care.* 12: 553-564 (1989).
- Binutu O. and Lajubutu B.: Antimicrobial potentials of some plant species of the Bignoniaceae family. *Afr. J. Med. Sci.* 23 (3): 269-73 (1994).
- Cáceres A.; Girón L. M. y Martínez A. M.: Diuretic activity of plants used for treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19 (3): 233-245 (1987).
- Cáceres A.: Plantas de uso medicinal en Guatemala. Edit. Universitaria. USAC, Guatemala. (1996).
- Casasola A.: Estudio farmacológico de la actividad antiespasmódica in vitro de *Annona muricata*, *Tecoma stans*, *Viola odorata*, *Muntingia calabura* y *Citrus aurantifolia*. Tesis. Facultad Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala. USAC. Pp. 70. (1990).
- Costantino L.; Lins A.; Barlocco D.; Celotti F.; El-Abadi S.; Brunetti T.; Maggi R. and Antolini L.: Characterization and pharmacological actions of tecostanine, an alkaloid of *Tecoma stans*. *Pharmazie.* 58 (2): 140-2 (2003).
- Costantino L.; Raimondi L.; Pirisino R.; Brunetti T.; Pessotto P.; Giannesi F.; Lins A.; Barlocco D.; Antolini L. and El-Abady S.: Isolation and pharmacological activities of the *Tecoma stans* alkaloids. *Farmacol.* 58 (9): 781-5 (2003b).
- Gupta M. (Ed.): 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED. UNESCO. Colombia. (1995).
- Hammouda Y. and Khallafallah N.: Stability of tecomine, the major antidiabetic factor of *Tecoma stans*. *J. Pharm. Sci.* 60: 1142-5 (1971).
- Heal R.; Rogers E.; Wallace R. and Starnes O.: A survey of plants for insecticidal activity. *Lloydia.* 13: 89-162 (1950).
- Łozoya Meckes M. and Mellado Campos V.: ¿Is the *Tecoma stans* infusion an antidiabetic remedy?. *J. Ethnopharmacol.* 14: 1-9 (1985).
- Morton J.: Some of Folk Medicine Plants of Middle America. Charles C. Tomas Publish., pp. 829-31 (1981).
- Nagarajan S.; Jain H. and Anlakt G.: Indigenous plants used in control of diabetes. In: Atal C.; Kapur B. Ed. *Cultivation and Utilization of Medicinal Plants. Jammu-Tawi, India. Regional Research Lab. Pp. 584.* (1982).
- Pérez R.; Ocegueda G.; Muñoz J.; Avila J. and Morrow W.: A study of the hypoglycemic effect of some Mexican plants. *J. Ethnopharmacol.* 12 (3): 253-262 (1984).
- Román Ramos R.; Flores Sáenz J.; Partida Hernández G.; Lara Lemus A. and Alarcón Aguilar F.: Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. *Arch. Invest. Med. (Mex.)* 22 (1): 87-93 (1991).
- Sánchez Jiménez M. y Estrada Lugo E.: Distribución geográfica de *Tecoma stans* (tronadora) en México. En: *Plantas Medicinales de México.* Pp. 564-5. Univ. Autónoma Chapingo, México. (1996).
- Vides D.: Ensayo del efecto hipoglucemiante de las hojas de *T. donnel-smithii* (Tesis). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala. USAC. Pp. 41 (1973).

GUAYABA



NOMBRE CIENTÍFICO

Psidium guajava L. Se citan 37 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: guayaba, guayabo, guajava, arazá (Paraguay).

Portugués: guayabo, goiaba, goiabeira, dijamboé, araçá.

Inglés: guava.

Otros: guayave, goyavier (Francés), Guava (Alemania), guayaba (Italiano), amrud (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perenne, perteneciente a la familia de las Mirtáceas, caracterizado por presentar una altura variable, entre 3 y 7 metros; tronco de hasta 30 cm de diámetro, recubierto por una corteza marrón claro o gris-verdoso, que se desprende en delgadas escamas; hojas oblongas o elípticas, de 4 a 12 cm de largo por 3,5-4,5 cm de ancho, pubescentes, con nervaduras prominentes en el reverso; pedúnculos axilares con 1-3 flores pubescentes, con pétalos blancos de 1,5-2 cm y cáliz envolviendo la yema; lóbulos del cáliz de 1-1,5 cm unidos en el botón; y un fruto globoso o piriforme (guayaba), amarillo, de 3-6 cm de diámetro.

HÁBITAT

El género *Psidium* comprende alrededor de un centenar de especies de América tropical y neotropical. *Psidium guajava* es originaria de América tropical, posiblemente del sur de México o del Amazonas colombiano, desde donde se habría propagado. Asimismo, se han encontrado restos de

esta especie en antiquísimos cementerios del Perú (Ancón, Gallinazo, Virú, Ocucaje, etc). Hoy día se encuentra naturalizado en regiones tropicales y subtropicales del mundo, hasta los 1.200-1800 metros de altura, cultivándose incluso en regiones templadas de Europa. Existen más de 90 variedades, estando la mayor producción concentrada en India, Brasil, Colombia, Cuba, Hawái, Puerto Rico, Esatdos Unidos, Cuba y México.

PARTE UTILIZADA

Se reconoce como materia médica a las hojas y la corteza secas, aunque también se emplean en medicina los frutos y en menor medida la raíz.

HISTORIA

Más allá del empleo alimentario, existen evidencias acerca del uso medicinal de las hojas de guayaba desde épocas precolombinas como astringente, antidiabético y antisarinoso. Los antiguos indígenas de México le denominaron *xalxócotl* (en idioma náhuatl) que significa «fruto duro-ácido» (*xocotl*) y «arenoso» (*xalli*). La llegada de los europeos a América hizo despertar el interés en comercializar sus frutos. De esta manera portugueses y españoles llevaron semillas a otras colonias de Asia y África. Fernández de Oviedo en su obra «Historia General y Natural de las Indias» (1544) denominó como guayaba al fruto de este árbol, tomando la denominación indígena *guaiava* o *walaba*. La guayaba fue utilizada medicinalmente también por el ejército libertador de Cuba durante la guerra de la independencia de ese país en el siglo XIX. Grosourdy en su obra «El Médico Botánico Criollo» publicada en 1864, hace referencia al empleo de esta planta contra las indigestiones, resfriados y enfermedades cutáneas. La primera publicación científica sobre las propiedades de la guayaba data de 1949 a partir de los trabajos de W. Collière quien descubrió propiedades bacteriostáticas del extracto acuoso.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hoja: taninos (9-10%), aceite esencial (0,1-0,3%) rico en cariofileno, nerolidiol, β -bisaboleno, aromadendreno, *p*-selineno, α -pineno y 1,8-cineol; triterpenoides (ácido guajavanoico, obtusinina, ácido goreishico), ácido oléánico, ácido ursólico, ácido catecólico, ácido guayavólico, ácido maslínico, ácido elágico, β -sitosterol, flavonoides (quercetina-3-O- α -L-arabinosa = avicularina, quercetina-3-O- β -D-glucósido, quercetina-3-O- β -D-galactósido, quercetina-3-O- β -L-ramnósido y quercetina-3-O-gentiobiosido, querce-

tina-3-O- α -arabinopiranosido = guayaverina; morín-3-O- α -L-lixopiranosido, morín-3-O- α -L-arabinopiranosido).

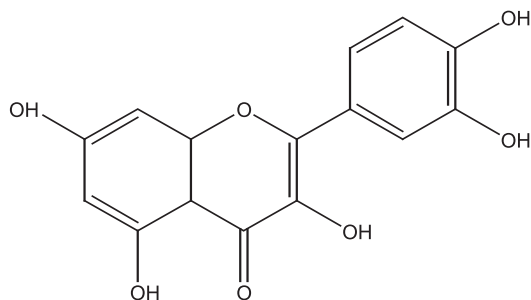
Raíz: taninos (10-20%), leucocianidinas, esteroides, cumarinas (amritósidos, ácido gálico).

Flor: cumarinas, flavonoides (guayaverina, avicularina, quercetina, quercetina-3-arabinósido), ácido oleánico (triterpeno).

Fruto: ácido cinámico (0,4 mg/k), ácido-3-hexenoico (0,2 mg/k), polifenoles, taninos, terpenos, glucósidos esteroidales (saponinas, bufadienólidos, cardenólidos), antraquinonas, pectina (ácido-D-galacturónico, D-galactosa y L-arabinosa) y abundante ácido ascórbico (en ocasiones llega a los 400 mg/100 g de pulpa).

Corteza: taninos elágicos (12-30%) conformados por casuarinina, estaquicerina, strictinina, hexa-HO-difenilglucosa, casuarina.

Composición Alimentaria: Cada 100 g del fruto contiene: calorías 69; agua 80,6 g; proteínas 1 g; grasas 0,4 g; hidratos de carbono 17,3 g; fibra 5,6 g; cenizas 0,7 g; calcio 15 mg; fósforo 24 mg; hierro 0,7 mg; sodio 4 mg; potasio 291 mg; caroteno 75 μ g; tiamina 0,05 mg; riboflavina 0,04 mg; niacina 1,10 mg y ácido ascórbico 132 mg (Duke J. & Atchley A., 1986; FAO, 1987). Cada 100 g de hoja seca hallamos proteínas (11,7 g), grasas (8,7 g); carbohidratos (71,9 g), fibra (16,1 g); cenizas (7,7 g); calcio (1340 mg) y fósforo (160 mg). El jugo fresco de guayaba provee 80,1 mg/100 g de vitamina C, de acuerdo al método de titulación volumétrico con yodo (Suntornsuk L. et al., 2002).



quercetina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principales actividades de esta especie están centradas en sus acciones antimicrobianas, antidiarreicas e hipoglucemiantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta:

Actividad Antimicrobiana

El extracto acuoso de la hoja de guayaba ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium phlei*, *Sarcinia lutea*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus albus*, *S. aureus* y *Vibrio cholerae* (Jiménez C., 1979; Misas C. et al., 1979; Berdi J. et al., 1982; Guevara J. et al., 1994). Otros trabajos efectuados con extractos hidroetanólicos y tinturas de esta planta han exhibido actividad inhibitoria, *in vitro*, contra cepas de diferentes microorganismos: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* y *Proteus mirabilis* (Andriantsoa M., 1983; Cáceres A. et al., 1990; Vieira R. et al., 2001). Tanto el extracto acuoso como el metanólico de la corteza evidenciaron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Abdelrahim S. et al., 2002).

Con referencia a la actividad antimicrobiana de la tintura se verificó una inhibición del 80% sobre cepas de *E.*

coli, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* y *Streptococcus pyogenes*, siendo la CIM para *S. typhi* y *S. aureus* de 5 mg/ml (Cáceres A. et al., 1993). En el caso de *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*, la administración del extracto fluido de las hojas al 40% evidenció una baja actividad inhibitoria (Martínez J. et al., 1997). En el caso de *S. aureus*, el extracto acuoso de *Psidium guajava* en una concentración de 6,5 mg/ml demostró una fuerte y total inhibición sobre 9 cepas diferentes (Gnan S. & Demello M., 1999).

Gran parte de la actividad antibacteriana es atribuida a los flavonoides *avicularina*, *guayaverina* y *quercetina* (Hui W. & Arthur H., 1955; Nickel L., 1959; Berdy J. et al., 1982), como así también a los taninos, cuya concentración inhibitoria mínima (CIM) resultó cercana a 100 μ g/ml, siendo dicho guarismo algo inferior al demostrado por cloramfenicol y tetraciclina (Lutete T. et al., 1994). Estudios recientes demostraron la actividad inhibitoria *in vitro* de los flavonoides *morín-3-O- α -L-lixopiranosido* y *morín-3-O- α -L-arabopiranosido* sobre *Salmonella enteritidis* (CIM=200 μ g/ml para ambos) y sobre *Bacillus cereus* (CIM=250 y 300 μ g/ml, respectivamente). (Arima H. & Danno G., 2002).

También pudo verificarse en la maceración hidroalcohólica de las hojas, actividad antimicótica contra *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. stellatoidea* (CIMD de 1-2 mg), mientras que la decocción acuosa de las hojas halló actividad únicamente con *Epidermophyton floccosum* entre los seis dermatofitos patógenos ensayados (Cáceres A. et al., 1991a). La actividad antifúngica frente a *Fusarium oxysporum* fue considerada de mediana intensidad (Singh J., 1994). En tanto el extracto fluido de las hojas al 40% no evidenció actividad inhibitoria *in vitro* sobre cultivos de *Candida albicans* (Martínez M. et al., 1997).

De igual modo, la tintura de las hojas resultó inactiva *in vitro*, frente a cepas de *Neisseria gonorrhoea* y *Vibrio cholerae* (Cáceres A. et al., 1991b; Cáceres A. et al., 1995). Tampoco desarrolló actividad inhibitoria sobre modelos, *in vivo*, de queratoconjuntivitis en cobayos infectados con *Salmonella dysenteriae* (Valle A. & Cáceres A., 1992). Por su parte la infusión de las hojas ha exhibido, *in vitro*, actividad inhibitoria contra *Trichomonas vaginalis*, en cuyo caso tendría ingerencia el ácido psidíolico el cual en diferentes ensayos demostró actividad antiprotozoaria (Morales A., 1990). En pacientes afectas de trichomoniasis vaginal la administración de un supositorio elaborado con extracto alcohólico de hojas de guayaba aplicado una vez al día durante 15 días, produjo efectos beneficiosos similares al fármaco de referencia metronidazol (Martínez R., 1993).

El extracto diclorometánico (apolar) de las hojas demostró ser activo *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum* con una CI50 de 10-49 μ g/ml. En tanto la fracción polar (metanólica) registró una CI50 de 50-99 μ g/ml (Weenen H. et al., 1990). En otro ensayo el extracto acuoso de hojas y tallo de guayaba evidenció *in vitro* actividad antiparasitaria frente a *Giardia lamblia* de manera superior al control con tinidazol (Ponce Macotella M. et al., 1994). Finalmente, un extracto de las hojas de guayaba evidenció *in vitro* actividad antiamebiana frente a *Entamoeba histolytica* con una MAC < 10 μ g/ml (Tona L. et al., 2000).

Actividad Antidiarreica - Espasmolítica

Tanto la *quercetina* como la *quercetina-3-arabinósido*, serían responsables de la actividad antidiarreica atribuida a esta especie, la cual se ha comparado a la ejercida por difenoxilato. La *quercetina* presente principalmente en hojas y corteza, ha demostrado una definida acción antisecretoria de la producción de acetilcolina (no reversible por naloxano) la cual se llevaría a cabo a través del bloqueo de los canales de

calcio o por inhibición del sistema enzimático que relaciona la síntesis de prostaglandinas con la liberación de acetilcolina. Debe recordarse que la acetilcolina es estimulante de la musculatura lisa de intestino y de otros músculos lisos de contracción involuntaria (Lutterodt G., 1989; Kambu K. et al., 1990; Re L., 1999).

Estudios experimentales determinaron que el extracto acuoso de las hojas presenta actividad espasmolítica en dosis de 1 mg/ml sobre íleon y aorta aisladas de cobayo (Lozoya X. et al., 1991); en tanto el extracto alcohólico ha demostrado inhibir las contracciones espontáneas también en el íleon de cobayo aislado, en una respuesta dosis-dependiente (Sookvanichsilp N. et al., 1986; Lutterodt G., 1989). En los ensayos se pudo constatar que el íleon contraído eléctricamente o por cloruro de potasio fue efectivamente relajado por *quercetina*, demostrando este compuesto una respuesta más potente que la evidenciada por indometacina. Como la indometacina es casi 10 veces más potente como inhibidor de la enzima ciclooxigenasa que la propia *quercetina*, ello lleva a pensar que la relajación inducida por *quercetina* no es consecuencia necesaria de la disminución de prostaglandinas (Morales M. & Lozoya X., 1994).

La actividad antidiarreica y espasmolítica también fue evidenciada por la fracción metanólica (compuesta entre otros por cinco glicósidos de *quercetina*) de los frutos inmaduros de guayaba. Dichos glucósidos al ingresar en el tracto digestivo se hidrolizan, liberando su aglicona (*quercetina*) que es el principio activo. Tanto en las fracciones activas de *Psidium guajava* como en las tisanas, los glucósidos de *quercetina* se encuentran de manera más abundante que la aglicona, siendo esta última la que posee mayor actividad antiespasmódica (Maikere Faniyo R., 1989; Lozoya X. et al., 1990). La fracción metanólica de las hojas también demostró actividad inhibitoria *in vitro* contra *Shigella sp.* (*S. flexneri*, *S. virchow*, *S. dysenteriae*); *Salmonella sp.*, *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae*, agentes causales de diarrea y disentería (Ghosh T. et al., 1993; Lin J. et al., 2002).

Por su parte, la administración de *quercetina* en concentraciones de 1,6 µg/ml ha demostrado retrasar el tránsito intestinal (al igual que el extracto etanólico), no ocurriendo lo mismo con su glucósido (1,28 mg/ml) el cual ha desarrollado acción antiinflamatoria y antialérgica. La administración de la tintura de hojas al 20% elaborada con hojas de guayaba en un modelo *in vivo* de comprobación de tránsito intestinal en ratones, bajo control con papaverina y atropina, demostró retrasar dicho tránsito de manera dosis-dependiente (Morón Rodríguez F. et al., 1999).

Estudios en ratas realizados con el extracto acuoso de hojas de guayaba administrado por vía oral, demostraron reducir la diarrea inducida por Microlax®, sin evidenciar somnolencia como la producida por antidiarreicos opiáceos (Lutterodt G., 1992). A la actividad de la *quercetina* hay que sumar la acción de los taninos en la actividad antidiarreica de la guayaba (Della Loggia A. et al., 1986). Un estudio clínico realizado en dos grupos de pacientes con diagnóstico de diarrea aguda (uno de ellos con menores de 5 años de edad y el otro en un grupo de edades comprendidos entre 20 y 40 años) evidenció la utilidad de infusiones orales de hojas de guayaba frente a una suspensión oral de caolín y pectina. Los resultados fueron considerados estadística y clínicamente equitativos, con un porcentaje de mejorías del 70% para ambos grupos (Zolla C. et al., 1988).

En un estudio clínico llevado a cabo en China con niños que padecían enteritis y diarreas debido a infección por rotavirus, se pudieron observar excelentes resultados con la administración de extractos acuosos de hojas de guayaba (Wie L. et al., 2000). Otro ensayo clínico controlado a doble ciego llevado a cabo en 50 pacientes con diarrea aguda, de-

terminó la utilidad de un medicamento elaborado en base a extractos de hojas de guayaba en cápsulas con valoración en *quercetina* (1500 mg/día durante 3 días), demostrando disminuir los síntomas cólicos y dolorosos de manera significativa (Reyes H. et al., 2001; Lozoya X. et al., 2002).

Actividad Hipoglucemiante

Estudios realizados en China dan cuenta del efecto hipoglucemiante del jugo de fruta administrado intraperitonealmente a ratones con diabetes inducida por aloxano en dosis de 1 g/k. Dicho efecto, si bien se consideró satisfactorio, fue menos marcado que el logrado en iguales condiciones por clorpropamida y metformina (Chen J. & Yang R., 1983). El mecanismo de acción no está del todo definido ya que estudios posteriores no revelaron cambios en los niveles plasmáticos de insulina (Maruyama Y. et al., 1985). En otro estudio, no resultó significativo el descenso de glucemia observado en conejos a los cuales se les suministró por vía intragástrica el jugo del fruto de guayaba (Roman Ramos R. et al., 1995).

En cambio en diferentes ensayos, en dosis de 200 mg/k, los extractos etanólico, acuoso y butanólico de las hojas de *P. guajava* han demostrado descender la glucemia y mejorar la tolerancia a la glucosa sobre ratas diabéticas aloxanizadas (Ivorra M. et al., 1979). Por otra parte, estos mismos extractos bloquearon la lipólisis inducida por adrenalina en células grasas del tejido adiposo del epidídimo de ratas (Mafugama Y. et al., 1985).

Estudios clínicos efectuados en humanos demostraron que el jugo de guayaba reduce las cifras basales de glucemia en voluntarios sanos y en diabéticos tipo II o no insulino-dependientes (Handa S. & Chawla A., 1989). Una evidencia indirecta del efecto hipoglucemiante de *P. guajava* se ha observado en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina a partir de la administración de extractos acuosos (1,32 g/k) de las hojas de la planta parásita *Loranthus bengwensis* la cual parasita las especies *Citrus limonium*, *Jatropha curcas* y *P. guajava*. Cuando esa planta no parasita a la guayaba no se observa el efecto hipoglucemiante (Obatomi D. et al., 1994).

Actividad sobre S.N.C.

Estudios realizados en ratones, hallaron actividad sedante por vía oral en los extractos etanólicos de hojas de guayaba al 80% (obtenido por percolación y desgrasado por el éter de petróleo), medido con un equipo (Varimex) a través de la observación de la actividad motora de desplazamiento de los animales. La misma actividad exhibió la administración oral en dosis de 50, 100 y 300 mg/k ($p < 0,001$) con una duración del efecto de 90 minutos (Gupta M. & Espósito Avella M., 1988). La acción sobre SNC de extractos de guayaba de baja polaridad administrados intraperitonealmente a ratones fue puesta en evidencia al constatare disminución de la actividad locomotriz en los animales. Esta actividad depresora no se presenta en las infusiones o decocciones empleadas como antidiarreicas (Lutterodt G. & Maleque A., 1988; Shaheen H. et al., 2000).

Un trabajo posterior demostró la actividad sedante del flavonoide *quercetina* aislado de esta especie sobre ratones (Picq M. et al., 1991). Años más tarde se aisló del extracto hexánico de las hojas (rico en compuestos grasos no solubles en agua), dos sesquiterpenos con propiedades depresoras del S.N.C.. En efecto, el *óxido de cariofileno* y el *β-selineno* obtenidos de dicho extracto de baja polaridad, evidenciaron en cobayos potenciación del sueño barbitúrico sumado al aumento en el tiempo de latencia de las convulsiones inducidas por leptazol (Meckes M. et al., 1996).

Otros

A través de diferentes ensayos *in vitro* se ha demostrado que extractos de guayaba presentan actividad antioxidante, antiagregante plaquetaria y antiherpética (Duke J., 1992). En relación a la primera, tanto en la pulpa como en la cáscara del fruto se localizan polifenoles extraíbles (2,62-7,79%), los cuales evidenciaron una fuerte actividad antioxidante *in vitro*, a través de tres modelos diferentes de ensayo: actividad barredora sobre DPPH, actividad reductora oxidativa del hierro e inhibición de la oxidación de la lipoproteína LDL catalizada por cobre (Jiménez Escrib A. et al., 2001). En estudios de oncología experimental, el extracto triclorometánico de las hojas demostró actividad citotóxica contra células sarcomatosas KB (ED50=7,9 µg/ml), en tanto el extracto etanólico resultó citotóxico sobre células malignas P388 (ED50=7,6 µg/ml). En cambio ninguno de los extractos resultó activo contra células KB-VI ni evidenció actividad antimetabólica en un modelo *in vitro* de inhibición de actividad antimitótica (Villareal M. et al., 1992).

El consumo de la hoja fresca en infusión/decocción no proporciona acción diurética, antihipertensiva ni cronotropo positiva (Germosén Robineau L., 1996). La riqueza en sesquiterpenos, típica en la familia Mirtáceas, ha hecho que se puedan realizar algunos ensayos con el aceite esencial, el cual ha demostrado sobre ratas, efecto antiinflamatorio en el test de carragenina (Menezes de Lima Jr. O. et al., 1997) y antineoplásico *in vitro*. En este último caso la actividad inhibitoria fue observada sobre un modelo de proliferación tumoral del mieloma SP2/0, con un porcentaje de efectividad del 90%. (Soares R. et al., 1997)

Finalmente, en un ensayo efectuado en ratones previamente rociados con un aerosol conteniendo *capsaicina*, la administración posterior del extracto acuoso de las hojas en dosis de 2 y 5 g/k vía oral, demostró detener en un 35-45% (respectivamente) la tos inducida por dicha sustancia respecto al grupo control. Esta actividad antitusiva resultó ser menor a la evidenciada por dextrometorfano (Jaiarj P. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general la toma de extractos orales de las diferentes partes de guayaba son bien toleradas. Decocciones de las partes aéreas de esta planta pueden presentar concentraciones de *quervetina* de hasta un 44%. En ese sentido se ha observado a través del test de Ames que dicha sustancia cuando alcanza concentraciones de 800 mg/k de hoja seca resulta mutagénica (De Moester C. et al., 1990). La DL50 de la *quervetina* se ha calculado en 161 mg/k administrada por vía oral en ratas (Christensen H. & Thomas T., 1973).

La administración por separado de infusiones de corteza y hojas de guayaba a ratones en dosis de 1-5 g/k no evidenciaron señales de toxicidad aguda. Estudios de mutagenicidad revelaron que el extracto metanólico en concentración de 5 mg/placa, presenta actividad antimutagénica sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 y *E. coli* WP-2, cuando dichos gérmenes fueron irradiados con dosis tóxicas de radiaciones ultravioletas o invadidos por mutágenos varios (Jain A. et al., 1987). En cuanto al empleo interno de partes de la planta que no involucren al fruto, se aconseja su uso discontinuado, no mayor a 30 días (Germosén Robineau L., 1996).

CONTRAINDICACIONES

Hasta verificarse su seguridad e inocuidad, se desaconseja su empleo durante el embarazo, lactancia y en niños pequeños (Germosén Robineau L., 1996).

STATUS LEGAL

La guayaba se encuentra registrada en las Farmacopeas de Indonesia (1965), Filipinas, Vietnam (1971), Paraguay (1944), Brasil (Fascículo III, 2001), Caribeña (1996) y por la Oficina de Control de Medicamentos de Berna, Suiza (1978). Aprobada como suplemento dietario por la FDA (USA). Compreendida entre las hierbas del Programa Nacional de Plantas Medicinales de Guatemala para Atención Primaria de la Salud. Las hojas, corteza y brotes de guayaba se encuentran aprobadas para uso medicinal humano por el Ministerio de Salud de Bolivia y Cuba (González García M., 2000).

Desde 1985 el Instituto Mexicano de Seguro Social ha promovido su empleo como antidiarreico. La legislación brasilera que normatiza los productos antidiarreicos no sugiere el empleo de guayaba en casos de diarreas agudas persistentes en niños, ya que el carácter autolimitante y la duración independiente del tratamiento que se instaure no modifica el cuadro (Oliveira Mesquita J., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Son muchos y muy variados los empleos de las distintas partes de la guayaba en América y Asia tropical. Su uso más difundido es como antidiarreico, empleándose a tal fin la decocción de la corteza y/o hojas y/o frutos. También el jugo fresco. La decocción de las hojas es empleada en República Dominicana como antidiarreica, sedante y contra los vértigos (en este último caso asociado a *Allium sativum* y *Bunchosia glandulosa*). La decocción de los retoños foliares se emplea en Cuba contra los vómitos y resfriados.

En la mayoría de los países la decocción de las hojas y la corteza se aplican, por vía externa, en casos de enfermedades cutáneas y úlceras varicosas. Con menor frecuencia se emplea la decocción de las hojas, como hipoglucemiante, antitusiva, reguladora del ciclo menstrual, para aliviar cólicos hepáticos y abdominales, anginas, como antimicrobiano, antiinflamatorio, antiemético, antihelmíntico e hipocolesterolemizante. En Brasil le atribuyen propiedades hepatoprotectoras, antisépticas en infecciones orofaríngeas y como descongestiva en hemorroides. En Minas Gerais (Brasil) emplean la corteza del tronco por vía interna como estomáquico y antiespasmódico, mientras que por vía externa para el lavado de úlceras y en leucorrea (ducha vaginal). En Costa Rica recomiendan la decocción de las flores y corteza como emenagogo y antiamebiano.

En Islas Canarias emplean la fruta seca en procesos hemorroidales. En Guatemala, más allá de los usos tradicionales, recomiendan la guayaba en diabetes (igual en Panamá), piodermitis, uretritis, asma, glositis y dermatopatías. En Colombia utilizan los cogollos y las hojas como tónicos capilares en casos de alopecia, en tanto las semillas tienen empleo como hipoglucemiantes. En algunas comunidades indígenas del Perú, mastican las hojas para calmar el dolor de muelas. En las comunidades de Karnataka (India) emplean infusiones orales con las hojas jóvenes trituradas, para reducir los efectos adversos de la marihuana. El jugo fresco lo recomiendan para tratar cefaleas y alergias en los niños.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 10-20 g/l de hojas, haciendo hervir durante tres minutos

Jugo: La ingesta del jugo de guayaba con fines terapéuticos se estima en 240 ml cada 4-6 horas.

Uso Tópico: La decocción de la hoja para uso tópico se estima en 50-100 g/l

USOS ALIMENTARIOS

Los frutos frescos, cocidos o en jalea son comestibles. La pectina de los frutos es muy útil para hacer jaleas. Separando la pulpa, se utilizan los llamados «cascos de guayaba» para preparar deliciosos postres. El aceite esencial de las hojas o las semillas, debido a la presencia de *eugenol*, se emplea como saborizante aromático. En Venezuela preparan una bebida astringente con las frutas y hojas, conocida como guarapo. En Seychelles preparan con los frutos una bebida alcohólica conocida como *lepire*. En Brasil preparan la *goiabada*, partiendo de un puré del fruto (separando las semillas) y cocinándolo a fuego lento (con o sin azúcar) hasta que tome punto. (Cabieses F., 1993).

OTROS USOS

La corteza de guayaba (de fuerte consistencia y resistencia) se utiliza para construir cabos de herramientas agrícolas, mangos de instrumentos musicales, en mueblería y como fuente de combustible. Su color amarillo-amarroado se recomienda para teñir sedas y algodón. La alta

concentración en taninos permite su empleo para curtir pieles. En agronomía emplean la guayaba como sombra para cubrir cafetales.

CURIOSIDADES

Uno de los métodos que emplean en China para preparar brebajes antidiarreicos de guayaba resulta bastante peculiar. Consiste en alimentar con sus hojas a un insecto (por lo general una *mantis religiosa*) y recolectar luego sus excrementos diariamente, en forma de bolitas, las cuales son almacenadas en un contenedor cerrado. Colocando 8 a 12 bolitas en una taza de agua caliente, se obtiene una bebida de color oscuro (parecido al vino) con un aroma similar al de la fruta semimadura, la cual es tomada como poción antidiarreica.

Los monges budistas del sur de China y del Japón consumen infusiones de raíz de guayaba para suprimir el libido, en concordancia con algunas investigaciones en animales llevadas a cabo en la Universidad de Taiwan (Cabieses F., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Abdelrahim S.; Almagboul A.; Omer M. and Elegami A.: *Antimicrobial activity of Psidium guajaba L.* *Fitoterapia*. 73 (7-8): 713-5 (2002).
- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Ed. Científico-Técnica de La Habana, Cuba. (1993).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Andriantsoa M.: *Archives du CNRP*. Pp. 179. (1983).
- Arima H. and Danno G.: *Isolation of antimicrobial compounds from guava (Psidium guajava L.) an their structural elucidation*. *Biochim. Biotechnol. Biochem.* 66 (8): 1727-30 (2002).
- Begum S.; Siddiqui B. and Hassan S.: *Terpenoids from Psidium guajava leaves*. *Nat. Prod. Lett.* 16 (3): 173-7 (2002).
- Berdy J.; Aszalos A.; Bostian M. and Mc Nitt K.: *Handbook of antibiotic compounds*. CRC Press Boca Raton. Part II, pp. 245. (1982).
- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Tomo II. Pp. 615-26. Ed. Diselpeza. Lima, Perú (1996).
- Cáceres A. et al.: *Actividad antibacteriana de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de infecciones*. Guatemala: Universidad de San Carlos (USAC), pp. 98. (1990).
- Cáceres A. et al.: *Plants used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal infections. 1: Screening of 38 plant extracts*. *J. Ethnopharmacol.* 33 (3): 277-283 (1991a).
- Cáceres A. et al.: *Actividad contra Vibrio cholerae de cinco plantas americanas usadas en el tratamiento de infecciones*. IV° Congreso Internacional de Microbiología. Guatemala, pp. 64. (1991b).
- Cáceres A.; Figueroa L.; Tracena A.; Samayoa B.: *Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. II. Evaluation of activity of 16 plants against Gram positive bacteria*. *J. Ethnopharmacol.* 39: 77-82 (1993).
- Cáceres A.; Menéndez H.; Méndez E.; Cobobón E.; Samayoa B. et al.: *Antigonorrbheal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases*. *J. Ethnopharmacol.* 48: 85-8 (1995).
- Chen J. and Yang R.: *Hypoglycemic effect of Guava juice in mice and human subjects*. *American J. Chinese Med.* 11 (1-4): 74-6. (1983).
- Christensen H. and Thomas T.: *The toxic substances list*. Maryland: U. S. Department of Health, Education and Welfare. Pp. 1001. (1973).
- Della Loggia A.; Tubaro A.; Dri P. et al.: *The role of flavonoids in the antiinflammatory activity of Chamomilla recutita*. *Pharmacology and Structure Activity Relationships*. Ed. Alan R. Liss Inc. Pp. 481-4 (1986).
- De Moester C. et al.: *The mutagenicity of cassava (Manihot esculenta Crantz) preparations*. *Food Add. Cont.* 7 (1):125-136 (1990).
- Desmarchelier C.; Mongelli E.; Coussio J.; Giulietti A. and Ciccia G.: *Etnobotánica y Bioactividad de Plantas Medicinales Utilizadas por un Grupo Indígena Takana de la Amazonia Peruana*. *Acta Farmacol. Bonaerense*. 14 (3): 195-208. (1995).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimarães E. y Santos C.: *Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon*. *Fitoterapia*. 65 (6): 529-40. (1994).
- Duke J.: *Handbook of biologically active phytochemicals and their bioactivities*. Boca Raton (Fl), U.S.A. CRC Press (1992).
- Duke J. and Archley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. CRC Press. Boca Raton (Florida). Pp. 386 (1986).
- El-Khadem H. and Mohammed Y.: *Constituents of the leaves of Psidium guajava*. Part II. *Quercetin, avicularin and guajaverin*. *J. Chem. Soc.* 6: 3320-24 (1958).
- FAO: *especies forestales productoras de fruta y otros alimentos*. Santiago, FAO. Pp. 115 (1987).
- Germosén-Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. Tramitil Santo Domingo (1996).
- Ghosh T.; Sen J.; Das A.; Dutta A. and Nag Chaudhary A.: *Antidiarrhoeal activity of the methanolic fraction of the extract of unripe fruits of Psidium guajava*. *Phytotherapy Res.* 7: 431-3. (1993).
- Gnan S. and Demello M.: *Inhibition of Staphylococcus aureus by aqueous Goiaba extracts*. *J. Ethnopharmacol.* 68 (1-3): 103-8 (1999).
- González García M.: *Legislación sobre Fitoterápicos y Productos Naturales en Iberoamérica*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Guevara J.; Chumpitaz J.; Valencia E.: *The in vitro action of plants on Vibrio cholerae*. *Rev. Gastroenterol. Perú*. 14 (1): 27-31 (1994).
- Gupta M. and Espósito Avella M.: *Evaluación Química y Farmacológica de Algunas Plantas Medicinales de Tramitil*. Tramitil III, La Habana, Cuba. Enda-Caribe/MINSAP. (1988).
- Handa S. and Chawla A.: *Hypoglycaemic plants*. *A review*. *Fitoterapia*. 60: 3 (1989).
- Harsha V.; Hebbar S.; Hegde G. and Shripathi V.: *Ethnomedical knowledge of plants used by Kunabi Tribe of Karnataka in India*. *Fitoterapia* 73 (4): 281-7 (2002).
- Hui W. and Arthur H.: *Triterpene acids from the leaves of P. guajava*. In: *Chemical Absr.* 49:122-4 (1955).
- Ivorra M.; Payam M. and Villar A.: *A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs*. *J. Ethnopharmacol.* 27: 243-275. (1979).
- Jaitari P.; Khoobaswan P.; Wongkerajang Y.; Peungricha P. et al.: *Anticough and antimicrobial activities of Psidium guajava leaf extract*. *J. Ethnopharmacol.* 67 (2): 203-12 (1999).
- Jain A. et al.: *Preliminary study on the demutagenic and antimutagenic effect of some natural products*. *Curr. Scien.* 56 (24): 1266-9 (1987).
- Jiménez C.: *Contribución a la evaluación biológica de plantas cubanas*. II. *Rev. Cubana Medicina Tropical*. 31: 13-19. (1979).
- Jiménez Escrig A.; Rincón M.; Pulido R. and Saura Calceño F.: *Guava fruit (Psidium guajava L.) as a new source of antioxidant dietary fiber*. *J. Agric. Food Chem.* 49 (11): 5489-93 (2001).
- Kambu K.; Tona L.; Kaba S.; Cimanga K. and Mukala N.: *Antispasmodic activity of extracts of plant anti-diarrhoeic traditional preparations used in Kinshasa, Zaire*. *Annals Pharm. Franc.* 48 (2): 200-8 (1990).
- Lin J.; Puckree T. and Mvelase T.: *Antidiarrhoeal evaluation of some medicinal plants used by Zulu traditional healers*. *J. Ethnopharmacol.* 79 (1): 53-6 (2002).
- Lozoya X.; Abou-Zaid M.; Nogzollilo C. and Arnazon J.: *Spasmodic effect of the methanolic extract of P. guajava*. *Biological & Chemical Active Natural Substances. International Symposium*. Bonn. Pp. 205. (1990).
- Lozoya X.; Becerril G. and Martínez M.: *Intraluminal perfusion model of in vitro guinea pigs ileum as a model of study of the anti-diarrheic properties of P. guajava*. *Arch. Invest. Med. (Mex)*. 21:155-62 (1990).
- Lozoya X.; Reyes Morales H.; Chávez Soto M.; Martínez Garca M.; Soto González Y. and Doubova S.: *Intestinal anti-spasmodic effect of a phyto drug of Psidium guajava jolia in the treatment of acute diarrheic disease*. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 19-24 (2002).
- Lutete T.; Kambu K.; Ntondele D. and Gimanga K.: *Antimicrobial activity of tannins*. *Fitoterapia*. 65 (3): 276-8 (1994).
- Lutterodt G. and Maleque A.: *Effects on locomotor activity in mice of a narcotic-like principle from Psidium guajava leaves*. *J. Ethnopharmacol.* 24: 219-31 (1988).
- Lutterodt G.: *Inhibition of gastrointestinal release of acetylcholine by quercetin as a possible mode of action of Psidium guajava leaf extracts in the treatment of acute diarrhoeal disease*. *J. Ethnopharmacol.* 25 (3): 235-247 (1989).
- Lutterodt G.: *Inhibition of Microlox® induced experimental diarrhoea with narcotic-like extracts of Psidium guajava leaf in rats*. *J. Ethnopharmacol.* 17: 151-7 (1992).
- Majjugama Y.; Matsuda H.; Matsue R.; Hatano T. and Okuda T.: *Study on Psidium guajava (I): Antidiabetic effect and effective components of the leaf of P. guajava*. (Part I). *Shoyakunyakun Zasshi*. 39 (4): 261-9 (1985).
- Maikere Faniyo R.; Van Puyvelde L.; Mutweningabo A. and Habiyaremye F.: *Study of Rwandese medicinal plants used in treatment of diarrhoea*. I. *J. Ethnopharmacol.* 26 (2): 101-9 (1989).
- Martínez R.: *Psidium guajava para el tratamiento de la tricomoniasis vaginal*. Tesis. Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. USAC. Pp. 41. (1993).
- Martínez M.; Molina N.; Boucourt E.: *Evaluación de la actividad antimicrobiana de Psidium guajava L.* *Rev. Cubana Plantas Med.* 2 (1): 12-4 (1997).
- Maruyama Y.; Matsuda H.; Matsuda R.; Kubo M.; Hatano T. and Okuda T.: *Antidiabetic effect and effective components of the leaf of P. guajava*. (Part II). *Shoyakunyakun Zasshi*. 39 (4): 261-9. (1985).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herbal Research Foundation. May 25 (1993).
- Meekes M.; Calzada F.; Tortoriello J.; González J. and Martínez M.: *Terpenoids isolated from Psidium guajava with depressant activity on central nervous system*. *Phytother. Res.* 10: 600-3 (1996).
- Menezes de Lima (Jr). O.; Rosas E.; Ramos M. et al.: *Anti-inflammatory activity of essential oils extracted from leaves of Myrtaceae spp. WOCMAP II*. Abstract Mendoza, Argentina. Noviembre 16-20 (1997).
- Misas C.; Hernández N. and Abraham A.: *Contribution to the biological evaluation of Cuban plants*. *Rev. Cubana Medicina Tropical*. 31: 5-51 (1979).
- Morales A.: *Inhibición in vitro de Trichomonas vaginalis por extractos acuosos vegetales de uso popular*. (Tesis). Guatemala, Facultad de CCQQ y Farmacia, USAC. Pp. 89. (1990).
- Morales M.; Tortoriello J.; Meekes M.; Paz D. and Lozoya X.: *Calcium antagonist effect of quercetin and its relation with the spasmodic properties of Psidium guajaba L.* *Arch. Med. Res.* 25 (1): 17-21 (1994).
- Morón Rodríguez F.; Martínez Torres M. y Morón Pinedo D.: *Disminución del tránsito intestinal en ratones por tintura de guayaba oral*. *Rev. Cubana Plantas Med.* 3 (2): 54-6 (1999).
- Nickell L.: *Antimicrobial activity of vascular plants*. *Econom. Botan.* 13: 281-318 (1959).

- Obatomi D.; Bikomo E. and Temple V.: Anti-diabetic properties of the African mistletoe in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 43 (1): 13-17 (1994).

- Oliveira Mesquita J.: Plantas en destaque: Goiabeira (*Psidium guajava* L.). *Rev. Racine* 47: 39-41 (1998).

- Piqué M.; Chear S.; Prigent A.: Effect of two flavonoid compounds on central nervous system. *Life Sci.* 49 (26): 1979 (1991).

- Ponce Macotela M.; Navarro Alegría L.; Martínez Gordillo M. y Álvarez Chacón R.: Efecto antiagregador in vitro de 14 extractos de plantas. *Rev. Invest. Clín.* 46: 343-7 (1994).

- Re L.; Barocci S.; Capitani C.; Viviani C. et al.: Effects of some natural extracts on the acetylcholine release at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacol. Res.* 39 (3): 239-45 (1999).

- Reyes H.; Martínez M.; Soto Y.; Doubona S. and Lozoya X.: Evaluación clínica del fitofármaco QG-5 (*Psidium guajava* folia) en el tratamiento de la enfermedad diarreica aguda. En: "Valoración clínica de los Fitofármacos". Simposio IMSS/Farماسa-Schwabe. Vol. 5. México (2001).

- Román Ramos R.; Flores Sáenz J. and Alarcón Aguilar F.: Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J. Ethnopharmacol.* 48: 25-32. (1995).

- Shabeen H.; Ali B.; Alqarawi A. and Bashir A.: Effect of *Psidium guajava* leaves on some aspects of the central nervous system in mice. *Phytother. Res.* 14 (5): 400 (2000).

- Singh J.; Dubey A. and Tripathi N.: Antifungal activity of *Mentha spicata*. *Int. J. Pharmacogn.* 32: 314 (1994).

- Soares R.; Ramos E.; Fernández Ferreira A. et al.: Essential oils from Burseraceae and Myrtaceae species. In vitro evaluation of anti-neoplastic activity. WOCMAP II. Abstract. Mendoza, Argentina. Noviembre 16-20 (1997).

- Sookvanichsilp N.; Silpa Archw W. et al.: Effects of Thai medicinal plants on rat ileum. *Asia J. Pharmac. Suppl.* 6 (8): 132 (1986).

- Suntornsuk L.; Gritsanapun W.; Nilkambank S. and Paochom A.: Quantification of vitamin C content in herbal juice using direct titration. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 28 (5): 849-55 (2002).

- Tona L.; Kambu K.; Ngimbi N.; Mesia K. et al.: Antiamoebic and spasmolytic activities of extracts from some anti-diarrhoeal traditional preparations used in Kinsbasa, Congo. *Phyto-medicine.* 7 (1): 31-8 (2000).

- Torres A.; Ricciardi G.; Agrelo de Nassiff A. y Ricciardi A.: Estudio comparativo de aceites esenciales de especies del género *Psidium* (Myrtaceae) del nordeste. En: Reunión de Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. U.N.N.E., Corrientes, Argentina. 8: 8111-14 (1999).

- Valle A. and Cáceres A.: Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. Report. (1992).

- Vieira R.; Rodriguez D.; Gonçalves F.; Meneses F.; Araújo J. and Sousa O.: Microbicidal effect of medicinal plant extracts (*Psidium guajava* and *Carica papaya*) upon bacteria isolated from fish muscle and known to induce diarrhoea in children. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 43 (3): 145-8 (2001).

- Villareal M.; Alonso D.; Melesio G.: Cytotoxic activity of some Mexican plants used in traditional medicine. *Fitoterapia.* 63: 518-22 (1992).

- Wieneen A.; Nkunya M.; Bray D.; Mwasumbi L.; Kinabo L. and Kilimali V.: Antimalarial activity of Tanzanian medicinal plants. *Planta Med.* 56: 368-70 (1990).

- Wei L.; Li Z.; Chen B.: Clinical study on treatment of infantile rotaviral enteritis with *Psidium guajava*. *Chinese J. Integr. Trad. Western Med.* 20 (12): 893-5 (2000).

- Zakaria M. and Mohd M.: Traditional Malay Medicinal Plants. Penerbit Fajar Bakti SDN. K. Lumpur. (1994).

- Zolla C.; Del Bosque S.; Tascon A.; Mellado V.: Medicina Tradicional y Enfermedad. México. CEISS. Pp. 146 (1988).

GUAYACÁN



ción ha mermado considerablemente el número de ejemplares. Es cultivado en Cuba, Colombia y Venezuela. La especie *G. sanctum* L. (muy emparentada con el guayacán) crece en Bahamas y sur del estado de La Florida (USA).

PARTE UTILIZADA

Parte medular del tronco (albura) y la oleorresina que contiene. Un modo tradicional de recogerla consiste en quemar el extremo de una rama, de modo que por el otro extremo surja la resina, la cual se recoge en vasijas. Cuando se solidifica, se forman unos pequeños corpúsculos denominados «lágrimas», de color anaranjado o marrón.

HISTORIA

Durante la conquista de América, el español Oviedo había oído hablar de una droga que los nativos Taynos obtenían de la corteza de un árbol, a la cual denominaban *guayacán*, y que durante el siglo XVI fue muy popular como antisifilítica. A tal fin tomaban varias decocciones de ella para luego arrojarse en la cama durante la noche y así transpirar todo el cuerpo. En 1514 fue exportada por primera vez desde Santo Domingo hacia Europa, donde recibió la denominación de *Lignum sanctum*, en la creencia que sus propiedades curativas eran de origen celestial. En 1932 se descubre que el aumento de la temperatura corporal por encima de los 42° C inactiva a la bacteria responsable de la sífilis. Incorporada a la Farmacopea Inglesa en 1677, la oleorresina de este árbol luego comenzó a caer en desuso a partir de la introducción de la zarzaparrilla en los brebajes antisifilíticos, como método depurador orgánico.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Oleorresina (15-25%): Compuesta por lignanos y sus resinoles: ácidos α y β guayacónicos (70%), ácido guayarético (10%), ácido dihidroguayarético (5%), ácido guayacínico (10%), ácido isoguayacínico, ácido guayácico, guayacirresinol, furoguayacidina, tetrahydro-furoguayacinas-A y B, furoguayaoxidina, guayacina, etc.

Aceite esencial (5%): Contiene alcoholes sesquiterpénicos tales como el guayol y su isómero: el bulnesol.

Otros: guayacosaponinas (en resina, raíz y madera), guayagutina (terpenoide), trazas de vainillina y ácido benzoico, amarillo de guayaco, almidón.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien ha caído en desuso el empleo de esta especie, su aporte como droga antiinflamatoria y coadyuvante de pro-

NOMBRE CIENTÍFICO

Guaiacum officinale L.

NOMBRES POPULARES

Español: guayacán, guayaco, palo santo.

Portugués: guayaco.

Inglés: guaiacum wood, pockwood.

Otros: guaiaco (Italiano), guaiac (Francés), Guayacholz (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un pequeño árbol perenne, perteneciente a la familia de las Zigoofiláceas, caracterizado por presentar una altura máxima de 18 metros; tronco con corteza pardo verdosa con numerosos surcos; ramas hinchadas en las articulaciones con hojas compuestas, pinnadas, con pares de folíolos ovados; flores solitarias azuladas o violáceas que dan origen a un fruto ovoide capsular color verde-amarillento.

HÁBITAT

El género *Guaiacum* comprende 6 especies de arbustos y árboles siempreverdes. El guayaco es originario del Caribe (sur de Florida, Jamaica, República Dominicana), Guayana, Venezuela y costa pacífica de América del Sur (hasta Colombia). Crece silvestre especialmente sobre llanuras áridas o matorrales de poca elevación, aunque su intensa explota-

cesos bronquiales de vías respiratorias aún mantiene plena vigencia. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades biológicas ensayadas de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria

Entre los primeros trabajos realizados con extractos de esta especie se pudo demostrar que el *ácido dihidroguayarético* y sus derivados serían los compuestos más efectivos como antiinflamatorio (Schrecker A., 1957). El *guayazuleno*, obtenido de la madera de guayacán por deshidratación del *guayol*, ha evidenciado actividad antiinflamatoria en modelos animales (Leung A. & Foster S., 1996). El extracto hidroalcohólico elaborado con la albura de la corteza demostró poseer actividad antiinflamatoria en modelos de edema plantar bajo inducción con carragenina a dosis de 200 mg/k (Kratovich J. et al., 1971; Duwiejua M. et al., 1994).

Otros

El *ácido guayarético* de la resina despertó especial interés a inicios de la década del '90 como un eventual agente anti-HIV al igual que el lignano *sesamina* proveniente del *Sesamum indicum* (Gassita J., 1992). Las saponinas y el aceite esencial del guayaco exhiben una actividad diurética de tipo uricosúrica (útil en casos de gota) y declorurante (Peris J. et al., 1995). El *ácido dihidroguayarético* por su parte, exhibe una actividad antirradicalar, mientras que a nivel dérmico el aceite esencial se comporta como rubefaciente (King F. & Wilson J., 1964; Newall C. et al., 1996).

El extracto acuoso elaborado con el pericarpo del fruto de guayacán evidenció 100% de mortandad sobre huevos de *Biomphalaria glabrata* en concentración de 100 ppm. En tanto la mortandad sobre estadios adultos de *B. glabrata*, *B. straminea* y *B. tenagophila* se logró con 20 ppm. La actividad molusquicida también resultó exitosa frente a *Lebistes reticulatus* (5 ppm) y sobre cercarias de *Schistosoma mansoni* (1 ppm). En tanto, el extracto etanólico del pericarpo del fruto no resultó activo frente a estadios adultos de *B. glabrata*. (Mendes N. et al., 1993).

Las eventuales propiedades antimicrobianas estarían asociadas a los lignanos, ya que se ha documentado por ejemplo, que el *ácido norhidroguayarético* (principal lignano constituyente del *chapparal* o *Larrea tridentata*) ejercería dicha actividad frente a diversos gérmenes, citándose por ejemplo propiedades fungistáticas. En tal sentido, extractos de guayacán se adicionan a colutorios y enjuagues bucales en calidad de antiséptico (Newall C. et al., 1996; Gruenwald J., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las dosis normales de la resina por vía oral son generalmente bien toleradas. La DL50 de la droga vegetal en ratas supera los 5 g/k, lo cual indica un índice toxicológico muy bajo (Merck Index, 1989). Se tendrá precaución en casos de gastroenteritis, úlceras digestivas, esofagitis por reflujo, enfermedad diverticular y colon irritable. En altas dosis puede provocar náuseas y vómitos (Griffith W., 1995). El aceite esencial puede ser irritativo para la piel, mientras que

la oleoresina en forma tópica es fotosensibilizante y causal de dermatitis de contacto (Capasso R. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

En vista de la falta de datos acerca de la inocuidad del guayaco durante el embarazo y la lactancia, se desaconseja su empleo en estos casos, hasta tanto se obtengan datos confiables.

STATUS LEGAL

El guayaco se encuentra registrado por la Farmacopea Nacional Argentina (3ª Ed.) y como agente saborizante por la U.S. Federal Regulations (USA), bajo el código 21 CFR 172.510 (San Lin R., 1994). El *Council of Europe* la ha catalogado como saborizante o alimento natural en categoría N2, que indica que debe emplearse con ciertas limitaciones (Newall C. et al., 1996). La parte medular del tronco de guayaco se encuentra aprobada por la Comisión «E» de Alemania para el alivio de síntomas dolorosos de origen reumático (Blumenthal M., 1998). En Bolivia, la madera de guayacán tiene reconocimiento medicinal por las autoridades sanitarias de ese país (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Los usos populares se centran en el empleo de la oleoresina como antiinflamatoria, laxante suave y coadyuvante en casos de artritis reumatoide y gota. También se aplica sobre dientes o muelas doloridas y en casos de micosis de piel. La decocción de la albura es empleada como diaforética y, en gargarismos, para aliviar las anginas. Las hojas en infusión tienen efecto laxante.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: De la albura al 1%. Tomar 2-3 tazas diarias. De las hojas (10 g/l), 1 taza antes de acostarse.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g = 45 gotas) se prescriben 25 a 50 gotas diarias repartidas en 2-3 tomas.

Polvo: La resina en polvo se administra a razón de 0,1 - 1 g diario, también repartido en varias tomas.

Tintura: Relación 1:5 (20%), se dosifica a razón de una cucharadita de café, 2-3 veces al día.

OTROS USOS

La resina es empleada como antioxidante de grasas y aceites comestibles (Peris J. et al., 1996). La tintura de guayacán (conformada principalmente por la resina) se emplea como test para determinar la presencia de agentes oxidantes (peroxidasas, oxidasas), heterósidos cianogénicos o manchas de sangre, generando una coloración azul característica. Es muy utilizado como test para el hallazgo de sangre oculta en materia fecal, en especial frente a sospechas de cáncer de colon. Sin embargo debido a la falta de exactitud observado con su empleo en varios casos, en la actualidad se está reemplazando por tests inmunoquímicos más confiables (Schlackman N., 2003).

CURIOSIDADES

La flor de guayacán es la flor nacional de Jamaica.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad V. et al.: *Structure of guaianin M. from Guaiacum officinale*. *Fitoterapia*. 43 (3): 226 - 9 (1992).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonomía con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre. (1981).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. España. (1998).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Tikal Ed. España. (1998).
- Blumenthal M.: *The Complete German Commission "E" Monographs*. ABC Ed. USA. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Ed. Grijalbo. (1998).
- Capasso R.; Izzo A.; Pinto L.; Bifulco T.; Vitello C. and Mascolo N.: *Phytotherapy and quality of herbal medicines*. *Fitoterapia*. 71 (S-1): 58-65 (2000).
- Duwiejua M.; Zeitlin I.; Waterman P. and Gray A.: *Antiinflammatory activity of *Polygonum bistorta*, *Guaiacum officinale* and *Hammamelis virginiana* in rats*. *J. Pharmac. Pharmacol.* 46 (4): 286-90 (1994).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gassita J.: *Fitoterapia Africana*. En: *Estimular las Defensas de Otra Forma*. Ed. Medicinas Complementarias. Embid A. (Ed.). España. (1992).
- Griffith W.: *The Vitamin Fact File: Medicinal Herbs*. Diamond Books. London. (1995).
- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montdale, USA. (1998).
- King F. and Wilson J.: *The chemistry of ex-*

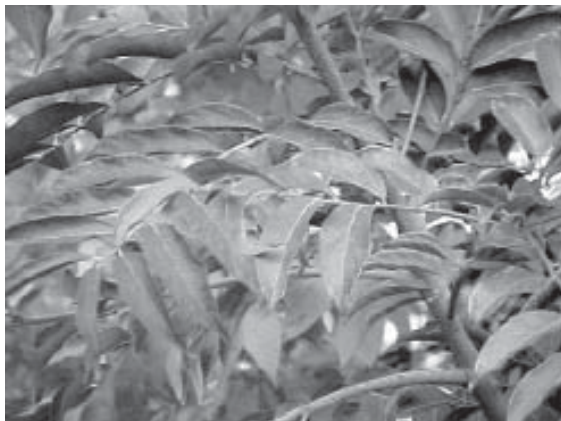
tractives from hardwoods. Part XXXVI. The lignans of *Guaiaacum officinale*. *J. Chem. Soc.* 129: 4011-4024 (1964).
 - Kratochvil J.; Burris R.; Seikel M. and Harkin J.: Isolation and characterization of a -guaiaconic acid and the nature of *Guaiaacum Blue*. *Phytochem.* 10: 2529-2531 (1971).
 - Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2th Ed. J. Wiley & Sons. U.S.A. (1996).

- Majumder P. and Bhattacharyya M.: Structure of furoguaiaoxidin, a new enedione lignan of *Guaiaacum officinale*. *J.C.S. Chem. Comm.* Pp. 702-3 (1975).
 - Mendes N.; Gómez J.; Araújo N.; Zani C. and Katz N.: Preliminary trials of *Guaiaacum officinale* L. as a molluscicide. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 35 (6): 509-13 (1993).
 - Merck Index: *An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals*. 11th Ed., Rahway N.

Merck. (1989).
 - Newell C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
 - Peris J.; Stühling G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOF. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).
 - San Lin R.: *Phytochemicals and Antioxidants*. In: *Functional Foods*. Chapman & Hall Publisher, N. Y. (1994).

- Schlackeman N.: Replacing guaiac-based test with immunochemical tests in colorectal cancer screening. *Am. J. Med.* 115 (2): 154 (2003).
 - Schrecker A.: Meso-dihidroguaiairetic acid and its derivatives. *J. Amer. Chem. Soc.* 79: 3823-3827 (1957).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

GUAZATONGA



NOMBRE CIENTÍFICO

Casearia sylvestris Sw.

Sinonimia: Se citan 48 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: guazatonga (Uruguay), hierba del burro (Paraguay).

Portugués: guaçatonga, erva-de-lagarto, erva-de-bugre, bugre-branco, vasisatonga, chá-do-fraile, café-do-fraile.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto de unos 3-4 metros de altura, perteneciente a la familia de las Flacourtiáceas, caracterizada por presentar un tronco pequeño pero grueso, de color pardo-oscuro, ramas con lenticelas glabras; hojas (verdosas y aromáticas) simples y alternas, oblongas a elíptico-lanceoladas, pecioladas, con bordes aserrados y ápice acuminado. Las flores (hermafroditas) son pequeñas, verdosas, aromáticas, dispuestas en inflorescencias axilares de tipo umbeliformes. Los frutos son pequeños, capsulares, de unos 3 mm de diámetro y de color verde. Florece en primavera y verano.

HÁBITAT

El género *Casearia* es muy común en las zonas tropicales y subtropicales de América (desde México hasta Argentina), estando representado en Brasil por unas 70 especies. *Casearia sylvestris* crece espontánea en el estado del Amazonas (región del Río Tapajós) y en los alrededores de la ciudad de San Pablo.

PARTE UTILIZADA

Hojas.

HISTORIA

La palabra *guaçatonga* es un término acuñado a la planta por la etnia Tupi. Los indígenas del Amazonas emplearon durante mucho tiempo la *guaçatonga* como cicatrizante y antiséptico de heridas. También como antitérmico, digestivo y depurativo del organismo. La planta participaba de los rituales mágico-ceremoniales de los nativos del Amazonas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial: Contiene compuestos diterpénicos (caseariaclerodano, caseariavestrinas A-C y casearinas A-T), ácido hexanoico, ácido caproico y triterpenoides.

Otros: saponinas, ácidos grasos, taninos, alcaloides, antocianósidos, resinas, polisacáridos (corteza) y flavonoides.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades reconocidas para esta especie están centradas en su poder antiulceroso gástrico (por ahora demostrado en animales), cicatrizante externo y bloqueante de venenos de serpientes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiulcerosa Gástrica

El extracto etanólico de las hojas de *C. sylvestris* administrado por vía oral (en ayunas) a ratas *Wistar* con ligazón de píloro, generó una disminución de la secreción ácido-péptica (de manera dosis-dependiente), sin modificaciones del pH en estómago. Este dato es importante ya que, por ejemplo la cimetidina, al elevar el pH estomacal, dificulta una posterior absorción de proteínas alimentarias (Trentini A. et al., 1995). El extracto seco en una dosis profiláctica de 57,5 mg/k, demostró reducir el jugo gástrico de los animales de manera significativa (42%) siendo más eficaz que la lograda con 500 mg/k de misoprostol. Sin embargo, comparativamente con atropina (5,3 mg/k), cimetidina (32 mg/k) y misoprostol (500 mg/k), la reducción en la producción de ácido clorhídrico fue menor con el extracto de *guaçatonga* (Basile A. et al., 1990).

En ensayos realizados en ratas sobre lesiones producidas por estrés (inmovilización e inmersión en agua) y categorizadas en tres niveles de gravedad, el extracto de *guaçatonga* demostró ser más eficaz que el misoprostol en la supresión de lesiones leves; equivalente a cimetidina y misoprostol en lesiones moderadas, y finalmente menos eficaz que ambas drogas en lesiones graves. La parte anterior del estómago (rumen) fue la menos afectada (Basile A. et al., 1990).

El extracto acuoso liofilizado de hojas de *guaçatonga* obtenidas en Brasil de la región de la Mata Atlántica demostró efectivos preventivos y curativos sobre úlceras gástricas por estrés superiores al extracto obtenido con las hojas de la región de Cerrado. Por otra parte, el extracto de *Casearia sylvestris* evidenció una leve superioridad sobre el mismo extracto de *C. obliqua*, y ambos demostraron un efecto más potente que cimetidina (Menezes F. et al., 2003).

Actividad como Alexifármaco

La infusión por vía oral de *guaçatonga* (10% de la planta seca) ha demostrado actividad antiinflamatoria y antifúngica (*Bothrops alternatus*), posiblemente debido a la acción de los polisacáridos y componentes del aceite esencial en el bloqueo de la liberación de histamina y bradiquinina (Ruppelt B. et al., 1991; Pereira B. et al., 1992; Rodrigues M. et al., 1997). También se pudo comprobar que dicho extracto presenta un efecto inhibitorio sobre la enzima fosfolipasa A2 (Borges M. et al., 2000).

Estudios posteriores determinaron que el extracto acuoso de las hojas es capaz de neutralizar también la actividad hemorrágica producida por *Bothrops asper*, *B. jararacussu*, *B. moojeni*, *B. neuwiedi* y *B. pirajai*. En el mecanismo de acción sobre *B. asper* y *B. neuwiedi* se pudo constatar un bloqueo de las *casearinas* del extracto sobre la actividad de metaloproteinasas presentes en los respectivos venenos. En tanto, el veneno de *B. jararacussu* incubado junto al extracto acuoso de guaçatonga, fue prácticamente incapaz de degradar la cadena de alfa-fibrinógeno (Borges M. et al., 2001).

Actividad Cicatrizante

El empleo de la guaçatonga como cicatrizante de heridas data de la década del '70, a partir de los resultados observados por un grupo de investigadores de la Universidad de San Pablo (Brasil) realizados con el extracto alcohólico de las hojas aplicado en el dorso rasurado de ratones con diferentes heridas. El estudio se hizo *versus* una solución alcohólica estándar, observándose una más rápida mejoría en el grupo tratado con el principio activo vegetal (Scavone O. y Panizza S., 1974). La acción conjunta de los taninos y los componentes del aceite esencial ejercen una correcta actividad cicatrizante y antiséptica de heridas externas, demostrada tanto con tinturas alcohólicas como con extractos del aceite esencial (Scavone O. et al., 1979).

Otros

El extracto etanólico de las hojas de ejemplares del Paraguay demostraron actividad antitumoral en ratones (100 mg/k vía i.p.) en modelos de sarcoma 180, lo cual fue atribuido a la presencia de *casearinas* (Itokawa H., 1990). Por su parte las *casearinas* y *caseariavestrinas* (diterpeno clerodanos) presentes en el aceite esencial y en el extracto metanólico de las hojas (respectivamente), han demostrado *in vitro* actividad citotóxica frente a varias líneas celulares tumorales, entre ellas las células KB (Morita H. et al., 1991; Bolzani S. et al., 1999; Oberlies N. et al., 2002). La administración de la infusión de guaçatonga (10%) a ratas demostró actividad analgésica y antiinflamatoria, evidenciada a través de diferentes tests (Ruppelt B. et al., 1991).

La actividad antimicrobiana de *C. sylvestris* fue evaluada por los métodos de difusión disco-placa y de inhibición en medio líquido con el aceite esencial (1%), demostrando actividad inhibitoria sobre *Bacillus subtilis* (menor que *Ocimum micranthum*). Sobre *Candida albicans* la actividad fue negativa (Chiappeta A. et al., 1995; De Souza G. et al., 1997). Finalmente, las *caseariavestrinas* demostraron *in vitro* actividad inhibitoria sobre el crecimiento de *Aspergillus niger* (Oberlies N. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El empleo de *extractos* de *C. sylvestris* esta en las dosis indicadas es por lo general bien tolerada. En altas dosis el empleo de esta especie en humanos puede ocasionar vómitos y diarrea. La orina de algunos pacientes que empleen guaçatonga puede tornarse viscosa, con aroma dulzón y sedimento abundante (Pereira S., 1992).

Los ensayos en animales arrojaron una toxicidad aguda baja del extracto alcohólico. De igual modo aconteció con

la toxicidad subcrónica, la cual fue determinada por un período de 30 días con dosis diarias de extracto seco y agar. La DL50 oral estimada en más de 1.840 mg/k (medido por el método de Thompson y Weil) resultó 32 veces mayor que el ED50 (57,5 mg/k) para la supresión de la secreción gástrica. En ningún caso los animales mostraron señales de convulsiones, diarrea, piloerección, sopor o conductas estereotípicas (Basile A. et al., 1986).

CONTRAINDICACIONES

Los extractos acuosos de las hojas demostraron actividad sobre la musculatura lisa uterina en ratas, por lo que se recomienda no administrar extractos de esta especie en períodos de gravidez (Gupta M. et al., 1995).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a su acción antagónica con la vitamina K, debe evitarse su empleo prolongado (no mayor a 3 meses) a efectos de evitar accidentes hemorrágicos (Pereira S., 1992).

STATUS LEGAL

La *Casearia sylvestris* figura en la 1ª. edición de la Farmacopea del Brasil.

ADULTERANTES

A menudo se la confunde o adultera con *Cestrum evanthes* Schlecht (Solanácea).

USOS ETNOMEDICINALES

Se mencionan varios empleos populares: cicatrizante, antiherpético, antiulceroso, diurético, febrífugo, antiséptico, anestésico local, fungicida y tónico-estimulante. En casos de heridas y cortes, se echan 10 g de hojas frescas a hervir en una taza (en Colombia emplean además las ramas). Se deja entibiar y se cuele. El líquido resultante se embebe en un algodón y se aplica sobre la zona afectada dos o tres veces al día.

En casos de úlceras digestivas se prepara la misma decocción y se toma una taza diaria. El extracto acuoso de guaçatonga debe prepararse y tomarse en el mismo día ya que sus principios activos se alteran pasadas las 24 horas. Existen referencias del empleo de hojas y raíces como antisifilítico en Minas Gerais, y como antiparasitario y afrodisíaco en otros estados de Brasil. En Paraguay emplean la decocción de las hojas, entre otros usos, para tratar reumatismos, eczemas y sarna.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 2 cucharadas/taza. Tomar 2 tazas diarias **Jarabe:** La Farmacopea del Brasil recomienda 10-40 ml/día.

Extracto fluido: 1-4 ml/día.

Tintura: 5-20 ml/día.

CURIOSIDADES

Existe una creencia popular que refiere que el lagarto sólo puede enfrentar a una cobra si la pelea se realiza cerca de esta especie. De ahí la denominación popular de «hierba del lagarto».

BIBLIOGRAFÍA

- Absy M. y Scavone O.: Sobre a morfologia e anatomia da *Casearia sylvestris*. *Boletim de Zoologia e Biologia Marina*. 30: 641- 676 (1973).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira E.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Facultad de Química, Montevideo, Uruguay (1992).
- Baisch A.; De Oliveira B.; Silva F.; Battastini A.; Torres F.; Apolinario J.; Racoski G.; Sinnott Silva E.; Alam M.; Coppola M. y Lapa A.: *Atividade Farmacológica da Casearia sylvestris*. VIIIº Simposio de Plantas Mediciniais do Brasil. Manaus. (1984).
- Barbi N.; Pereira B.; Melo P.; Pereira N. and Mors W.: *Atividade antifidica dos polissacarideos da casca da Casearia sylvestris*. XIIº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Curitiba. (1992).
- Basile A.; Sertie J.; Panizza S.; Oshiro T. y Azzolini C.: Actividad antiulcerosa preventiva y toxicidad del extracto crudo de la hoja de *Casearia sylvestris*. Dep. de Farmacología, Inst. de Ciencias Biom. y Dep. de Botánica. Univ. de San Pablo. *J. Ethnopharmacol.* 30: 185-97 (1990).
- Bolzani Vda. S.; Young M.; Furlan M.; Cavalheiro A.; Araujo A.; Silva D.; Lopes M.: Search for antifungal and anticancer compounds from native plant species of Cerrado and Atlantic Forest. *An. Acad. Bras. Cienc.* 71 (2): 181-7 (1999).
- Borges M.; Soares A.; Rodrigues V.; Andriao-Escarso S.; Diniz H. et al.: Effects of aqueous extract of *Casearia sylvestris* on actions of snake and bee venoms and on activity of phospholipase A2. *Comp. Biochem. Physiol. B.* 127 (1): 21-30 (2000).
- Borges M.; Soares A.; Rodrigues V.

Oliveira F.; Fransheschi A.; Rucavado A.; Giglio J. and Homsi-Brandeburgo M.: Neutralization of proteases from Bothrops snake venoms by the aqueous extract from *Casearia sylvestris*. *Toxicol.* 39 (12): 1863-9 (2001).
 - Chiapetta A.; De Meillo F. and Maicel J.: Higher plants with biological activity. Plants of Pernambuco. *Rev. Inst. Antih. Univ. Federal de Pernambuco (Recife)*. Brasil (1983).
 - De Carvalho P.; Furlan M.; Young M.; Kingston D.; Bolzani V.: Acetylated DNA-damaging clerodane diterpenes from *Casearia sylvestris*. *Phytochemistry*. 49 (6): 1659-62 (1998).
 - De Souza G.: *Actividad antimicrobiana de los aceites esenciales extraídos de plantas utilizadas en la medicina popular brasileña*. WOCMAP II. P-377. Mendoza, Argentina (1997).
 - Gupta M.(E.) et al.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia (1995).
 - Hoehne F.: *Plantas e Substâncias Vegetais Tóxicas e Medicinais*. Graphicars. São Paulo. (1939).
 - Itokawa H.; Totsuka N.; Takeya K.; Watanabe K. and Obata E.: Antitumor principles from *Casearia sylvestris* Sw. Structure elucidation of new clerodane diterpenes by 2-D NMR spectroscopy. *Chem Pharm. Bull. (Tokyo)*. 36 (4): 1585-8 (1988).
 - Itokawa H.; Totsuka N.; Morita H.; Takeya K. et al.: New Antitumor Principles, Casearins A-F from *Casearia sylvestris*. *Chem Pharm. Bulletin*. 38 (12): 3384-8 (1990).
 - Luz S.; Alquini Y.; Duarte M. y Santos C.: *Comparative leaf anatomy of Casearia sylvestris* S., *Casearia obliqua* S. y *Casearia decandra* J. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-461 (1997).
 - Menezes, F. G. de; Sertié, J. A. A.; Do Rio, R. G. W.; Wiesel, G.; Atividade an-

tiúlcera gástrica da *C. sylvestris*. I. Estudo comparativo das folhas coletadas em diferentes reservas florestais do Estado de São Paulo. Abstract. FeSBE 2003 - XVIIIª Reunião Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental, Brasil (2003).
 - Morita H.; Nakayama M.; Kojima M.; Takeya K.; Itokaya H.; Schenkel P. and Motidome M.: Structures and Cytotoxic Activity Relationships of Casearins, new Clerodane Diterpenes from *Casearia sylvestris*. *Chem. Pharm. Bulletin*. 39 (3): 693-7 (1991).
 - Oberlies N.; Burguess J.; Navarro H.; Pinos R.; Fairchild C.; Peterson R. et al.: Novel bioactive clerodane diterpenoids from the leaves and twigs of *Casearia sylvestris*. *J. Nat. Prod.* 65 (2): 95-9 (2002).
 - Pereira N.; Barbi N. and Mors W.: *Atividade antifidica de Casearia sylvestris*. Anais XIIº Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. UFP. 15-17 Setembro 1992. Curitiba, Brasil (1992).
 - Pereira S.: *Ocorrência de acidentes tóxicos com plantas*. Infarma, Brasília. P: 16-9 (1992).
 - Ruppelt R.; Pereira E.; Goncalves L. and Pereira N.: Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as anti-snake venom I. Analgesic and anti-inflammatory activities. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*; 86 (Suppl. 2): 203-5 (1991).
 - Scavone O. y Panizza S.: *Guaçatonga: Uma planta contra el Herpes*. Informe: Universidad de San Pablo (Brasil). Facultad de Veterinaria. (1974).
 - Scavone O.; Grecchi R.; Panizza S. y De Souza e Silva R.: *Guaçatonga (Casearia sylvestris): Aspectos botánicos da planta. Ensaio fitoquímico e propriedade cicatrizante da folha*. *Ann. Farmac. Quim. San Pablo*. 19 (1): 73-82 (1979).
 - Trentini A. y Teske M.: *Herbarium: Compendio de Fitoterapia*. 3ª. Ed. Brasil.(1995).

H HAMAMELIS



NOMBRE CIENTÍFICO

Hamamelis virginiana L. Se citan 17 sinonimias.

NOMBRES POPULARES

Español: hamamelis, avellano de bruja, nogal de bruja, vara mosqueada.

Portugués: hamamélis, hamamélia.

Inglés: witch hazel, tobacco wood bark.

Otros: amamelide (Italiano), hamamélis (Francés), Hamamelis (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol pequeño o arbusto perteneciente a la familia de las Hamamelidáceas, caracterizado por presentar una altura entre 1,5 y 3,5 metros; corteza lisa amarronada; hojas caducas, elípticas u ovales, de margen sinuoso y asimétricas en la base, de 7,5 a 12,5 cm de largo; flores amarillas por fuera y pardo amarillentas por dentro, de 2 cm de largo, con cuatro pétalos alargados muy característicos, que hacen su aparición a fines de otoño, durante la caída de las hojas. Los frutos son capsulares.

HÁBITAT

El hamamelis es originario de América del Norte. Crece frecuentemente en los bosques húmedos que trascurren las regiones del sudeste (desde New Brunswick y Quebec hasta Minnesota, sur de Florida, Georgia, Louisiana y Texas). Se cultiva en Estados Unidos, Canadá y en pequeña escala en Europa, especialmente como arbusto ornamental de jardines.

PARTE UTILIZADA

Hojas y corteza. Las hojas se recogen en verano y la corteza en primavera. La hoja es casi inodora y posee sabor astringente, levemente amargo y aromático. La corteza es inodora, de sabor fuertemente astringente y levemente amargo.

HISTORIA

El origen de la palabra *hamamelis* es discutido. Para algunos proviene del griego *hama* = "al mismo tiempo", y *melis* = "fruto" en referencia a que la planta fructifica cuando aún está en flor. Para otros provendría del griego *malus* = "manzana". En tanto *virginiana* se refiere al estado norteamericano donde se la halló por primera vez. Los indios norteamericanos utilizaron este arbusto con fines medicinales desde mucho antes de la llegada de los conquistadores. Empleaban la decocción de su corteza y hojas para tratar inflamaciones, tumores y heridas de piel. Estos usos fueron adoptados por la Escuela Ecléctica de Norteamérica. En 1735 fue introducido en Inglaterra y en 1882 fue incorporado a la Farmacopea de los Estados Unidos. Las ramas ahorquilladas de hamamelis fueron también utilizadas como varillas para detectar agua u oro por los Zahories.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Corteza:

Taninos (8-12%): Conformado por una mezcla de hamamelitaninos α , β y γ , taninos condensados (galocatequina, epigalocatequina) y monogailhamamelosa. El contenido en hamamelitanino de la corteza es unas 30 veces superior al de las hojas. En un extracto hidroalcohólico los hamamelitaninos pueden llegar a niveles superiores al 65%. El método cromatográfico TLC (Thin-Layer-Chromatography) es el recomendado para el análisis cualicuantitativo de los taninos, pero también el método HPLC (High-Performance-Liquid-Chromatography) ha sido desarrollado para el análisis de taninos condensados e hidrolisables.

Aceite esencial (0,1-0,5%): Se ha descrito la presencia

de eugenol, hexenol, safrol, α , y β -iononas, hexen-2-ol, sesquiterpenos, etc.

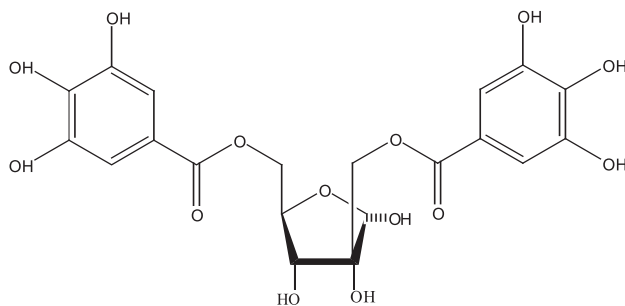
Otros: saponinas (en discusión), flavonoles, proantocianidinas oligoméricas (pequeñas cantidades), resinas, grasas, ceras.

Hojas:

Taninos (3 - 10%): Una combinación de taninos gálicos (flobatanino), catecoles condensados y procianidoles. La presencia de hamamelitaninos (taninos hidrolisables) sería dudosa.

Aceite esencial (0,01-0,50%): Rico en alcoholes (40%), ésteres (15%), compuestos carbonílicos (25%) y safrol (no mayor a 0,2%).

Otros: leucoantocianidinas, flavonoides (miricetina, quercetina, quercitrina, kaempferol y astragalina), ácidos fenólicos (ácido quínico, ácido cafeico y ácido gálico), colina (0,18 - 0,20%), ácido oxálico y sustancias amargas no determinadas.



hamamelitanino
(unidades de ácido gálico y D-hamamelosa)

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El hamamelis es una especie muy empleada como antiinflamatorio, hemostático, astringente y venotónico, en especial en casos de várices y hemorroides. Se han realizado varios trabajos clínicos al respecto. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Inflamación - Dermatología

El extracto hidroalcohólico de la corteza de hamamelis (rico en proantocianidinas oligoméricas y poliméricas) ha demostrado por vía interna en ratas, actividad antiinflamatoria en el test de carragenina y en el test de edema auricular inducido por aceite de crotón. En ese sentido, los *hamamelitaninos* y las *proantocianidinas* demostraron una fuerte actividad inhibitoria sobre la enzima 5-lipooxigenasa (Dowiejua M. et al., 1994; Erdelmeier C. et al., 1996; Hartisch C. et al., 1997). Por otra parte, las *proantocianidinas* de la corteza demostraron *in vitro* estimular la proliferación de queratinocitos humanos cultivados. Aplicados por vía tópica, dichos compuestos demostraron reducir la pérdida acuosa transepidérmica y la formación de eritema en sujetos con pieles irritadas (Deters A. et al., 2001). En tanto, los *hamamelitaninos* evidenciaron *in vitro* inhibir al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), promotor de necrosis y muerte de células endoteliales (Habtemariam S., 2002).

En dermatología se suele emplear, por lo general, el agua destilada de hamamelis carente de taninos. Al respecto, un preparado en base a este destilado demostró ejercer un efecto antiinflamatorio en 22 sujetos voluntarios, con reducción de la hiperemia cutánea en 5 personas con neurodermatitis atópica (Sorkin B., 1980). En otro estudio clínico randomizado a doble ciego, efectuado en pacientes con eczema atópico severo, se comparó el destilado de ha-

mamelis (5.35% con 0,64 mg de cetona) en forma de crema, respecto a una crema base sin la hierba y a otra crema con hidrocortisona al 0,5%. Al finalizar el estudio, el destilado de hamamelis resultó ser menos efectivo que el producto corticoide y casi sin diferencias respecto al preparado con crema base (Korting H. et al., 1995).

Un estudio más reciente efectuado sobre 266 mujeres episiotomizadas durante el parto, la aplicación del destilado de hamamelis produjo similares efectos antiinflamatorios respecto a cremas en base a cortisona (Zeylstra H., 1999). El conjunto de taninos le confiere al hamamelis las consabidas propiedades hemostáticas y astringentes, por precipitación de proteínas de las células superficiales de las mucosas y tejidos, formando así revestimientos protectores, especialmente cuando se aplican bajo formas tópicas. Debido a estas propiedades, disminuye la sensibilidad de la piel, siendo esto útil en los tratamientos de quemaduras (Masaki H. et al., 1993).

Respecto a esto último, la aplicación local de extractos de hojas de hamamelis ha demostrado provocar un efecto hipotérmico por vasoconstricción local, muy útil en esos casos (Dowiejua M. et al., 1994). En cuanto a su papel protector cutáneo, un estudio realizado en Japón pudo determinar el efecto protector de los *hamamelitaninos* (en especial el *ácido gálico*) en fibroblastos de piel de cobayos expuestas a altas radiaciones UVB y al efecto oxidativo de radicales superóxido (Masaki H. et al., 1995).

Asimismo, una loción postsolar (Eucerin®) que contiene un 10% de *Hamamelis virginiana* destilado en su fórmula, fue ensayada en 30 personas voluntarias a través de un test de eritema por rayos UVB, demostrando en la mayoría de los casos un efecto antiinflamatorio significativo, alcanzando un 20% de reducción de la inflamación a las 7 horas de aplicado, y al 27% después de 48 horas, respecto al 11-15% evidenciado por otras lociones (Hughes Formella B. et al., 1998).

Este mismo grupo de investigadores comprobó en otro ensayo clínico sobre 40 pacientes con eritema solar, que los preparados de hamamelis con base de hidrocortisona (loción o crema al 0,25 y 1%, respectivamente) resultaban ser más efectivos en la supresión del eritema, respecto a las cremas formuladas con base en un gel de maleato de dimeindeno (0,1%). En cuanto a la actividad antiinflamatoria, los 3 preparados resultaron iguales de efectivos (Hughes Formella B. et al., 2002).

Actividades Circulatoria

Los flavonoides de hamamelis demostraron, a través de varios ensayos, proporcionar un efecto vitamínico P, es decir, producir una acción flebotónica, vasoprotectora y capilarotropa, junto a una disminución de la permeabilidad capilar. A su vez, las *leucoantocianidas* reforzarían dichos efectos, lo cual ha demostrado ser muy útil en casos de hemorroides y várices (Balansard P. et al., 1972; Bernard P., 1977; MacKay D., 2001). En dos estudios clínicos controlados, la administración tópica de un producto elaborado con 10% de hamamelis (corteza) y aplicado sobre 165 pacientes con hemorroides (grado 1), evidenció luego de 3 semanas de tratamiento, una importante mejoría clínico-sintomatológica en el 70-90% de los casos (Knoch H., 1990). En pacientes con patología hemorroidal, tanto por vía externa o interna (sólo o asociado a *Ginkgo biloba* y *Plantago ovata*), el agua destilada de hamamelis demostró actividad antiinflamatoria (Korting H. et al., 1993).

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial junto a los taninos, demostró poseer propiedades bacteriostáticas (especialmente frente a gérmenes Gram negativos), antivirales (principalmente las

proantocinidinas frente al *Herpes simplex* tipo 1) y moluscicidas (Prantner A & Grein E., 1994; Erdelmeier C. et al., 1996; Djipa C. et al., 2000). Una formulación dermatológica conteniendo agua destilada de hamamelis (90%) y urea (5%) más excipientes, demostró propiedades antisépticas (frente a *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*) al aplicarse en forma oclusiva sobre lesiones dérmicas en 15 voluntarios (Gloor M. et al., 2002). En el área odontológica, el extracto metanólico de las hojas de hamamelis demostró *in vitro* actividad antibacteriana frente a gérmenes productores de periodontitis (Iauk L. et al., 2003).

Otros

Los *hamamelitaninos* de la corteza demostraron poseer actividad antioxidante contra radicales superóxido, inhibiendo por otra parte la despolimerización del ácido hialurónico y provocando, además, la contracción de la túnica muscular venosa (Bernard P., 1977; Erdelmeier C. et al., 1996; Periera da Silva A. et al., 2000). Un estudio reciente también confirmó la actividad antioxidante de los *hamamelitaninos*, en este caso sobre peroxinitritos causales de fenómenos de lipoperoxidación y carcinogénesis (Choi H. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis habituales el producto es bien tolerado. No obstante, por vía interna se recomiendan tratamientos discontinuos atento el alto tenor de taninos, los cuales pueden irritar la mucosa digestiva o, en raros casos, provocar daño hepático (Wichtl M. & Bisset N., 1994). El aceite volátil contiene *safrol*, el cual ha demostrado en altas dosis potencial carcinogénico, estados alucinatorios y cuadros espasmódicos agudos en tubo digestivo. Una cucharadita de *safrol* puro puede provocar la muerte en un adulto (Craig J., 1953, Homburger F., 1968, Sekizawa J., 1982). Sin embargo, la concentración de *safrol* en el hamamelis es muy reducida, lo que no implicaría consecuencias dentro de las formas galénicas usuales en casos de abuso o megadosis.

Las pruebas de carcinogenicidad para el extracto acuoso de las hojas secas, administrado por vía subcutánea a ratas en dosis de 10 mg/animal, han resultado negativas (Kapadia G. et al., 1978). Por su parte, las *proantocianidinas* de la corteza de hamamelis evidenciaron *in vitro* actividad antimutagénica contra compuestos nitroaromáticos, de manera dosis-dependiente (Dauer A. et al., 1998). De igual modo, las catequinas y taninos de la corteza evidenciaron actividad antigenotóxica en un modelo de hepatoma G2 (Dauer A. et al., 2003). Las pruebas de toxicidad aguda en ratas mostraron que dosis únicas de hasta 1.530 mg/k de extracto acuoso de hojas (equivalente a 168 mg/k de taninos) no produjeron muertes ni anomalías en los tejidos de los animales. En estudios de toxicidad subcrónica (6 semanas) las dosis de extractos equivalentes a 20 y 40 mg de taninos/k/día, tampoco evidenciaron anomalías (evolución del peso, análisis clínicos y autopsias) en los animales tratados (Etcheverry S. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

En casos de lesiones de la mucosa del tracto digestivo (úlceras gástrica y duodenal, colitis ulcerosa, enfermedad diverticular, etc) no se recomiendan extractos por vía oral. No existirían inconvenientes en la prescripción de hamamelis durante el embarazo dentro de las dosis usuales (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El hamamelis, debido a su riqueza en taninos, puede interferir con la absorción de algunos medicamentos, como ser el caso del hierro en pacientes que estén medicados con antianémicos orales (Griffith W., 1995; Brinker F., 1998).

ADULTERANTES

Se han detectado ocasionalmente adulteraciones con hojas y corteza de avellano (*Corylus avellana*).

STATUS LEGAL

El hamamelis se encuentra registrado en las siguientes Farmacopeas: Argentina (6ª Edición), Alemania (Drug Codex y Standard License Monographs), Brasil (Fascículo 1, 1996), Egipto, Europea (3a. Ed.), Francia, Italia (10ª Ed.), Reino Unido (BHP 1996), ESCOP (1997), Rumania, Suiza, Martindale (30th Ed.) y en una gran cantidad de farmacopeas en el mundo. También figura dentro del listado de hierbas aprobadas para uso humano por la Comisión "E" de Monografías de Alemania (para lesiones cutáneas leves, inflamaciones, várices y hemorroides). Figura entre las monografías de la OMS (Fascículo 2º, 2000). En USA la FDA aprobó el agua de hamamelis (sin taninos) como droga OTC, estando enlistada en la USP de 1999 (Blumenthal M., 2000). Asimismo, tiene reconocimiento de empleo medicinal humano por las autoridades sanitarias de Argentina (corteza y hojas), Bolivia (hojas) y Colombia (hojas). (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas de hamamelis son empleadas popularmente en uso interno contra diarreas, disenterías, metrorragias, hemorroides, proctorragias, secreciones vaginales aumentadas y hemorragias digestivas. También puede emplearse con estos fines la decocción de la corteza, la cual se recomienda además en casos de inflamaciones de la mucosa bucal y encías, a manera de enjuagues y gargarismos. En uso externo se emplea la decocción de la raíz (5%) o también de la corteza, en caso de várices, esguinces, contusiones, dolores musculares, inflamaciones cutáneas y como colirio.

El agua destilada de hamamelis, al carecer de taninos, no presenta efectos hemostáticos o astringentes, conservando empero, su actividad antiinflamatoria. Por tal motivo se aconseja en esguinces, torceduras, lesiones acnéicas, como protector solar (antiguamente) y lesiones oculares tales como conjuntivitis y úlceras corneales (en estos casos aplicarla muy diluida). Es ingrediente de varios ungüentos antihemorroidales, desodorantes, jabones, cremas antivariicosas, de afeitar y astringentes (a pesar de que no contendría taninos).

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: La ESCOP recomienda 2-3 g de la hoja. Tomar 3 tazas diarias.

Decocción: De la corteza: 30-60 g/l. haciéndola hervir durante dos minutos, suministrándose dos tazas diarias. La decocción también puede emplearse por vía externa en forma de compresas. Para estos fines la ESCOP recomienda prepararla en base a 5-10 g de droga por cada 250 ml de agua.

Extracto seco: Relación 5:1, dosis: 0,5 a 1,8 g diarios, repartidos en tres tomas, sin sobrepasar los 2 g diarios.

Extracto fluido: Según ESCOP se prepara en relación 1:1 (45% de etanol). Dosis: 2-4 ml 3 veces al día.

Tintura: Se suele preparar a partir de la corteza, en relación 1:10. Se prescriben 2-5 g/diarios.

Agua destilada de Hamamelis: A partir de las ramas

floridas, elaborándose con el aceite esencial (carente de taninos) y un 13-15% de alcohol etílico. Según OMS puede ser destilado puro o diluido (1:3) en agua.

Supositorios: En base a extracto de hamamelis (0,10 g) generalmente asociado a extracto de *Cupressus sp* 0,10 g, *rutina* 0,05 g, *lidocaína* 0,02 g (dosis para un supositorio). La OMS y la Comisión "E" de Alemania recomiendan 0,1-1 g de droga, aplicados 1-3 veces al día. La ESCOP aconseja 200

mg de extracto seco, 1-2 veces al día.

Fitocosmética: Para la elaboración de lociones tónicas post-afeitado, geles refrescantes, cremas, lociones para pieles grasas: extracto glicólico al 5-10%. En forma de champú se emplea el extracto glicólico al 2-5%. El agua de hamamelis puede prepararse sin diluir o diluida 1:3 en agua, para aplicar en compresas. Al 20-30% en preparaciones semisólidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Bs. Aires. (1998).
- Arteche A.; Vanaclocha B. et al.: Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. Ed.Masson. 3ª Edic. (1998).
- Balansard P.; Faure F.; Balansard G.; Rousey A. and Bonyard P.: Tonivenuous effect of a purified extract from *Hamamelis virginiana*. *Therapie*. 27 (5): 793-9 (1972).
- Bernard P.: Les feuilles d'*hamamelis*. *Plantes Méd. Phytothér.* 11: 154. N° spécial. (1977).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (2000).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. The Royal Horticultural Society. USA. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Choi H.; Choi J.; Han Y.; Bae S. and Chung H.: Peroxynitrite scavenging activity of herb extract. *Phytother. Res.* 16 (4): 364-7 (2002).
- Craig J.: Poisoning by the volatile oils in childhood. *Arch. Dis. Childh.* 28: 475-83 (1953).
- Dauer A.; Metzner P.; Schimmer O.: Proanthocyanidins from the bark of *Hamamelis virginiana* exhibit antimutagenic properties against nitroaromatic compounds. *Planta Med.* 64 (4): 324-7 (1998).
- Dauer A.; Hensel A.; Lboste E.; Knasmüller S. and Mersch-Sundermann V.: Genotoxic and antigenotoxic effects of catechin and tannins from the bark of *Hamamelis virginiana* L. in metabolically competent, human hepatoma cells (Hep G2) using single cell gel electrophoresis. *Phytochemistry*. 63 (2): 199-207 (2003).
- Deters A.; Dauer A.; Schmetz E.; Fartasch M. and Hensel A.: High molecular compounds from *Hamamelis virginiana* bark: influence on human skin keratinocyte proliferation and differentiation and influence on irritated skin. *Phytochemistry*. 58 (6): 949-58 (2001).
- Djija C.; Delme M.; Qutein-Leclercq J.: Antimicrobial activity of bark extracts of *Syzygium jambos* (L.) Alston. *J. Ethnopharmacol.* 71 (1-2): 307-13 (2000).
- Duraffourd C.; d'Hervicourt L. y Lapraz J.: Cuadernos de Fitoterapia. Vol. 1. Ed. Masson. (1986).
- Dumiegea M.; Zeilín I; Waterman P. et al.: Anti-inflammatory activity of *Polygonum bistorta*, *Guaiaicum officinale* and *Hamamelis virginiana* in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 46 (4): 286-90 (1994).
- Etcheberry S.; Parrillo S. y Fernández A.: Estudio de toxicidad de extractos de *Hamamelis virginiana*. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. Octubre 23-26. El Canelo de Nos. (1999).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Gloor M.; Reichling J.; Wasik B. and Holzgang H.: Antiseptic effect of a topical dermatological formulation that contains *Hamamelis* distillate and urea. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 9 (3): 153-9 (2002).
- Griffith W.: *The Vitamin Fact File*. Diamond Books, London. (1996).
- Habtemarian S.: *Hamamelitannin from Hamamelis virginiana inhibits the tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced endothelial cell death in vitro*. *Toxicol.* 40 (1): 83-8 (2002).
- Hartisch C.; Kolodziej H. and von Bruchhausen F.: Dual inhibitory activities of tannins from *Hamamelis virginiana* and related polyphenols on 5-lipoxygenase and hso-PAF: acetyl-CoA acetyltransferase. *Planta Med.* 63 (2): 106-10 (1997).
- Homburger F.; Boger E.: The carcinogenicity of essential oils, flavors and spices. *A review*. *Cancer Res.* 28: 2372-4 (1968).
- Hughes Formella B.; Bohnsack K.; Rippeke F.; Benner G.; Rudolph M.; Tausch I. and Gassmuller J.: Anti-inflammatory effect of *hamamelis* lotion in a UVB erythema test. *Dermatology*. 196 (3): 316-22 (1998).
- Hughes Formella B.; Filbry A.; Gassmuller J. and Rippeke F.: Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10% *hamamelis* distillate in a UV erythema test. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 15 (2): 125-32 (2002).
- Iauk L.; Lo Bue A.; Milazzo I.; Rapisarda A. and Blandino G.: Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytother. Res.* 17 (6): 599-604 (2003).
- Kapadia G. et al.: Carcinogenicity of some folk medicinal herbs in rats. *J. National Cancer Institute*. 60: 683-6 (1978).
- Knoch H.: *Hämorrhoiden I. Grades: Wirksamkeit einer Salbe auf pflanzlicher Basis*. *Münch. Med. Wschr.* 31/32: 481-4 (1990).
- Korting H.; Schafer Korting M.; Hart H.; Laux P. and Schmid M.: Anti-inflammatory activity of *hamamelis* distillate applied topically to the skin. Influence of vehicle and dose. *European J. Clin. Pharmacol.* 44 (4): 315-8 (1993).
- Korting H. et al.: Comparative efficacy of *hamamelis* distillate and hydrocortisone cream in atopic eczema. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 48 (6): 461-5 (1995).
- Kostalova D.; Misikova E. and Gaborova G.: Polyphenol compounds from *Hamamelis virginiana* L. *Ceska Slov. Farm.* 50 (1): 51-3 (2001).
- MacKay D.: Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. *Altern. Med. Rev.* 6 (2): 126-40 (2001).
- Masaki H.; Atsumi T. and Sakurai H.: Evaluation of superoxide scavenging activities of *hamamelis* extract and *hamamelitannin*. *Free Radical Research Commun.* 19 (5): 333-40. (1993).
- Masaki H.; Atsumi T. and Sakurai H.: Protective activity of *hamamelitannin* on cell damage of murine skin fibroblasts induced by UVB irradiation. *J. Dermatol. Sci.* 10 (1): 25-34 (1995).
- Messerschmidt W.: On the knowledge of water steam distillate of the leaves of *Hamamelis virginiana* L. III. On the isolation and identification of *safrole*. *Arzneimit-Forschung*. 18: 1618 (1968).
- Montesano D. and Ferrara L.: Devil's claw root: pharmacological study in horses. *Abstract A045 del 50º Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Rev. Fitoterapia* 2 (S1): 105 (2002).
- Newall C.; Anderson L. and Phillips J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press, London*. (1996).
- Pereira da Silva A.; Rocha R.; Silva C.; Mira L.; Duarte M.; Florencio M.: Antioxidants in medicinal plant extracts. A research study of the antioxidant capacity of *Crataegus*, *Hamamelis* and *Hydrastis*. *Phytother. Res.* 14 (8): 612-6 (2000).
- Prantner A. and Glein E.: Antibacterial activities of plant extracts used externally in traditional medicine. *J. Ethnopharmacol.* 44: 35-40 (1994).
- Sekizawa A. et al.: Genotoxicity of *safrole* related chemicals in microbial test systems. *Mutation Res.* 101: 127-40 (1982).
- Sorokin B.: *Hametum-Salbe, eine kortikoidfreie antiinflammatorische Salbe*. *Phys. Med. Rehab.* 21: 53-7 (1980).
- Wichtl M. and Bisset N.: *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Stuttgart. Medpharm GmbH Scientific Publishers. (1994).
- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos*. Edit. Grijalbo S. A. (1994).
- Zeylstra H.: *Hamamelis virginiana*. *Review. Brit. J. Phytother.* 5 (1): 23-8 (1999).

HARPAGOFITO



NOMBRE CIENTÍFICO
Harpagophytum procumbens DC.

NOMBRES POPULARES

Español: harpagofito, garra del diablo, raíz de Windhoeck..

Inglés: devil's claw, woodspider, grapple plant.

Portugués: garra-do-diabo, harpagofito.

Otros: griffe du diable (Francés), Teufelskralle, Trampelkette (Alemán), arpagofito, artiglio del diavolo (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta rastrera perenne, perteneciente a la familia de las Pedaliáceas, caracterizada por presentar tubérculos de hasta 20 cm de largo por 6 cm de ancho; tallos múltiples; hojas lobuladas aovadas, dentadas a pinnadas, de unos 7 cm de largo, blancas y vellosas por el revés; flores con forma de trompeta, aisladas, de hasta 6 cm de largo, color rojo-púrpura, que hacen su aparición en primavera; seguidas de frutos capsulares, dehiscentes, de hasta 10 cm de largo, armadas de espinas ganchudas de 2,5 cm de longitud, que le permiten adherirse a la pelambre de los animales, facilitando así su dispersión.

HÁBITAT

El harpagofito es originario de las sábanas arenosas del desierto de Kalahari, entre los territorios de Namibia, Bostwana y región del Transvaal (Sudáfrica). Crece silvestre en terrenos arcilloso-arenosos y también en montes.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por los engrosamientos de las raíces secundarias. La mejor época de recolección es en otoño, aunque la profundidad que suelen alcanzar (hasta 1,5 metros) en ocasiones dificulta la recolección. Las raíces secundarias constituyen acúmulos híbridos para las épocas de sequía que debe afrontar la planta. La materia extraíble con agua (con predominio de azúcares) puede constituir hasta un 70% del peso seco de la droga. La Real Farmacopea Española exige no menos del 1,2% de harpagósido.

HISTORIA

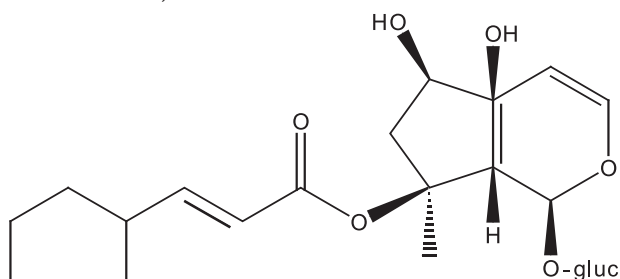
El harpagofito fue introducido en la medicina occidental gracias a un granjero sudafricano que participó en la 1a. Guerra Mundial, llamado G. Mehnert, quien observó que los nativos hotentotes empleaban las decocciones de los tubérculos secos en casos de reumatismo y cosntipación. Por su parte, otras tribus como los Khoikhoyn y Bantúes la empleaban como tónico-amargo en afecciones digestivas y también como antifebril, facilitador del parto y antiálgico. El término *Harpagophytum* hace referencia al fruto en forma de garra (*harpago* = «gancho»), en tanto *procumbens* indica que su tallo es reptante. La denominación popular «garra del diablo» se refiere a la facilidad con que algunos animales son víctimas del enclavamiento de los ganchos del fruto (a manera de arpón). La investigación científica se intensificó recién en 1953 cuando fue introducida en gran cantidad en Europa por O. Volk.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Iridoides (1-3%): harpagósido (éster del ácido cinámico conocido como harpagina), harpágido (probable producto de descomposición del harpagósido), 8-O-*p*-cumaril-harpágido, procumbido, 6'-O-*p*-cumaril-procumbido, procumbósido y sus ésteres *p*-cumarínicos. Su concentración en las raíces secundarias alcanza al doble de su concentración en la raíz primaria. Están ausentes en las partes aéreas.

Glucósidos Fenólicos: verbascósido, acteósido, isoacteósido y biósido.

Otros: trazas de aceite esencial (0,03%), beta-sitosterol, triterpenos pentacíclicos (ursanos, oleananos), flavonoides (kaempferol, luteolina), aminoácidos, azúcares (estaquiosa, glucosa, fructosa y rafinosa), harpagoquinona, gomorresina, aucubinina B, beatrinas A y B (los 3 últimos son alcaloides formados por las bacterias de la flora fecal a partir de los iridoides).



harpagósido

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades del harpagofito radican en su empleo como tónico amargo digestivo y antiinflamatorio. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Analgésica- Antiinflamatoria

Los iridoides, en especial el *harpagósido*, han demostrado poseer acción analgésica (leve) y antiinflamatoria comparable a fenilbutazona y cortisona, evaluados en modelos de edema plantar inducidos por carragenina (Máñez S. et al., 1990). Asimismo, los extractos alcohólicos ensayados en cobayos, ratas y ratones por vía oral, como así también los extractos acuosos administrados por vía inyectable, han exhibido propiedades analgésicas y antiinflamatorias, aunque su espectro terapéutico evidenció mayor potencialidad en casos subcrónicos que en agudos (Erdös A. et al., 1978; Lanhers M. et al., 1992).

Otros ensayos realizados en ratas, evidenciaron una discreta o nula actividad antiinflamatoria comparado con indometacina y aspirina. En efecto, una dosis de 100 mg/ml no ha exhibido cambios en la concentración de la enzima prostaglandin-sintetasa (discutido), mientras que la indometacina y la aspirina provocaron un 50% de efecto inhibitorio (McLeod D. et al., 1979; Whitehouse L. et al., 1983). Estudios *in vivo* realizados con el extracto acuoso (1,23 g/diarios) vía oral sobre 13 pacientes artríticos a lo largo de 6 semanas, también mostraron ser ineficaces comparado con indometacina (Grahame R. & Robinson B., 1981; Moussard C. et al., 1992).

En cambio, otros estudios anteriores, a doble-ciego, realizados sobre 600 pacientes afectados de diversas dolencias reumáticas, han respondido satisfactoriamente tanto desde el punto de vista analgésico, como del antiinflamatorio y antiespasmódico (Eichler O. & Koch G., 1970; Zimmermann W., 1976).

Estos dispares resultados tienen su explicación. Debido a que las secreciones enzimáticas digestivas sumadas al pH ácido del estómago (pH 1 en 37°C) bloquean en gran parte la actividad de los iridoides, esto hizo que en algunas experiencias realizadas por vía oral se dudara del efecto antiinflamatorio, al no haberse tenido en cuenta ese detalle. Es por ello que en la actualidad se prescriben cápsulas o comprimidos entéricos que eviten la negativa acción enzimática gástrica. Indudablemente, bajo esta forma galénica, la respuesta antiinflamatoria ya no fue puesta más en duda (Whitehouse L. et al., 1983; Wegener T., 1999; Chrubasik S. et al., 2002).

Se ha postulado que el efecto antiinflamatorio demostrado por las agliconas de los iridoides se debería a su estructura furanósica, a lo cual se agrega la similitud estructural de los *harpagósidos* con las prostaglandinas (Sticher O., 1977). Otros autores han señalado que la actividad antiinflamatoria de esta especie estaría asociada a la formación, *in vivo*, de *harpagogenina* debido a una hidrólisis ácida o enzimática a partir de los iridoides *harpagósido* o *harpágido* (Vanhaelen M. et al., 1981). No obstante, los extractos totales de tubérculos o raíces secundarias, han evidenciado una mayor actividad respecto a los iridoides solos, probablemente debido al efecto sinérgico del β -sitosterol, actuando a través de una virtual inhibición de la prostaglandin-sintetasa en la síntesis prostaglandínica (Lanhers M. et al., 1992; Ríos Cañavate J., 1995).

Un extracto comercial de harpagofito (Steihap 69) demostró *in vitro* efectos antiinflamatorios en un modelo de inflamación periférica sobre monocitos humanos a través de la inhibición en la síntesis de lipopolisacáridos por parte del TNF- α (factor alfa de necrosis tumoral). No obstante, ni el *harpagósido* ni el *harpágido* evidenciaron actividad en este modelo (Fiebich B. et al., 2001).

Un estudio doble ciego, realizado sobre 109 pacientes, determinó el poder analgésico de los extractos de la raíz de harpagofito en dosis orales de 2400 mg diarios (equivalente a 6000 mg de la raíz cruda). La respuesta fue considerada favorable en la medida en que cada paciente del grupo activo (54 en total) pudiera disminuir la dosis de su analgésico de base (Tramadol®) a lo largo de las tres semanas en las que duró el

ensayo. De esta manera, se pudo verificar en la gran mayoría de los casos, una disminución significativa en las necesidades diarias de Tramadol® (Chrubasik S. et al., 1996).

En otro estudio clínico multicéntrico, doble ciego, randomizado, efectuado sobre 122 pacientes afectados de osteoartritis, se demostró que la administración durante 4 meses de un extracto elaborado por criomolienda de harpagofito (Harpadol®), a razón de 2,610 g/día (equivalente a 6 cápsulas de 435 mg c/u), produjo una reducción significativa en la toma de analgésicos (cafeína-acetaminofen) y antiinflamatorios (diclofenac) con mejoría en la movilidad articular y una actividad antiinflamatoria similar en eficacia a la droga diacereína, pero superior en tolerancia y seguridad (Chantre P. et al., 2000).

De igual modo un estudio multicéntrico, randomizado, a doble ciego y controlado con placebo, efectuado en 63 pacientes afectados de dolor musculoesquelético dorsal de mediana intensidad, determinó que la administración de un extracto seco de raíz de harpagofito (Rivoltan®), a razón de 2 tabletas diarias de 480 mg cada una, produjo luego de 4 semanas de tratamiento, mejorías clínicamente significativas en el grupo activo (31 pacientes) respecto al grupo placebo (32 pacientes). En los mecanismos de acción se pudo comprobar una actividad del extracto de tipo sensorial y vascular, descartándose una actividad relacionada sobre el S.N.C (Gobel H. et al., 2001).

Un estudio clínico multicéntrico efectuado en 250 pacientes portadores de osteoartritis en rodilla, cadera y columna vertebral, determinó que la toma por vía oral del producto Dolotefin® (60 mg de harpagósido/día) a lo largo de 8 semanas de tratamiento, produce mejorías clínicamente significativas (50-70%), lo cual fue evaluado a través de diferentes escalas de medición de dolor. Las mejores respuestas fueron reportadas en los grupos con osteoartritis de cadera y rodilla (Chrubasik S. et al., 2002). En medicina veterinaria, el suministro a caballos por vía oral de un extracto acuoso estandarizado en *harpagósido* (2,7%), en dosis de 0,5 mg/k a lo largo de 60 días de tratamiento, demostró efectos antiinflamatorios en procesos osteomioarticulares degenerativos crónicos, con mejor tolerancia respecto a la fenilbutazona (Montesano D. & Ferrara L., 2002).

Actividad Digestiva

Los flavonoides en combinación con el aceite esencial y los ácidos fenólicos, ejercen acción colerética facilitando indirectamente una actividad hipocolesterolemia y laxante suave. Al igual que sucede con la raíz de genciana, la administración de decocciones de harpagofito durante varios días origina, por acción de sus principios amargos (*harpagósido* principalmente), efectos eupéptico y orexígeno. A ello se le suma una manifiesta mejoría sintomática de las afecciones del intestino delgado superior asociadas a alteraciones en la producción y secreción de bilis, con normalización de las cifras de bilirrubina. También ha evidenciado su eficacia en casos de enteritis locales asociadas a diverticulosis duodenales (Peris J. et al., 1995; Cañigüeral S. et al., 1998). El índice de amargor de los iridoides se ha calculado entre 5.000 y 12.000 (Cañigüeral S. et al., 1998).

Otros

Respecto a la contractilidad muscular, los iridoides han demostrado *in vitro*, efectos espasmolíticos en modelos de íleon de cobayo y yeyuno aislados de conejos, bajo inducción contráctil de acetilcolina y cloruro de bario. El *harpagósido*, en bajas dosis, incrementa esta acción; en cambio en altas dosis, la antagoniza (Fontaine J. et al., 1981; Occhiuto F. et al., 1985). A nivel infectológico, los extractos de harpagofito han exhibido una débil respuesta antimicótica frente

a *Penicillium digitatum* y *Botrytis cinerea* (Guérin J. & Réveillère H., 1985). En otro orden de cosas, el extracto metanólico ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*, hipotensión arterial, disminución del flujo coronario e inotropismo cardíaco negativo, lo cual se ha verificado como beneficioso en casos de arritmias inducidas experimentalmente por aconitina, cloruro de sodio o adrenalina. Sin embargo, bajas dosis del extracto crudo de harpagofito han demostrado ligero cronotropismo negativo y actividad inotrópica positiva. En estos resultados paradójales jugaría un rol importante el iridoide *harpagósido* (Circosta C. et al., 1984; Occhiuto F. & De Pasquale A., 1990).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos del harpagofito por lo general son bien tolerados. En un estudio realizado sobre 13 pacientes artríticos, sólo uno tuvo que suspender el tratamiento a partir del cuarto día, comprobándose la presencia de cefalea frontal matinal, zumbidos, anorexia intensa y pérdida del sentido del gusto (Grahame R. & Robinson B., 1981). En contados casos, al iniciarse el tratamiento ha aparecido un ligero efecto laxante que remite espontáneamente hacia el segundo o tercer día (Chantre P. et al., 2000). La presencia de cristales salinos o maclas en los preparados en polvo de harpagofito pueden ocasionar trastornos de intolerancia gástrica o cuadros de irritación colónica, acompañados de diarrea, los cuales ceden al reducir o suspender la medicación (Peris J. et al., 1996).

La DL₅₀ del extracto seco vía intraperitoneal en ratas, se ha calculado en 10 g/k, y mayor a 13,5 g/k por vía oral, lo cual evidencia una baja toxicidad del producto. Sin embargo no se recomienda en humanos la administración endovenosa de *harpagósido* ya que se considera potencialmente tóxico por esta vía (Newall C. et al., 1996). Las sobredosis de *harpagofito* pueden provocar lesiones hepáticas (Arteche A. y col., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Extractos de harpagofito han evidenciado actividad oxitóxica en animales, por lo que no se recomienda su prescripción durante el embarazo (Mabey R., 1988). No deberá indicarse el producto en casos de úlceras digestivas en actividad, colon irritable y litiasis vesicular (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los extractos en altas dosis pueden interferir con drogas antiarrítmicas y antihipertensivas (ESCOPE, 1996).

STATUS LEGAL

La raíz secundaria se encuentra dentro del grupo de drogas vegetales aprobadas para uso humano por la Comisión «E» de Alemania, recomendándose en casos de pérdida del apetito, dispepsia, como colerético y en enfermedades degenerativas del sistema locomotor. Figura además en la Farmacopea Italiana y en el British Herbal Compendium, pero en este último caso sin concesión o licencia como droga. Figura además en las monografías de la OMS (volumen 3) y ESCOP europea (fascículo 2º). También se encuentra registrado como producto tradicional antiartrítico en Bélgica, como suplemento dietario en Estados Unidos, como medicamento fitoterápico en Argentina y como producto natural para uso humano aprobado por el Ministerio de Sanidad de Bolivia. En Francia está admitido con indicación de uso específico (Blumenthal M., 1999; García González M., 2000; Franchi G. & Massarelli P., 2001).

ADULTERANTES

Esta especie es en ocasiones sustituida por *Scrophularia nodosa* debido a su rico contenido en iridoides, aunque el tenor de los mismos es aproximadamente del 50% respecto al

del harpagofito. Otras adulteraciones se presentan con raíces primarias de la misma planta (pobres en harpagósido) o con raíces muy amargas de otras especies: *Elephantorrhiza* sp. o con *Acanthosicyos naudianus* (Cañigüeral S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Los tratamientos con harpagofito de alguna manera permiten reemplazar o disminuir aquellos tratamientos convencionales en los cuales el exceso de esteroides y AINES produce reacciones adversas o indeseadas, que hace en muchos casos, que deba interrumpirse el tratamiento. Su máximo beneficio se observa en los procesos inflamatorios crónicos, aunque también es válida su aplicación en trastornos hepatovesiculares. En pacientes ancianos se reducirán las dosis al 25-50% de lo sugerido. En procesos crónicos, el tratamiento debe ser prolongado (hasta 3 meses). La raíz de harpagofito es empleada popularmente en forma de decocción como antirreumática, antigotosa, amarga-aperitiva, antiespasmódica, analgésica (para calmar los dolores del parto), colerética e hipoglucemiante. También los nativos suelen preparar una pomada de harpagofito para cicatrizar todo tipo de heridas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 4,5 g de droga en 300 ml de agua hirviendo (1 cucharadita de té equivale a 4,5 g). Dejar en contacto a temperatura ambiente durante 8 horas. Pasado ese tiempo, filtrar. Se dividirá el contenido en 3 porciones que deberán ser tomadas a lo largo del día.

Decocción: Se prepara añadiendo 3 cucharadas de postre de raíces secundarias trituradas, en 750 cc de agua, haciendo hervir durante 3 minutos, luego dejando macerar durante 10-15 horas y finalmente se procede a consumir el contenido total repartido en tres tomas, diez minutos antes de las comidas.

Extracto seco: Relación 3:1, se prescribe a razón de 2-3 g diarios repartidos en tres tomas post-prandiales, pudiéndose administrar durante dos meses consecutivos, haciendo intervalos o descansos de 1-2 semanas.

Extracto fluido: Relación 1:1, en 25% de alcohol, se prescriben 10-30 gotas tres veces al día, entre las comidas.

Tintura: Relación 1:5, en 25% de alcohol. Se administran 0,5-1 ml, 3 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Artebe García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Edic. Masson Edic. Barcelona. (1998).
- Baghdikian B.; Guiraud-Dauriac H.; Ollivier E.; N'Guyen A.; Dumenil G. and Balansard G.: *Formation of nitrogen-containing metabolites from the main iridoids of Harpagophytum procumbens and Harpagophytum zeyheri by human intestinal bacteria*. *Planta Med.* 65 (2): 164-6 (1999).
- Blumenthal M.: *The German Commission "E" Monographs*. ABC Edic. U.S.A. (1998).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Cañigüeral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. Edit. OEMF. SRL. España. (1998).
- Chrubasik S.; Zimpfer C.; Schutt U. and Ziegler R.: *Effectiveness of Harpagophytum procumbens in treatment of acute low back pain*. *Phytomedicine*. 3 (1): 1-10 (1996).
- Chrubasik S, Thanner J, Kunzel O, Conrad C, Black A, Pollak S.: *Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary Harpagophytum extract Doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip*. *Phytomedicine* 9(3):181-94 (2002).
- Circosta C.; Occhiuto F; Ragusa; Trovato S.; Tumino G.; Brigglio F. and De Pasquale A.: *A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens. Cardiovascular activity*. *J. Ethnopharmacol.* 11 (3): 259-74 (1984).
- Eichler O. and Koch G.: *Arzneimittel-Forschung*. 20: 107 (1970).
- Erdős A.; Fontaine R.; Friebe H.; Durand R. and Poppinghaus T.: *Beitrag zur pharmakologie und toxicologie verschiedener extrakte, sowie des harpagosids aus Harpagophytum procumbens DC*. *Planta Med.* 34: 97-108 (1978).
- Fiebich B., Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N.: *Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by Harpagophytum extract SteiHap 69*. *Phytomedicine* 8(1):28-30 (2001).
- Fontaine J.; Elchami A.; Vanbaelen M.; Elchami A. and Vanbaelen Fastre R.: *Activité biologique d' Harpagophytum procumbens*. II. *Analyse pharmacologique des effets de l' harpagoside, l' harpagide et l' harpagogenine sur l' ileon isole de cobaye*. *J. Pharmacol. Belg.* 36 (5): 321-4. (1981).
- Franchi G. e Massarelli P.: *Piante Medicinali e loro Derivati in Farmacopea (parte seconda)*. *Acta Phytotherapeutica*. 4 (1): 41-7 (2001).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoetápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gobel H, Heinze A, Ingwersen M, Niederberger U, Gerber D.: *Effects of Harpagophytum procumbens LI 174 (devil's claw) on sensory, motor und vascular muscle reactivity in the treatment of unspecific back pain*. *Schmerz* 15(1):10-8 (2001).
- Grabame R. and Robinson B.: *Harpagophytum procumbens: Pharmacological and Clinical Studies*. *Annals Rheum. Diseases*. 40: 632 (1981).
- Guérin J. and Réveillère H.: *Activité antifongique d'extraits végétaux à usage thérapeutique*. *Annals Pharmac. Françaises*. 43: 77-81 (1985).
- Lanbers M.; Fleurentin J.; Mortier F.; Vinche A and Younos C.: *Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens*. *Planta Med.* 58 (2): 117-23 (1992).
- Mabey R. (Edit.): *The complete new herbal*. London. Elm Tree Books. (1988).
- Mañez S.; Alcaraz M.; Payá M.; Ríos J. and Hlancke J.: *Selected extracts from medicinal plants as anti-inflammatory agents*. *Planta Med.* 56: 656. (1990).
- McLeod D. et al.: *Investigation of H. procumbens in the treatment of experimental inflammation and arthritis in the rat*. *British J. Pharmacol.* 66: 140 (1979).
- Monissard C.; Alber D.; Toubin M.; There non N. and Henry J.: *A drug used in traditional medicine, Harpagophytum procumbens: no evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human*. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 46 (4): 283-6 (1992).
- Newell C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Occhiuto F.; Circosta C.; Ragusa S. et al.: *A drug used in traditional medicine: H. procumbens*. IV: *Effects on some isolated muscle preparations*. *J. Ethnopharmacol.* 13 (2): 201-8. (1985).
- Occhiuto F. and De Pasquale A.: *Electrophysiological and haemodynamic effects of some active principles of Harpagophytum procumbens in the dog*. *Pharmacological Res.* 72-3, Sep-Oct. (1990).
- Peris J.; Stübing g. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. de Valencia. Ed. MICOF. (1995).
- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación*. *Natura Medicatrix*. 37-8: 80-85. (1995).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Soulimani R.; Younos C.; Mortier F. and Derrieu C.: *The role of stomacal digestion on the pharmacological activity of plant extracts, using as an example extracts of Harpagophytum procumbens*. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 72 (12): 1532-6 (1994).
- Sticher O.: *Plant mono-, di- and sesquiterpenoids with pharmacological and therapeutical activity*. In: *New natural products with pharmacological, biological or therapeutical activity*. Wagner H. & Wolff P. Edit. Berlin: Springer Verlag. Pp. 137-176 (1977).
- Vanbaelen M. et al.: *Biological activity of Harpagophytum procumbens*. *J. Pharm. Belg.* 36: 38-42 (1981).
- Wegener T.: *Therapy of degenerative disease of the musculoskeletal system with South African devil's claw (Harpagophytum procumbens DC)*. *Wien Med. Wochenschr.* 149 (8-10): 254-7 (1999).
- Wegener T.: *Devil's Claw: From African Traditional Remedy to Modern Analgesic and Antiinflammatory*. *HerbalGram*. 50: 47-54 (2000).
- Whitehouse L.; Znamirowska M. and Paul C.: *Devil's Claw (Harpagophytum procumbens): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease*. *J. Canad. Medic. Ass.* 129 (3):249 (1983).
- Zimmermann W.: *Deutsche Apotheke*. Ztg. 937: 116. (1976).

HELECHO MACHO



NOMBRE CIENTÍFICO

Dryopteris filix mas (L.) Schott.

Sinonimias: *Aspidium filix mas* (L.) Sw; *Polypodium filix max* L..

NOMBRES POPULARES

Español: helecho macho, dentabrón, crista cristata, negrillo, portaestandarte.

Portugués: feto-macho, denterrura, fento-macho.

Inglés: male fern, aspidium

Otros: fougère mâle (Francés), felce maschio (Italiano), Wurmfarne (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un helecho leñoso perenne, perteneciente a la familia de las Polipodiáceas, caracterizado por presentar un gran rizoma (20-50 cm de largo por 10 cm de ancho); frondes grandes bipinnados y espiralados que nacen directamente del rizoma, pudiendo alcanzar entre 60 cm y 1,5 metros de altura, con foliolos alternos, subdivididos, y segmentos redondeados; soros con esporas verde-blanquecinas que posteriormente tornan al marrón, haciendo su aparición entre el verano y el otoño.

HÁBITAT

El helecho macho es una especie cosmopolita silvestre, muy común en zonas templadas boscosas y umbrías de Europa, Asia y Norteamérica (Rocky Mountains), creciendo sobre suelos ricos en arcilla y sílice hasta alturas cercanas a los 1.600 metros, excepto en el valle de Karnah (India) en donde se localiza entre los 1.700 y 2.800 metros. Es fácil de cultivar como planta ornamental en jardines, debido a su gran resistencia climática y condiciones de sequía. En Argentina se localiza preferentemente en la zona sur del país. Italia y la ex-Yugoslavia son los máximos proveedores de la droga farmacéutica.

PARTE UTILIZADA

El rizoma, la base de los frondes y la yema apical. Las partes subterráneas se arrancan en otoño, se liberan de las raíces y de las porciones muertas de rizoma y se secan a una temperatura cercana a los 70°. El Códex Farmacéutico Británico exige que los rizomas contengan un mínimo de 1,5% de filicina y 21-23% de oleoresina.

HISTORIA

Especie muy empleada en la antigüedad como parasitici-

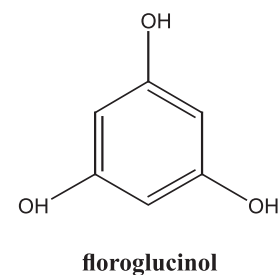
da. Tanto Teofrasto como Dioscórides y Plinio el Viejo ya habían descripto sus virtudes. En su traducción de los escritos de Dioscórides del siglo XVI, Andres de Laguna recomienda la toma de la raíz con agua endulzada con miel para eliminar los parásitos. El término *Aspidium* proviene del latín *aspis* = «escudo», en alusión a la forma que adquieren las esporas en la inserción dentro de las hojas. Desde la Edad Media hasta bien comenzado el siglo XIX, esta especie participó de las creencias germánicas como antidoto contra las brujerías y hechizos. Por otra parte, el helecho macho formó parte de los llamados «ingredientes secretos contra los gusanos» muy recomendados por los boticarios alemanes del siglo XVIII. A tal punto resultaban efectivos que Federico el Grande adquirió en una importante suma, una fórmula que contenía helecho macho para su uso personal. En 1903 Kraft aisló un principio activo que creía responsable de la acción parasitocida del helecho macho, al que llamó «filmaron». Durante casi 60 años se empleó esta sustancia en forma de aceite o cápsulas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Fracción oleoresinosa (6,5-15%): Conformada principalmente por un derivado del floroglucinol conocido como filicina (hasta un 25% del total) la cual origina a su vez otros polifenoles activos tales como aspidinol, aspidina, albaspidina, floraspina, ácido filicínico, flavaspidina, paraspidina y ácidos flavaspídico, tannaspídico, filitánico, filícico y filicínico. Dicha mixtura es conocida como filicina cruda.

Fracción de aceite esencial (0,4%): Esta fracción es menos importante en cuanto a principios activos se refiere. Posee ácidos grasos libres que ejercen un efecto potenciador de la filicina, así como alcoholes hexílico y octílico.

Otros: En las hojas se encuentran vitaminas del complejo B en número mayor al hallado en el rizoma. En el extracto etéreo de las mismas fueron identificados los lípidos mono y digalactosil-diglicérido, sulfoquinovosil-diglicérido, estearilglucósido, fosfatidil-glicerol, fosfatidil-etanolamina, fosfatidilcolina y triglicéridos. También se ha descripto la presencia de dioxanoligninas de tipo guaiacilo, xantinas, leucopelargonidina, leucocianidina, kaempferol, etc.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien se trata de una especie muy reconocida como anti-parasitaria, en la actualidad su empleo es casi nulo debido al peligro de toxicidad que entraña su administración oral, y a la aparición de otras drogas de igual espectro con márgenes de seguridad mucho más amplios.

Actividad Antiparasitaria

La *filicina* y sus derivados (sitos en los pelos glandulares internos del espacio intercelular, entre el rizoma y la base del parénquima foliar) presentan una fuerte actividad antihelmíntica efectiva en casos de cestodos tales como la tenia y el botriocéfalo (Camponovo L. & Bandoni A., 1955; Franchi G. & Ferri S., 1988; Molina Salvatierra R. et al., 1995). La ac-

tividad se centra en su efecto paralizante sobre la musculatura lisa y terminaciones nerviosas motoras de los parásitos, lo cual implica el imprescindible uso de un purgante para garantizar su expulsión definitiva. Conviene iniciar el tratamiento después de un ayuno de 12-24 horas. Si bien estos principios activos (considerados tóxicos) no son hidrosolubles (lo cual impide su absorción a nivel intestinal), deberá tenerse en cuenta que la asociación con laxantes alcalinos u oleosos, aceites o alcohol, pueden emulsionarlos formando fenolatos parcialmente absorbibles y configurar así cuadros tóxicos (Peris J. et al., 1995).

Un reciente estudio efectuado en niños de 5-11 años que comparó la eficacia antioxiurásica de infusiones con planta fresca de paico (*Chenopodium ambrosioides*) y helecho macho, demostró una potencia terapéutica algo mayor en las infusiones de paico (82% vs. 70%, respectivamente). La dosis empleada fue de 0,3 g/k/día en niños con peso < 20 kg, y 0,5 g/k/día en niños con peso > 20 k (para ambas plantas). El tratamiento consistió en una infusión de 200 ml administrada en ayunas durante tres días consecutivos (Uturruncó G. et al., 2002).

Actividad Antibacteriana-Antiviral

Se han reportado algunos estudios que evidenciaron un efecto antibacteriano y antiviral *in vitro* del helecho macho. En el primer caso, el *aspidinol* y la *albaspidina* resultaron efectivas contra *Lactobacillus sp.*, con una CIM bactericida y bacteriostática = 4-25 mg/ml y 16-100 mg/ml, respectivamente. El mismo estudio realizado esta vez con mezclas de floroglúcidos arrojó concentraciones bactericidas de 25-80 mg/ml y bacteriostáticas de 2-10 mg/ml (Scherbanovskii L. et al., 1978). En cuanto a la actividad antiviral, el extracto etanólico ha resultado efectivo contra el virus de la estomatitis vesicular en cultivos de células de monos (Husson G. et al., 1986) y contra los virus de la influenza A, herpes tipo II, polio II y virus de Vaccinia (Chantrill C. et al., 1952).

Otras

De dos especies muy emparentadas (*Dryopteris pacifica* y *D. marginalis*) se ha aislado un principio activo denominado *margaspidina*, el cual ha exhibido actividad antiinflamatoria *in vitro* en dosis de 50 mg/k (Otsuka H. et al., 1971). Los *floroglucinos* de la especie emparentada *D. crassirhizoma* han demostrado actividad antimicrobiana *in vitro* y actividad antitumoral en tumores transplantados en ratas y ratones (Li D. et al., 1986).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Si bien es helecho macho es un tenífugo eficaz, su estrecho margen terapéutico a menudo provoca cuadros de intolerancia o intoxicación. La absorción de los *fenolatos* provoca cuadros tóxicos (dosis-dependiente) caracterizados por cansancio, flojedad en miembros inferiores, vértigos, temblores musculares, somnolencia, etc; y en casos severos trastornos gastrointestinales importantes (náuseas, vómitos, diarreas), sialorrea, astenia marcada, sudoración profusa, hematuria, broncoespasmo, desequilibrios neurológicos importantes (ceguera, cefalea, delirio, temblores, convulsiones, coma) hasta llegar ocasionalmente a la muerte del paciente (Duke J., 1985).

Incluso se han comunicado casos de intoxicación severa con las denominadas «dosis terapéuticas» (Spoerke D., 1980). Asimismo se han reportado casos de intoxicación en ganado vacuno con *D. filix-mas* y con *Dryopteris borerri* (Ma-

cleod N. & Greig A., 1978). Existe un caso de un fenómeno no esperado en una rata macho, evidenciado por un alargamiento espectacular del tamaño del pene luego de habersele suministrado oralmente una gota de un extracto de helecho macho (Kantemir I. et al., 1976). La DL del extracto etéreo se ha calculado entre 0,3 y 3 g/k, dependiendo de la vía de administración y la especie animal (Peris J. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse en niños menores de 4 años, en embarazadas debido a probables efectos abortivos, ni en lactancia. Tampoco en pacientes anémicos, cardíacos, diabéticos, con úlcera gastroduodenal o con insuficiencias hepática o renal (McGuffin M. et al., 1997; Gruenwald J. et al., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Como ya fuera señalado no deberá asociarse a laxantes alcalinos u oleosos (por ejemplo *aceite de ricino*), alcohol, grasas y aceites por su posible absorción intestinal (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El helecho macho se encuentra registrado en la página 557 de la 6ª edición de la Farmacopea Nacional Argentina (Amorín J., 1980). Existen varias restricciones legales para su comercialización en numerosos países. Por ejemplo Canadá no autoriza su comercialización como suplemento o producto no medicinal (Michols D., 1995). La Comisión «E» de Monografías ha enlistado al helecho macho dentro del grupo de hierbas no aprobadas para uso medicinal humano (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se utiliza el rizoma pulverizado como vermífugo acompañado de un purgante salino (sulfato de magnesio, por ejemplo). A tal fin se toman 15 g del polvo del rizoma en un poco de agua y cuatro horas más tarde se administra el laxante. Con menor frecuencia se ha encontrado en la literatura consultada su empleo en casos de absesos hepáticos, paperas, enfermedades febriles, hemorragias internas, meningitis y como abortivo. La decocción del rizoma seco, la base de los frondes y las yemas apicales se emplean en forma de cataplasma para acelerar la curación o cicatrización de heridas purulentas, úlceras e incluso várices. En forma de fricciones se recomienda en presencia de dolores musculares, neuralgias y ciática.

FORMAS GALÉNICAS

La gran variedad de híbridos existentes en esta especie hace que tampoco se pueda cuantificar correctamente los principios activos que la conforman, lo cual hace sumamente insegura todo tipo de prescripción terapéutica o forma galénica, exceptuando la homeopatía. Si no se consigue la expulsión total del parásito, el tratamiento debe suspenderse por espacio de 15-20 días antes de reiniciarlo.

Extracto etéreo: Se prepara con el polvo del rizoma fresco y se presenta como un líquido espeso, verde oscuro, amargo, de olor etéreo e insoluble en agua. Según la Farmacopea Argentina debe contener alrededor de 25% de *filicina* bruta. Puede prescribirse en cápsulas de gelatina o en pociones. La dosis máxima según Farmacopea Argentina es de 8 g diarios. En los niños se prescribe a razón de 0,50 g por edad, sin sobrepasar los 5 g diarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. CEFYB. (1980).

- Blumenthal M. (Ed) et al.: *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).

- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Ed. Grijalbo. (1996).

- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).

- Camponovo L. y Bandoni A.: *Farmacología: Materia Médica y Terapéutica*. López y Eichegoyen Libreros. SRL. (1955).

- Chantrill C.; Coulthard L.; Inkley G.; Morris W. and Pyle A.: *The action of plant extracts on a bacteriophage of Pseudomonas pyocanea and on influenza A virus*. J. Gen. Microbiol. 6: 74-84 (1952).

- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press, Boca Raton, Florida. (1985).

- Franchi G. and Ferri S.: *Localization of the active principles of the male fern (Dryopteris filix-mas) by fluorescence microscopy*. Pharmacol. Res. Commun. 20 (Suppl. 5): 135-8 (1988).

- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. 1ª Ed. Medical Economics Company. (1998).

- Husson G.; Vilagines R. and De la Veau P.: *Research into antiviral properties of a few natural extracts*. Annal Pharmac. Française. 44 (1): 41-8 (1986).

- Kantemir I.; Akder G. and Tulunay O.: *Preliminary report on an unexpected effect of an extract from Dryopteris filix-mas*. Arzneimittelforschung. 26 (2): 261-2 (1976).

- Li D. et al.: *Antitumor activity of phloroglucinols from Dryopteris crassirhizoma in transplanted tumors in rats and mice*. Zhongcaoyao. 17 (6): 14 (1986).

- Macleod N.; Greig A.: *Poisoning in cattle associated with Dryopteris filix-mas and Dryopteris borerri*. Vet. Rec. 102 (11): 239-40 (1978).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).

- Michols D.: *Letter to nonprescription drugs manufacturers Association of Canada on letterhead of Health Protection Branch*. Health Canada. September 2 (1995).

- Molina Salvatierra R. et al.: *Productos Naturales Vermífugos*. Sobometra, UMTAA, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia. 1er. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. (1995).

- Otsuka H.; Tsukui M.; Imai S.; Matsuoaka T.; Fujimura H. et al.: *J. Takeda Res. Lab.* 30: 225 (1971).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fito-terapia Aplicada*. Edit. Micof. S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).

- Rauter A. et al.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed). CYTED. Colombia. (1996).

- Scherbanovskii L.; Tareeva N. and Patudin A.: *Phloroglucides of ferns of the Dryopteris adans genus, inhibition of lactic acid bacteria*. Rastit. Resur. 14 (4): 582-4 (1978).

- Singh V.: *Herbal remedies for worm infestation in Kashmir Himalaya*. Fitoterapia. 65 (4): 354-6 (1994).

- Spoerke D.: *Herbal Medications*. Woodrige Press, Santa Barbara, California. (1980).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Uturruno G.; Marvin Cupita O.; Lira López I.: *Efecto antioxidante de paico (Chenopodium ambrosioides L.) y helecho macho (Dryopteris filix-mas Schott) en escolares de Puno*. IVº Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Lima, Perú. Abstract. 5-8 de noviembre (2002).

HELENIO



NOMBRE CIENTÍFICO

Inula helenium L.
Sinonimias: *Corvisartia helenium* (L.) Mérat; *Helenicum grandiflorum* Gilib.

NOMBRES POPULARES

Español: helenio, émula campana, ínula, hierba del ala, yerba del moro.
Portugués: enulacampana, ínula.
Inglés: elecampane, scabwort, elfdock..
Otros: aunée (Francés), enula campana (Italiano), echter Alant (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura entre 50 y 180 cm; tallo piloso y ramificado hacia el ápice; hojas alternas grandes, ovales, rugosas y dentadas, afelpadas en el envés, de 45 cm de largo por 15 cm de ancho; inflorescencias o capítulos de color amarillo, de 6-7 cm de diámetro, solitarias o corimbosas, provistas de numerosos flósculos o pínulas radiales ordenados en una sola hilera, que hacen su aparición desde mediados del verano hasta mediados del otoño. El fruto es un aquenio tetragono con el papus barbelado.

HÁBITAT

Originario de Europa central y meridional, como así también del noroeste asiático, el helenio posteriormente fue introducido en otros continentes. Crece silvestre sobre suelos profundos, ricos y húmedos, al costado de caminos, ruinas (se cultivaba cerca de los monasterios), linderos de bosques, etc. Prefiere clima templado y lluvioso. Se encuentra naturalizado en Norteamérica. En Argentina se le puede hallar en las provincias de Chaco, Formosa, Entre Ríos, Misiones y Santa Fe. La droga comercial se importa principalmente de China, ex-URSS y Bulgaria.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el rizoma y raíces de plantas de 2-3 años, recogidas preferentemente en otoño. Presenta olor aromático característico y sabor amargo, a especia.

HISTORIA

Su empleo medicinal data de las antiguas civilizaciones griegas, romanas, anglosajonas y celtas. Su actual nombre parece derivar de Helenio, hijo de Príamo, en cambio otros historiadores creen que se debe a Helena de Troya, quien tenía predilección por esta especie. También se hace referencia a *helene*, nombre con el que se designaban los canastos para flores, ya que las cabezuelas de esta especie se disponen a manera de cesto de flores. Al parecer los primeros cultivos se realizaron en la región de Campania, Italia, de donde provendría su nombre popular (enula campana).

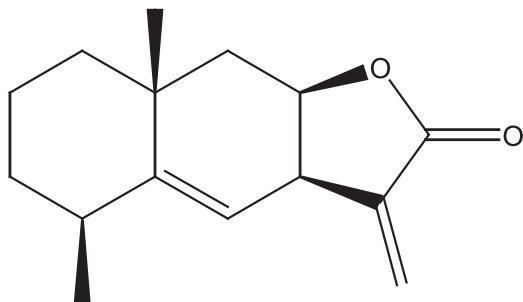
Dioscórides preconizó su empleo como diurético y antitusivo. La raíz de helenio era uno de los componentes de la «trica» (mezcla de hierbas contra mordeduras de serpientes, entre las que figuraba el opio). En la Edad Media formó parte de las plantas preferidas en los jardines de conventos y monasterios. En el siglo XIII los franceses la denominaron *marchalan*, empleándola tradicionalmente como remedio para la tos o como condimento. En el siglo XVII se la incluye en los primitivos formularios farmacológicos como un «potente pectoral». Hasta 1920 se utilizaba como aromatizante en la fabricación de golosinas, siendo luego preconizado en Francia por el famoso Dr. Leclerc para tratar la tos quintosa y cuadros gripales.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (1-4%): Compuesto principalmente por lactonas sesquiterpénicas entre las que destacan los eudesmanólidos: alantolactona (mayoritaria, formando luego helenina), isoolantolactona (generando luego helenalina),

1- β -hidroxi- α -alantolactona, 11,13-dihidro-alantolactona, 1-desoxi-8-epiivangustina, germacreno-D-lactona; ácido alántico, alantol y azuleno (productos de descomposición de las alantolactonas); hidrocarburos sesquiterpénicos (β -elemeno). El llamado alcanfor de ínula (helenina) no es más que el estearopteno de la esencia, integrado por varias lactonas sesquiterpénicas.

Otros: terpenoides (friedelina y damaranedienol), inulina (44%), fitoesteroles (campesterol, estigmasterol, α y β -sitosterol), mucilagos, resina, flavonoides (quercetina), sales minerales (potasio, magnesio, zinc, aluminio y calcio).



alantolactona

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La importancia terapéutica del helenio se pone de manifiesto a través de la actividad de la *alantolactona*, la cual ha demostrado principalmente propiedades antimicrobianas y colagogas. Por otro lado toma relevancia la actividad de la *inulina*, que más allá de emplearse en pruebas diagnósticas de funcionamiento renal, ha tomado recientemente importancia como coadyuvante antitumoral. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos por áreas de estudio o actividad.

Actividad Diurética

La *inulina* es un polisacárido de reserva constituido por moléculas de fructosa. Recibe precisamente ese nombre en honor a *Inula helenium* por ser la planta que mayor contenido de ella alberga. Al no ser metabolizada en el organismo, la *inulina* se elimina casi exclusivamente por vía renal, lo que condiciona un incremento de la presión osmótica con inhibición activa de la reabsorción de sodio, generando así su acción diurética. Esta actividad se ve incrementada por la presencia de las sales potásicas, aunque en realidad su empleo clínico como diurético no se preconiza demasiado (Arteche García A. et al., 1998). Estas características de la *inulina* hacen que se utilice más que nada como un método diagnóstico de la exploración de la función renal, en especial del filtrado glomerular.

Actividad Cardiovascular

A este nivel, la especie emparentada *I. racemosa*, es la que mayor actividad ha demostrado. La administración de extractos de esta especie han provocado en ranas efecto inotrópico y cronotópico positivo, como así también actividad preventiva y reparadora en infartos experimentales de miocardio, especialmente cuando se administra previamente (Patel V. et al., 1982). En pacientes con crisis de angor pectoris y episodios isquémicos, el estudio electrocardiográfico post-esfuerzo pudo constatar una disminución en la frecuencia de aparición de depresiones del segmento ST y de inversiones de la onda T. Se postula que el helenio actuaría por efecto bloqueante β -adrenérgico. En Medicina Ayurvédica se han realizado algunos trabajos clínicos con extractos de rizoma de *Inula racemosa* junto a la oleoresina

de *Commiphora mukul*, en casos de isquemia cardíaca tratados a lo largo de cuatro meses, con buenos resultados (Tripathi S. et al., 1984; Prabhakar Y., 1990).

Actividad Antimicrobiana

La *alantolactona* e *isoalantolactona* han demostrado en ensayos *in vitro* actividad bactericida, parasiticida y fungicida. Los microorganismos más sensibles fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium tuberculosis* (Cantrell C. et al., 1999). Asimismo en humanos, demostró actividad antihelmíntica debido a su semejanza estructural con la *santonina* (es más eficaz y menos tóxica que esta última), aunque no evidenció actividad vermífuga frente a áscaris porcinos (Rhee J. et al., 1985; Martindale, 1989). El extracto acuoso de raíz de helenio al 5% demostró ser activo *in vitro* frente a larvas y huevos de *Ascaris lumbricoides* (El Garhy M. & Mahmoud L., 2002).

Frente al virus de la encefalitis, ningún extracto de helenio pudo demostrar efectividad *in vitro* (Fokina G. et al., 1991). La actividad antimicótica fue puesta en evidencia con concentraciones de 10-35 mg/ml, frente a *Microsporium canis*, *M. cookei*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. roseum*, *Epidermophyton sp.* y otros hongos patógenos para el ser humano (Ivie G. & Witzel D., 1983; Cañigüeral S. et al., 1998).

Actividad Hipoglucemiante

Estudios realizados en conejos con extractos etanólicos de la planta entera al 50%, no produjeron cambios significativos en los niveles de glucemia a las cuatro horas de haber sido administrados (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989). Extractos de *Inula racemosa* han provocado en ratas descensos en la concentración plasmática de insulina y glucosa, a los 75 minutos de una administración oral, bajo inducción hiperglucémica de adrenalina (Tripathi Y. et al., 1988). Cabe señalar que la *inulina*, por ser un polisacárido ligeramente dulce, es a menudo recomendado en diabéticos como edulcorante (Bown D., 1996).

Oncología Experimental

En ensayos *in vitro* se pudo observar que un extracto elaborado a partir de la hoja de *Inula helenium*, demostró un 59% de inhibición del crecimiento del carcinoma ascítico de Ehrlich (Masotta A., 1965). Las lactonas sesquiterpénicas *isohelenol* e *isohelenalina*, aisladas de la especie relacionada *H. microcephalum*, han demostrado actividad antileucémica en animales (Sims D. et al., 1979). La administración de *inulina* en la dieta diaria de ratas durante siete días ha demostrado inhibir el crecimiento de tumores hepáticos transplantados. Incluso demostró potenciar la actividad quimioterápica de siete drogas antitumorales lo cual abre una interesante perspectiva de empleo humano a futuro en el área oncológica (Taper H. & Roberfroid M., 2001). Un reciente estudio *in vitro* demostró actividad antiproliferativa de las lactonas sesquiterpénicas presentes en la fracción hexánica soluble del extracto metanólico de la raíz de helenio. Las líneas celulares que resultaron susceptibles fueron: MK-1, HeLa y B16F10 (Konishi T. et al., 2002).

Otros

Entre los primeros trabajos llevados a cabo con esta especie se destacan aquellos realizados con perros en Francia en la década del '40, donde se pudo comprobar la actividad colagoga de una administración endovenosa de *helenina* (0,05 g/kg), la cual demostró duplicar el flujo de bilis al cabo de 3 horas consecutivas a la inyección (Chevalier J. & Chabrol E., 1946). Por otra parte la administración de infusiones de rizoma de helenio por vía oral a ratas ha evidenciado propiedades sedativas (Kiessewetter R., 1958). El aceite

esencial de helenio ha exhibido *in vitro*, un importante efecto relajante sobre la musculatura de intestino delgado y tráquea de cobayos. En cambio la *alantolactona* a una dilución 1:800.000, ejerce un efecto tónico en intestino delgado del conejo, mientras que a una dilución de 1:100.000 inhibe totalmente las contracciones espontáneas (Reiter M., 1985).

Por su parte la *helenanila* (metilfurano-azulenlactona) y demás lactonas sesquiterpénicas, presentan sabor amargo (por ello es empleada como saborizante y eupéptico). Bajo la forma cristalizada en benceno, presenta propiedades estornutatorias, expectorantes y béquicas, útiles en casos de tos, bronquitis y asma, sinergizado todo ello por la presencia de mucílagos (Peris J. et al., 1995; Mandrile E. et al., 1997). La *alantolactona* ha sido reportada a través de diferentes ensayos *in vitro*, como principio activo hipotensor, hiperglucemiante (en altas dosis), hipoglucemiante (bajas dosis), e inhibidor de crecimiento tumoral (Fischer N. et al., 1979; Woerdenbag H. et al., 1988; Leung A., 1996).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general el helenio es bien tolerado cuando se administra en las dosis adecuadas. Dosis muy altas pueden provocar disnea, irritación de mucosas (*alantolactona*) salivación profusa, vómitos, paresias musculares y convulsiones. Se han descrito algunas reacciones alérgicas (dermatitis de contacto) lo cual suele ser frecuente en aquellos miembros de la familia de las Compuestas que contengan lactonas sesquiterpénicas (Mitchell J., 1979; Stampf J. et al., 1982; Pazzaglia M. et al., 1995; Paulsen E., 2002). Ensayos realizados en animales de laboratorio determinaron que la *alantolactona* es la sustancia más alergenizante de *Inula helenium* (Alonso Blasi N. et al., 1992). Recomendamos completar con la monografía de *Arnica montana* (efectos adversos y/o tóxicos de *helenina* y *helenalina*).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en individuos con antecedentes de hipersensibilidad o alergias recurrentes. La inocuidad en la lactancia y embarazo no ha sido suficientemente determinada, debido a la falta de datos sobre toxicidad y mutagenicidad. Al respecto, se ha de tener el antecedente de otras lactonas sesquiterpénicas que provocan efecto tónico en músculo uterino (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

En Estados Unidos se encuentra aprobada por la FDA como suplemento dietario únicamente para saborizar bebidas alcohólicas (Mc Caleb R., 1993). El rizoma y la raíz figuran en la Farmacopea Británica. El rizoma y la raíz del helenio no

se encuentran aprobadas para uso medicinal por la Comisión «E» de Monografías de Alemania. Sí en cambio, por las autoridades sanitarias de Bolivia (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Sólo han sido observadas en Europa contaminaciones con la raíz de *Atropa belladonna* (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos populares más frecuentes con esta especie figuran su empleo como antitusivo, expectorante, diurético, en cuadros de tuberculosis y tos convulsa infantil, como antiácido, eupéptico y eliminador de parásitos y cálculos renales. En China lo emplean, entre otros usos, para tratar malaria, cólera y picaduras de serpientes o insectos. En todos los casos se recomiendan decocciones de la raíz. En Marruecos (etnia Rifian) emplean las hojas como astringentes y antisépticas en uso externo.

En trastornos respiratorios suelen preparar macerados en vino tinto. Una fórmula tradicional expectorante en base a helenio es preparada con 150 g de raíz en 1,5 litros de agua, haciéndose hervir a fuego lento durante 15 minutos, y añadiendo una cucharada sopera de jugo de ajo. Luego de agitar bien se mezcla con miel. Se toma una taza, 3-4 veces al día. En aplicación externa es útil la decocción en casos de candidiasis vaginal y otras micosis. También se pueden hacer inhalaciones con 5 cc en medio litro de agua caliente.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 2-2,5%, a razón de 2-3 tazas diarias antes de las comidas principales.

Polvos: Cápsulas con 500 mg del polvo del rizoma, para ser administrado a razón de 2-4 cápsulas diarias.

Extracto fluido: (1 g = 40 gotas), se administran 1-2 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto seco: Relación 4-5:1, permite también preparar cápsulas de 300 mg, a razón de 2-6 cápsulas diarias. Se recomienda, en el caso de extractos con *alantolactona*, una dosis diaria para adultos de 300 mg (niños entre 50-200 mg diarios) a lo largo de no más de 5 días consecutivos, con 10 días de intervalo para repetir otro ciclo.

Uso Externo: La decocción al 3% en forma de compresas o cataplasmas.

OTROS USOS

En algunos países de Europa Central se aromatizan alimentos, vinos y licores con extractos de helenio (absinte, por ejemplo). El aceite alcanforado se emplea en perfumería. El máximo nivel permitido para la elaboración de perfumes es del 0,4% (Leung A. & Foster S., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso Blasi N.; Fragnals R.; Lepoittevin J. and Beneyra C.: *A murine in vitro model of allergic contact dermatitis to sesquiterpene alpha-methylene-gamma-butyrolactones*. Arch. Dermatol. Res. 284 (5): 297-302 (1992).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Edit. España (1998).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Cantrell C.; Abate L.; Fronczek F.; Franzblau S.; Quijano L. and Fischer N.: *Antimycobacterial eudesmanolides from Inula helenium and Rudbeckia subtomentosa*. Planta Med. 65 (4): 351-5 (1999).
- Cañigual S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Chevalier J. and Chabrol E. L' *Année Médicale Pratique*. Edic. Lépine. Buenos Aires. (1946).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur. (1990).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Ed. Strasbourg. (1981).
- El Garby M. and Mahmoud L.: *Anthelmintic efficacy of traditional herbs on Ascaris lumbricoides*. J. Egypt Soc Parasitol. 32 (3): 893-900 (2002).
- Fischer N.; Olivier E. and Fischer H.: *The biogenesis and chemistry of sesquiterpene lactones*. In: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Herz W. Ed. Vol. 38. Springer-Verlag. Viena. (1979).
- Fokina G. et al.: *Experimental phytotherapy of tick-borne encephalitis*. Abstract. Vopr. Virusol. 36: 18-21 (1991).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: *Hypoglycaemic Plants. A review*. Fitoterapia. 60 (3): 195-221 (1989).
- Ivie G. and Witzel D.: *Sesquiterpene lactones: structure, biological action, and toxicological significance*. In *Toxicology of plant and fungal compounds*. Handbook of Natural Toxins. Keeler R. & Tu A. Ed. N. Y. (1983).
- Konishi T.; Shimada Y.; Nagao T.; Okabe H. and Konoshima T.: *Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of Inula helenium*. Biol. Pharm. Bull. 25 (10): 1370-2 (2002).
- Leung A. and Foister S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. John Wiley & Sons. N. York. (1996).
- Mandrile E. y Bongiorno de Pflizer G.: *Farmoplasmas: Helenio*. Bifase. 10 (2): 41-47 (1997).
- Masotta A.: *Búsqueda de sustancias antitumorales en vegetales superiores*. Pren. Med. Argent. 52 (38): 2453 (1965).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- Martindale: *The Extra Pharmacopoeia*. 29th. Edit. (Reynolds J. Edit). London. The Pharmac. Press. (1989).
- Mitchell J.; Rook A.: *Botanical dermatology. Plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver: Greengrass. (1979).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press*. London. (1996).
- Patel V. et al.: *Effect of indigenous drug on experimentally induced myocardial infarction in rats*. Acta Nerv. Super (Praba). Suppl. 3:

387-94 (1982).

- Paulsen E.: Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis*. 47 (4): 189-98 (2002).

- Pazzaglia M.; Ventura N.; Borda G. and Tosti A.: Contact dermatitis due to a massage liniment containing *Inula helenium* extract. *Contact Dermatitis*. 33 (4): 267 (1995).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. Micof S. A. (1994).

- Prabhakar Y. and Suresh Kumar D.: A survey of cardioactive drug formulations from Ayurveda. II. *Fitoterapia*. 61 (5): 395-415

(1990).

- Rhee J.; Baek B. and Ahn B.: Alternations of *Clonorchis sinensis* EPG by administration of herbs in rabbits. *Am. J. Chin. Med.* 13 (1-4): 65-9 (1985).

- Reiter M.; Brandt W.: Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. *Arzneimittelforschung*. 35: 408-14 (1985).

- Sims D.: Antitumor agents XXXVII. The isolation and structural elucidation of isobelenol, a new antitilekemic sesquiterpene lactone, and isobelenalina from *Helenium microcephalum*. *J. Natural Products*. 42: 282-6 (1979).

- Stampf J. et al.: The sensitizing capacity

of helenin and two of its main constituents the sesquiterpene lactones: alantolactone and isoalantolactone. *Contact Dermatitis*. 8: 16-24 (1982).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).

- Taper H. and Roberfroid M.: Nontoxic potentiation of cancer chemotherapy by dietary oligofructose or Inulin. *Nutrition & Cancer*. 38 (1): 1-5 (2001).

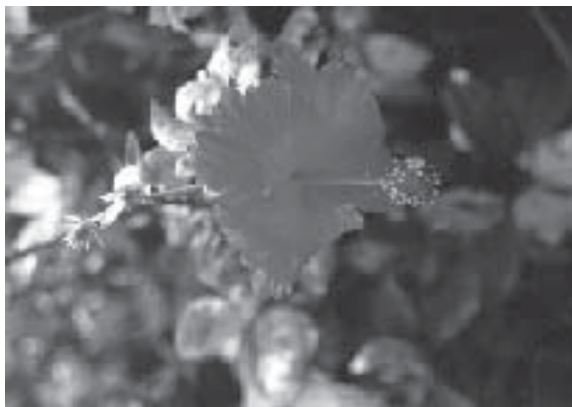
- Tripathi S. et al.: Beneficial effect of *Inula racemosa* in angina pectoris. A preliminary report. *Indian J. Physiology and Sci.* 69: 1044-9 (1980).

- Tripathi Y. et al.: Assessment of the adrenergic beta-blocking activity of *Inula racemosa*. *J. Ethnopharmacol.* 23: 3-9 (1988).

- Woerdenbag H.: In vitro cytotoxicity of sesquiterpene lactones from *Eupatorium cannabinum* and semisynthetic derivatives from *eupatoriopiricin*. *Phytotherapy Res.* 2: 109-14 (1988).

- Zunino M.; Novillo Newton M.; Maestri D.; Ariza L. et al.: Chemical composition of the essential oil of four medicinal plants grown in central area of Argentina. WOCMAP II. Abstract P-011. Argentina. Noviembre (1996).

HIBISCO



NOMBRE CIENTÍFICO

Hibiscus sabdariffa L. Se han citado 11 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: hibisco, hibiscus, té de Jamaica, rosa de Jamaica (México y Guatemala), viñuela, quimbombó (Panamá, Cuba), chiriguata (Venezuela), abutilón (Colombia), sorrel, agra (Costa Rica).

Portugués: hibiscus, hibisco, pampola, pampulha, papoula, vinagreira, azadinha.

Inglés: red sorrel, Jamaica sorrel.

Otros: carcadé, ibisco (Italiano), roselle, karkadé (Francés), Hibiscus, Malven tee (Alemania), mesta (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta subarborescente anual, perteneciente a la familia de las Malvaceas, caracterizada por presentar una altura cercana a los dos metros; especie de mata ramificada en la base; tallos rojizos, robustos y casi glabros; hojas caulinares trilobadas, de 7-10 cm de diámetro, con hojas basales aovadas y sin dividir; flores en las axilas de las hojas, solitarias, conformada por un cáliz carnoso de color rojo-parduzco cuando desarrollan las cápsulas; corola amarillenta, rojiza o blanca; y un fruto ovoidal, en forma de cápsula, de 2 cm de largo.

HÁBITAT

El hibisco es originario del Asia tropical y Sudán, siendo posteriormente introducido en Egipto, Sri Lanka, Tailandia, Jamaica y México, lugares donde suele crecer silvestre o se cultiva. La planta requiere suelo bien drenado y soleado, en especial areno-arcillosos, tolerando temperaturas mínimas de 7-10°C.

Parte Utilizada

La droga está constituida por los cálizos bracteados secos.

La Farmacopea Alemana (DAB 1996) exige un contenido mínimo de ácidos (calculados como ácido cítrico) del 13,5%.

HISTORIA

La primera mención de su uso medicinal y culinario fue a través de Bontius en 1668. El hibisco fue introducido en Jamaica en el siglo XVIII, siendo allí muy popular como aromatizante ácido, para cuyo fin empleaban los cálizos de las flores. En Europa se introdujo a fines del siglo XIX como bebida refrescante, aunque su color sanguinolento no lo ha popularizado mucho. Sus flores características y su columna de estambres y estilo que sobresalen, representan uno de los símbolos de islas tropicales como las de Hawaii. Actualmente forman parte de ceremonias de devoción en la India (más específicamente *Hibiscus rosa sinensis*), siendo sagradas dentro de ese contexto, en el culto brindado al dios elefante Ganesh. A causa de su importancia económica, ha sido investigada desde principios del siglo XX, y ya existen varios cultivares con el fin de mejorarla.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Antocianidinas (1,5%): hibiscina (delfinidin-3-xilosilglucósido), cianidina-3-sambubiosido, delfinidina, 3-O-glucosil-delfinidina.

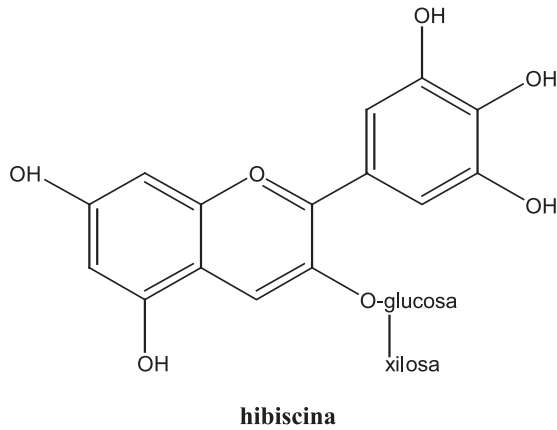
Polisacáridos mucilaginosos: Casi un 50% están constituidos por ácidos urónicos en forma de sal y el resto ramosa, arabinosa y pequeñas cantidades de glucosa, xilosa y manosa.

Ácidos Orgánicos (15-30%): ácido cítrico, ácido hibístico (15,3% en los cálizos secos), ácido málico, ácido oxálico y ácido tartárico.

Otros: vitamina C; pectina (2%), fitosteroles (β -sitosterol, campesterol, ergosterol, estigmasterol), derivados flavónicos (gospetina), ácido protocatéquico (ácido fenólico). La raíz contiene principalmente ácido tartárico y saponinas, mientras que las semillas contienen fitoesteroles.

Análisis Proximal cada 100 g de hojas y flores frescas (respectivamente): calorías (43 y 44); agua (85,6 g / 86,2 g); proteínas (3,3 g / 1,6 g); grasas (0,3 g / 0,1 g); carbohidratos (9,2 g / 11,1 g); fibra (1,6 g / 2,5 g); cenizas (1,6 g / 1 g); calcio (213 mg / 160 mg); fósforo (93 mg / 60 mg); hierro (4,8 mg / 3,8 mg); carotenos (4.135 μ g / 285 μ g); tiamina (0,17 mg / 0,04 mg); riboflavina (0,45 mg / 0,06 mg); niacina (0,12 mg / 0,5 mg); ácido ascórbico (54 mg / 14 mg). (Duke J. & Atchley A., 1986).

El análisis proximal de las semillas de dos variedades de *Hibiscus sabdariffa* de la India arrojó en promedio un 41% de fibra dietaria, 20% de proteínas (rico en lisina y triptofano), 21% de grasas, ácidos grasos insaturados (70%) de los cuales el ácido linoléico (44%) resultó ser el principal componente. Dentro de los principales minerales se han



hallado buenas cantidades de fósforo, magnesio y calcio (Rao P., 1996).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Como es común en la familia Malváceas, el alto contenido en mucílago le proporciona a esta especie propiedades antiinflamatorias y demulcentes útiles en casos de constipación e irritación de vías respiratorias. Interesantes estudios en el área inmuno-oncológica han sido realizados últimamente. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades biológicas ensayadas de acuerdo a áreas de estudio.

Área Cardiovascular

Las *antocianidinas* del hibisco demostraron en animales proporcionar un efecto vasodilatador periférico y angioprotector. En este último caso se pudo observar que, junto a los flavonoides, inhiben a las enzimas elastasa, tripsina y α -quimotripsina (Jonadet M. et al., 1990). La infusión o decocción de hibisco ha demostrado en animales propiedades hipotensoras arteriales, sin evidenciar efectos adversos y reduciendo tanto la presión sistólica como diastólica en animales (Kerharo J., 1971; Onyenekwe P. et al., 1999). La administración crónica del extracto acuoso (250 mg/k/día) administrado a ratas hipertensas (bajo inducción por ligadura de arteria renal derecha) demostró atenuar el cuadro hipertensivo y reducir la hipertrofia ventricular en los animales (Odigie I. et al., 2003).

En plan de dilucidar el mecanismo de acción antihipertensivo, el extracto hidroalcohólico produjo *in vitro* una acción inhibitoria sobre la enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II, actividad probablemente relacionada con la flavona *gospipetina*. La actividad relajante sobre músculo liso vascular del extracto acuoso, fue puesta en evidencia en anillos de aorta aislados de ratas, demostrando el extracto una inhibición del flujo de calcio a través de los canales operados por receptores, y por una inhibición en la liberación de calcio del almacenamiento intracelular (Owolabi O. et al., 1995).

Un estudio posterior en ratas demostró que el extracto acuoso de los cálices de hibisco generan un efecto antihipertensivo no mediado por inhibición del sistema nervioso simpático, donde además jugarían un papel importante mecanismos vasodilatadores directos, mediados por vías colinérgicas e histaminérgicas (Adegunloye B. et al., 1996). Finalmente la actividad antihipertensiva pudo ser demostrada en humanos a través de un estudio clínico controlado, efectuado en 54 pacientes con hipertensión arterial moderada, a lo largo de 15 días, divididos en dos grupos. El grupo activo (31 pacientes) evidenció a lo largo del ensayo un descenso del 11,2% en la presión sistólica y un 10,7% en la diastólica, cifras consideradas estadísticamente significativas respecto al grupo control (Haji Faraji M., 1999).

Área Metabólica

El extracto etanólico de la planta entera produjo efectos hipoglucemiantes en ratas sometidas a diabetes experimental con estreptozotocina (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989; Sachdewa A. & Khemani L., 1999). Sin embargo, el extracto etanólico elaborado con las partes aéreas (sin la raíz), no pudo evidenciar actividad hipoglucemiante, ni tampoco antiinflamatoria, hipolipemiante o espasmolítica (Dhawan B. et al., 1980). Extractos de hibisco han demostrado reducir la tasa plasmática de lípidos totales, colesterol total y triglicéridos, a través de un mecanismo aún no muy claro, en donde existiría una combinación sinérgica con los fitoesteroles, estimulando los sistemas enzimáticos del hígado. Por otra parte actuarían por medio de una mayor eliminación de grasas a nivel intestinal, reforzada por la actividad colerética de los flavonoides (Bisset N., 1994). En tanto, el *ácido protocatéquico* ha demostrado *in vitro* inhibir la oxidación de LDL-colesterol inducida por el ión cobre u óxido nítrico, uno de los mecanismos generadores de arteriosclerosis (Lee M. et al., 2002).

Oncología Experimental

El polisacárido Hib-3 demostró actividad antitumoral en modelos de trasplante alogénico de sarcoma 180 en ratón (Müller B. & Franz G., 1992). El *ácido protocatéquico* (compuesto fenólico aislado de las flores) aplicado en forma tópica, 2 veces por semana durante 20 semanas, ha demostrado inhibir la inducción tumoral del acetato de tetradeconoilforbol en piel de ratas hembras (Tseng T. et al., 1998). A su vez, dicho ácido evidenció *in vitro*, actividad antioxidante e inhibición de la sobrevivencia de células leucémicas promielocíticas humanas (HL-60) induciendo su apoptosis (Tseng T. et al., 2000).

Aporte Nutricional

La semilla ha demostrado ser una buena fuente de proteínas, fibra dietaria, fósforo, magnesio y calcio (Rao P., 1996). La infusión de hibisco contiene importantes cantidades de micronutrientes como cobre, selenio, fósforo y hierro (Freiberger C. et al., 1998; Wrobel K. et al., 2000). La alta proporción de *ácido linoleico* (ácido graso esencial para el ser humano) presente fundamentalmente en la semilla (44%) hace del hibisco un producto apropiado para incorporarlo a la dieta humana (Rao P., 1996; Ocampo Sánchez, R., 2000).

Otros

Varios extractos obtenidos de los cálices demostraron ser activos frente a gérmenes Gram positivos y negativos tales como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria sp.* Como antimicótico resultaron ineficaces frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans* (Dhawan B. et al., 1980). En ensayos empleando fotoactivación a partir del extracto etanólico, no se observaron efectos inhibitorios importantes frente a los mismos gérmenes (Cheeptham N. et al., 2002). A nivel hormonal, el extracto acuoso demostró actividad estrogénica en ratas inmaduras con dosis de 500 mg/k vía intraperitoneal (Ali M. et al., 1989), y actividad espasmolítica a nivel de la musculatura lisa de aorta de conejo, intestino, útero y diafragma de rata, tráquea de cobayo y recto abdominal de rana (Ali M. et al., 1991).

Del extracto acuoso se han aislado 3 polisacáridos solubles (Hib-1, Hib-2 e Hib-3) conformados por arabinanos y arabinogalactanos de bajo PM. El Hib-3 demostró cierta actividad inmunomoduladora en ratas (Müller B. & Franz G., 1992). Debido a la presencia de polisacáridos mucilaginosos la decocción de la flor de hibisco ha dado buenos resultados como antiinflamatorio tópico en procesos de

lesiones supurativas del eczema alérgico (Weiss R., 1970; Bisset N., 1994). En ese sentido, el extracto acuoso de hibisco no evidenció en ratas efecto antiinflamatorio en el test de edema plantar por carragenina, pero sí demostró una rápida respuesta de reacción en el test del plato caliente y un efecto inhibitorio en la prueba de inducción de pirexia por levaduras (Dafallah A. & Al-Mustafa Z., 1996).

El extracto acuoso de los cálices ha demostrado disminuir la motilidad del tránsito intestinal en ratas, y el tiempo de tránsito oro-cecal de los alimentos en perros (Ali M. et al., 1991). Los flavonoides exhiben actividad espasmolítica, colerética, hipotensora y diurética suave (Bisset N., 1994; Peris J. et al., 1995), en tanto los ácidos orgánicos (poco absorbibles) tomados en importantes cantidades, y debido a su efecto osmótico, ejercen un efecto laxante suave (Cañigual S. et al., 1998).

El extracto acuoso de hibisco ha demostrado en ratas actividad diurética con aumento en la excreción de sodio, potasio y ácido úrico (Cáceres A. et al., 1987). Dicha actividad fue también evaluada en sujetos voluntarios sanos, pero a través de la toma de un jugo de hibisco (16 g/día), observándose en la orina un descenso en el nivel de excreción de creatinina, ácido úrico, citrato, tartrato, calcio, sodio, potasio y fosfato; en tanto el nivel de oxalato no sufrió modificaciones. Estas mediciones resultaron menos marcadas con la ingesta de dosis mayores de jugo (24 g/día). (Kirpón S. et al., 1994).

En estudios realizados en ratas con hepatitis química experimental, se pudo observar una reducción en el nivel de transaminasas y fosfatasa alcalina (El Saadany S. et al., 1991). Las *antocianinas* y el *ácido protocatéquico* del hibisco demostraron en cultivos de hepatocitos de ratas ejercer un efecto protector frente a sustancias oxidativas inductoras de hepatitis tóxica como el tetra-butilhidroperóxido (Tseng T. et al., 1997; Wang C. et al., 2000). Por su parte, diferentes fracciones de los extractos acetónico y metanólico del hibisco demostraron *in vitro* una fuerte actividad inhibitoria frente a la α -amilasa pancreática porcina (Hansawasdi C. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El hibisco por lo general es muy bien tolerado (Bisset N., 1994). La DL50 del extracto de la droga en ratones por vía intraperitoneal es de 750 mg/k (Mohamed W., 1979) en tanto por vía oral, la infusión de los cálices arrojó una DL50 por encima de 5.000 mg/k (Onyenekwe P. et al., 1999). Las pruebas de mutagenicidad resultaron negativas ya que el extracto etanólico (80%) de las flores y cálices de hibisco demostró *in vitro* efectos antimutagénicos en varios tests, entre ellos el de Ames (Chewonarin T. et al., 1999). Sin embargo, el aceite de hibisco resultó ser mutagénico en el test de Ames (Polasa K. & Rukmini C., 1987).

CONTRAINDICACIONES

No se han documentado. Ante la falta de datos sobre inocuidad durante la lactancia y embarazo, se recomienda abstenerse de prescribir extractos de hibisco en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

En Estados Unidos está contemplado el hibisco únicamente como agente saborizante en bebidas alcohólicas. (McGuffin M. et al., 1997). La Comisión «E» de Monografías de Alemania no contempla al hibisco dentro del listado de hierbas aprobadas para uso humano, debido a la falta de documentación fehaciente que certifique o justifique su empleo. No obstante, no pone objeciones para su uso como corrector organoléptico o como excipiente, para mejorar el aspecto del color de las tisanas (Blumenthal M.,

1998). Las autoridades sanitarias de Cuba han aprobado el uso medicinal humano de la especie emparentada *H. elatus* (García González M., 2000). El cáliz y el cálculo desecados se encuentran registrados por la Farmacopea Alemana (9a. Ed.) y Mexicana (2001).

ADULTERANTES

Ocasionalmente con fragmentos del fruto (no deben superar el 1,5% según Farmacopea Alemana, 9ª Ed.).

USOS ETNOMEDICINALES

Las flores y cálices de hibisco en forma de infusión se emplean popularmente en uso interno como diurético, colerético, carminativo, antiescorbútico, laxante suave y antiespasmódico. Menos frecuentemente como facilitador del parto, antidisentérico, en casos de disurias y como antitusivo. Las raíces en decocción para combatir el estreñimiento y las semillas como energizante. En el Amazonas se utiliza la decocción de las hojas como antidispéptico, antipirético y emoliente, mientras que el jugo de los frutos se indica durante los episodios febriles.

En uso externo se emplean fomentos o cataplasmas con las hojas en caso de heridas y llagas. En Egipto se emplea el hibisco para tratar enfermedades nerviosas y cardíacas. En Jordania emplean la decocción como afrodisíaca. En Europa las flores se recomiendan como anorexígenas, refrescantes, para tratar enfermedades del tracto respiratorio superior, trastornos circulatorios y como laxante suave.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Con los cálices jóvenes desecados al 2-5%. Se administran 2-4 tazas diarias, después de las comidas.

Extracto fluido: Se prescriben 30 gotas, 3 veces al día.

Extracto seco: Relación 2:1, en cuyo caso se preparan cápsulas de 100 mg cada una, a razón de 3 cápsulas diarias.

USOS ALIMENTICIOS

En Suiza se lo conoce como *kerkade*, siendo añadido a los vinos, jaleas y salsas en calidad de aromatizante ácido. Con los cálices carnosos se extrae un 47,5% de material colorante útil para elaborar jaleas, dulces, jarabes, mermeladas y refrescos. El extracto puede ser utilizado en alimentos acuosos de pH ácido (menor a 5) manteniendo su estabilidad en relación con el color. En Jamaica se prepara un té muy agradable al sabor (té de Jamaica) y un colorante rojo para tonalizar otras tisanas, como en el caso del té de *Cynorrhodon* en polvo que se vende en bolsitas. En Costa Rica, en vísperas navideñas los afrocostarricenses emplean el hibisco junto con el jengibre como refresco.

Los ácidos orgánicos le confieren a las bebidas preparadas con la flor de hibisco un agradable sabor acidulo. Las hojas se pueden comer crudas o cocidas, presentando un sabor similar al ruibarbo. Generalmente el ganado mayor se alimenta de ellas. Por su parte, las semillas se consumen tostadas o convertidas en una salsa aceitosa. También sirven de alimento a las aves o se emplean como sustituto del aceite de castor.

OTROS USOS

Los tallos proporcionan una fibra excelente muy similar al yute, conocida con el nombre de *cáñamo de hibisco*, la cual resulta útil para el amarre y la elaboración de cordeles. La *gosipetina* es un colorante rojo, la *gositrina* amarillo y la *hibiscina* también rojizo, empleándose para teñir vinos y en diversas preparaciones farmacéuticas. El aceite de las semillas presenta baja viscosidad, lo cual es apreciado por los fabricantes de cosméticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Adegunloye B.; Omoniyi J.; Owolabi O.; Ajagbonna O.; Sofola O.; Coker H.: Mechanism of the blood pressure lowering effect of the calyx extract of *Hibiscus sabdariffa* in rats. *Afr. J. Med. Sci.* 25 (3): 235-8 (1996).

- Alam M.; Siddiqui M. and Husain W.: Treatment of diabetes through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia.* 61 (3): 240-2 (1990).

- Ali M.; Mohamed A.; Salih W. et al.: Effect of an aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* calyces on the gastrointestinal tract. *Fitoterapia.* 42 (6): 475-9 (1991).

- Ali M.; Salih H.; Humida A.: An oestrogenic-like activity of *Hibiscus sabdariffa*. *Fitoterapia.* 60: 547-8 (1989).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Edic. Buenos Aires. (1998).

- Bhakuni D.; Dhar M.; Dhar L.; Dhawan B.; Gupta B.: Screening of Indian plants for biological activity. Part II. *Indian J. Exper. Biol.* 7: 250-62 (1969).

- Bisset N.: *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals.* CRC Press, Boca Raton. Pp. 566 (1994).

- Blumenthal M.: *The German Commission E Monographs.* ABC Edic. USA. (1998).

- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos.* Edit. Grijalbo. (1996).

- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45 (1987).

- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala.* Edit. Universitaria. Guatemala. (1996).

- Cañigueral S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales para Infusión y Tisana.* OEMF SRL. España. (1998).

- Cheeptham N. and Towers G.: Light-mediated activities of some Thai medicinal plant teas. *Fitoterapia.* 73 (7-8): 651-62 (2002).

- Chevonarin T.; Kinouchi T.; Kataoka K.; Arimochi H.; Kawahara T.; Vinitketkumnuen U. and Ohnishi Y.: Effects of roselle (*Hibiscus sabdariffa*) on the mutagenicity of various mutagens in *Salmonella typhimurium*. *Food Chem. Toxicol.* 37 (6): 591-601 (1999).

- Dafallah A. and Al-Mustafa Z.: Investigation of the anti-inflammatory activity of *Acacia nilotica* and *Hibiscus sabdariffa*. *Am. J. Chin. Med.* 24 (3-4): 263-9 (1996).

- Dhawan B.; Patnaik G.; Rastogi R.; Singh K.; Tandon J.: Screening of Indian plants for biological activity. Part IX. *Ind. J. Exp. Biol.* 18: 594-606 (1980).

- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimarães E. y Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia.* 65 (6): 529-40 (1994).

- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants.* Boca Raton, Florida (USA). CRC Press. Pp. 389 (1986).

- El Saadany S.; Sitoby M.; Labib S. et al.: Biochemical dynamics and hypocholesterolemic action of *Hibiscus sabdariffa* (karkade). *Nahrung.* 35 (6):567-76 (1991).

- Frawley D. and Vasant L.: *The Yoga of Herbs. An Ayurvedic guide to herbal medicine.* Lotus Press. (1992).

- Freiberger C.; Vanderjagt D.; Pastuszyn A.; Glew R.; Mounkailla G.; Milkon M.; Glew R.: Nutrient content of the edible leaves of seven wild plants from Niger. *Plant Foods Hum. Nutr.* 53 (1): 57-69 (1998).

- García González M.: *Legislación Iberoamericana de Fito fármacos y Productos Naturales.* Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).

- Haji Faraji M.; Haji Tarkhani A.: The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. *J. Ethnopharmacol.* 65 (3): 231-6 (1999).

- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia.* 60 (3): 195-221 (1989).

- Hansavasdi C.; Kawabata J. and Kasai T.: Alpha-amylase inhibitors from roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn) tea. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64 (5): 1041-3 (2000).

- Jonadet M.; Bastide J.; Bastide P. et al.: *Activités inhibitrices enzymatiques in vitro et angioprotectrice in vivo d'extraits de karkade* (*H. sabdariffa* L.). *J. Pharm. Belg.* 45 (2): 120-4 (1990).

- Kerharo J. *Planta Med. Phytother.* 5: 277 (1971).

- Kiradon S.; Nakorn S. and Kiradon W.: Changes in urinary chemical composition in healthy volunteers after consuming roselle (*Hibiscus sabdariffa*) juice. *J. Med. Assoc. Thai.* 77 (6): 314-21 (1994).

- Lee M.; Chou F.; Tseng T.; Hsieh M.; Lin M. and Wang C.: *Hibiscus protocatechic acid or esculetin can inhibit oxidative LDL induced by either copper ion or nitric oxide donor.* *J. Agric. Food. Chem.* 50 (7): 2130-6 (2002).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. U.S.A. (1997).

- Mohamed W.: *A phytochemical investigation of certain pigments bearing plants.* Thesis. Faculty of Pharmacy. Cairo University. Pp. 121-3 (1979).

- Müller B. and Franz G.: *Chemical structure and biological activity of polysaccharides from Hibiscus sabdariffa.* *Planta Med.* 58: 60-7 (1992).

- Ocampo Sánchez R.: *Agrotecnología para el cultivo de sorrel o viñuela (Hibiscus sabdariffa L.).* En: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas.* CYTED. Martínez J.; Bernal H. y Cáceres A. (Ed). Colombia. (2000).

- Odigie I.; Ettarh R.; Adigun S.: *Chronic administration of aqueous extract of Hibiscus sabdariffa attenuates hypertension and reverses cardiac hypertrophy in 2K-1C hypertensive rats.* *J. Ethnopharmacol.* 86 (2-3): 181-5 (2003).

- Oyenekun P.; Ajani E.; Ameh D. and Gamaniel K.: *Antihypertensive effect of roselle (Hibiscus sabdariffa) calyx infusion in spontaneously hypertensive rats and a comparison of its toxicity with that in Wistar rats.* *Cell. Biochem. Funct.* 17 (3): 199-206 (1999).

- Owolabi A.; Adegunloye B.; Ajagbonna O.; Sofola O. and Obiefuna P.: *Mechanism of relaxant effect mediated by an aqueous extract of Hibiscus sabdariffa petals in isolated rat aorta.* *Intern. J. Pharmacogn.* 33: 210-4 (1995).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* Edit. Micof S. A. Col. Farmac. Valencia. (1995).

- Polasa K. and Rukmini C.: *Mutagenicity tests of cashewnut shell liquid, rice-bran oil and other vegetable oils using the Salmonella typhimurium/microsome system.* *Food Chem. Toxicol.* 25 (10): 763-6 (1987).

- Rao P.: *Nutrient composition and biological evaluation of mesta (Hibiscus sabdariffa) seeds.* *Plant Foods Hum. Nutr.* 49 (1): 27-34 (1996).

- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales.* 4ª Edic. Edit. Omega S. A. (1980).

- Tseng T.; Kao E.; Chu C.; Chou F.; Lin W.; Wu H. and Wang C.: *Protective effects of dried flower extracts of Hibiscus sabdariffa against oxidative stress in rat primary hepatocytes.* *Food Chem. Toxicol.* 35 (12): 1159-64 (1997).

- Tseng T.; Hsu J.; Lo H.; Chu C.; Chou F.; Huang C. and Wang C.: *Inhibitory effect of hibiscus protocatechic acid on tumor promotion in mouse skin.* *Cancer Lett.* 126 (2): 199-207 (1998).

- Tseng T.; Kao T.; Chu C.; Chou F.; Lin W. and Wang C.: *Induction of apoptosis by hibiscus protocatechic acid in human leukemia cells via reduction of retinoblastoma phosphorylation and Bcl-2 expression.* *Biochem. Pharmacol.* 60 (3): 307-15 (2000).

- Wang C.; Wang J.; Lin W.; Chu C.; Chou F. and Tseng T.: *Protective effect of Hibiscus sabdariffa against tert-butyl-hydroperoxidase-induced hepatic toxicity in rats.* *Food Chem. Toxicol.* 38 (5): 411-6 (2000).

- Weiss R. *Phys. Med.* 3: 50 (1970).

- Wrobel K.; Wrobel K.L. and Urbina E.: *Determination of total aluminium, chromium, copper, iron, manganese and nickel and their fractions leached to the infusions of black tea, green tea, Hibiscus sabdariffa and Ilex paraguariensis by ETA-AAS.* *Biol. Trace Elem. Res.* 78 (1-3): 271-80 (2000).

HIDRASTIS



NOMBRE CIENTÍFICO
Hydrastis canadensis L.

NOMBRES POPULARES

Español: hidrastis, sello de oro, frambuesa terrestre, cúrcuma canadiense.

Portugués: hidraste

Inglés: golden seal, yellow root, yellow puccoon, orange-root.

Otros: idraste (Italiano), hydrastis canadien, racine orange (Francés), Goldsiegel, Kandische gelbwurzel (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia de las Ranunculáceas, que presenta una altura entre 15-40 cm; rizoma nudoso de crecimiento horizontal u oblicuo, pudiendo alcanzar entre 1 y 6 metros de largo, y del cual parten tallos erectos en cuyo vértice se insertan dos hojas palmatilobuladas. Presenta flores pequeñas, solitarias, apétalas, de color blanco-verdoso, que hacen su aparición entre primavera y verano, seguidas de una baya carnosa no comestible, rojiza, repleta de semillas brillantes de color negro, con un pequeño embrión en su base..

HÁBITAT

El hidrastis es originario de Norteamérica (oeste de Canadá y este de los Estados Unidos); crece sobre sotobosques de bosques caducifolios, en suelos húmedos y ricos, estando casi extinguida en forma silvestre. Actualmente se cultiva en América del Norte (Oregon, Washington, North Carolina, Tennessee, Michigan, Wisconsin, Arkansas, área de Blue Ridge Mountain) y Europa.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el rizoma.

HISTORIA

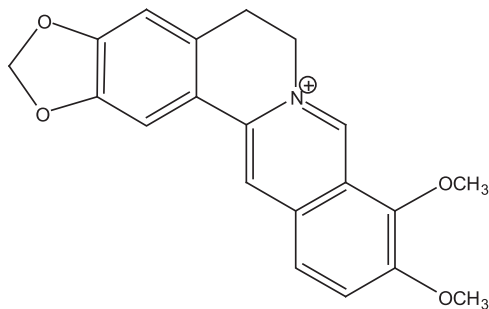
La denominación *Hydrastis* proviene del griego “convertir en agua”, debido a su efecto sobre las membranas mucosas. Antiguamente cuando esta planta abundaba, era utilizada por los nativos como medicina y colorante. Los Cherokees norteamericanos la empleaban como antihemorrágica, cicatrizante de heridas e infecciones de piel. También como pintura para la cara y como colorante textil. Los Iroquees empleaban el té de hidrastis como antidiarreico, antifebril, para combatir trastornos hepáticos y respiratorios.

La primera referencia histórica al uso medicinal de esta especie se atribuye a Benjamín Barton, un profesor del Colegio de Farmacia de Filadelfia, quien en 1798 creía que con esta planta podía curar el cáncer. Posteriormente fue muy popular entre los fisiomédicos seguidores de Samuel Thompson y luego por la Escuela Ecléctica. Esto hizo que fuera introducida en las Farmacopeas Inglesa, Norteamericana (1860 a 1926) y Formulario Nacional de Medicamentos (1888 a 1955), principalmente como antiinflamatorio de las mucosas. Sus promisorios resultados hicieron que el *H. canadensis* fuera sobreexplotado, lo que produjo a principios del siglo XX, la instrumentación de nuevas técnicas de cultivo debido a que ya estaba en peligro de extinción. Hoy figura en varias farmacopeas

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: Derivan de la benzilisoquinoleína: hidrastina (3-4%), berberina (2,50-6%), berberastina (2-3%), canadina (1,25%), canadalina (trazas) y candalina (trazas). La berberina es soluble en agua e insoluble en éter, en tanto la hidrastina es soluble en cloroformo, alcohol y éter, pero insoluble en agua.

Otros: resina, almidón, sales minerales, aceite volátil (trazas), ácido clorogénico, ácido meconínico (lactona), ácidos grasos (75% saturados y 25% insaturados), C-metilflavonoides (6,8-di-C-metilluteolina-7-metiléter, 6-C-metilluteolina-7-metiléter), etc.



berberina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La actividad terapéutica de esta especie está basada en sus componentes alcalóideos isoquinolínicos, principalmente la *hidrastina* y la *berberina*, los cuales han demostrado una interesante actividad antimicrobiana, anticolinérgica y antisecretoria en mucosas. Si bien sus actividades *in vitro* han sido suficientemente documentadas, la pobre absorción de los alcaloides a nivel del tracto intestinal exige ensayos clínicos bien conducidos para corroborar dichas actividades en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios de acuerdo a la actividad biológica ensayada.

Actividad Antimicrobiana

Se considera al hidrastis como uno de los mejores agentes antimicrobianos de origen vegetal, lo cual ha sido documen-

tado a través de varios trabajos científicos iniciados desde la década del '50. En ensayos *in vitro* el sulfato de berberina ha demostrado poseer capacidad antiparasitíca (frente a *Giardia lamblia* y *Trichomonas vaginalis*), antiviral (sobre los virus de *Epstein Babr* y de la gripe A y B, con una eficacia cercana al 90%) y antimicrobiana frente a *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Proteus sp.*; *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterobacter aerogens* (requiere una dosis importante), *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella dysenteriae*, *Neisseria meningitides*, *N. gonorrhoeae*, *Clamidia tracomatis* (causal del tracoma ocular), *Leishmania donovani* (como clorhidrato), *Entamoeba histolytica* (*in vivo*) y *Treponema pallidum* (Johnson C. et al., 1952; Sabir M. et al., 1976; Sabir M. et al., 1978; Ghosh A., 1983; Lesnau A., 1990; Kaneday Y. et al., 1991; Scazzocchio F. et al., 2001).

A nivel del epitelio respiratorio e intestinal, el sulfato de berberina ha demostrado incrementar la firmeza de la capa mucosa, cuya disrupción o rotura permite un más fácil ingreso de gérmenes (Amin A. et al., 1969; Hahn F., 1976). También demostró bloquear la adherencia del ácido lipoteicoico sintetizado por el *Streptococcus pyogens* y de fimbrias pertenecientes a *Escherichia coli*, utilizadas para adherirse a los tejidos (Sun D., 1988).

Asimismo se ha reportado la eficacia clínica del sulfato de berberina frente a enterotoxinas pertenecientes a *Vibrio cholerae* y *Escherichia coli* (Desai A. et al., 1971; Preininger V., 1975; Tai Y. et al., 1981; Rabbani G. et al., 1987) y contra *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente a varias drogas (Gentry E. et al., 1998). En infecciones urinarias, la berberina ha demostrado actuar mejor cuando la orina presenta un pH alcalino (Murray M. & Pizzorno J., 1998). Sobre gérmenes oropatógenos, tanto la berberina como los flavonoides de la raíz demostraron actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Streptococcus mutans* y *Fusobacterium nucleatum* (Hwang B. et al., 2003).

Entre los ensayos clínicos realizados hasta la fecha con berberina se destacan cinco trabajos efectuados entre las décadas del '60 y '80. En casos de diarrea por *Vibrio cholerae* el grupo tratado con 50 mg de hidrocloreto de berberina, 3 veces al día durante 2 días, resultó con menor incidencia de síntomas respecto al grupo tratado con cloramfenicol 250 mg, 4-6 veces al día (Lahiri S., 1967). En un estudio controlado que abarcó 100 niños con gastroenteritis y que fueron divididos en 2 grupos (un grupo con antibióticos convencionales y otro grupo con *tanato de berberina* 25 mg), se pudieron obtener resultados equiparables desde el punto de vista clínico en ambos grupos (Sharda D., 1970).

En un ensayo clínico efectuado sobre 42 niños afectados de giardiasis, la administración de 10 mg/k/día de berberina por vía oral durante 10 días produjo resultados positivos comparables a furazolidina (testada en 108 niños), metronidazol (en 88 niños) e hidrocloreto de quinacrina (46 niños). La tolerancia del producto fue considerada como buena (Gupte S., 1975). En otro ensayo clínico, el *cloruro de berberina* al 0,2% administrado como colirio a razón de 2 gotas/ojo, 3 veces al día durante 3 semanas, evidenció mejorías clínicamente significativas en 20 sujetos con tracoma oftálmico grados I y II que habían sido divididos en dos grupos. Los estudios de hisopado conjuntival post-tratamiento fueron negativos para el grupo tratado con berberina, en cambio resultaron positivos para el grupo tratado con sulfacetamida al 20% (Babbar O. et al., 1982).

Actividad Cardiovascular

El conjunto de alcaloides, en especial berberina y canadina, ejercen una actividad hipotensora arterial cuando se administran en forma endovenosa a ratas (Wisniewski W., 1969). En cambio, la *hidrastina* en altas dosis produce hipertensión

arterial a través de un efecto vasoconstrictor hemostático actuando sobre el centro vasomotor bulbar (Preininger V., 1975). A nivel cardiovascular la *berberina* incrementa el flujo coronario, aunque en altas dosis puede disminuir la actividad cardíaca. Se postula un mecanismo de acción de tipo antimuscarínico y antihistamínico (Sabir M. & Bhide N., 1971). El suministro de *berberina* a ratas produjo efectos inotrópico positivo, cronotrópico negativo, antiarrítmico y vasodilatador arterial. Sus derivados *tetrahydroberberina* y *8-oxoberberina* demostraron efectos antiarrítmicos. Estas respuestas estarían determinadas por múltiples mecanismos, destacando la actividad bloqueadora de los canales de potasio y estimulación del intercambio $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ tanto de la *berberina* como de sus derivados. Por otra parte, la *berberina* demostró prolongar la duración del potencial de acción ventricular (Lau C. et al., 2001).

Actividad Antitumoral

La *berberina* ha exhibido en modelos de cáncer en animales, actividad citostática e inhibitoria frente a los tumores sistémicos B1, KB y PS (Kumazawa Y. et al., 1984; Duke J., 1985). Asimismo, el *sulfato de berberina* inhibe la actividad de acetato de 12-O-tetradecanoil-forbol y teleocidina, conocidos promotores de tumores de piel en ratones. La actividad inhibitoria sobre teleocidina se ejerce a partir del 7,12-dimetilbenzantraceno (Nishino H. et al., 1986).

Otros

Entre los primeros trabajos realizados con esta especie en la década del '50 se pudo constatar que el conjunto de alcaloides, en especial *berberina* y *canadina*, exhiben actividad oxitócica en roedores y conejos (Shideman F., 1950). La *β -hidrastina* presenta actividad astringente, en tanto la *berberina*, es un alcaloide estructuralmente emparentado con la morfina, de ahí que fuera empleado en la década del '20 para tratar el síndrome de abstinencia de los adictos al opio. A dosis terapéuticas la *berberina* combate el exceso de secreciones catarrales de mucosas inflamadas, en especial la uterina, mientras que dosis elevadas generan el efecto contrario, es decir, aumento de las secreciones (Genest K. & Hughes D., 1969). También puede potenciar el período de sueño cuando se administra previamente a una dosis de barbitúricos, aunque no ha demostrado poder tranquilizante (Preininger V., 1975).

En concentraciones normales la *berberina* se comporta como tónico-amargo, orexígeno, colerético y antipirético, siendo en este último caso (en ratas) tres veces más potente que la aspirina (Chan M., 1977; Watanabe A. et al., 1982; Pizzorno J., 1985). La fracción total alcaloidea ha exhibido actividad antiespasmódica y anticonvulsivante en modelos experimentales de intestino y útero de ratas (Nishino H. et al., 1986). La administración de extractos de hidrastis a ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina durante 9 días, demostró reducir la polifagia y polidipsia asociadas (Swanston Flatt S. et al., 1989).

A nivel dermatológico y por medio de un estudio clínico randomizado a doble ciego sobre 82 pacientes portadores de lesiones psoriásicas moderadas, se pudo demostrar que los extractos de *berberina* aplicados localmente lograron mejorías significativas respecto al grupo control (Wiesenaue M. & Lustke R., 1996).

Estudios *in vivo* sobre ratas monitoreadas con el método ELISA, determinaron que extractos de hidrastis incrementan la función inmune por aumento en la producción de inmunoglobulinas antígeno-específicas, en especial de IgM durante las primeras dos semanas de haber sido administrada (Rehman J. et al., 1999). Diferentes extractos de hidrastis demostraron *in vitro* actividad antioxidante (Pereira

da Silva A. et al., 2000), en tanto el extracto etanólico ha demostrado efecto relajante sobre tráquea aislada de cobayo pretratada con carbaol, sinergizando el efecto relajante de isoprenalina (Abdel-Haq H. et al., 2000).

El extracto metanólico de la raíz y rizoma de hidrastis demostró inhibir el crecimiento de *Helicobacter pylori in vitro* con una CIM50 = 12,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Entre los componentes responsables de dicha actividad destacan la *berberina* y la *β -hidrastina* (Mahady G. et al., 2003). En un modelo de osteoporosis experimental, el suministro de *berberina* (10 mg/k/día) a ratas senescentes hembra y macho durante 22 días produjo un incremento de la masa mineral ósea en ambos sexos a la par de un descenso en la eliminación de desoxipiridinolina en orina de ratas hembra (Li H. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en animales: Entre los primeros estudios realizados en la década del '50' en perros y gatos con dosis de 2 mg/k de *berberina* durante tiempo prolongado, se pudo observar depresión de las funciones cardíacas a través de dilatación de los vasos sanguíneos y estimulación del nervio vago. Paralelamente produjo depresión respiratoria y estimulación del músculo liso de intestino y útero. Por el contrario, pequeñas dosis produjeron un estímulo de las funciones respiratorias, cardíacas (aumento de la contractilidad e incremento del flujo coronario) y disminución de la peristalsis en músculo liso intestinal (Osol A. & Farrar G., 1955).

En el caso de la *hidrastina*, altas dosis pueden causar hiperreflexia, convulsiones, parálisis motora y muerte por fallo respiratorio (Genest K. & Hughes D., 1969). Por otra parte, los alcaloides totales en altas dosis ocasionan alteraciones en SNC (entre ellos depresión, trastornos digestivos e incluso la muerte del animal (Hardin J., 1974). Estudios *in vitro* sobre cultivos de queratinocitos demostraron que la *berberina* produce efectos citotóxicos frente a la exposición de la luz solar (Inbaraj J. et al., 2001).

Estudios en humanos: Dosis excesivas de *Hydrastis canadensis* pueden generar hipertensión arterial y causar desórdenes en el sistema nervioso autónomo, debido al parecido estructural de la *berberina* con la morfina. En cuanto a la *berberina* sola, su uso en dosis normales es atóxico (Pizzorno J., 1985).

En altas dosis en cambio, es considerado moderadamente tóxico, provocando daño cardíaco (bradicardia, bloqueos cardíacos), disnea e hipotensión arterial. La DL50 de *berberina* en humanos fue estimada en 27,5 mg/k. La raíz de hidrastis puede provocar desde irritación hasta úlceras en la mucosa de personas hipersensibles, en especial cuando se emplean decoctos en forma de duchas o enjuagues (Duke J., 1985).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo (debido al efecto oxitócico de los alcaloides), hipertensión arterial y lactancia (Newall C. et al., 1996; McGuffin M., 1997). Al poseer propiedades amargas, no se recomienda el empleo de hidrastis en presencia de gastritis o úlcera gastroduodenal (Brinker F., 1998). No se recomienda su uso en casos de antecedentes de enfermedades cardiovasculares (particularmente arritmias, hipertensión arterial, fallo cardíaco). No aplicar lociones o productos cosméticos con *Hydrastis canadensis* sobre la piel en ocasión de largas exposiciones al sol, debido al peligro de fototoxicidad (Inbaraj J. et al., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar junto con heparina ya que la *berberina*, *in vitro*, disminuye la actividad de la misma tanto en sangre

de perros como en la de humanos (Preininger V., 1975). Asimismo, su uso prolongado puede interferir con la absorción de vitaminas del grupo B (Duke J., 1985). Junto a drogas beta-bloqueantes, bloqueadores de los canales cálcicos, antihipertensivos y digoxina, puede incrementar o interferir los efectos a nivel cardiovascular de esas drogas. También puede incrementar los efectos sedativos de benzodiazepinas y alcohol (Fetrow C. & Avila J., 2001).

A fines de la década del '80 y comienzos de los '90 se popularizó en algunos círculos deportivos de alta competencia el empleo de extractos de hidrastis como enmascarador urinario de sustancias prohibidas (anfetaminas, cocaína, metadona, etc), lo cual posteriormente se demostró que era erróneo (Winek C. et al., 1993). Recientemente se ha constatado que el extracto etanólico de hidrastis ejerce un efecto inhibitorio leve sobre la citocromo P450-3A4, lo cual pueda tener alguna implicancia en posibles interacciones con otras drogas (Budzinski J. et al., 2000).

STATUS LEGAL

El rizoma y la raíz de *Hydrastis canadensis* se encuentran registrados en las Farmacopeas de Brasil (Fascículo II, 2000), Egipto, Francia, Gran Bretaña, Italia, Rumania y USP. Actualmente se encuentra en calidad de especie protegida por el CITES (Convention on International Trade in Endangered Species) en los Estados Unidos (Foster S., 1997).

En ese país estuvo inscrita en la Farmacopea Nacional entre 1830-1840 y 1860-1926. Se incorporó al Formulario Nacional en 1888 y entre 1936 a 1955. La Farmacopea Francesa (10ª Ed) exige un contenido mínimo en *hidrastina* del 2,5% respecto a la droga desecada. En Canadá se encuentra aprobado como producto OTC, y en Suecia como producto natural para uso externo. El rizoma de hidrastis está reconocido como de uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de México y Bolivia (García González M., 2000).

ADULTERANTES

No se han señalado. Sin embargo, una revisión del contenido de alcaloides de *Hydrastis canadensis* en muestras de productos comerciales norteamericanos, reveló grandes

variaciones en la concentración de los mismos (Edwards D. & Draper E., 2003).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular del rizoma en decocción (6%) es empleado como aperitivo, tónico nervioso, eupéptico, laxante suave, antihemorrágico uterino (éste fue su primer uso en Norteamérica y Francia) e hipoglucemiante. En dosis algo diluidas se aplica como colirio en casos de conjuntivitis y como colutorio para efectuar enjuagues como antiséptico bucal. El polvo del rizoma era empleado localmente para tratar úlceras y aftas bucales, como así también en forma de rapé en casos de congestión nasal. En el abordaje de diarreas del viajero, se suele emplear el rizoma seco en dosis de 0,5-1 g, 3 veces al día.

FORMAS GALÉNICAS

Antiguamente se preparaban los "gránulos de hidrastina de Houde" (2 mg cada uno), administrándose 2-6 gránulos diarios. También se preparaban inyecciones hipodérmicas con dicho alcaloide.

Decocción: 30 g/l. Hervir 5 minutos. Tomar 2-3 tazas diarias.

Tintura: Relación 1:10, en 60% de etanol, valorada en 2% de alcaloides totales. Dosis: 20-30 gotas, 2-3 veces al día.

Extracto seco: Relación 5:1. Se administran 100-200 mg/cápsula, 1-2 veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1 en 60% de etanol, valorado en un 2% de *hidrastina*. Se administran 0,5-1,5 gramos al día. Ello es equivalente a 40 gotas por cada gramo.

Jarabe: Se prepara en base a 5 g del extracto fluido, 20 g de glicerina, 20 g de alcohol y 100 g de jarabe de naranja dulce

Uso Externo: También se preparan cremas o pomadas antihemorroidales combinando el hidrastis con hamamelis, castaño de Indias o viburno.

OTROS USOS

La raíz provee un colorante amarillo-anaranjado empleado en la industria textil. La concentración permitida de *berberina* en alimentos alcanza un máximo de 0,1 mg/k y en bebidas alcohólicas 10 mg/k (Council of Europe, 1981).

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel Hag H.; Cometa M.; Palmery M.; Leone M.; Silvestrini B. and Saso L.: Relaxant effects of *Hydrastis canadensis* and its major alkaloids on guinea pig isolated trachea. *Pharmacol. Toxicol.* 87 (5): 218-22 (2000).
- Abourashed E. and Khan I.: HPLC determination of hydrastine and berberine in dietary supplements containing goldenseal. *J. Pharm. Sci.* 90 (7): 817-22 (2001).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amin A.; Subbaiah T. and Abbasi K.: Berberine sulfate: antimicrobial activity, bioassay, and mode of action. *Canad. J. Microbiol.* 15: 1067-76 (1969).
- Babbar O.; Chhatwal V.; Ray I. et al.: Effect of berberine chloride eye drops on clinically positive trachoma patients. *Indian J. Med. Res.* 76 (Suppl.): 83-8 (1982).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. (1998).
- Budzinski J.; Foster B.; Vandenboek S. and Arnason J.: *An in vitro evaluation of human cytochrome P450-3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures*. *Phyto-medica* 7 (4): 273-82 (2000).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Ed. Strasbourg. (1981).
- Chan M.: The effect of berberine on bilirubin excretion in the rat. *Comp. Med. East West.* 5: 111-32 (1977).
- Desai A.; Shah K. and Shah D.: Berberine in treatment of diarrhea. *Indian Ped.* 8: 462-5 (1971).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC. Boca Raton, Florida. (1985).
- Edward D. and Draper E.: Variations in alkaloid content of herbal products containing goldenseal. *J. Am. Pharm. Assoc.* 43 (3): 419-23 (2003).
- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents. *I. J. Pharmac. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Foster S.: Trade controls imposed for goldenseal. *Herbs for Health*. Pp. 7. Nov-Dec. (1997).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Genest K. and Hughes D.: Natural products in Canadian Pharmaceuticals. IV. *Hydrastis canadensis*. *Canadian J. Pharmac. Sciences.* 4: 41-5 (1969).
- Gentry E.; Jampany H.; Keshavarz Shokri A.; Morton M.; Veldt D.; Telikepalli H.; Mitscher L.; Shawar R.; Humble D. and Baker W.: *Antitubercular natural products: berberine from the roots of commercial Hydrastis canadensis powder*. *J. Nat. Prod.* 61 (10): 1187-93 (1998).
- Ghosh A.: Effect of berberine chloride on *Leishmania donovani*. *Indian J. Med. Res.* 78: 407-16 (1983).
- Govindan M. and Govindan G.: A convenient method for the determination of the quality of goldenseal. *Fitoterapia.* 71 (3): 232-5 (2000).
- Gupta S.: Use of berberine in treatment of giardiasis. *Am. J. Dis. Child.* 129: 866 (1975).
- Hahn F. and Ciak J.: Berberine. *Antibiotics.* 3: 577-88 (1976).
- Hardin J.; Arena J.: *Human poisoning from native and cultivated plants*. Duke Univ. Press. 2ª Edic. (1974).
- Hwang B.; Roberts S.; Chadwick L.; Wu C. and Kinghorn A.: Antimicrobial constituents from goldenseal (the rhizome of *Hydrastis canadensis*) against selected oral pathogens. *Planta Med.* 69 (7): 623-7 (2003).
- Inbaraj J.; Kuzielczak B.; Bilski P.; Sandvik S. and Chignell C.: Photochemistry and phototoxicity of alkaloids from Goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.). I. Berberine. *Chem. Res. Toxicol.* 14 (11): 1529-34 (2001).
- Johnson C.; Johnson G. and Poe C.: Toxicity of alkaloids to certain bacteria. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 8: 71-8 (1952).
- Kanedy Y. et al.: *In vitro effects of berberine sulfate on the growth of Entamoeba histolytica, Giardia lamblia and Trichomonas vaginalis*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 85: 417-25 (1991).
- Kumazawa Y.; Itagaki A.; Fukumoto M. et al.: Activation of peritoneal macrophages by berberine alkaloids in terms of induction of cytostatic activity. *Int. J. Immunopharmacol.* 6: 587-92 (1984).
- Lau C.; Yao X.; Chen Z.; Ko W.; Huang Y.: *Cardiovascular actions of berberine*. *Cardiovasc. Drug Rev.* 19 (3): 234-44 (2001).
- Lesnau A.: Activities of berberine. *Pharmazie.* 45 (3): 638-9. (1990).
- Li H.; Miyahara T.; Tezuka Y.; Tran Q.; Seto H. and Kadota S.: Effect of berberine on bone mineral density in SAMP6 as a senile osteoporosis model. *Biol. Pharm. Bull.* 26 (1): 110-1 (2003).
- Mahady G.; Pendland S.; Stoia A. and Chadwick L.: *In vitro susceptibility of Helicobacter pylori to isoquinoline from Sanguinaria canadensis and Hydrastis canadensis*. *Phytother. Res.* 17 (3): 217-21 (2003).
- McGuffin M.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).
- Murray M. and Pizzorno J.: *Encyclopedia of Natural Medicine*. 2ª Edic. Tutor S. A. (1998).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press.

London. (1996).

- Nishino H.; Kitagawa K.; Fujiki H. and Tnashima A.: Berberine sulphate inhibits tumour promoting activity of teleocidin in two stage carcinogen on mouse skin. *Oncology*. 43: 131-4 (1986).

- Osol A. and Farrar G.: *The Dispensatory of the United State of America*. 25th Ed. Philadelphia. J.B. Lippincott Company. (1955).

- Pereira da Silva A.; Rocha R.; Silva M.; Mira L.; Duarte M. and Florencio M.: Antioxidants in medicinal plant extracts. A research study of the antioxidant capacity of *Crataegus*; *Hammamelis* and *Hydrastis*. *Phytother. Res.* 14 (8): 612-6 (2000).

- Peris J.; Stäubing B. y Vanaclocha G.: *Fito-terapia Aplicada*. Edit. MICOF. 1^a Ed. Col. Farmac. Valencia. (1995).

- Pizzorno J.; Murray M.: *Hydrastis canadensis*, *Berberis vulgaris*, *Berberis aquitolium* and other berberine containing plants. *Textbook of Natural Medicine*. J. Bastyr College Public. Seattle WR. (1985).

- Preininger V.: *The pharmacology and toxicology of the Papaveraceae alkaloids*. *The Alkaloids*. Acad. Press. 15: 239 (1975).

- Rabbani G.; Butler T.; Knight J. et al.: Randomized controlled trial of berberine sulfate therapy for diarrhea due to enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *J. Infectol. Dis.* 155: 979-84 (1987).

- Rehman J.; Dillow J.; Carter S.; Chou J.; Le B. and Maisel A.: Increased production of antigen-specific immunoglobulins G and M following in vivo treatment with the medicinal plants *Echinacea angustifolia* and *Hydrastis canadensis*. *Immunol. Lett.* 68 (2-3): 391-5 (1999).

- Sabir M. and Bhide N.: Study of some pharmacologic actions of berberine. *Indian J. Physiol. Pharm.* 15: 111-132 (1971).

- Sabir M.; Mahajan V.; Mohaptra L. and Bhide N.: Experimental study of the antitumor action of berberine. *Indian J. Med. Res.* 64: 1160-7 (1976).

- Sabir M.; Akhter M. and Bhide N.: Further studies on pharmacology of berberine. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 22: 9-23 (1978).

- San Lin R.: *Phytochemicals and Antioxidants*. In: *Functional Foods*. Chapman & Hall Publ. N. York. (1994).

- Scanzocchio F.; Cometa M.; Tomassini L. and Palmery M.: Antibacterial activity of *Hydrastis canadensis* extract and its major isolated alkaloids. *Planta Med.* 67 (6): 561-4 (2001).

- Sharda D.: Berberine in the treatment of diarrhoea of infancy and childhood. *J. Indian Med. Assoc.* 54: 22-4 (1970).

- Shideman F.: A review of the pharmacology and therapeutics of hydrastis and its alkaloids hydrastine, berberine and canadine. *Bull. National Formulary Comm.* 18: 3-19 (1950).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Sturm S. and Stuppner H.: Analysis of isoquinoline alkaloids in medicinal plants by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Electrophoresis*. 19 (16-17): 3026-32 (1998).

- Sun D.; Abraham S. and Beachety E.: Berberine sulfate blocks adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial cells, fibronectin and hexadecane. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 32: 1370-74 (1988).

- Swanson Flatt S.; Day C.; Bailey C. and Flatt P.: Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice. *Acta Diabetol. Lat.* 26 (1): 51-5 (1989).

- Tai Y. et al.: Antisecretory effects of berberine in rat ileum. *Amer. J. Physiol.* 241: G-253-8 (1981).

- Watanabe A.; Obata T. and Nagashima H.: Berberine therapy of hypertermia in patients with liver cirrhosis. *Acta Med. Okayama*. 36: 277-81 (1982).

- Weber H.; Zart M.; Hodges A.; White K.; Barnes S.; Moody L.; Clark A.; Harris R.; Overstreet J. and Smith C.: Method validation for determination of alkaloid content in golden-seal root powder. *J. AOAC Int.* 86 (3): 476-83 (2003).

- Wiesnauer M. and Lustke R.: *Phytopharmacie*. 3 (3): 231-5 (1996).

- Winek C.; Elzein E.; Wabba W. et al.: Interference of herbal drinks with urinalysis for drugs of abuse. *J. Analytical Toxicol.* 17: 246-7 (1993).

- Wisniewski W. and Gorta T.: Effect of temperature on the oxidation of hydrastine to hydrastinine in liquid extracts and rhizomes of *Hydrastis canadensis* in the presence of air and steam. *Acta Pol. Pharm.* 26: 313-17 (1969).

HIEDRA



NOMBRE CIENTÍFICO

Hedera helix L. Sinonimias: *H. caucasigena* Pojark; *H. taurica* Carriere.

NOMBRES POPULARES

Español: hiedra, yedra, hiedra arbórea.

Portugués: hera, hédere, hereira.

Inglés: ivy, common ivy, woodbind.

Otros: edera (Italiano), lierre (Francés), gemeiner Efeu (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta trepadora, perenne y leñosa, perteneciente a la familia Araliáceas, caracterizada por presentar raíces adventicias provistas de minúsculos discos que le permiten trepar; en las ramas estériles las hojas son tri-pentalobuladas, de forma variada (triangular-ovada o arriñonada), color verde-oscuro brillante, con nervaduras claras; las de las ramas floríferas son romboidal-lanceolada; flores pequeñas verdosas dispuestas en umbela, que hacen su aparición en otoño en plantas de al menos 10 años; frutos en forma de baya negra, de unos 6 mm de diámetro, provistos de una pulpa jugosa que contiene entre 2 y 5 semillas en su interior.

HÁBITAT

La hiedra es originaria de Europa, estando ampliamente distribuida en regiones templadas, en especial Asia (desde

la India hasta Japón) y norte de África, creciendo en setos, bosques de coníferas, roquedales y muros. Cultivada en jardinería, presenta cerca de 40 formas reconocidas de follaje.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas de las ramas estériles, recolectadas de las partes inferiores de la planta en el período que va desde la primavera hasta inicios del verano. Ocasionalmente se emplea el tallo o la resina. La droga es prácticamente inodora, con ligero olor a moho, sabor insípido, mucilaginoso, algo amargo y ligeramente irritante.

HISTORIA

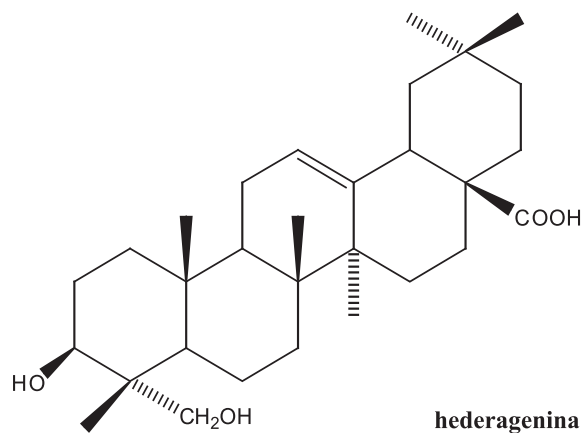
El término *Hedera* proviene del latín *haerere* = «asirse», «adherirse», debido a la facultad que tiene esta especie de asirse a muros y árboles. Si bien sus propiedades medicinales le fueron reconocidas recién en el siglo XX, la hiedra tuvo mucha reputación como «planta mágica» en la antigüedad, protegiendo contra los malos espíritus y contra la borrachera. Para esto último se sostenía una hoja en la frente, de ahí que fuera dedicada al dios Baco. Además, las coronas de hiedra representaban el símbolo de la fidelidad, adornando las ceremonias matrimoniales en la antigua Grecia. Los sacerdotes romanos tenían prohibido cortar la hiedra porque, creían, podrían ser apresados por ella. Posteriormente la Iglesia Cristiana las prohibió por paganas. Debido a su longevidad, esta especie también fue venerada como símbolo de la inmortalidad. En 1763 Adanson señaló sus propiedades astringentes y antiinflamatorias.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: flavonoides (rutina, kaempferol-3-rutinósido), saponinas (hederina con sus subunidades, hederacósidos A y C, hederagenina, glucopiranosil-hederagenina, caulósido F), ácidos polifenólicos (caféico, clorogénico), trazas de alcaloides (emetina), poliacetilenos (falcarinona; falcarinol), fitoesteroles (sitosterol, estigmasterol, epinasterol, campesol), sesquiterpenos (germacraneno, beta-elemeno), yodo.

Tronco: gomorresina (fluye naturalmente o por incisiones), trazas de falcarinona (cetona poliacetilénica) y saponinas.

Frutos: saponinas (mayormente hederina y en menor medida helixósidos A y B), ácido hederotánico, aceite esencial.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La hiedra es una especie muy utilizada en el campo farmacéutico principalmente por sus propiedades circulatorias (coadyuvantes en casos de celulitis) y expectorantes. Para una mejor comprensión se dividirán los trabajos de acuerdo a las áreas temáticas ensayadas.

Actividad Circulatoria

Las saponinas facilitan la absorción cutánea y la difusión de otros principios activos; en tanto la *hederina* ha demostrado *in vitro* propiedades lipolíticas, coadyuvadas por la presencia de yodo. De todo esto se desprende que la *Hedera helix* sea muy empleada en medicina estética, especialmente en trastornos circulatorios venosos y sobre nódulos celulíticos, combinándose con *Centella asiatica* (Arteche García A. et al., 1998). Un estudio llevado a cabo en 47 mujeres afectadas de celulitis y tratadas con cremas y jabones conteniendo extractos de *Hedera helix* (10%) a lo largo de 28 días, arrojó resultados altamente significativos, en especial en la zona correspondiente a muslos (Frost J., 1990).

Las saponinas de la hiedra han demostrado *in vitro*, actividad antielastasa y antihialuronidasa, lo cual es útil tanto para la prevención como para el tratamiento de la insuficiencia venosa. La inhibición de la actividad sobre la hialuronidasa demostrada por las saponinas, es de tipo no competitiva y dosis-dependiente. Al respecto, la *hederagenina* mostró una IC₅₀ = 280.4 microM., en tanto la α -*hederina* y el *hederocósido C* evidenciaron una actividad muy pobre (Facino R. et al., 1995).

Actividad Expectorante

La α -*hederina* exhibe, por vía interna, actividad espasmolítica y expectorante, la cual fue puesta de manifiesto a través de estudios *in vitro* y en animales (Mayer H. et al., 1987; Trute A. et al., 1997). Entre los compuestos que demostraron participar de la actividad expectorante de los extractos secos de *Hedera helix*, destacan las saponinas α -*hederina* y *hederogenina*, el ácido cafeoilquinico y los flavonoides (en ese orden). La actividad expectorante es propia de otros irritantes mucosos como la *ipécacuana*, aumentando la secreción en el árbol bronquial. De ahí que muchas fórmulas expectorantes la incluyan en su composición. La pequeña cantidad de *emetina* presente en la droga vegetal genera dudas respecto que pueda contribuir con la acción expectorante (Wichtl M. 1997).

Del análisis de 5 estudios clínicos controlados, efectuados en niños con bronquitis crónica obstructiva, se pudo demostrar que el suministro de extractos en gotas de hiedra ejerce un efecto superior al placebo en la reducción de la resistencia aérea. No obstante, se necesitarán mayor número de casos y asegurar la eficacia en el largo plazo para sacar conclusiones de efectividad antiastmática definitiva

(Hofmann D. et al., 2003).

Actividad Antimicrobiana

Las saponinas en forma conjunta han demostrado poseer *in vitro* actividad antibacteriana, antimicótica, antiprotozoaria y antihelmíntica (Cioaca C. et al., 1978; Timon David P. et al., 1980; Julien J. et al., 1985). La actividad antimicrobiana es reforzada por los acetilenos *falcarinol* y *falcarinona* (Hansen L. & Boll P., 1986; Mayer H. et al., 1987). La actividad antileishmaniásica ha sido demostrada sobre promastigotes y amastigotes de *Leishmania infantum* y *L. tropica*. Sobre las formas amastigotes, sólo la *hederagenina* ha evidenciado una actividad significativa equivalente al compuesto de referencia N-metilglucamil-antimonato. Sobre los promastigotes, resultaron efectivos los *bidesmósidos* (Majester Savornin B. et al., 1991; De Carvalho P. et al., 2001).

La estructura química de las saponinas triterpénicas de *Hedera helix* se asemeja a varios compuestos que han inactivado, *in vitro*, al HIV. Esto ha llevado a algunos investigadores a iniciar estudios preliminares en esta patología (Gassita J., 1992). La α -*hederina* ha demostrado propiedades antimicóticas frente a *Candida albicans* con una CIM de 25 µg/ml (Moulin-Trafford J. et al., 1998).

Otras

La *hederina* por vía externa presenta propiedades analgésicas, al igual que el *falcarinol* por vía interna. A este poliácetileno se le atribuyen, además, propiedades analgésicas y sedantes (Tanaka S. & Ikeshiro Y., 1977). Las saponinas de *Hedera helix* (en especial la α -*hederina*) han demostrado *in vitro* actividad antimutagénica comparable al compuesto clorofilina (Elias R. et al., 1990; Villani P. et al., 2001). Administrada en cultivos de melanoma B-16 y fibroblastos 3T3 (libres de suero) de ratón, la α -*hederina* demostró actividad citotóxica en ambos casos, con diluciones menores a 5 µg/ml, en 8 horas de tratamiento. La actividad citotóxica produce vacuolización del citoplasma y de la membrana lo cual conduce a la muerte celular (Danloy S. et al., 1994).

Introducida en cultivos de linfocitos humanos, la α -*hederina* inhibe la actividad mutagenética inducida por doxorrubicina (Amara Mokrana Y. et al., 1996). Los extractos metanólico y cloruro metilénico de *Hedera helix* han demostrado poseer actividad antitrombínica *in vitro* del orden del 78% (De Medeiros J. et al., 2000). La aplicación tópica de un extracto de hiedra (5%) a ratas con heridas cortantes (4 cm en dorso torácico) demostró efectos cicatrizantes y antiinflamatorios superiores a extractos al 10% y 20% (Driessen C. et al., 2003).

Extractos crudos de saponinas de la hiedra demostraron efectos antiinflamatorios en los modelos de granuloma de algodón y carragenina, con 77% de efectividad *versus* el 89,2% demostrado por indometacina. En el modelo crónico de granuloma de algodón, el extracto purificado de saponinas demostró un 60% de eficacia, *versus* el 49% del extracto crudo de saponinas y del 66% de indometacina (Suleyman H. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las bayas de esta especie fueron empleadas durante mucho tiempo como vomitivas y purgantes drásticas, en especial debido a su alto contenido en *hederina*, por lo que se consideran tóxicas. Por caso, la ingesta de 2-3 frutos produce en niños cuadros tóxicos manifestados por náuseas, vómitos y excitación psicomotriz. En cambio, 5-12 frutos pueden causar la muerte por colapso respiratorio. En cuanto a intoxicaciones en animales es muy infrecuente, produciéndose únicamente ante altas ingestas de hojas y frutos, en cuyo caso aparece marcha atáxica, mugidos de dolor y excitación

del animal, con recuperación en dos o tres días. Incluso se suelen administrar las ramas jóvenes como tónico para vacas, ovejas y cabras enfermas (Forsyth A., 1968).

La *hederina* además tiene capacidad hemolítica (por vía inyectable), pudiendo provocar cefaleas, nerviosismo, dolores cólicos y útero-tonicidad. Se recomienda emplear esta especie por vía externa principalmente, aunque sus hojas secas son menos tóxicas. Ocasionalmente las hojas y más frecuentemente las bayas, pueden provocar dermatitis de contacto y vesículas ampollares, las cuales estarían relacionadas con la presencia de *falcarinol*. Los arquitectos, jardineros y diseñadores serían el grupo más afectado (Hausen B. et al., 1987; Gafner F. et al., 1988; Yesudian P. & Franks A., 2002; Ozdemir C. et al., 2003) Los pelillos en forma estrellada presentes en los brotes jóvenes serían también responsables del cuadro alérgico (Boll. P. & Hansen L., 1987; García M. et al., 1995).

Se ha documentado un caso de hipersensibilidad extrema al contacto con las partes aéreas de la hiedra en un joven danés de sexo masculino, quien presentó importantes lesiones ampollares en manos, antebrazo y cara (Johnke H. et al., 1994). Finalmente se ha reportado una inusual muerte causada por el consumo de hojas de hiedra en un hombre suicida, quien de acuerdo a la autopsia habría fallecido por sofocación y asfixia provocado por las saponinas de la planta (Gaillard Y. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo (puede generar contracciones y aborto) y lactancia (puede originar en el lactante fiebre y estados convulsivos). Su contenido en yodo (aunque escaso) no la hace apta en casos de hipertiroidismo (Alves D., 1999).

STATUS LEGAL

Las hojas de la hiedra se encuentran aprobadas para uso medicinal por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, estando indicadas como expectorantes y antiespasmódicas en catarros o inflamaciones crónicas de las vías respiratorias (Blumenthal M., 1998). No hay referencias de registro en otras Farmacopeas. En Argentina existen jaraebes antitusivos y expectorantes con esta planta.

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas secas en forma de infusión pueden ser útiles en casos de tos espasmódica y bronquitis, aunque se debe delimitar su uso a unas pocas tomas y sólo prescripta por un facultativo. Fue comúnmente empleada esta infusión en

casos de gota, reumatismos y escrófula. Popularmente se prepara un licor sedativo en base a 100 g de polvo de semillas disuelto en un litro de vino. En caso de dolor de muelas se emplea un enjuague bucal preparado con una decocción de hojas de hiedra en vinagre. Antiguamente los dientes cariados eran tratados con la goma resinosa de color negro que produce esta planta. En Marruecos emplean las hojas en decocción para combatir la hipertensión arterial

En uso externo se aplica sobre heridas que tardan en cicatrizar, inflamaciones, afecciones parasitarias (piojos, sarna, piodermitis) y zonas algésicas. En México tratan absesos por medio de compresas calientes en base a las hojas puestas a hervir en agua. En casos de manos sudorosas se restregan las manos con las hojas de hiedra, para luego espolvorear con azufre vegetal, repitiendo esto durante varios días. En callosidades se aplica una pequeña venda embebida en un vinagre elaborado con una hoja grande de hiedra puesta en maceración durante 24 horas. También se preparan geles, pomadas y cremas para uso estético.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 0,5 g/taza. Infundir 10 minutos. Tomar 1 taza, 1-3 veces al día.

Extracto Fluido: 1:1 (g/ml). Dosis: 0,3 ml.

Tintura: Relación 1:5. Se administran 20-30 gotas, 1-3 veces por día diluido en agua.

Uso externo: Se emplea la decocción (200 g/l), haciéndola hervir unos 10 minutos, y aplicándola en forma de compresas sobre zonas doloridas. En forma de pomadas o cremas se emplea el extracto glicólico hasta un 10%. Para oscurecer los cabellos se emplea la infusión (50-60 g/l de hojas secas). En champúes para cabellos normales o para oscurecimiento se emplea el extracto glicólico al 2-5%.

OTROS USOS

La planta se cultiva como ornamental en parques y jardines. Las hojas son una buena fuente de azufre.

CURIOSIDADES

Antiguamente se creía que añadiendo una infusión de sus hojas en las vasijas de vino, podía prevenir eficazmente la borrachera. De esta manera, aquellas tabernas que tenían pintada una hiedra en la puerta, eran una especie de seguro para los parroquianos en que allí se vendía «buen vino». Se ha podido constatar que algunas plantas de hiedra pueden llegar a vivir hasta 500 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Alves D.: *Plantas Medicinales Tóxicas para Gestación y Amamantamiento*. Fitociencia. 2 (3): 12-13 (1999).
- Amara-Mokrane Y., Lehucher-Michel M., Balansard G., Dumenil G., Botta A.: Protective effects of alpha-hederin, chlorophyllin and ascorbic acid towards the induction of micronuclei by doxorubicin in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis*. 11 (2):161-7 (1996).
- Arteche García A.; Vanaeloch B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
- Bedir E, Kirmizipekmez H, Sticher O, Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry* 53 (8):905-9 (2000).
- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).
- Boll P. and Hansen L. *Phytochemistry*. 26: 2955 (1987).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Cioaca C.; Margineanu C. and Cucu V.: The saponins of *Hedera helix* with antibacterial activity. *Pharmazie*. 33 (9): 609-10 (1978).
- Crespin F.; Elias C.; Morice C.; Ollivier E. and Balansard G.: Identification of 3-O-β-D-glucopyranosyl-hederagenina from the leaves of *Hedera helix*. *Fitoterapia*. 66 (5): 477. (1995).
- Danloy S, Quetin-Leclercq J, Coucke P, De Pauw-Gillet MC, Elias R, Balansard G, Angenot L, Bassleer R: Effects of alpha-hederin, a saponin extracted from *Hedera helix*, on cells cultured in vitro. *Planta Med*. 60 (1):45-9 (1994).
- De Carvalho P; Ferreira E.: Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. *Fitoterapia*. 72 (6): 599-618 (2001).
- De Medeiros J, Macedo M, Contancia J, Nguyen C, Cunningham G, Miles D.: Antithrombin activity of medicinal plants of the Azores. *J Ethnopharmacol*. 72 (1-2):157-65 (2000).
- Driessen, C.; dos Santos, T; Soares de Lima, A.; Elifio, S.; Pereira, L.: Estudo da reparação tecidual em ratos de feridas cutâneas tratadas com extrato de hera (*Hedera helix*). FeSBE 2003 - XVIIIº Reunião Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- Elias R.; De Meo M.; Vidal Ollivier E.; Laget M.; Balansard G. and Dumenil G.: Antimutagenic activity of some saponins isolated from *Calendula officinalis* L.; *Calendula arvensis* L. and *Hedera helix* L. *Mutagenesis*. 5 (4): 327-31 (1990).
- Elias R.; Diaz-Lanza A.; Vidal Ollivier E. and Balansard G.: *J.Natural Prod*. 54.: 98. (1991).
- Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldini G, Saibene L. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim)* 328 (10):720-4 (1995).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª Edic. Edit. Labor S. A. (1981).
- Forsyth A.: *Iniciación a la Toxicología Vegetal. Manuales de Técnica Agropecuaria*. Ed. Acribia. (1968).
- Gafner F.; Epstein W.; Reynolds G. and Rodriguez E.: Human maximization test of falcarinol, the principal contact allergen of *English ivy* and *Algerian ivy* (*Hedera helix*, *Hedera canariensis*). *Contact Dermatitis*. 19 (2): 125-8 (1988).
- Gaillard Y.; Blaise P.; Darre A.; Barbier T. and Pepin G.: An unusual case of death: suffocation caused by leaves of common ivy (*Hedera helix*). *Detection of hederacoside C.; alpha-hederin, and hederagenin by LC-ESI/MS-MS*. *J. Anal Toxicol*. 27 (4): 257-62 (2003).
- García M, Fernandez E, Navarro J., del Pozo M, Fernández de Corres L.: Allergic contact dermatitis from *Hedera helix* L. *Contact Dermatitis*. 33 (2):133-4 (1995).
- Gassita J.: *Investigaciones sobre los efectos acti-*

vos de plantas medicinales africanas en SIDA. En: *Estimular las Defensas de Otra Forma. Edic. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).*

- Hansen L. and Boll P. *Phytochemistry*. 25: 285 (1986).

- Hansen B.; Brohan J.; König W.; Fuash H.; Hahn H. and Bruhn G.: *Allergic and irritant contact dermatitis from falcarinol and dihydrofalcarinol in common ivy (Hedera helix L.). Contact Dermatitis*. 17 (1): 1-9 (1987).

- Hodisan T, Culea M, Cimpoi C, Cot A.: Separation, identification and quantitative determination of free amino acids from plant extracts. *J Pharm Biomed Anal* 18 (3):319-23 (1998).

- Hofmann D.; Hecker M. and Volp A.: Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma, a review

of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 10 (2-3): 213-20 (2003).

- Johnke H, Bjarnason B: Contact dermatitis allergy to common ivy (*Hedera helix* L.). *Ugeskr Laeger*. 156 (25): 3778-79 (1994).

- Julien J.; Gasquet M.; Maillard C.; Balansard G. and Timon-David P: Extracts of the ivy plant, *Hedera helix*, and their anthelmintic activity on liver flukes. *Planta Med*. 3: 205-8 (1985).

- Majester Savornin B; Elias R; Díaz lanza A.; Balansard G.; Gasquet M. and Delmas F.: Saponins of the ivy plant, *Hedera helix* and their leishmanicidal activity. *Planta Med*. 57 (3): 260-2 (1991).

- Mayer H.; Pfandl A.; Grigorieff A. and Zickner I. *Pharm. Ztg*. 132: 2673 (1987).

- Moulin-Traffort J, Favel A, Elias R,

Regli P: Study of the action of alpha-hederin on the ultrastructure of *Candida albicans*. *Mycoses*. 41(9-10):411-6 (1998).

- Ozdemir C.; Schneider L.; Hinrichs R.; Staib G.; Weber L.; Weiss J. and Scharfetter Kochanek K. (In process Citation). *Hantartz*. 54 (10): 966-9 (2003).

- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales. 4ª Edic. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).*

- Sulayman H.; Mshvildadze V.; Gepdiremen A. and Elias R.: *Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, Hedera helix, in rats. Phytomedicine*. 10 (5): 370-4 (2003).

- Tanaka S. and Ikeshiro I. *Arneim. Forsch*. 27: 2039 (1977).

- Timon David P.; Julien J.; Gasquet M.; Balansard G. and Bernard P.: *Research of antifungal activity from several active principle ex-*

tracts from climbing-ivy: Hedera helix L. Ann. Pharm. Fr. 38 (6): 545-52 (1980).

- Trute A. and Nabrstedt A.: *Identification and quantitative analysis of phenolic dry extracts of Hedera helix. Planta Med.* 63 (2): 125-9 (1997).

- Trute A.; Gross J.; Mutschler E. and Nabrstedt A.: *In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from Hedera helix. Planta Med.* 63 (2): 125-9 (1997).

- Villani P.; Orsiere T.; Sari-Minodier L.; Bouvenot G. and Botta A.: *In vitro study of the antimutagenic activity of alphahederin. Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 59 (3): 285-9 (2001).

- Wichtl M. (Hrsg.). *Teedrogen, 4. Aufl. Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1997).*

- Yesudian P. and Franks A.: *Contact dermatitis from Hedera helix in a husband and wife. Contact Dermatitis*. 46 (2): 125-6 (2002).

HIERBA LUISA



NOMBRE CIENTÍFICO

Aloysia triphylla Royle.

Sinonimias: Antiguamente *A. citriodora* Cav. y *Lippia citriodora* Ort.

NOMBRES POPULARES

Español: hierba luisa, cedrón, yerba luisa, maría luisa, verbena olorosa.

Portugués: erva cidreira, cidró, cidrao, salvia limao, cidrinha.

Inglés: lemon verbena

Otros: verveine odorante, citronnelle (Francés), cedrina (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto aromático, perteneciente a la familia de las Verbenáceas, caracterizado por presentar una altura de 1,5 - 2,5 metros; ramificaciones estriadas con tallos angulosos; hojas de 5-7,5 cm de largo por 0,5-2 cm de ancho, verticiladas, lanceoladas y con glándulas oleíferas en el envés, ásperas al tacto y agrupadas de a tres en los tallos; pequeñas flores blanquecinas, de 6 mm de largo, dispuestas en espigas axilares o panículas terminales que hacen su aparición durante el verano y otoño. El fruto es un esquizocarpo con cáliz persistente.

HÁBITAT

La hierba luisa es originaria de Sudamérica: Argentina (provincias del noroeste principalmente), Uruguay (es cultivada), Perú, Chile y posteriormente introducida en Centro-

américa, sur de Europa y norte de África. Crece silvestre en suelos ligeros y bien drenados, siendo semirresistente a las heladas. Actualmente Marruecos es el principal país productor, aunque se cultiva mucho también en el sur de Francia, Israel, Estados Unidos, Chile, Guatemala (Altiplano Central) y Brasil para la producción de esencia.

PARTE UTILIZADA

Según la Farmacopea Nacional Argentina, la droga está constituida por las hojas desecadas, ocasionalmente acompañadas por tallos jóvenes, flores y frutos, no debiendo contener más de un 2% de materia orgánica extraña. Las hojas al frotarse desprenden un agradable olor a limón.

HISTORIA

Esta planta sudamericana fue introducida en Europa a través de la colonización española, recibiendo allí el nombre *Aloysia*, y por extensión *María Luisa*, en honor a la esposa del rey Carlos IV de España, princesa de Parma. La denominación *triphylla* se refiere a la disposición de las hojas en número de tres en los tallos. En 1787 Soliva y Rodríguez realizaron los primeros estudios clínicos sobre 46 pacientes que padecían inapetencia, dispepsia, vómitos, histeria y decaimiento. En Inglaterra ingresó recién en 1794 procedente desde Chile. La denominación *citriodora* hace referencia al aroma alimonado de sus hojas. En 1896 fue incorporada a la Farmacopea Mexicana.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

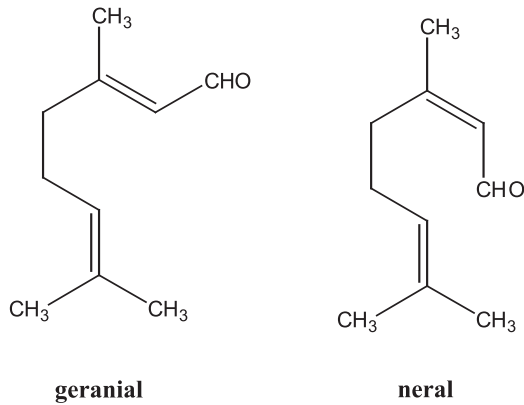
Aceite esencial (0,1-0,5%): Compuesto por un 39% de aldehidos (citrales): neral (12%), geranial (26%), fotocitrales, epifococitrales; un 18% de sesquiterpenos: α -farneseno, α y β -cariofileno, germacraneno, ar-curcumeno, mirceneno, ácido isovaleriánico, ácido pirrólico, un 15-16% de monoterpenos: α -terpineol, citronelol, nerol, geraniol; un 6% de ésteres terpénicos: acetato de geraniol, acetato de nerilo; y 6% de otros compuestos: limoneno (6%), sesquiterpenoles (4-5%), alcoholes alifáticos (1-1,5%), 1,8-cineol, epoxicariofileno, d-verbena, óxidos de β -cariofileno, furocumarinas.

Flavonoides: Flavonas incluyendo, luteolina-7-diglucuronido (principal componente), apigenina, crisoeriol, cirsimaritina, diosmetina, eupafolina, eupatorina, hispidulina, pectolarigenina y salvigenina.

Otros: Compuestos fenólicos como el verbascósido, taninos hidrolizables, iridoides, alcaloides (trazas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La mayor parte ligadas al aceite esencial habiéndose reportado actividad antiespasmódica, eupéptica, carminativa, antimicrobiana, analgésica local y ligeramente sedante.



Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial ha sido reportado de utilidad frente a gérmenes productores de caries dental (Pellicuer J. et al., 1980). Por su parte, el extracto etanólico de las hojas ha demostrado actividad acaricida frente a *Tetranychus telarius*, afidicida contra *Aphis gossypii* y antibacteriana frente a *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*, aunque resultó inactivo frente a *Plasmodium sp.* (Duke J., 1985; Rodríguez J. et al., 1996). De igual modo, la tintura elaborada con las hojas no evidenció actividad frente a bacterias Gram positivas productoras de infecciones respiratorias tales como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* (Dabroy L., 1994). En cambio, el aceite esencial demostró propiedades bactericidas *in vitro* e *in vivo* (ratas) frente a *Helicobacter pylori* al 0,01% en pH 4-5 (Ohno T. et al., 2003).

Otros

La infusión de las hojas y tallos administrados a ratones por vía intraperitoneal en una dosis de 0,83 g/k produjo una acción depresora sobre el SNC caracterizada por potenciación del sueño barbitúrico, disminución de la habilidad natatoria, disminución del comportamiento exploratorio, disminución de la actividad y coordinación motora. En el test de antagonismo a la morfina evidenció menor erección de la cola (Fenómeno de Straub) y la droga vegetal no demostró actividad anticolinérgica (Zeichen R. et al., 1997). Este estudio es importante ya que uno previo realizado en Brasil no había logrado encontrar actividad sedante (ni antihipertensiva) en los extractos acuosos, al ser probado experimentalmente en humanos normales (Wannmacher L. et al., 1990). En tanto, la infusión de las hojas demostró efectos antioxidantes *in vitro* (Valentao P. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Relativos al aceite esencial el cual en altas dosis se comporta como neurotóxico. El uso prolongado provoca irritación de la mucosa gástrica. Los flavonoides *apigenina* y *diosmetina* no demostraron ser mutagénicos en el test de Ames. En ese sentido el extracto acuoso de las partes aéreas ha demostrado efecto antimutagénico contra *Salmonella typhimurium* TA-98 (Natake M. et al., 1989). La administración de citral en la

dieta de ratas durante 13 semanas en dosis de 1.000-10.000 ppm. no causaron cambios macroscópicos en los órganos de los animales, aunque se observaron algunos casos de hepatomegalia debido a alteraciones en la distribución de los lípidos y el glucógeno en el hígado. La DL de la *verbenona* en ratones por vía intraperitoneal resultó ser de 250 mg/k (Cáceres A., 1996).

El empleo del aceite en perfumería («eau de verbaine») provocó más de una vez reacciones de hipersensibilidad en la piel, especialmente ante exposición solar, lo que hizo que se reemplazara por especies del género *Cymbopogon*. Cabe consignar que tanto el *citral* como el *geraniol* han sido señalados como agentes tóxicos para la piel cuando se aplican en forma percutánea (Abramovici A., 1988).

CONTRAINDICACIONES

Su aceite esencial produce uterotonicidad por lo que no debe suministrarse durante el embarazo. La acción irritativa del mismo sobre las mucosas lo contraindica en procesos de gastritis, úlceras y lesiones del árbol urinario. No suministrar tampoco durante la lactancia (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

En Estados Unidos integra la lista GRAS (Generally Regarded As Safe) que indica que su empleo humano por lo general es seguro. La FDA la ha categorizado como agente saborizante para ser empleado en bebidas (McGuffin M. et al., 1997). Figura también en la Farmacopea Nacional Argentina (6ª Ed) y en el Código Alimentario Argentino (Cap. 16: 11) como condimento vegetal con carácter correctivo y coadyuvante. Incluida antiguamente en la Farmacopea Mexicana (1896), pero en la actualidad ya ha sido dada de baja.

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de hojas y flores de hierba luisa se emplea popularmente como tisana antiespasmódica, antiflatulenta, eupéptica, aromática (agregada al mate u otras infusiones), contra palpitations, náuseas, mareos y vértigos. En Cuba la emplean, además, en casos de insomnio y como expectorante. En Guatemala le añaden usos antiparasitarios y antiasmáticos. En Brasil, junto a *Cymbopogon citratus*, contra la ansiedad y el insomnio.

En Paraguay emplean la infusión de las hojas contra las palpitations cardíacas. La tintura de hierba luisa se utiliza en Sudamérica principalmente como febrífugo y antimalárico. En Europa se emplea junto a otras hierbas como té aromático. Las hojas molidas y aplicadas en forma de cataplasma se indican en casos de odontalgias, hemorroides y várices.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1-5% con las hojas y flores. Se administran 2-3 tazas diarias.

Tintura: Se administran 40 gotas, 3 veces al día, en un poco de agua.

Extracto fluido: Se emplea a razón de 15-20 gotas, 2-3 veces al día, después de las comidas

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).

- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yiyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Facultad de Bioquímica, Montevideo, Uruguay. Edit. Fin de Siglo. (1993).

- Abramovici A.; Sandbank U.: *New England Journal of Medicine*. N° 319, pp. 1157 (1988).

- Basualdo I. and Soria N.: *Plantas aromáticas de la medicina folclórica paraguaya*. *Anales de Saipa*. 14: 57-62 (1996).

- Bellakhdar J. et al.: *Composition of lemon verbena (Aloysia triphylla) oil of moroccan origin*. *J. Essential Oil Res.* 6 (5): 523-6 (1994).

- Bonn D.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Grijalbo. (1996).

- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. Univ. San Carlos, Guatemala. (1996).

- Carnat A.; Carnat AP; Chavignon O.; Heitz A.; Wylde R. and Lamaison J.: *Luteolin 7-diglucuronide, the major flavonoid compound from Aloysia triphylla and Verbena officinalis*. *Planta Med.* 61 (5): 490 (1995).

- *Código Alimentario Argentino Actualizado*. Capítulo XVI: 211 (1989).

- Dabroy L.: *Confirmación de la actividad antibacteriana de algunas especies del género Lippia contra bacterias que causan infección respiratoria*. Tesis. Fac. CCQQ y Farm. Guatemala. (1994).

- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press. Florida. (1985).

- Itten B.; Merlo R.; Vicente C. y Argain A.: *El Cedrón*. *Raíces*. 9 (19): 19-22 (1998).

- Lamaison J. et al.: *Verbascoside, the major phenolic compound in ash leaves (Fraxinus excelsior) and verbain (Aloysia triphylla)*. *Plan. Med. Phytoter.* 26 (3): 225-33 (1993).

- Martínez M.: *Las plantas medicinales de México*. Ed. Botas. México. 7ª Reimpresión. (1997).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).

- Montes M.; Valenzuela L.; Wilkomirsky T. and Arriva M.: *Sur la composition de l'essence d' Aloysia triphylla*. *Planta Med.* 23: 119 (1973).

- Nataka M.; Kanazawa K.; Mizuno M.; Ueno N. et al.: *Herb water-extracts markedly suppress the mutagenicity of Trp-P-2*. *Arg. Biol. Chem.* 53 (5):1423-5 (1989).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Ohno T.; Kita M.; Yamaoka Y.; Imamura S.; Yamamoto T.; Mitsuji S.; Kodama T.; Kashima K. and Imanishi J.: *Antimicrobial activity of essential oils against Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 8 (3): 207-15 (2003).

- Ozek T.: *Composition of the essential oil of Aloysia triphylla grown in Turkey*. *J. Essential Oil Res.* 8 (5): 581-3 (1996).

- Pelletier J.; Jacob M.; Simeon de Bouchberg M. et al.: *Test on the use of the essential oils of Mediterranean Aromatic Plants in conservative odontology*. *Plant Med. Phytoter.* 14 (2): 83-98 (1980).

- Rodríguez J.; Castillo R.; Cerón A.; Herrera J.; Guevara P. y Pérez Amador C.: *Estudio fitoquímico biodirigido de extractos de cuatro plantas medicinales del municipio de Epazoyucan, Hidalgo (México)*. 1º Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. Tlaxcala. P-60. (1996).

- Saadi L.; Jiménez M.; Romero C.; Sánchez A. y Tonn C.: *Estudio químico de Aloysia gratissima var. gratissima*. 1º Congreso Internacional Fito-2000. Lima, Perú. P-107. (2000).

- Skaltza H.; Shammam G.: *Flavonoids from Lippia citriodora*. *Planta Medica*. 54: 465 (1988).

- Torrent M.: *Some pharmacognostic and pharmacodynamics aspects of Lippia citriodora*. *H.B.K. Rev. Real Academia Farmacia*. 14: 39-55 (1976).

- Toursarkissian M.: *Plantas Medicinales de la Argentina*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).

- Valentao P.; Fernandes E.; Carvalho F.; Andrade P.; Seabra R.; de Lourdes Basto M.: *Studies on the antioxidant activity of Lippia citriodora infusion: scavenging effect on superoxide radical, hydroxyl radical and hypochlorous acid*. *Biol. Pharm. Bull.* 25 (10): 1324-7 (2002).

- Vogel H.; Silva M. y Razmilic L.: *Fluctuación diurna y anual del contenido de aceite esencial en cedrón (A. triphylla)*. WOCMAP II*. Abstract 0-004. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).

- Wannmacher L.; Fuchs F.; Paoli C. et al.: *Plants employed in the treatment of anxiety and insomnia. Part I. An ethnopharmacological survey in Porto Alegre, Brazil*. *Fitoterapia*. 61 (5): 445-8 (1990).

- Zeichen R.; De Emilio S.; Bindstein E. y Chiale C.: *Efectos sobre el Sistema Nervioso de Aloysia triphylla en ratones*. WOCMAP II*. Abstract P-306. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).

- Zygadlo J.: *Volatile constituents of Aloysia triphylla*. *J. Essential Oil Res.* 6 (4): 407-9 (1994).

HIGUERA



NOMBRE CIENTÍFICO

Ficus carica L.

NOMBRES POPULARES

Español: higuera, brevo.

Portugués: figueira, baforeira.

Inglés: fig.

Otros: figuier, figue (Francés), Feigen, Feigue (Aleman), fico (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol caducifolio, perteneciente a la familia de las Moráceas, caracterizado por presentar una altura de hasta 9 metros; ramificaciones extensas, corteza blancogrisácea; hojas grandes lobuladas y palmeadas, ásperas al tacto, alternas, de 10-20 cm de largo; tri o pentalobuladas, pubescentes por el envés; flores no visibles al estar cubiertas por un receptáculo de 3-7,5 cm de longitud, de consistencia carnosa y forma de pera, solitario, de color verde (inmaduro) a marrón-púrpura (maduro), conocido como sícono, el cual constituye en realidad un falso fruto. Presenta este receptáculo una pequeña abertura que permite el acceso de un insecto polinizador (*Blastophaga grossorum*) también conocido como «mosca del higo». La floración ocurre desde principios de verano hasta mediados de otoño.

HÁBITAT

El género *Ficus* está comprendido por alrededor de 800 es-

pecies de árboles, arbustos, epífitas y lianas que desarrollan en climas tropicales y subtropicales. *Ficus carica* es originaria de Asia suroccidental, con amplia distribución en la región mediterránea y resto de los continentes. Existen especies ornamentales como *F. elastica* y *F. bengalensis*, popularmente designados como «gomeros». Respecto a *F. bengalensis* (*banyan tree*) caracteriza por presentar una copa amplia que puede alcanzar hasta 50 metros de diámetro, y raíces aéreas que originan troncos secundarios.

En Argentina suele abundar en la zona del delta una variedad epífita que crece sobre ceibos, conocida como *F. monckii* Hassler var. *sanmartinianus* L. y popularmente como «higuerón». Los mayores productores de *ficina* (principal componente del látex) son Colombia y Perú.

PARTE UTILIZADA

El fruto (fresco o seco) y el látex. Este último es de color blanquecino, obteniéndose al presionar y romper los pecíolos, o por incisiones en la superficie. Para evitar su coagulación o descomposición se añade ácido acético y benzoato de sodio (1%) como conservante. En el caso del látex de *F. antihelmintica* se le añade alcohol etílico o incluso aguardiente.

HISTORIA

De acuerdo con el Antiguo Testamento, los higos (*teenah*) significaban paz y abundancia en la Tierra Prometida. El profeta Isaías aconsejó al rey Ezequías la aplicación externa de pulpa de higos sobre una herida maligna, lo que le permitió curarse y vivir otros 15 años (2 Reyes, 20: 7). Los romanos fueron los primeros en mencionarlos con el nombre de *ficus*, confiriéndoles propiedades protectoras, al ser la especie que según la leyenda, dio cobijo a Rómulo y Remo. También participó de los ceremoniales dedicados al dios Baco. Su riqueza en azúcares era apreciada por los atletas romanos en sus competencias. Previendo una invasión y para demostrar lo cerca que estaban los cartagineses de Roma, Catón mostró al senado romano higos frescos provenientes de Cartago.

Ovidio menciona que los higos eran repartidos a la gente en las celebraciones del Año Nuevo. La primera mención escrita data del 700 a.C. en textos de Arquíloco de Paros.

En tanto los egipcios le denominaban *teb*. Cultivado desde antiguo, ya Plinio señalaba que existían más de 30 variedades, considerándose las provenientes de Caria (Asia menor) como las mejores. Precisamente la denominación de especie *carica* hace mención a dicha procedencia. El mismo Plinio mencionaba un procedimiento para obtener vino de la higuera, al cual se le conocía con el nombre de *sícite*. En el siglo IX Carlomagno fomentó su cultivo en Europa central. En 1931 investigadores del Laboratorio Merck aislaron en Berlín el alcaloide *ficina* proveniente del látex de *Ficus anti-helmintica* Mart.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Látex: Presente en el fruto verde y en las hojas, es rico en ficina. La ficina que se comercializa en realidad es una mezcla de enzimas (proteasa, peroxidasa, diastasa, lipasa) más ficina, diluyentes (lactosa, dextrosa, cera) y pequeñas cantidades de otros ingredientes. Es de color beige o marrón claro, con escaso olor o por el contrario, con olor rancio (dependiendo la calidad). Si bien se encuentra en el látex de *Ficus carica*, su obtención comercial deriva de *Ficus glabrata* y *Ficus laurifolia* que la contienen en porcentajes mucho más altos. Es soluble en agua e insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos.

Fruto desecado: azúcares (50-60%, a predominio de glucosa), materias grasas (0,9%), gomas (5%), vitaminas (provitamina A, B1, B2, C y D), sales minerales (hierro, calcio, manganeso, bromo), ácidos cítrico y málico.

Hojas: rutina, psi-taraxasteril-éster, sapogenina esteroideal, furocumarinas (psoraleno principalmente, en segundo término bergapteno y en menor medida umbeliferona, dihidropsoraleno y marmesina). La presencia de furocumarinas es mayor en primavera-verano y menor en otoño-invierno.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales propiedades terapéuticas de la higuera dependen de la utilización del látex o las hojas como droga vegetal, destacando sus cualidades laxantes, eupépticas, antiinflamatorias, hipoglucemiantes y antihelmínticas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hipoglucemiante - Hipolipemiante

En un estudio doble ciego controlado con placebo, la administración de la decocción de hojas de *Ficus carica* como suplemento nutricional del desayuno en pacientes insulino-dependientes (dos dosis diarias de insulina), produjo efectos hipoglucémicos post-prandiales significativos, respecto al grupo control (insulina + desayuno convencional). El control realizado durante 1 mes de tratamiento permitió reducir las necesidades de insulina en el orden del 12% en el grupo que recibió la decocción de hojas de higuera (Serracarla A. et al., 1998). Por su parte el extracto clorofórmico obtenido a partir de la decocción de las hojas de la higuera, demostró en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, un efecto hipoglucemiante e hipocolesterolemiante, con reducción del índice colesterol total/HDL-colesterol, respecto a un grupo control (Canal J., 2000).

Un reciente estudio efectuado en conejos aloxanizados determinó la utilidad del extracto etanólico de *Ficus benghalensis* y *F. glomerata* en dosis de 250 mg/k, dos veces al día, durante 1 semana de tratamiento (Kar A. et al., 2003). En ratas aloxanizadas, la administración de extractos acuosos de hojas de higuera demostraron reducir significativamente el estrés oxidativo observado en estos cuadros (Pérez C. et al., 2003). Respecto al metabolismo lipídico, la decocción de las hojas de higuera administradas por vía intraperitoneal

(50 g/k) a ratas alimentadas con altas cantidades de grasas en su ración diaria durante un período de 22 horas, demostró efectos hipotriglicerimiantes significativos respecto a un grupo control que recibió suero salino. Los niveles de colesterolemia permanecieron sin modificaciones (Pérez C. et al., 1999).

Actividad Digestiva

La *ficina* se comporta como un fermento proteolítico y estaría presente en prácticamente todos los látex de las variedades americanas (Camponovo L. & Bandoni A., 1955). El pH óptimo de la *ficina* varía con el sustrato, en una escala que va del 5 (para gelatina y elastina) hasta 9,5 (para caseína). Su presencia le confiere al látex propiedades eupépticas, al igual que sucede con la *bromelina* de *Ananas sativa* y la *papaína* de *Carica papaya*. Por su parte el fruto de la higuera, conocido como higo, presenta al ingerirlo cuando está maduro, un efecto laxante suave (Kuklinski C., 2000).

Otros

El alto porcentaje de azúcares le brinda al higo propiedades energéticas. Asimismo genera un efecto demulcente y balsámico útil en afecciones de las vías respiratorias (Arteche García A. et al., 1998). La actividad erosiva e irritativa del látex hace que se emplee por vía externa en el reblandecimiento de callosidades y verrugas. La *ficina* presente en el látex, ha demostrado propiedades antihelmínticas, en especial frente a uncinarias, áscaris y tricocéfalos (Villar del Fresno A., 1999). La administración por vía intragástrica del látex de *Ficus carica* en dosis de 3 ml/k/día durante 3 días consecutivos demostró en ratones parasitados actividad antihelmíntica frente a *Syphacia obvelata* (41,7%). En cambio la actividad resultó prácticamente nula frente a *Aspiculuris tetraptera* (2,6%) y *Vampirolepis nana* (8,3%).

Comparativamente el látex de *Ficus insipida* en dosis de 4 ml/k/día por la misma vía y cantidad de días de tratamiento, demostró ser activo frente a *Syphacia obvelata* (38,6%), pero con escasa actividad frente a *Aspiculuris tetraptera* (8,4%) y *Vampirolepis nana* (6,3%). (De Amorín A. et al., 1999). Su actividad antiinflamatoria (al igual que sucede con *bromelaína*) fue demostrada por administración oral a ratas en los tests de carragenina, dextran, serotonina y levadura (Leung A. & Foster S., 1996). Estudios recientes han demostrado una actividad citotóxica *in vitro* del látex frente a varias líneas de células tumorales (Rubnov S. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El consumo de higos frescos o decocciones de las hojas son por lo general bien tolerados. Se ha reportado un caso de reacción anafiláctica (mediada por IgE) tras la ingesta de higos frescos (Dechamp C. et al., 1995). El látex de los higos verdes como de las hojas de la higuera pueden provocar efectos irritativos o alérgicos sobre la piel o mucosas, debido a la presencia de furocumarinas. Triterpenoides aislados de los extractos metanólico, lupeol-acético, calotro-penilacético y metil-maslinato de las hojas de *Ficus carica* demostraron efectos irritativos importantes y persisten al ser aplicados en orejas de ratones (Saeed M. & Sabir A., 2002).

El hecho de friccionarse con el jugo de higos sobre la piel y exponerse luego a irradiación solar produce cuadros de dermatitis similares a los producidos por furocumarinas en terapias PUVA (Ippen H., 1982). Los fenómenos de fotosensibilización, en cambio, no ocurren con la ingesta de higos frescos (Zaynoun S. et al., 1984; Lembo G. et al., 1985). La práctica de tomar internamente el látex no es aconsejable en niños.

Asimismo, la presencia de furocumarinas puede generar

problemas de fotosensibilización durante tomas prolongadas (Brinker F., 1998). La observación de algunos cuadros de enteritis hemorrágica con el látex de diferentes especies de *Ficus* asociada a la escasa actividad frente a determinados helmintos, no aconseja su empleo por vía interna en algunos casos (De Amorin A. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

Se desconocen hasta el día de la fecha.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Al igual que sucede con otras enzimas proteolíticas (*bromelaina* y *papaína*) la *ficina* puede modificar su actividad en presencia de otras sustancias. Su actividad se ve reducida por etanol y propanol. Asimismo es fácilmente inactivada por la presencia de metales (hierro, cobre, aluminio y mercurio) y por los ácidos maleico y sórbico. La similitud con *papaína* hace que sea afectada su actividad por activadores de *papaína* (cisteína, sulfuros, bisulfitos y cianida) o inhibidores (metil-bromuros, iodoacetato y peróxido de hidrógeno). De igual modo que acontece con las referidas enzimas proteolíticas, la inactivación por metales es inhibida por EDTA (Leung A. & Foster S., 1996).

STATUS LEGAL

Las hojas y el látex de la higuera figuran como droga oficial en la Farmacopea Inglesa (Stuart M., 1981). La Comisión E de Monografías de Alemania no ha aprobado el empleo de esta especie debido a la carencia de estudios que justifiquen su uso. Ha de tenerse en cuenta que la monografía alemana fue redactada en 1990 (Blumenthal M., 1998). La especie *Ficus antibelmintica* (hojas y látex) se encuentra aprobada por las autoridades sanitarias de Bolivia para uso medicinal humano (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Los frutos son empleados como laxante suave, solos, cocidos con leche, en compotas o en combinación con sen. El número de higos frescos que resulta eficaz en casos de constipación puede llegar hasta seis como máximo. La decocción de los mismos se emplea en forma de colutorio o gárgaras en casos de gingivitis o estomatitis. Por vía externa se solía aplicar en forma de cataplasma para tratar quemaduras o úlceras de piel. El látex se aplica en casos de callosidades, picaduras de insectos y verrugas. Por vía interna ha sido empleado este látex como antihelmíntico. En Nagaland (India) los frutos son ingeridos frescos para combatir úlceras intestinales. En Sardinia (Italia) preparan una decocción antitúsvia y sedante con tres higos y tres hojas de laurel endulzados con miel.

En Marruecos los frutos son ingeridos como hipoglucemiante. En forma de decocción se recomiendan como sedante. Las hojas aplicadas sobre los ojos (ocasionalmente el látex) se emplean en casos de conjuntivitis y tracoma, con posterior lavado con agua de rosas o manzanilla. La ceniza

de la madera se recomienda como antídoto o contraveneno a razón de una cucharada de café con un poco de agua. También en Marruecos elaboran un jarabe con 3 higos, 1 vaso de azúcar y 2 vasos de agua. Cuecen esta mezcla hasta que adquiera una consistencia ligeramente espesa y se guarda en un frasco. Se recomiendan 3 cucharadas de la misma en casos de bronquitis y tos.

En Argentina la decocción de las hojas se emplea como hipoglucemiante, en tanto existen referencias de empleo de esa misma decocción en la provincia de Buenos Aires como antialérgico y antitumoral. En Colombia se obtiene el látex a partir de *F. laurifolia*, *F. doliaria* o *F. glabrata*, administrándose en fresco como antihelmíntico en ayunas en dosis diarias de 10-50 cm³ (según la edad), previa administración de un purgante salino la noche anterior. El procedimiento se repite durante 3-4 días consecutivos. Respecto a otras variedades de higuera, la llamada *higuera de la India* (*F. indica*) presenta una corteza muy empleada como hipoglucemiante, en tanto el jugo de sus frutos se recomienda en casos de odontalgias. En México emplean las hojas en casos de absesos, flemas y como antiparasitario.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 40-100 g/litro. Pueden hacerse gargarismos o emplearse también como colutorio.

Uso Externo: La decocción aplicada en forma de compresa o fomento. El látex en fresco se aplica sobre verrugas (1 vez al día) pincelando el área circundante con pasta Lassar o vaselina filante.

USOS ALIMENTARIOS

Se emplea culinariamente en la elaboración de jaleas, confituras y hasta para aromatizar el café. El látex se emplea para cuajar la leche. Ocasionalmente se utilizan los higos en la fabricación casera de vinos. Para este fin se colocan en maceración varios frutos hasta la obtención de un fermentado vinoso, el que en caso de agregársele ácido acético, permite obtener vinagre.

OTROS USOS

De las cortezas de las especies *Ficus indica* y *F. religiosa* (ambas de la India) se obtiene caucho y resina laca. De la corteza interna (sin látex) de variedades de higueras mexicanas (*Ficus cotinifolia*, *Ficus petiolaris* y *Ficus padifolia*) se obtiene material para la elaboración de papel (Anaya Rodríguez E., 1999).

CURIOSIDADES

En la antigüedad, el látex se empleaba como tinta indeleble. Por otra parte, existía una prohibición griega de exportar higos, lo que generó un mercado negro de contrabandistas conocidos como *sicofantes*.

Según la Biblia, el taparrabos que usaron Adán y Eva fue confeccionado con hojas de higuera (Génesis 3,7).

BIBLIOGRAFÍA

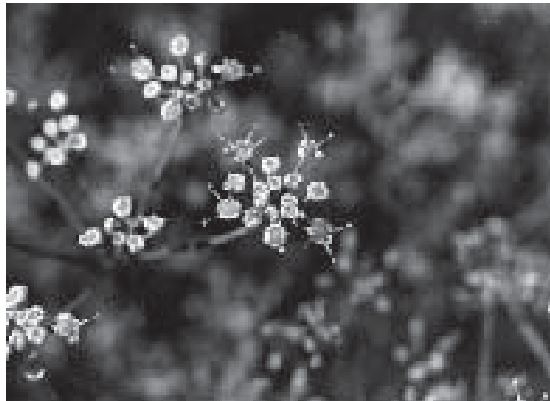
- Adame J. and Adame H.: *Plantas Curativas del Noreste Mexicano*. Ediciones Castillo. México. 1ª. Ed. (2000).
- Anaya Rodríguez E.: México Prehispánico. *Herbolaria Universal*. 22 (5): 33-35 (1999).
- Arteche García A.; Vanaelochloa B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. España. (1998).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Tikal Ed. España. (1998).
- Blumenthal M.: *The Complete German E Commission Monographs*. American Botanical Council. USA. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. España. (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. USA (1998).
- Burrell I Floria G.: *Gran Enciclopedia de la Botánica*. Edic. Plaza & Janés. España. Tomo 1, pp. 78 (1990).
- Cabezón Marín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Cabrera A.: *Flora de la Provincia de Buenos Aires*. INTA. 3ª Tomo. Buenos Aires, Argentina. (1967).
- Camponovo L. y Bandoni A.: *Farmacología. Materia Médica y Terapéutica*. López Libreros. Buenos Aires. (1955).
- Canal J.; Torres M.; Romero A. and Pérez C.: A chloroform extract obtained from a decoction of *Ficus carica* leaves improves the cholesterolaemic status of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Acta Physiol. Hung.* 87 (1): 71-6 (2000).
- Damjanic A. and Akacic B.: Furocoumarins in *Ficus carica*. *Planta Med.* 26 (2): 119-23 (1974).
- De Amorin A.; Borba H.; Carauta J.; Lopes D. and Kaplan M.: Anthelmintic activity of the latex of *Ficus* species. *J. Ethnopharmacol.* 64 (3): 255-8 (1999).
- Dechamp C.; Bessot J.; Pauli G. and Deviller P.: First report of anaphylactic reaction after fig (*Ficus carica*) ingestion. *Allergy*. 50 (6): 514-6 (1995).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Bi-*

blia. Edit. Tikal. España. (1999).

- El Kholly I.; Shaban M.: Constituents of the leaves of *Ficus carica* L. II. Isolation of a psi-taraxasteryl ester, rutin, and a new steroid sapogenin. *J. Chem. Soc. (Perkin 1)*. 13: 1140-2 (1966).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fito fármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Grünwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. 1ª. Ed. Medical Economics Company, USA (1998).
- Innocenti G.; Bettero A. and Caporale G.: Determination of the coumarinic constituents of *Ficus carica* leaves by HPLC. *Farmaco (Sci)*. 37 (7): 475-85 (1982).
- Jamir T.; Sharma H. and Dolui A.: Folklore medicinal plants of Nagaland, India. *Fitoterapia*. 70 (4): 399 (1999).
- Kar A.; Choudhary B. and Bandyopadhyaya N.: Comparative evaluation of hypoglycemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetics rats. *J. Ethnopharmacol*. 84 (1): 105-8 (2003).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega. España. (2000).
- Lembo G.; Lo Presti M.; Balato N.: Phytophotodermatitis due to *Ficus carica*. *Photodermatol*. 2 (2): 119-20 (1985).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Moleiro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia*. 71 (3): 297 (2000).
- Palmese M.; Uncini Manganelli R. and Tomei P.: An ethno-pharmacological survey in the Sarrabus district (south-east Sardinia). *Fitoterapia*. 72: 619-43 (2001).
- Pérez C.; Canal J.; Campillo J.; Romero A. and Torres M.: Hypotriglyceridaemic

- activity of *Ficus carica* leaves in experimental hypertriglyceridaemic rats. *Phytother. Res*. 13 (3): 188-91 (1999).
- Pérez C., Canal J., Torres M.: Experimental diabetes treated with *Ficus carica* extract: effect on oxidative stress parameters. *Acta Diabetol*. 40 (1):3-8 (2003).
- Pochettino M.; Martínez M.; Itten B. y Zucaro M.: Las plantas medicinales en Hernández (Prov. Buenos Aires). *Parodianna*. 10 (1-2): 149 (1997).
- Rubnov S.; Kashman Y.; Rabonowitz R.; Schlesinger M. and Mechoulam R.: Suppressors of cancer cell proliferation from fig (*Ficus carica*) resin: isolation and structure elucidation. *J. Nat. Prod*. 64 (7): 993-6 (2001).
- Saced M. and Sabir A.: Irritant potential of triterpenoids from *Ficus carica* leaves. *Fitoterapia*. 73 (5): 417-20 (2002).
- Serraclará A.; HaWKINS F.; Pérez C.; Domínguez E.; Campillo J.; Torres M.: Hypoglycemic action of an oral fig-leaf decoction in type-I diabetic patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 39 (1): 19-22 (1998).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. España. (1981).
- Sugiura M.; Sasaki M.; Moriwaki C.; Yamaguchi K.: Studies on proteinases from *Ficus carica* var. *horiishi*. VI. Immunochemical comparison of ficins A, B, C, D and S. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 23 (9): 1969 - 75 (1975).
- Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).
- Zaynoun S.; Aftimos B.; Abi A.; Tenejkian K.; Khalidi U. and Kurban A.: *Ficus carica*: isolation and quantification of the photoactive components. *Contact Dermatit*. 11 (1): 21-5 (1984).

HINOJO



NOMBRE CIENTÍFICO

Foeniculum vulgare Mill.

Sinonimia: Han sido citadas 15 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: hinojo, hinojo de Sajonia.

Portugués: funcho, erva-doce-brasileira

Inglés: fennel

Otros: fenouil (Francés), finocchio (Italiano), Fenchel (Aleman).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea bienal o perenne, perteneciente a la familia de las Umbilíferas (Apiáceas), caracterizada por presentar una altura entre 70-180 cm; tallo azulado; hojas compuestas, de hasta 4 cm de largo, pecioladas y envainantes; flores amarillas pequeñas reunidas a manera de grandes umbelas de 15 a 20 radios que hacen su aparición entre el verano y otoño. Los frutos (en algunos textos figuran como «semillas») son oblongos, de 3-5 mm, con costillas agudas, en principio azulados y posteriormente pardogrisáceos. Existen dos variedades de hinojo, el amargo y el dulce (este último conocido como hinojo de Florencia).

HÁBITAT

El hinojo es oriundo de Europa meridional y central, zona mediterránea y de Asia menor, siendo posteriormente naturalizado en regiones subtropicales y templadas del planeta, con una distribución cosmopolita en la actualidad. Crece a la vera de caminos, en lugares soleados y suelos bien drenados. Entre los países que destacan por sus cultivos figuran

(alfabéticamente): Alemania, Argentina, norte de África, Australia, Bélgica, Bulgaria, Canadá, Dinamarca, España, EE.UU, Francia, Guatemala, Holanda, India, Italia, Rusia, Rumania, Suiza y ex-Yugoslavia.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los frutos (mal llamados semillas). Ocasionalmente se emplean la raíz y las hojas. La Real Farmacopea Española señala que el fruto de hinojo amargo (*F. vulgare* var. *vulgare*) debe contener un mínimo de 4% de esencia, con al menos un 15% de *fenchona* y un 60% de *anetol*. Para el hinojo dulce (*F. vulgare* var. *dulce*), el mínimo del aceite esencial es de 2% con un contenido en *anetol* no inferior al 80%. La *fenchona* es responsable del sabor amargo y alcanforado del aceite, en tanto el *anetol* le proporciona su olor y sabor dulce anisado. Para uso veterinario, la Farmacopea Suiza exige un mínimo de aceite esencial del 1,7%.

HISTORIA

En la antigua festividad fenicia del solsticio de verano, en la cual se invocaba la lluvia, se plantaban hinojos en maceteros de barro en torno a la imagen de Adonis. La rápida germinación de las semillas y el marchitamiento posterior de los brotes por efecto del calor, simbolizaban la muerte y la resurrección del efímero Adonis. En la mitología griega, los participantes en las festividades de Dionisio coronaban sus cabezas con guirnaldas de hinojo.

El uso del hinojo se remonta a unos 2.000 años, siendo apreciados sus tallos suculentos y las semillas (ya sean amargas o dulces) desde el punto de vista alimenticio. El término botánico *Foeniculum* proviene del latín *foenum* = «pequeño heno», en alusión al aspecto que remedan las hojas secas tal como si fuesen cabellos ajados. Dioscórides preconizaba su uso como galactogoga, en tanto los atletas griegos la consumían para equilibrar el peso.

Los romanos le atribuían al menos 22 propiedades terapéuticas, destacando su uso en enfermedades oculares. Sus soldados y gladiadores preparaban sus comidas con hinojo con el fin de aumentar sus fuerzas y su coraje. Las guirnaldas que llevaban los vencedores en los combates eran precisamente de hinojo, mientras que estas mismas plantas solían arrojarse al paso de los recién casados en señal de suerte o fortuna.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

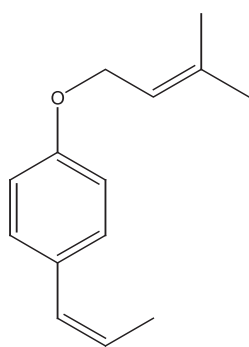
Frutos: El aceite esencial (2-6%) está compuesto por trans-anetol (hasta 85 %), d-fenchona (9-22%), estragol o metilchavicol (2-5%), α -pineno, limoneno, fenchol, anisaldehído, 1,8 cineol y furanocumarinas. También se ha re-

portado la presencia de flavonoides (kempferol, quercetol, rutósido, quercitrósido), principios estrogénicos (dianetol, dianisoína), β -sitosterol, estigmasterol.

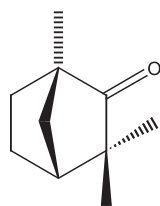
Raíz: Presenta un aceite esencial compuesto principalmente por anetol, α -pineno, eugenol, fenfol, miristicina. Otros compuestos hallados: ácidos clorogénico y cafeico; cumarinas (bergapteno y umbeliferona).

Hojas: glucuronidos de flavonoides, trazas de aceite esencial.

Análisis proximal por cada 100 g de hojas y frutos (respectivamente): calorías (28-345); agua (90-8,8 g); proteínas (2,8-15,8 g); grasas (0,4-14,9 g); carbohidratos (5,1-52,3 g); fibra (0,5-15,7 g); ceniza (1,7-8,2 g); calcio (100-1196 mg); fósforo (51-487 mg); hierro (2,7-18,5 mg); potasio (397-1694 mg); caroteno (2100-81 ug). (Duke J. & Atchley A., 1986).



foeniculina



fenchona

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El hinojo se emplea con frecuencia en la fabricación de jarabes y licores, debido a su agradable aroma y sabor. En medicina tuvo mucha importancia, en especial en farmacia galénica, siendo un elemento indispensable para la elaboración de infinidad de fórmulas digestivas, carminativas y expectorantes. Si bien su empleo medicinal había perdido popularidad, en la actualidad y a la luz de nuevos descubrimientos, se ha revalorizado nuevamente esta especie para su uso humano.

Actividad Digestiva

El aceite esencial del fruto de hinojo ha demostrado propiedades aperitivas, eupépticas (aumenta la motilidad del estómago en conejos), antifatulentas y antiespasmódicas (Wagner H. et al., 1979; Forster H. et al., 1980; Chakurski I. et al., 1981). Las virtudes antiespasmódicas, comprobadas en íleon aislado de ratas bajo estímulo de acetilcolina, hacen que este aceite sea añadido a los medicamentos de acción purgante para así evitar los cólicos intestinales, en especial en el área pediátrica (Blumenthal M., 2000). La administración del extracto etanólico de los frutos a ratas en dosis de 500 mg/k produjo un 33% de incremento de la secreción biliar, comparado al grupo control (Tanira M. et al., 1996). La administración de la decocción de la hoja fresca (15-25 g/l) como así también la infusión de la semilla seca (5-10 g/l) en base a un volumen de 120-240 ml por persona adulta, 1-2 veces por día, demostró ejercer resultados positivos en el control de síntomas espasmódicos menores del tubo digestivo (Caraballo A., 1995). En otro estudio anterior efectuado en 24 pacientes portadores de colitis crónica, la administración de un preparado en base a *Foeniculum vulgare*, *Taraxacum officinale*, *Hypericum perforatum*, *Melissa officinalis* y *Calendula officinalis*, redujo en el 95.83% de los casos el número de deposiciones con aumento de la consistencia de la materia fecal, luego de quince días de tratamiento (Chakur-

ski I. et al., 1981).

El extracto acuoso de hinojo administrado a ratas anestesiadas produce un incremento de la secreción ácida basal, la cual estaría mediada por mecanismos colinérgicos entre otros (Vasudevan K. et al., 2000). A nivel hepático, el aceite esencial demostró ejercer efectos citoprotectores frente a la intoxicación inducida por tetracloruro de carbono en ratas, observándose un descenso importante de transaminasas y bilirrubina en sangre (Özbek H. et al., 2003).

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial del fruto ha exhibido *in vitro* propiedades antifúngicas sobre el género *Aspergillus sp.* (Leifertova I. & Lisa M., 1979); vermífugas (Youssef R. & Tawil G., 1980); antisépticas urinarias (Cáceres A. et al., 1987), antivirales sobre gérmenes fitopatógenos (Shukla H. et al., 1989) y discretos efectos antimicrobianos (Kim D. et al., 2002). La variedad egipcia *F. vulgare* subsp. *pipéritum* demostró ser activo *in vitro* frente a levaduras, bacterias Gram positivas y Gram negativas, a muy baja concentración (10 μ l) (Salma A., 2002). Por su parte, el extracto acuoso elaborado con los frutos de hinojo no demostró poseer actividad antimicrobiana, antifúngica ni antihelmíntica sobre diversas cepas cultivadas *in vitro* (Naqvi S. et al., 1991). Tampoco el aceite esencial demostró ser activo sobre colonias de *Staphylococcus aureus* (Arnal Schnebelen B., 1999). En cambio, el extracto etanólico demostró *in vitro* propiedades inhibitorias del crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (Tanira M. et al., 1996). Asimismo, el fenilpropanoide *dilopional* aislado de los tallos de hinojo demostró actividad inhibitoria frente a *Bacillus subtilis*, *Cladosporium cladosporioides* y *Aspergillus niger*, resultando inactivo frente a *Escherichia coli* (Kwon Y. et al., 2002). Finalmente, el extracto eterpetrólico demostró ser activo frente a hongos fitopatógenos, aunque en menor medida que otros extractos de plantas aromáticas (Abou-Jawdah Y. et al., 2002).

Actividad Antiinflamatoria

El extracto etanólico (80%) elaborado a partir del fruto seco de hinojo, administrado a ratas por intubación gástrica en dosis de 100 mg/k, ha inhibido en un 36% el edema experimental inducido por carragenina (Mascolo N. et al., 1987), a la vez que demostró un efecto antipirético (30-60 minutos de administrado) y analgésico en el test del platillo caliente luego de 90-150 minutos de su administración (Tanira M. et al., 1996). Entre las sustancias responsables jugarían un papel importante los flavonoides, sinergizados por los fitosteroles (*beta-sitosterol* y *estigmasterol*). La aplicación del extracto por vía externa en animales de laboratorio, también resultó antiinflamatorio y cicatrizante.

Actividad Hormonal

El aceite esencial del fruto ha exhibido en animales propiedades galactogogas (Paris R. & Moyse H., 1980). El extracto acetónico del fruto administrado por vía oral a ratas indujo efectos estrogénicos, los cuales estarían relacionados con la presencia de *dianetol* y *dianisoína* (polímeros del anetol), que cumplirían una función reguladora en casos de dismenorreas y, lógicamente, un estímulo estrogénico para el organismo (Albert-Puleo M., 1980). A su vez, la administración continua en ratas de dicho extracto produce una disminución en los niveles de proteínas totales y en la actividad de las fosfatasa ácidas y alcalinas sobre las vesículas seminales y próstata, sin perjuicio de la espermatogénesis (Malini T. et al., 1985). En ratas ovariectomizadas, el efecto estrogénico se manifestó a través de una cornificación vaginal y aumento de peso en las glándulas mamarias, endometrio, miometrio, cérvix y vagina (Annusuya S. et al., 1988).

Aparato Respiratorio

El aceite esencial del fruto ha demostrado poseer propiedades expectorantes reconocidas por varias farmacopeas, como las soviética, británica y alemana (Muller W. & Frohlich H., 1980). En ese sentido, el extracto acuoso de hinojo demostró incrementar el movimiento ciliar epitelial en ranas, debido a la acción del anetol. Tanto el *anetol* como la *fenchona* demostraron experimentalmente reducir las secreciones del aparato respiratorio superior en ranas (Albert-Puleo M., 1980).

Otros

Entre los primeros trabajos realizados con esta especie, se pudo demostrar a fines de la década del 60', un efecto citotóxico *in vitro* de la fracción terpénica del aceite esencial (Silyanovska K. et al., 1969). El aceite esencial de la raíz de hinojo como así también el extracto etanólico del fruto presentan un efecto diurético de tipo volumétrico, azotúrico y salurético (Duraffourd C. et al., 1986), en tanto el extracto acuoso de hinojo exhibió un moderado efecto hipotensor en animales de laboratorio (inhibido por antagonistas de histamina), relacionado con una actividad diurética de tipo natriurético (Abdul A. & Amin R., 1988; El Bardai S. et al., 2001).

A nivel ginecológico, el aceite esencial de hinojo demostró disminuir las contracciones inducidas sobre útero aislado de ratas, por oxitocina y PGE2. De ello se desprende una futura utilidad de este aceite en casos de dismenorrea debida a trastornos motores en músculo uterino (Ostad S. et al., 2001). Por su parte, el aceite esencial de hinojo demostró *in vitro* propiedades antioxidantes similares al alfa-tocoferol y al hidroxitolueno butilado (Ruberto G. et al., 2000; Stashenko E. et al., 2002).

El compuesto anetol ha demostrado inhibir al factor de necrosis tumoral alfa involucrado en los procesos de inflamación y carcinogénesis (Chayni G. et al., 2000). Los fenilpropanos *anetol* y *estragol*, al igual que el monoterpeno *fenchona* presentes en los frutos de hinojo, demostraron poseer actividad insecticida frente a *Sitophilus oryzae*, *Callosobruchus chinensis* y *Lasioderma serricorne* (Kim D. et al., 2001). De igual modo, fracciones obtenidas del extracto metanólico de los frutos de hinojo (*fenchona* y *ácido-9-octadecenoico*) demostraron poseer actividad insecticida frente a mosquitos hembras de *Aedes aegypti* (Kim D. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: El hinojo en las dosis adecuadas es bien tolerado generalmente. El *anetol* y la *miristicina* presentes en el aceite esencial de los frutos y las raíces, en altas dosis (mayores a 1 ml) pueden provocar efectos convulsivos y/o alucinatorios. La presencia de *estragol* (sustancia considerada procarcinogénica) en el aceite esencial no hace recomendable la toma de la misma por períodos prolongados (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998). La decocción de la hoja fresca (15-25 g/l) y la infusión de la semilla seca (5-10 g/l) administrados hasta 500 ml/día, no han arrojado señales de intolerancia o toxicidad (Carballo A., 1995). A nivel externo las semillas suelen ser alergizantes en individuos predispuestos, pudiendo provocar dermatitis de contacto (Seetharam K. & Pasricha J., 1987). Por su parte, las cumarinas pueden ser fototóxicas, provocando junto a la exposición solar, la aparición de vesículas, edema o hiperpigmentaciones cutáneas (Pellecuer J., 1995).

Estudios en Animales: La aplicación tópica del jugo de las hojas no demostró ser irritante ni alergizante en piel de cobayos. (Alfonso H. et al., 1992). El extracto etanólico (95%) de las partes aéreas de hinojo bajo administración

intragástrica de 100 mg/día en ensayos de toxicidad crónica en ratas no produjo una significativa mortandad aguda o crónica respecto al grupo control, observándose únicamente una ganancia de peso en los animales machos. Por su parte, el extracto etanólico y el extracto metanol-agua (4:1) en dosis de hasta 3 g/k resultó atóxico. En tanto, el extracto alcohólico en dosis de 3 g/k reduce la actividad locomotora y la piloerección, aunque no demostró ser espermicida (Shah A. et al., 1991; Tanira M. et al., 1996). En ratas el *anetol* solo produce toxicidad aguda en dosis de 400 mg/k (Delaveau P., 1984).

Los estudios de mutagenicidad demostraron la inocuidad de las partes aéreas, en tanto la fracción flavonoide evidenció efectos antimutagénicos (Hussain R. et al., 1990). La DL50 del aceite esencial de hinojo sobre ratas fue estimado en 1326 mg/k (Ostad S. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

Según refiere la Farmacopea Alemana (9ª Ed) ante la posibilidad de generar laringoespasmos, no se recomienda la prescripción de la esencia de hinojo en lactantes y niños pequeños. Tampoco en embarazadas debido a la presencia de compuestos de tipo estrogénico; ni en personas con antecedentes de epilepsia o convulsiones (Brinker J., 1998). Para las infusiones no existirían contraindicaciones (Blumenthal M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios en ratas determinaron que el suministro del extracto acuoso de hinojo interacciona con el suministro del antibiótico ciprofloxacina, alterando la absorción, distribución y eliminación del mismo (Zhu M. et al., 1999).

STATUS LEGAL

En Estados Unidos los frutos de hinojo se comercializan como suplemento dietario, figurando en el listado GRAS como hierba segura para administrar en humanos. Además figura en la 14ª Edición del Formulario Nacional de Medicamentos de USA (McCaleb R., 1993). El hinojo figura en varias farmacopeas, códex y reglamentos de muchos países: Alemania (Comisión E y Farmacopea); Austria; Brasil (Fascículo II, 2001); Chile (3ª Ed); Rep. China Popular (XIª Ed); Egipto (IXª Ed); ESCOP (1997); España; Holanda (1966); Hungría (1970); India (1955-60) y Ayurvédica; Indonesia (1965); Inglaterra (BHP, 1996 y Códex 1973), Italia (FU 10ª Ed); Japón (9ª Ed); Noruega (1963-73); Paraguay (1944); Polonia (4ª Ed); Rumania (9ª Ed); Suiza (6ª Ed); ex-URSS (10ª Ed); Vietnam (1971); ex-Yugoslavia (1968). (Germosén-Robineau L., 1996).

Asimismo figura en el volumen 3 de las monografías de la OMS y en el fascículo 1 de las monografías de ESCOP. En Francia, país donde existe una legislación que reglamenta la venta de aceites esenciales al público, el hinojo amargo figura en la lista de aquellos que requieren una receta médica para su expendio (Carbonell F., 1998). Finalmente la raíz y los frutos de hinojo se encuentran aprobados para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Bolivia, Colombia, Cuba, España y Venezuela (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El empleo de decocciones de raíz de hinojo se emplean popularmente para favorecer la diuresis, en casos de reumatismo, cálculos renales, curas de adelgazamiento y cistitis. En cuanto a los frutos, la infusión de los mismos es recomendada en casos de inapetencia, flatulencia, cólicos digestivos, expectorante, como colirio en conjuntivitis y para favorecer la lactancia. Los frutos (mal llamados semillas) pueden ser

masticados o decoccionadas como digestivo y carminativo. Por último, la infusión de las hojas luego de las comidas se considera como sedante y digestivo.

En cuanto a las formas farmacéuticas recomendadas, en Cuba por ejemplo, se preconiza el uso de la droga seca como antiespasmódico, el extracto fluido como colerético y carminativo, y el aceite esencial para la elaboración de élixir como emenagogo. En el área del Caribe se emplea el jugo de la hoja en forma de gotas contra la otitis.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 30 g/l (hojas). Con los frutos al 2%. Tomar 3 tazas diarias en cualquiera de los casos.

Decocción: 25 g/l (raíz), haciendo hervir 2 minutos e infundiendo luego 10, suministrándose 2-3 tazas al día.

Extracto seco: Relación 4:1, se prescribe en dosis de 0,5 - 2 g diarios. En caso de emplearse la raíz, la relación es 5:1 a razón de 200 mg 3-4 veces al día (dosis máxima 1 g/día).

Extracto fluido: Con las hojas: 1 g = 54 gotas, se prescriben 7-12 gotas, 2-3 veces al día, calculándose la dosis máxima en 2 g diarios. Si es a partir de la raíz: 20-30 gotas, 3 veces al día.

Aceite esencial: Sea con las hojas o con la raíz se suministran 1-3 gotas, 2-3 veces al día, sobre un terrón de azúcar o bien en medio vaso de agua.

OTROS USOS

La esencia de hinojo es una de las drogas más usadas por

la industria farmacéutica, como corrector organoléptico de sabor y en la elaboración de fragancias, perfumes, jabones, cosméticos y detergentes. El máximo nivel permitido para perfumería es del 0,4% para el aceite (Leung A. & Foster S., 1996). El *anetol* le proporciona al anís su olor y sabor típicamente dulzón. Todas las partes de la planta tienen aplicación culinaria: por ejemplo, las hojas se añaden a ensaladas, pescados, salsas y guisos de cerdo. La raíz y los tallos pueden ser hervidos y consumidos como verdura; en tanto los frutos se utilizan en la fabricación de licores o como condimento.

CURIOSIDADES

Una manera de rendir honores a las flores y las plantas en la antigüedad, consistía en vestirse o adornarse con ellas, a efectos de encarnar el espíritu de la naturaleza en el cuerpo, por lo general de un joven adolescente. En Cataluña al joven así disfrazado se lo conocía como *Maiet* e iba cubierto desde las rodillas hasta la cabeza con hinojos y romeros. Era llevado por un grupo de jóvenes de la mano y golpeaban las puertas para recibir alguna comida o ayuda económica, a la vez que cantaban y bailaban en rededor.

En cuanto a sus supuestas virtudes oftalmológicas, los antiguos romanos decían haber descubierto las mismas al observar que las serpientes, tras hacer la muda de piel, se restregaban los ojos con plantas de hinojo. Cabe acotar que durante la muda, los ojos de estos animales se tornan lechosos y dan apariencia de ceguera.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdul A. and Amin R.: The vascular action of aqueous extracts of *Foeniculum vulgare* leaves. *J. Ethnopharmacol.* 24 (2-3): 213-8 (1988).
- Abou-Jawdah Y, Sobh H, Salameh A.: Antimycotic activities of selected plant flora, growing wild in Lebanon, against phytopathogenic fungi. *J. Agric. Food Chem.* 50 (11):3208-13 (2002).
- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico-Técnica de la Habana, Cuba. 1993.
- Akgül A.: Studies on the essential oils from Turkish fennel seeds. *Progress Essential Oil Res.* Brunke E. Berlin. Pp. 487-9 (1986).
- Albert Puleo M.: Fennel and anise as estrogenic agents. *J. Ethnopharmacol.* 2: 337-44 (1980).
- Alfonso H. et al.: Evaluación de la toxicidad dérmica de *Momordica charantia*, *Foeniculum vulgare* y *Cassia occidentalis* en cobayos. *Tramit VI. Guadalupe. UAG/Enda-Caribe*. (1992).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Bs. Aires. (1998).
- Arnal Schnebel B.: Nuevo estudio sobre aceites esenciales en aromatógrama. En: *Investigación actual con fitoterapia*. Medicina Holística. 55: 73-4 (1999).
- Bilia A.; Fumarola M.; Gallori S.; Mazzi G. and Vincieri F.: Identification by HPLC-DAD and HPLC-MS analysis and quantification of constituents of fennel teas and decoctions. *J. Agric. Food Chem.* 48 (10): 4734-8 (2000).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. A.B.C. Edic. USA. (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Bross B.: *Las Plantas y sus Aceites Esenciales*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1994).
- Carballo A.: *Plantas medicinales del Escamabay cubano. Apuntes científicos*. TRAMIL VII. San Andrés, Colombia. (1995).
- Carbonell F.: *Introducción a la Aromaterapia*. Martorell Editor. España. (1998).
- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19 (3): 233-245. (1987).
- Chaïny G. et al.: Anetol blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: Effect on NF- κ B, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis. *Oncogene* 19 (25): 2943-50 (2000).
- Chakurski L.; Mater M. and Koichev V.: Treatment of chronic colitis with an herbal combination of *Hipericum perforatum*, *Taraxacum officinale*, *Melissa officinalis*, *Calendula officinalis* and *Foeniculum vulgare*. *Vut.* Bol. 20 (6): 51-4. (1981).
- Delaveau P.: *Actualités Pharmaceutiques*. 214: 27-8 (1984).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton, Florida. CRC Press. (1986).
- Duraffourd C.; d'Hervicourt L. y Lapraz J.: *Cuadernos de Fitoterapia Clínica*. IV. Ed. Masson. (1987).
- El Bardai S.; Lyonsi B.; Wibo M. and Morel N.: Pharmacological evidence of hypotensive activity of *Marrubium vulgare* and *Foeniculum vulgare* in spontaneously hypertensive rat. *Clin. Exp. Hypertens.* 23 (4): 329-43 (2001).
- Forster H.; Niklas H. and Lutz S.: *Planta Medica*. 40: 309 (1980).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Productos Naturales y Fitoterápicos*. Cáceres A. (Ed). Cytad, Colombia. (2000).
- Germosén-Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Edit. TRAMIL. Enda-Caribe. Santo Domingo. (1996).
- Hussain R.; Poveda L.; Pezzutto J. et al.: Sweetening agents of plant origin: Phenylpropanoid constituents of seven sweet-tasting plants. *Econ. Bot.* 44 (2): 174-182 (1990).
- Kim D, Ahn Y.: Contact and fumigant activities of constituents of *Foeniculum vulgare* fruit against three coleopteran stored-product insects. *Pest Manag Sci* 57 (3):301-6 (2001).
- Kim D, Kim S, Chang K, Ahn Y.: Repellent Activity of Constituents Identified in *Foeniculum vulgare* fruit against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J. Agric. Food Chem* 50 (24):6993-6 (2002).
- Kwon Y, Choi W, Kim W, Kim WL, Kim M, Kang W, Kim C.: Antimicrobial constituents of *Foeniculum vulgare*. *Arch Pharm Res* 25(2):154-7 (2002).
- Lejterova I. and Lisa M.: The antifungal properties of higher plants affecting some species of the genus *Aspergillus*. *Folia Pharm. (Prague)*. 2: 29-54 (1979).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Lipp F.: *Herborismo*. Ed. Debate. Círculo de Lectores. 1ª Edic. (1996).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Malini T.; Vanithakumari G.; Megala N. et al.: Effect of *F. vulgare* seed extract on the genital organs of male and female rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 29 (1): 21-6. (1985).
- Mascolo N.; Autore G.; Capasso G. et al.: Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytother. Res.* 1 (1): 28-31 (1987).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- Mizrahi I. y Juárez M.: Valoración por espectroscopia infrarroja de la calidad de las esencias de hinojo dulce. *Anales de Saipa*. 14: 63-70 (1996).
- Muller Limmroth W. and Frohlich H.: *Wirkungsnachweis einiger phytotherapeutischer expektorantien auf den mukoziliaren transport*. *Phytother. Med.* 98 (3): 95-101 (1980).
- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: Antibacterial, antifungal and antihelminthic investigation on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*. 62: 3 (1991).
- Ostad S.; Soodi M.; Sharifzadeh M.; Khorshidi N. and Marzban H.: The effect of fennel essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhea, pharmacology and toxicology study. *J. Ethnopharmacol.* 76 (3): 299-304 (2001).
- Özbek H.; Ugras S.; Dülger H.; Bayram I.; Tuncer I.; Öztürk G. and Öztürk A.: Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil. *Fitoterapia* 74 (3): 317-9 (2003).
- Paris R. and Moysse H.: *Materie Medicae. Tomo II*, pp. 474. Ed. Masson. Paris. (1981).
- Pellecuer J.: *Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales*. *Natura Medicatrix*. 37-8: 36 (1995).
- Peris J.; Stübing B. y Vanaclocha G.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOV. Valencia. (1995).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Ruberto G.; Baratta M.; Deans S. and Dorman H.: Antioxidant and antimicrobial activity of *Foeniculum vulgare* and *Cribmum maritimum* essential oils. *Planta Med.* 66 (8): 687-93 (2000).
- Salma A. El-Sawi. *Bioactive components from some Egyptian wild plants*. *Abstrac. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research*. *Rev. Fitoterapia*. 2 (S1): 175 (2002).
- Seetharam K. and Pasricha J.: *Condiments and contact dermatitis of the finger-tips*. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 53 (6): 325-8 (1987).
- Shah A.; Qureshi S.; Ageel A.: *Toxicity studies in mice of ethanol extracts of Foeniculum vulgare fruit and R. chalepensis aerial parts*. *J. Ethnopharmacol.* 34 (2-3): 167-72 (1991).
- Shukla H. et al.: *Antiviral properties of essential oils of Foeniculum vulgare*. *Agronomie-Paris*. 9 (3): 277-80 (1989).
- Silyanovska K. et al.: *Parfüm. Kosmet.* 50: 293 (1969).
- Singh G, Kapoor I, Pandey S, Singh U, Singh R.: Studies on essential oils: part 10; antibacterial activity of volatile oils of some species. *Phytother Res* 16 (7):680-2 (2002).
- Stashenko E., Puertas M., Martínez J.: SPME determination of volatile aldehydes for evaluation of in-vitro antioxidant activity. *Anal Bioanal Chem* 373(1-2):70-4 (2002).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Tanira M.; Shab A.; Mohsin A.; Aggel A. and Qureshi S.: Pharmacological and toxicological investigations on *Foeniculum vulgare* dried fruit extract in experimental animals. *Phytotherapy Res.* Vol. 10: 33-6 (1996).

- Vasudevan K.; Vembar S.; Veeraraghavan K. and Haranath P.: Influence of intragastric perfusion of aqueous spice extracts on acid secretion in anesthetized albino rats. *Indian J. Gastroenterol.* 19 (2): 53-6 (2000).

- Wagner H.; Jurick C. and Deininger R.: *Planta Med.* 37: 9 (1979).

- Youssef R. and Tawil G.: *Pharmazie.* 35 (H11): 698 (1980).

- Zhu M.; Wong P. and Li R.: *Effect of oral*

administration of fennel (Foeniculum vulgare) on ciprofloxacin absorption and disposition in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 51 (12): 1391-6 (1999).

HIPÉRICO



NOMBRE CIENTÍFICO

Hypericum perforatum L. Sinonimia: *H. natütscheranicum* Grossh.

NOMBRES POPULARES

Español: hipérico, hipericón, corazoncillo, hierba de San Juan

Portugués: hipericão, hipérico.

Inglés: St. John's wort

Otros: erba di San Giovanni, iperico (Italiano), herba de Saint Jean, millepertuis (Francés), Johannis (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, ligeramente aromática, perteneciente a la familia de las Clusiáceas (Gutiferáceas), que mide entre 30 y 60 cm de alto. El tallo, erguido, presenta varias hojillas oblongas y opuestas (similares a pequeños corazones), con numerosos puntos transparentes cuando se observan a contraluz (de ahí la denominación *perforatum*). Las flores son de color amarillo-doradas; sin embargo, cuando son machacadas, tornan a una coloración rojiza debido al desprendimiento de un pigmento denominado hipericina. La floración ocurre desde finales de verano hasta mediados de otoño. El hipérico produce en una sola estación alrededor de 30.000 semillas por planta.

HÁBITAT

El hipérico es oriundo de Europa, Asia y África del Norte, aunque en la actualidad se encuentra distribuido en el resto de los continentes. Habita en zonas boscosas poco densas, matorrales, bordes de caminos y suelos semisecos. La gran mayoría es de tipo herbáceo, excepto algunos ejemplares algo leñosos en la base.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por la sumidad florida. Se recolecta cuando está en plena floración.

HISTORIA

Esta planta ya fue mencionada en el Libro III, Capítulo 165,

del tratado de Plantas Medicinales de Dioscórides, como así también por Galeno y Plinio (Libro XXIV de la Historia del Mundo Natural). Por lo general se le atribuían propiedades diuréticas, vulnerarias, antiálgicas y digestivas. El origen de su denominación genérica tiene varias versiones, pero la más aceptada refiere que provendría del griego *hiper* = "sobre" y *eikon* = "imagen", significando algo así como "aquellos que están por encima de lo imaginado", en alusión a virtuales efectos protectores celestiales frente a los demonios.

Respecto a ello, en la Edad Media se creía que su aroma ahuyentaba los malos espíritus (lo cual era sostenido por los antiguos Asirios), ya que al ser prensada la planta desprende un aroma parecido al del incienso. En cuanto a la denominación *hierba de San Juan*, se corresponde con la época de plena floración de esta planta coincidente con la fecha en que decapitaron a San Juan el Bautista (24 de junio), mientras que el colorante rojizo (*hipericina*) simbolizaría la sangre del santo. Los estudios fitoquímicos de esta especie comienzan en 1830 a partir del aislamiento de un principio activo al que Buchner denominó *hipericum rojo* y más tarde (1911) se rebautizó con el nombre actual de *hipericina*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,31 -0,35%): Rico en hidrocarburos sesquiterpénicos: α -pineno (el más importante), β -pineno, α -terpineol, cadineno, aromandreno, mirceno (trazas), cineol, geraniol, limoneno (trazas), metil-2-octano (hidrocarburo saturado también importante), etc. El aceite esencial se localiza en las partes aéreas y su concentración varía de acuerdo a la época de cosecha.

Flavonoides: Compuestos por flavonoles (kempferol, quercetina, quercitrina, isoquercitrina), flavonas (luteolina) y amentoflavonas (derivados de la biapigenina), bioflavonoide (biapigenina), catequinas (catequina e isocatequina), hiperósido = hiperina (0,5-2%), rutina (0,3-1,6%) y proantocianidinas, las cuales representan un 12% del peso seco de las partes aéreas, incluyendo las semillas.

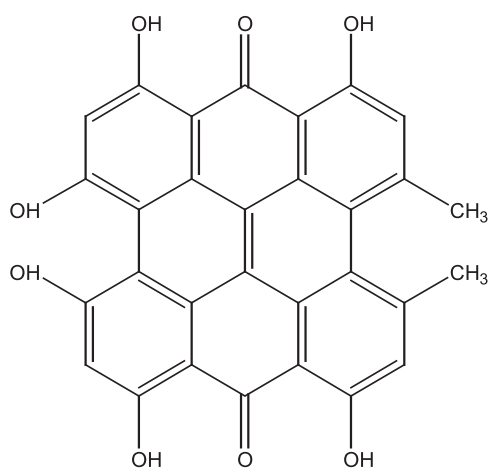
Respecto a estas últimas, están conformadas por derivados de la catequina e isocatequina. La quercetina se obtiene por hidrólisis con ácidos diluidos a partir del pigmento amarillo hiperósido. La mayor concentración en flavonoides se encuentra en el momento previo a la floración (estadio de capullos) y en aquellos ejemplares que crecen en zonas altas.

negruzca de los puntillados observables en las hojas y pétalos. Pierde potencia cuando los extractos o zumos que la contienen se almacenan durante más de 6 semanas a altas temperaturas. En cambio a 20° C se considera estable.

La hipericina es soluble en alcohol y aceite, encontrándose presente en las flores, tallos, hojas y yemas. Las naftodiantronas deben ser protegidas de la luz directa.

Otros: taninos catéquicos (3-16%), pectina, colina, hiperforina (2-4,5%), adhiperforina (0,2-1,9%), hiperesina I y II, xantonas (>10 ppm), compuestos fenólicos (ácidos cafeico, isoaléurico, mirístico, nicotínico, palmítico, *p*-cumárico, clorogénico, esteárico, ferúlico, isoferúlico, criptoclorogénico, protocatéquico, *p*-cumarilquinico, isoorientina, cianidin-3-O-ramnósido, astilbina, miqueliana, mangiferina, guaijaverina), alcohol cerílico, carotenoides (luteolina, luteoxantina, violaxantina, trollicromona y *cis*-trollixantina), β -sitosterol, aminoácidos, GABA, vitamina C, escopoleti-

na, etc. La hiperforina es un derivado de la floruglucina, cuya estructura es similar a la de los principios amargos del lúpulo.



hipericina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De acuerdo con las últimas investigaciones desarrolladas con esta especie, serían tres las áreas mejor estudiadas de acuerdo a la acción de sus principios activos: actividad antidepresiva, actividad antiviral y oncología experimental. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antidepresiva

Respecto a la actividad antidepresiva del hipérico, ya se han realizado cerca de 50 estudios controlados, abarcando más de 3.500 pacientes, en donde se comprobó la utilidad de los extractos de hipérico en casos de depresiones leves a moderadas. Todos los trabajos demostraron ser superiores en eficacia al placebo, e incluso existen investigaciones que equiparan el empleo de esta especie al de los tradicionales antidepresivos tricíclicos (Reuter H., 1996; Whiskey F. et al., 2001). En principio, en el mecanismo de acción estarían involucrados sus dos principales componentes antraquinónicos (*hipericina* y *pseudohipericina*) y el compuesto *hiperforina*. Otros compuestos que influirían en la esfera emotiva del paciente serían la *biapigenina*, *2-metil-butenol* y el *GABA*, todos con actividad sedante (Berghöfer R. & Hölzl J., 1989; Nahrstedt A. et al., 1997).

La actividad antidepresiva no sería exclusiva de *H. perforatum*, ya que diferentes especies de hipérico nativos del sur de Brasil (*H. caprifoliatum*, *H. polyanthemum* e *H. piriari*) y de Islas Canarias (*H. canariense*, *H. grandifolium* e *H. reflexum*) evidenciaron dicha propiedad en modelos animales (Gnere C. et al., 2001; Sánchez Mateo C. et al., 2002). En tanto, la actividad antidepresiva de otros hipéricos brasileños (*H. cordatum* e *H. brasiliensis*) resultaron dudosas en ratas a través de la prueba de nado forzado (Mendes F. et al., 2002).

Estudios iniciales con diferentes extractos de *H. perforatum* demostraron una actividad inhibitoria sobre las enzimas MAO (monoaminoxidasa) y COMT (catecol-O-metil transferasa), que catabolizan las aminas biológicas cerebrales (Demisch L. et al., 1989; Sparenberg B. et al., 1993). Otros estudios hallaron mecanismos de acción alternativos, en razón de haberse encontrado también modificaciones en los niveles de citoquinas y receptores de serotonina cerebrales (Müller W. & Rossol R., 1994). Los

efectos inhibitorios sobre la MAO demostrados por *hipericina*, *pseudohipericina*, *flavonas* y *quercetrina* no han podido ser demostrados *in vivo* (Bladt S. & Wagner H., 1994). En cambio, sí se ha observado un efecto inhibitorio sobre la enzima COMT, a partir de extractos etanólicos de hipérico en concentraciones superiores a los 500 µg/ml (Thiede H. & Walper A., 1994).

Por su parte la *hiperforina* (y en menor *adhiperforina*) ha sido señalada como el principal componente inhibitorio de la recaptación de serotonina en los extractos de hipérico (Jensen A. et al., 2001). En la actualidad se considera a esta sustancia como la principal en cuanto al poder antidepresivo del hipérico, de acuerdo con ensayos clínicos realizados con extractos de hipérico WS-5572 (300 mg) estandarizados con 0,5% de *hiperforina* (Lecrubier Y., 2001). Por otra parte ha demostrado inhibir experimentalmente la recaptación de norepinefrina y dopamina (Sloley B. et al., 2000; Kientsch U. et al., 2001; Muller W. et al., 2001; Roz N. & Rehavi M., 2003).

En sinaptosomas de cortex de ratas, la *hiperforina* demostró estimular la síntesis de glutamato, aspartato y ácido γ -aminobutírico (Chatterjee S. et al., 2001). Al respecto, las últimas investigaciones sugieren que probablemente el hipérico actúe a través de varios mecanismos a la vez, incluidos los receptores GABAérgicos, atento la compleja conformación de sus principios activos. Extractos libres de *hipericina* e *hiperforina* mantuvieron la actividad antidepresiva en un modelo experimental de nado forzado (Butterweck V. et al., 2003). La administración a ratas de extractos de hipérico en forma aguda y crónica, demostró reducir los niveles de ansiedad de los animales medido a través de diferentes tests. Ello confirmaría un probable efecto del hipérico sobre receptores GABA (Flausino O. et al., 2002).

Recientes estudios en ratas demostraron que la administración oral de extractos de hipérico (500 mg/k/día) e *hipericina* (0,2 mg/k/día) administrados a lo largo de 8 semanas, incrementan significativamente los niveles de 5-HT en hipotálamo ($p < 0,05$). Dicho incremento no fue observado en tratamientos cortos (2 semanas). De igual modo los niveles de catecolaminas fueron modificados únicamente en el largo plazo de tratamiento. Al igual que el antidepresivo imipramina, la *hipericina* como el extracto de hipérico disminuyeron significativamente los niveles de ácido dihidroxi-fenilacético y ácido homovanílico en hipotálamo de ratas (Butterweck V. et al., 2002).

Con referencia a determinados cambios del humor y de algunos estados depresivos que aquejan a las personas en determinados momentos de la vida, la psicoimmuno-neuroendocrinología ha dado importantes aportes para comprender esta problemática. Al respecto, las citoquinas jugarían un papel importante en la regulación de las estructuras pertenecientes al eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. La pérdida de este control provoca que las citoquinas producidas por los monocitos, conocidas como interleuquinas 1 y 6, estimulen dicho eje, llevando el humor a un tinte depresivo por aumento en la síntesis de cortisol, a través de la hipersecreción de CRH y ACTH (Thiele B. et al., 1993).

Se han identificado 170 receptores en células hipotálamicas para la IL-6. De acuerdo con pruebas efectuadas *in vitro* sobre sangre de pacientes con depresión, la *hipericina* produce una inhibición de la IL-6, lo cual deriva en una menor producción de CRH (Hormona Liberadora de Corticotrofina) en el hipotálamo. Por otra parte, la performance cognitiva aumenta al verificarse una mejoría en la capacidad de concentración, receptividad y memoria de los pacientes tratados (Dafuncho A., 1996; Calapai G. et al., 2001).

Los electroencefalogramas de estos pacientes evidenciaron un incremento en la onda τ (theta), típica de los estados

relajatorios psíquicos, a diferencia de una disminución de dicha onda cuando se administran antidepresivos tricíclicos. Los trastornos del sueño también mejoran al actuar el hipérico sobre las fases 3 y 4 (ondas lentas) no REM del electroencefalograma (Johnson D. et al., 1993).

En los estudios de potenciales evocados, la *hipericina* demostró una significativa reducción en las amplitudes N80, P150 y N240, lo cual indica un aumento en la velocidad de procesamiento de la información cerebral, disminuyendo a la vez el tiempo de respuesta, el cual se suele prolongar con otro tipo de antidepresivos (Schultz H. & Jovert M., 1993). Respecto a la capacidad cognitiva, un estudio efectuado sobre 50 pacientes con humor depresivo determinó que el extracto de hipérico evidencia mejorías objetivas en la gran mayoría de ellos, demostrables a través del test KAI que evalúa la capacidad de procesamiento de información básica general (Lehrl S. et al., 1993).

De los compuestos testeados en ratas, la *hiperforina* sería el principal componente relacionado con un incremento de la capacidad cognitiva (Klusa V. et al., 2001). Un estudio a doble ciego más reciente sobre 13 pacientes voluntarios sanos, demostró que la administración de extractos de hipérico (900-1800 mg/día) no alteran la capacidad cognitiva de los pacientes (funciones sensoriomotoras, atención y procesamiento de información) comparado con 25 mg de amitriptilina (Timoshanko A. et al., 2001).

En un estudio doble ciego versus placebo realizado sobre 105 pacientes con estado depresivo e irritabilidad, la administración a 52 de ellos de 900 mg/diarios de un extracto seco de hipérico repartidos en 3 tomas, durante cuatro semanas de tratamiento, determinó que el 67% de los pacientes que tomaron hipérico evidenciaron mejorías significativas lo cual fue medido a través de la escala de Hamilton (Harrer G. et al., 1993). En otro estudio similar realizado sobre 39 pacientes con estado depresivo, irritabilidad y trastornos psicovegetativos, la administración de 900 mg/diarios durante cuatro semanas de tratamiento, demostró mejorías clínicamente significativas en el 70% de los pacientes pertenecientes al grupo de hipérico (Hubner W. et al., 1993).

Similares resultados arrojó un estudio realizado sobre 1.757 pacientes con depresiones leves a la mitad de los cuales se les suministró la misma dosis de extracto seco de hipérico durante igual período de tratamiento (Linde K., 1996). Los estudios comparativos con otras drogas anti-depresivas (imipramina y maprotilina) arrojaron resultados iguales o levemente superiores (medibles por escala de Hamilton) y con muchos menos efectos colaterales (Vorbach E. et al., 1994; Harrer G. et al., 1994). Un estudio llevado a cabo en Argentina sobre 20 pacientes depresivos leves y moderados (10 tratados con 900 mg/diarios de hipérico y 10 con placebo) asociados a trastornos de adaptación durante 8 semanas, arrojó una mejoría significativa observada a través de una reducción en el score de Hamilton del 61,11% en los pacientes tratados con hipérico, contra 21,26% del grupo placebo (Dafuncho A., 1996).

Un estudio a gran escala que abarcó 2.166 pacientes con depresión leve a moderada, reveló la eficacia de un extracto de hipérico estandarizado al 0,5% de *hiperforina*, en dosis diarias de 600-1.200 mg. El grado de eficacia en la respuesta al tratamiento fue del 83,7% y 88,6% para las dosis de 600 mg/día y 1200 mg/día, respectivamente (Rychlik R. et al., 2001). En cambio en pacientes con depresiones severas (con score de Hamilton > 20) tanto el extracto de hipérico (900-1500 mg/día con valoración de *hipericina* en 0,12-0,28%) como la droga sertralina (50-100 mg/día), no demostraron ser superiores al placebo, según lo observado en un estudio doble ciego, multicéntrico, que abarcó 340

pacientes a lo largo de 8 semanas de tratamiento (Davidson J. et al., 2002).

Actividad Antiviral

La misma se centraría también en dos de sus componentes principales: *hipericina* y *pseudohipericina*. Los primeros trabajos *in vitro* demostraron la efectividad de estos principios activos, en casos de virus de la estomatitis vesicular, virus de la influenza, para-influenza 3, citomegalovirus murino (*in vivo*), Sindbis virus y herpes simplex virus tipos I y II (Lavie J. et al., 1989; Wood S. et al., 1990; López-Bazzocchi et al., 1991; Serkedjieva J., 1996). Otros autores han reportado la actividad inhibitoria *in vitro* de la *hipericina* y *pseudohipericina* (obtenidas por técnica purificada en silicagel a partir del extracto de hipérico), contra infecciones de diferentes retrovirus (Schinazi R. et al., 1990; Hudson J. et al., 1991 y Stevenson N. et al., 1993). Otros principios activos que demostraron *in vitro* actividad antiviral serían las proantocianidinas y las xantonas (Hölzl J., 1989; Nahrstedt A. et al., 1997).

Al respecto, varios trabajos han demostrado una acción inhibitoria de la *hipericina* sobre el virus de la anemia infecciosa equina, un retrovirus genéticamente emparentado con el HIV (Carpenter S. et al., 1991). De acuerdo con algunos estudios, únicamente la *hipericina* natural registraba una actividad inhibitoria cercana al 100%, comparada a sus análogos sintéticos. Asimismo, se pudo comprobar que extractos de la planta entera tendrían mayor actividad que aquellos que contenían únicamente *hipericina* (Wichtl M., 1996). Esto ha abierto las puertas para la investigación del efecto del hipérico sobre el retrovirus del SIDA. En un estudio piloto sobre 18 pacientes portadores de HIV a los cuales se les suministró extractos de hipérico tanto por vía oral (en forma de tabletas) como por vía i.v, se pudo observar en 16 de ellos un aumento en la tasa de linfocitos CD4/CD8 durante un período de observación que abarcó 40 meses, sin aparición de síntomas de agravamiento o enfermedades intercurrentes (Steinbeck K. & Wernet P., 1993).

Hasta el momento, no se pudo establecer el mecanismo inhibitorio observado en ensayos preliminares, ya que no se pudo constatar actividad sobre los complejos enzimáticos virales, tales como la transcriptasa inversa o la polimerasa. Al parecer, el efecto se centraría en la inhibición de la enzima proteína-quinasa C que intervendría en los procesos de fosforilación necesarios para lograr la infección viral celular (Takahashi I. et al., 1989), no descartándose una acción directa sobre los componentes de la membrana celular (Bombardelli E. & Morazzoni P., 1995). En tanto, especies de hipérico del sur de Brasil (carentes de *hipericina*) demostraron actividad antiviral frente al virus de la inmunodeficiencia felina (FIV). Las especies testeadas fueron *Hypericum connatum*, *Hypericum caprifoliatum* e *Hypericum polyantemum* (Schmitt A. et al., 2001).

Por otra parte, varias publicaciones han demostrado que la fotoactivación de la *hipericina* aumenta su potencial inhibitorio viral. El papel que desempeña la luz en la actividad antiviral fue descrito a principios de la década del '90, observándose que la actividad inhibitoria se reducía en ambientes oscuros, aún aumentando las dosis. Al parecer, la fotoactivación intervendría inhibiendo la enzima succinicoxidasa, un importante peldaño en la cadena respiratoria celular. (Hudson J. et al., 1991; Carpenter S. et al., 1991). En 1997 el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos había acordado patrocinar y realizar pruebas clínicas con *hipericina* en pacientes portadores del HIV con recuentos de CD4 < 350 celulas por mm3. Los estudios de fase I no arrojaron resultados concluyentes, aunque cabe consignar que se empleó *hipericina* sintética, en muchos

casos en forma inyectable, lo cual produjo muchos efectos adversos en los pacientes (Gulick R. et al., 1999).

Oncología Experimental

La *hiperforina* demostró *in vitro* una potencial acción antitumoral frente a cultivos de cánceres humanos de colon CO 115 y de mama (incrementa los niveles de caspasa-3 y caspasa-9) mediante mecanismos de inducción de apoptosis celular (Oittmann J. et al., 1971; Decosterd L. et al., 1988; Schempp C. et al., 2002a). De igual modo la *hipericina* y la *pseudohipericina* evidenciaron efectos inhibitorios (de manera dosis-dependiente) en cultivos de células de leucemia y linfoma humanos. Paralelamente fueron observados efectos apoptóticos con ambas sustancias, medidas a través de fragmentaciones de ADN en los cultivos (Schempp C. et al., 2002b). Estudios preliminares con *hipericina* han determinado su inclusión como terapia fotodinámica debido a su afinidad a ser retenida por ciertos tipos de tumores radiosensibles (Vandebogaerde A. et al., 1996; Uzdensky A. et al., 2001; Agostinis P. et al., 2002).

Actividad Cardiovascular

Desde 1942 se le ha atribuido al hipérico efecto hipotensor vascular. Al igual que las proantocianidinas presentes en *Crataegus oxyacantha* (*espino blanco*), las del hipérico muestran un efecto inotrópico positivo en corazón y una disminución de la resistencia coronaria transitoria. Por su parte, es bien conocido el papel que desempeñan las proantocianidinas como agentes protectores vasculares (Lubiano C., 1991). Fracciones de estas sustancias extraídas de *H. perforatum* demostraron antagonizar el efecto vasoconstrictor inducido por histamina y PG-F2-á sobre arterias coronarias aisladas de porcino (Melzer R. et al., 1991).

Otros

Se ha descubierto actividad antibacteriana *in vitro* en diferentes especies de hipérico que crecen en Italia. Los extractos éter-petrólicos, demostraron actividad inhibitoria tanto en gérmenes Gram positivos como en Gram negativos (Barbagallo C. & Chisari G., 1987). Respecto a la actividad por separado de los principales componentes del hipérico, la *hiperforina* ha demostrado en varios ensayos *in vitro*, poseer actividad antibacteriana contra gérmenes Gram-positivos (Gurevich A. et al., 1971; Bystrov N. et al., 1975; Maisenbacher P. & Kovar A., 1992). Por ejemplo, dicha sustancia ha demostrado una alta efectividad frente a cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina con una CIM = 1.0 µg/ml. Frente al mismo germen resistente, el extracto acuoso de hipérico demostró efectos inhibitorios con una CIM = 1.3-2.5 mg hierba/ml (Reichling J. et al., 2001). De acuerdo con un estudio realizado con los extractos clorofórmico y metanólico de 34 especies diferentes de hipérico, 33 demostraron inhibir al *Staphylococcus aureus* meticilino-multirresistente, mostrando en la mayoría de los casos zonas de inhibición > 20 mm para los extractos clorofórmicos y > 7 mm de diámetro en los metanólicos (Gibbons S. et al., 2002).

Tanto la *hipericina* como los taninos catéquicos presentes en el aceite de hipérico serían responsables de la actividad antiséptica, antiinflamatoria y cicatrizante cuando es empleado en forma tópica. En diluciones de 1:200 ó 1:400 dichas sustancias han inhibido el crecimiento, *in vitro*, de *Escherichia coli* (Khosa R. & Bathia N., 1982). La tintura de hipérico (1:10) ha resultado ser un excelente cicatrizante de heridas en piel, incluso superior a la caléndula (Rao S. et al., 1991). Se ha constatado que la *hipericina* y la *pseudohipericina* no son fotoactivas tópicamente, aunque se cree que ambas no serían las únicas sustancias del hipérico que

presentan esas propiedades en animales (Duke J., 1991).

Derivados flavónicos como la *amentoflavona* presentan actividad antiinflamatoria, antiespasmódica y antiulcerogénica lo cual explicaría su empleo en trastornos gástricos, bronquiales y urinarios, a partir de la infusión de las sumidades floridas (Gambhir S. & Goel R., 1987; Berghöfer R. & Hölzl J., 1989). En cuanto a la actividad antiulcerogénica, el extracto butanólico de hipérico reveló efectos inhibitorios frente al *Helicobacter pylori* con una CIM= 15,6-31,2 µg/ml (Reichling J. et al., 2001). La *hipericina* por su parte, ha demostrado inhibir la actividad de la enzima proteína-C-quinasa (Couldwell C., 1994).

En un ensayo clínico realizado sobre 106 mujeres menopáusicas, la administración de un extracto estandarizado de hipérico (300 µg de *hipericina*) a lo largo de 12 semanas demostró una mejoría sintomática del 63%, especialmente en aquellos síntomas de origen psicológico o emotivo (Grube B. et al., 1999). Estudios en ratas demostraron propiedades analgésicas (test del plato caliente y test de la formalina) y antiinflamatorias (tests de carragenina y granuloma de algodón) de extractos de hipérico en dosis orales de 100 y 200 mg/k (Kumar V. et al., 2001; Roca Vinardell A., 2002). En tanto los compuestos fenólicos y flavónicos del hipérico han desarrollado actividad antioxidante *in vitro* (Sloley B. et al., 2000; Zheng W. & Wang S., 2001; Arroyo R. et al., 2002). Al respecto, varias especies de hipérico demostraron inhibir la enzima mieloperoxidasa encargada de catalizar la conversión de peróxido de hidrógeno y cloruro en ácido cloroso, uno de los mayores agentes oxidantes producido por neutrófilos, el cual contribuye a la generación de procesos inflamatorios y daño tisular (Pabuçcuo A. et al., 2003).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de *hipericina* y *pseudohipericina* en dosis única fue estudiada en doce voluntarios sanos a los cuales se les suministró una dosis oral de 300 mg de extracto seco de hipérico (Staffeldt P. et al., 1994). Los niveles plasmáticos fueron evaluados a través de la técnica de HPLC sensible y altamente modificada (límite de baja detección 0,1 mg/ml) hasta 3 días. Los niveles plasmáticos medios resultaron ser de 1,5 ng/ml para la *hipericina* y de 2,7 ng/ml para la *pseudohipericina* (Stock S. & Hölzl J., 1991).

La vida media de eliminación de la *hipericina* osciló entre 24,8 y 26,5 horas, mientras que para la *pseudohipericina* el rango diferencial fue mayor: entre 16,3 y 36 horas. El tiempo de absorción para la *hipericina* fue más elevado respecto a la *pseudohipericina*: 2 - 2,6 horas contra 0,3 y 1,1 horas, respectivamente. En ratas, la concentración plasmática máxima de la *hipericina* y la *pseudohipericina* fue alcanzada a las 6 horas, manteniéndose como mínimo durante 8 horas. Los extractos acuoso y etanólico empleados contenían 1 mg de *hipericina* (Stock S. & Hölzl J., 1991).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El hipérico es una droga vegetal con un excelente marco de seguridad a las dosis prescritas en casos de depresiones leves o moderadas. A diferencia de otros antidepresivos de síntesis, no provoca acostumbamiento, adicción, embotamiento matinal ni potenciación con el alcohol (Schmidt U. et al., 1993). Tres entes de salud norteamericanos (Instituto Nacional de Salud Mental, Oficina de Suplementos Dietarios y el Instituto Nacional de Salud del Departamento de Medicinas Alternativas) realizaron un trabajo evaluatorio sobre el hipérico a efectos de poder determinar los reales alcances del producto como así también el chequeo de efectos adversos y/o tóxicos.

A raíz de ello, una recopilación de estudios a gran escala llevado a cabo durante 4 semanas sobre 3.250 pacientes de-

presivos tratados con extracto de hipérico a razón de 900 mg/diarios, repartidos en 3 tomas, demostró una excelente tolerancia y muy bajo número de efectos indeseables. Sólo el 1,73% presentó: trastornos gastrointestinales irritativos (0,55%), reacciones alérgicas (0,52%), cansancio marcado (0,40%) e inquietud (0,26%). En el 90% de los casos, los síntomas desaparecían al disminuir las dosis. El 1,45% dejó el tratamiento (Malone D., 1997). Otro estudio posterior que abarcó 2.166 pacientes que tomaron dosis entre 600 y 1200 mg/día, determinó una muy buena tolerancia del producto, observándose sólo un 0,41% de casos de reacciones adversas (Rychlik R. et al., 2001).

Estudios realizados sobre cultivos de queratinocitos humanos, demostraron que el uso de dosis terapéuticas de extractos de *Hipericum perforatum* registraban una toxicidad casi nula. Se ha documentado un caso de episodio de manía en un paciente depresivo tratado con altas dosis de extracto de hipérico (Guzelcan Y. et al., 2001).

Con referencia a la *hipericina*, se ha corroborado que es una sustancia fotosensibilizante lo cual surge de varias experiencias realizadas sobre diferentes especies animales (en especial las de pelambre claro) expuestas a radiaciones con longitudes de onda entre 540 y 610 nm. Incluso animales de pastoreo mostraron reacciones dérmicas cuando accidentalmente comían de esta planta.

Sólo en casos graves por sobrealimentación se observan trastornos fotosensibilizantes acompañados de convulsiones epilépticas, crisis hemolíticas o muerte del animal. El examen *postmortem* reveló hiperemia en el cerebro y órganos esplácnicos. Como consecuencia de la fotosensibilización también fueron observados trastornos hepáticos e ictericia, al tiempo que las partes poco pigmentadas de la piel sufrieron necrosis o desprendimientos, dando lugar a cicatrices de curación muy lenta. Por otra parte, los animales hembras que comen de esta planta han mostrado una menor secreción láctea (Fosyth A., 1968). Para que se produzcan fenómenos de fotosensibilidad en humanos, la Comisión E de Alemania calculó que deberían consumirse entre 30-50 veces la dosis usual diaria (900 mg) de productos estandarizados (Blumenthal M. et al., 2000).

Las inyecciones subcutáneas de *hipericina* en ratas que luego fueron irradiadas con luz eléctrica, presentaron síntomas tales como inquietud manifiesta, prurito y formación de úlceras dérmicas. Si bien en las dosis orales habituales no se registraron manifestaciones cutáneas adversas importantes en humanos (sólo algunos casos de eritemas o prurito debidas al aceite esencial por uso tópico), se recomienda no exponerse al sol en forma prolongada mientras se consuma esta especie (Benner M., 1979; Capelletti E. et al., 1982; Roots I. et al., 1996).

En tanto, en pacientes HIV positivos la *hipericina* inyectable (dosis de 35 mg i.v.), demostró producir fototoxicidad (Vanaclocha B. & Cañigüeral S., 2003). La administración de extractos de hipérico en la dieta diaria de ratas gestantes, en dosis de 0, 180, 900, 1800 ó 4.500 ppm (calculado entre 1-25 veces la dosis de un humano adulto), no produjo alteraciones del peso, ni alteró el tiempo de gestación ni produjo cambios conductuales, tanto en las ratas gestantes como en la progenie (Rayburn W. et al., 2001; Cada A. et al., 2001).

Se han observado algunos incrementos en la tasa plasmática de la hormona TSH en pacientes que habían tomado extractos de hipérico durante un tiempo prolongado (Ferko L. & Levine M., 2001), lo cual no parece estar bien sustentado de acuerdo a otros autores, debido a fallas metodológicas en el trabajo presentado (Hauben M., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Se han reportado efectos uterotónicos leves en ratas en estado de gravidez por lo que se recomienda no utilizar hipérico durante el período de embarazo (Shiplochliev T., 1981). Tampoco se recomienda en la lactancia y en niños menores de 12 años, hasta tanto se obtengan datos confiables de seguridad y atoxicidad en estos períodos. Respecto a la lactancia, se han detectado pequeñas cantidades de *hiperforina* en la leche materna y cantidades por debajo del límite de cuantificación de *hipericina* e *hiperforina* en plasma de los neonatos (Klier C. et al., 2002). No debe administrarse hipérico a pacientes trasplantados (Turton Weeks S. et al., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a su complejo y múltiple mecanismo de acción, se aconseja guardar las mismas restricciones alimenticias que las observadas durante los tratamientos con IMAO. En ratas, los extractos de hipérico han demostrado prolongar los efectos narcóticos de drogas inductoras del sueño, aunque paradójicamente, la *hipericina* demostró reducirlos (Oztürk Y. et al., 1992). Asimismo puede antagonizar los efectos de la *reserpina* (Okpanyi Y. et al., 1987) y potenciar (en altas dosis) los de los IMAO (Newall C. et al., 1996).

Tampoco se recomienda su empleo junto a inhibidores de la recaptación de serotonina (sertalina, paroxetina, nefazodona, fluoxetine) debido a la posibilidad de generar un síndrome serotoninérgico; como así tampoco con anticonceptivos orales (etinilestradiol/desogestrel) por producir hemorragias intermenstruales; o con loperamida por la posibilidad de generar episodios de delirio (Izzo A. & Ernst E., 2001).

Recientemente se han observado reducciones en las concentraciones plasmáticas de diferentes drogas tomadas concomitantemente con el hipérico, lo cual se debería a una inducción del complejo enzimático citocromo P-450. Estudios en humanos determinaron que los extractos de hipérico administrados a largo plazo inducen la actividad de la isoenzima CYP3A en pared del intestino, en tanto no alteraría a las isoenzimas CYP2C9, CYP1A2 y CYP2D6 (Wang Z. et al., 2001). Las drogas afectadas por este mecanismo son hasta el momento: amitriptilina, ciclosporina, digoxina, fenpropumona, indinavir, irinotecan, nevirapine, teofilina, simvastatina y warfarina (Izzo A. & Ernst E., 2001; Sugimoto K. et al., 2001; John A. et al., 2002; Barclay L., 2002).

En aquellos casos en que el paciente esté medicado con hipérico y simultáneamente esté tomando alguna de las drogas citadas, no deberá suspender su tratamiento antidepressivo sin antes consultar con su médico, ya que el cese abrupto podría desencadenar toxicidad de aquellos fármacos con estrecho margen terapéutico (ciclosporina, digoxina, teofilina, warfarina, etc).

STATUS LEGAL

El hipérico está aprobado por la FDA norteamericana como suplemento dietario. Como saborizante de bebidas debe estar libre de *hipericina*. El Council of Europe lo ha catalogado como recurso natural saborizante o alimenticio en categoría N2, lo cual indica que su consumo está autorizado hasta un límite máximo para la *hipericina* de 0,1 mg/k en el producto terminado. En bebidas alcohólicas el máximo alcanza a 2 mg/k (Council of Europe, 1981). La planta se encuentra registrada por las Farmacopeas de Francia, Suiza, Estados Unidos, Gran Bretaña (B.H.P, 1996), ex-URSS, Rumania, Polonia, República Checa y Austria entre otras (Blumenthal M. et al., 2000).

Figura en el listado de monografías elaboradas por la ESCP (1997). En Francia está aprobado para uso exter-

no y en Alemania figura en el Códex de Drogas, siempre y cuando contenga un mínimo de 0,04% de *hipericina* (De Smet P. & Nolen W., 1996). En Argentina existen extractos estandarizados registrados como especialidad medicinal. La Comisión E de Alemania ha aprobado al hipérico para uso humano. La Farmacopea de USA requiere no menos de 0,2% de *hipericina* y *pseudohipericina* combinadas, y no menos del 3% de *hiperforina* (Blumenthal M. et al., 2000).

ADULTERANTES

Generalmente con otras especies de hipérico. En Europa se da a menudo con *Hypericum maculatum* Crantz, y en menor medida con *H. barbatum* Jacq. e *H. montanum* L. (Wichtl M., 1997).

USOS MEDICINALES

En cuanto al tipo de depresión a tratar con hipérico, la casi totalidad de los trabajos se centra en aquellos estados depresivos iniciales, leves a moderados, en donde los compuestos integrantes presentaron resultados muy alentadores. En cambio, en las depresiones severas, no se ha vislumbrado este producto como una vía alternativa eficaz a otras drogas. En todos los casos, las mejorías se hacen ostensibles a partir de la segunda semana de tratamiento (Wurglics M., 2001; Kasper S., 2001).

En patologías depresivas asociadas a estrés, angustia, irritabilidad, insomnio, pérdida de concentración, memoria y trastornos neurovegetativos, se recomienda la toma de 1 gragea de extracto de hipérico de 300 mg., 3 veces al día, junto con las principales comidas. Se puede tomar en forma ininterrumpida por un lapso de 3-6 semanas, para luego realizar intervalos de 10-15 días antes de iniciar un nuevo ciclo. El incremento en la dosis usual no produce mayor rapidez en la respuesta terapéutica. Los extractos co-representados a productos estandarizados deben contener un 0,3% de *hipericina* o un 0,5% de *hiperforina*

USOS ETNOMEDICINALES

Al hipérico se le atribuyen innumerables bondades terapéuticas: sedantes, antidepresivas, digestivas (antiulceroso), reguladora del ciclo menstrual, diuréticas, hipotensoras, antifebriles, antidiarreicas, antihemorroidales y antisépticas urinarias, bronquiales y dérmicas (sobretudo en heridas). Otros autores recomiendan prepararlo con 500 g de sumidades floridas, puestas a macerar durante 3 a 30 días en 1 litro de aceite de oliva y 500 ml. de vino blanco. A continuación se pone en baño María para evaporar el vino y ya estaría listo para ser aplicado tópicamente en casos de dolores reumáticos, esguinces, ulceraciones, etc.

FORMAS GALÉNICAS

La posología diaria recomendada en las monografías de la OMS es de 2-4 g de droga.

Infusión: Se emplean las sumidades floridas a razón de 15-30 g/l, con una frecuencia de toma de 2-3 tazas diarias.

Extracto seco (5:1): A razón de 0,3 a 1 g/día.

Extracto Fluido (1:1): Se administran 25-50 gotas, 2-3 veces al día.

Tintura (1:5): A razón de 20 g en 100 cc. de alcohol (60%). Se administran 3 a 4 cucharadas al día, en agua, té o mate.

Aceite de hipérico: Se coloca en 1 botella de 1 litro de aceite de oliva, 100 g de sumidades floridas secas. Se tapa y se guarda boca abajo durante 40 días, haciendo ligeros movimientos cada día para mezclar el contenido. Luego se pasa a través de un filtro y se exprime bien. Así se obtiene el aceite para usar en casos de quemaduras, heridas y ulceraciones de piel.

OTROS USOS

Ocasionalmente las hojas son utilizadas en ensaladas. El extracto alcohólico de las flores tiñe la seda y la lana de color rojo-violeta, pero no tiñe el algodón.

BIBLIOGRAFÍA

- Agostinis P.; Vantighem A.; Merlevede W. and Wütte P.: Hypericin in cancer treatment: more light on the way. *Int. J. Biochem. Biol.* 34 (3): 221-41 (2002).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. Argentina (1998).
- American Herbal Pharmacopoeia T.M. and Therapeutic Compendium: *St. John's Wort Monograph*. Carnegie Mellon University, Pittsburgh, PA. July (1997).
- Arroyo R.; Benedi J.; Martín Aragón S. and Villar A.: In vitro antioxidant properties of a standardized extract of *Hypericum perforatum* L. *Rev. Fitoterapia*. 2 (S1): 122 (2002).
- Arteche García A.; Vanadochocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Eds. Barcelona. 3ª Ed. (1998).
- Barbagallo C. and Chisari G.: Antimicrobial activity of three *Hypericum* species. *Fitoterapia*. 58(3): 175-177 (1987).
- Barclay L.: Patients on Irinotecan should avoid *St. John's wort*. *AACR 93rd Annual Meeting, Abstract 2443*. Medscapewire. (2002).
- Benner M. and Lee H. *Medic. Letters*. 21: 29-30 (1979).
- Bergbójer R. and Hölzl J.: Isolation of amentoflavona from *Hypericum perforatum*. *Planta Med.* 91:248. (1989).
- Bladt S. and Wagner H.: Inhibition of MAO by fractions and constituents of *Hypericum* extracts. *J. Geriatric Psychiatry Neurol.* 7: 57-59 (1994).
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. U.S.A. (2000).
- Bombardelli E. and Morazzoni P.: *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia*. 66 (1): 43-68 (1995).
- Brantner A.; Karting T. and Quebenberger F.: Comparative phytochemical investigations of *Hypericum perforatum* and *Hypericum maculatum*. *Scientia Pharmaceutica*. 62: 261-276. (1994).
- Butterweck V.; Bockers T.; Korte B.; Witkowski W. and Winterhoff H.: Long-term effects of *St. John's wort* and hypericin on monoamine levels in rat hypothalamus and hippocampus. *Brain Res.* 930 (1-2): 21-9 (2002).
- Butterweck V.; Christoffel V.; Nahrstedt A.; Peterleit F.; Spengler B. and Winterhoff H.: Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models. *Life Sci.* 73 (5): 627-39 (2003).
- Bystryy N.; Chernov B.; Dobrynin V. and Kolosov N.: The structure of hyperforin. *Tetrahedron Letters*. 32: 2791-4 (1975).
- Cada A.; Hansen D.; Laborde J.; Ferguson S.: Minimal effects from developmental exposure to *St. John's wort* in Sprague-Dawley rats. *Nutr. Neurosci.* 4 (2): 135-41 (2001).
- Calapai G.; Crupi A.; Firenzoli F.; Inferri G.; Ciliberto G.; Parisi A.; De Sarro G. and Caputi A.: Interleukin-6 involvement in antidepressant action of *Hypericum perforatum*. *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S8-10 (2001).
- Cappelletti E. et al.: External antirheumatic and antineuralgic herbal remedies in the traditional medicine of north-eastern Italy. *J. Ethnopharmacol.* 6: 161-90 (1982).
- Carpenter S.; Tossberg J. and Kraus G. *Proc. Spie. Int. Soc. Opt. Eng.* 1426: 228 (1991).
- Couldwell W.; Gopalakrishna R.; Hinton D. et al.: Hypericin: a potential antiangioma therapy. *Neurosurgery*. 35: 705-710. (1994).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Ed. Strasbourg. (1981).
- Chatterjee S.; Biber A. and Weibezahn C.: Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin. *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S11-9 (2001).
- Dafunchio A.: Acción de Hipérico en humor depresivo leve y moderado y trastornos de adaptación. *Informe Personal*. Gentileza Laboratorios Baliarda S.A. (1996).
- Davidson J.; Califf R.: *St. John's wort* no better than placebo for depression. *JAMA* 287 (14): 1807-14; 1840-7; 1853-4 (2002).
- De Smet P. and Nolen W.: *St. John's wort* as an antidepressant. *British Med J.* 313: 241-2 (1996).
- Decosterd L. et al.: Isolation of a new cytotoxic constituents from *Hypericum revolutum* and *Hypericum calycinum* by liquid chromatography. *Planta Med.* 54: 560 (1988).
- Demisch L.; Hölzl J.; Gölnik B.; Kaczmarczyk P. *Pharmacopsychiatry*. 22: 194 (1989).
- Duke J.: Hierbas con Potencial Anti-SIDA. *Medicina Holística*. 28: 39-43 (1991).
- Ferko L. and Levine M.: Association between *St. John's wort* and elevated thyroid-stimulating hormone. *Pharmacotherapy*. 21 (12): 1574-8 (2001).
- Flaussino O. (Jr); Zangrossi H. (Jr); Salgado J. and Viana M.: Effects of acute and chronic treatment with *Hypericum perforatum* L. (L1 160) on different anxiety-related responses in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71 (1-2): 251-7 (2002).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª Edición. Editorial Labor S. A. (1981).
- Forsyth A.: *Iniciación a la Toxicología Vegetal*. Manuales de Técnica Agropecuaria. Ed. Acribia. (1968).
- Gambhir S. and Goel R.: Antiinflammatory and antitumorogenic activity of amentoflavonol a constituent from *Hypericum perforatum*. In: *Clinical Aspects of St. John's Wort* (Lubiano C.). *Natura Medicatrix* 24: 37 (1991).
- Gibbons S.; Ohlendorf B.; Johnsen I.: The genus *Hypericum*. A valuable resource of anti-Staphylococcal leads. *Fitoterapia*. 73 (4): 300-4 (2002).
- Gnerre C.; Von Poser G.; Ferraz A.; Viana A.; Testa B. and Rates S.: Monoamine oxidase inhibitory activity of some *Hypericum* species native to South Brazil. *J. Pharm. Pharmacol.* 53 (9): 1273-9 (2001).
- Grube B.; Walper A. and Wheatley D.: *St. John's wort* extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin. *Adv Ther.* 16 (4): 177-86 (1999).
- Gulick R.; McAuliffe V.; Holden Wiltse J.; Crumpacker C. et al.: Phase I studies of hypericin, the active compound in *St. John's wort*, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. *Ann. Intern. Med.* 130 (6): 510-4 (1999).
- Gurevich A.; Dobrynin V.; Kolosov N. et al.: Hyperforin, an antibiotic from *Hypericum perforatum*. *Chem. Abstr.* 16: 510-3 (1971).
- Gurgelkan Y.; Scholte W.; Assies J. and Becker H.: Mania during the use of a combination preparation with *St. John's wort*. *Ned. Tijdschr Geneesk.* 145 (40): 1943-5 (2001).
- Harrer G. and Sommer H. *Münch. Medic. Wochschr.* 135: 305 (1993).

- Harrer G. and Schulz V.: *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 7 (1): 6. (1994).
- Hauben M.: The association of *St. John's Wort* with elevated thyroid-stimulant hormone. *Pharmacotherapy*, 22 (5): 673-5 (2002).
- Hölzl J.; Demisch L. and Gollnik B.: Investigations about antidepressive and mood changing effects of *Hypericum perforatum*. *Planta Med.* 55: 643 (1989).
- Hübner W.; Lande S. and Podzuweit H. Treatment of masked depressions with hypericum. *Nevenheilkunde*. 12: 278-80 (1993).
- Hudson J.; López Bazgocbi I. and Towers G.: Antiviral activities of hypericin. *Antiviral Res* 15: 101-112 (1991).
- Jensen A.; Hansen S. and Nielsen E.: Adhyperforin as a contributor to the effect of *Hypericum perforatum* L. in biochemical models of antidepressant activity. *Life Sci.* 68 (14): 1593-605 (2001).
- Jobne A.; Schmidt J.; Brockmoller J.; Stadelmann A.; Stormer E.; Bauer S.; Scholler G.; Langheinrich M. and Roots I.: Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from *Hypericum perforatum*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 22 (1): 46-54 (2002).
- Johnson D.; Ksciuk H.; Woelk H.; Sauerwein Giese E. and Frauendorf A.: *Neurology Psychiatr.* 6: 436. (1993).
- Jurgeniemi G. and Nabrstedt A.: Phenolic compounds from *Hypericum perforatum*. *Planta Med.* 68 (1): 88-91 (2002).
- Kasper S.: *Hypericum perforatum*: a review of clinical studies. *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S51-5 (2001).
- Khosa R. and Bhatia N.: Antifungal effect of *Hypericum perforatum* L. *J. Scien. Res. Plants Med.* 3: 49-50 (1982).
- Kientsch U.; Burgi S.; Ruedelberg C.; Probst S. and Honegger U.: *St. John's wort extract Ze 117 (Hypericum perforatum) inhibits norepinephrine and serotonin uptake into rat brain slices and reduces 3-adrenoceptor numbers on cultured rat brain cells.* *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S56-60 (2001).
- Kitanov G. and Nikolov N.: Phenolic constituents of *Hypericum maculatum*. *Fitoterapia*. 63 (1): 92 (1991).
- Klier C.; Schafer M.; Schmid-Siegel B.; Lenz G. and Mannel R.: *St. John's wort (Hypericum perforatum) is a safe during breastfeeding?* *Pharmacopsychiatry*. 35 (1): 29-30 (2002).
- Klusa V.; Germane S.; Noldner M. and Chatterjee S.: *Hypericum extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents.* *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S61-9 (2001).
- Kumar V.; Singh P. and Bhattacharya S.: *Anti-inflammatory and analgesic activity of Indian Hypericum perforatum L.* *Indian J. Exp. Biol.* 39 (4): 339-43 (2001).
- Larie J.; Revel M.; Rotman D. and Van de V.: *Hypericin and pseudohypericin againts human viruses.* In: *Hypericum perforatum*. Bombardelli E. & Morazzoni P. *Fitoterapia*. 66 (1): 43-68 (1995).
- Lecrubier Y.: *Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression. A double blind, placebo-controlled trial (in press).* Trabajo presentado en el 5º Simposio Internacional de FitoFarmacos. México. (2001).
- Lebl S.; Willemse A.; Papp R. and Woelk H. *Nervenheilkunde*. 12: 281 (1993).
- Linde K.: *Hypericum and Depression. A review.* Ludwig Maximilians University of Munich. *British Medical J. In Malaysian Journal. Saturday, August 3* (1996).
- Lipp F.: *Living Wisdom: Herbalism. Macmillan & Duncan Baird Publishers. Great Britain.* (1996).
- López-Bazgocbi I.; Hudson J. and Towers G.: *Antiviral activity of the photoactive plant pigment hypericin.* *Phytochem. Photobiol.* 54: 95-98. (1991).
- Lubiano C.: *Aspectos Clínicos del Hypericum perforatum.* *Natura Medicatrix*. 24: 37-40 (1991).
- Maisenbacher P. and Kovar A.: *Adhyperforin: a homologue of hyperforin for Hypericum perforatum.* *Planta Med.* 291-3. (1992).
- Malone D.: *NIH Studies St. John's Wort.* *HerbalGram*. 41: 13 (1997).
- Melzer R.; Fricke U. and Holz J.: *Vasodilatory properties of procyanidins from Hypericum perforatum in isolated porcine coronary arteries.* *Arzneimittel-Forschung* 41: 481-3 (1991).
- Mendes F.; Mattei R.; de Araújo Carlini E.: *Activity of Hypericum brasiliense and Hypericum cordatum on the central nervous system in rodents.* *Fitoterapia*. 73 (6): 462-71 (2002).
- Miller L.: *Herbal medicinals: selectes clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions.* *Archives of Internal Medicine*. 158: 2200-11 (1998).
- Müller W. and Rossol R.: *Effects of Hypericum extracts on the suppresion of serotonin receptors.* *J Ger. Psychiatry Neurol.* 7: S63-64 (1994).
- Müller W.; Singer A. and Wonnemann M.: *Hyperforin-antidepressant activity by a novel mechanism of action.* *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S98-102 (2001).
- Nabrstedt A. and Butterweck V.: *Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L.* *Pharmacopsychiatry*. In Press. (1997).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press. London.* (1996).
- Oittmann J.: Herrmann H. and Palleske H.: *Normalizing glucose metabolism in brain tumor slices by hyperoside.* *Arzneimittel-forschung*. 21: 1999-2002 (1971).
- Okpanyi S. and Weischer M.: *Animal experiments on the psychotropic action of Hypericum extracts.* *Arzneim. Forschung*. 37: 10-13 (1987).
- Oztürk Y.; Aydın S.; Baser K.; Kirimer N. and Kurtar-Oztürk N.: *Hepatoprotective activity of Hypericum perforatum L. alcoholic extract in rodents.* *Phytoterapy Res U. K.* 6: 44-6 (1992).
- Pabucuo A.; Konyallo S.; Bas M. and Gözde E.: *The in vitro effects of Hypericum species on human leukocyte myeloperoxidase activity.* *J. Ethnopharmacol.* 87 (1): 89-92 (2003).
- Rao S.; Laxminarayana A.; Saraswathi L.; Padma G.; Ganesh R. and Kulkarni D.: *Calendula and Hypericum: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats.* *Fitoterapia*. 6: 508-10 (1991).
- Raso G.; Pacilio M., Di Carlo G., Espósito E., Pinto L., Meli R.: *In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of Echinacea purpurea and Hypericum perforatum.* *J Pharm Pharmacol* 54 (10): 1379-83 (2002)
- Ratera L. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina empleadas en la Medicina Popular.* Edit. Hemisferio Sur Buenos Aires, Argentina. (1980).
- Rayburn W.; González C.; Christensen H.; Harkins T. and Kupiec T.: *Impact of hypericum given prenatally on cognition of mice offspring.* *Neurotoxicol. Teratol.* 23 (6): 629-37 (2001).
- Reichling J.; Weseler A. and Saller R.: *A current review of the antimicrobial activity of Hypericum perforatum L.* *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): S116-8 (2001).
- Reuter H.: *Two-Day Symposium on Phytomedicines.* 212^a American Chemical Soc. Meeting, Orlando. (1996).
- Roca Vinardell A.; Ortega Alvaro A.; Giberti Rahola J. and Micó J.: *The relationship between the antidepressant and the analgesic effect of Hypericum perforatum.* *Rev. Fitoterapia*. 2 (S1): 150 (2002).
- Rož N. and Rehavi M.: *Hyperforin inhibits vesicular uptake of monoamines by dissipating pH gradient across synaptic vesicle membrane.* *Life Sci.* 73 (4): 461-70 (2003).
- Rychlik R.; Siedentop H.; Von den Driesch V. and Kasper S.: *St. John's wort extract WS-5572 in minor to moderately depression. Effectiveness and tolerance of 600 and 1200 mg active ingredient daily.* *Fortschr. Med. Orig.* 119 (3-4): 119-28 (2001).
- Roots I.; Reum T.; Brockmüller J. and Kerb R.: *Evaluation of photosensibilization of the skin upon single and multiple dose intake of Hypericum extract.* 2nd. International Congress on Phytomedicine. Munich. (1996).
- Sánchez Mateo C.; Prado B. and Rabanal R.: *Antidepressant effects of the methanol extract of several Hypericum species from the Canary Islands.* *J. Ethnopharmacol.* 79 (1): 119-27 (2002).
- Schenpp C.; Kirkin V.; Simon-Haarhaus B.; Kersten A.; Kiss J.; Termeer C.; Gilb B. et al.: *Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis.* *Oncogene*. 21 (8): 1242-50 (2002a).
- Schenpp C.; Simon-Haarhaus B. and Simon J.: *Phototoxic and apoptosis-inducing capacity of pseudohypericin.* *Planta Med.* 68 (2): 171-3 (2002b).
- Schinazi R.; Chu C.; Babu J.; Oswald B.; Saalman V. et al.: *Anthraquinones as a new class of antiviral agents againts human immunodeficiency virus.* *Antiviral Research*. 13: 265-272 (1990).
- Schmidt U.; Harrer G.; Kuhn U.; Berger Deiner W. and Luther D. *Nervenheilkunde*. 12: 314 (1993).
- Schmitt A.; Ravazzolo A. and Von Poser G.: *Investigation of some Hypericum species native to Southern of Brazil for antiviral activity.* *J. Ethnopharmacol.* 77 (2-3): 239-45 (2001).
- Schulz H. and Jovert M.: *Der Einfluss von Johanniskraut-Extrakt auf das Schlaf-EEG bei älteren Probandinnen.* *Nervenheilkunde*. 12: 323-7 (1993).
- Serkedjieva J.: *In vitro antiinfluenza virus effect of a plant preparation SHS-174.* *Fitoterapia*. 67 (4): 351-8 (1996).
- Shiplochiev T.: *Extracts from a group of medicinal plants enhancing uterine tonus.* *Veterinary Medic. Nauki*. 18: 94-8 (1981).
- Sioley B.; Urichuk L.; Ling L.; Gu L.; Coutts R.; Pang P. and Shan J.: *Chemical and pharmacological evaluation of Hypericum perforatum extracts.* *Acta Pharmacol. Sin.* 21 (12): 1145-52 (2000).
- Sparenberg B.; Demisch L. and Hölzl J.: *PZ. Wiss.* 138 (2): 50 (1993).
- Staffeldt P.; Kerb R.; Brocamoller J.; Ploch M. and Roots I.: *Farmacokinetic of Hypericum perforatum.* *J Ger. Psychiatry Neurol.* 7 (1): 247 (1994).
- Steinbeck K. and Wernet P.: *Successful long-term treatment over 40 months of HIV patients with intravenous hypericin.* *International Conference on AIDS. Germany. Abstract.* (1993).
- Stevenson N. and Lenard J.: *Antiretroviral activities of hypericin and rose bengal: photodynamic effects on friend leukemia virus infection of mice.* *Antiviral Res* 21: 119-127 (1993).
- Stock S. and Hölzl J.: *Pharmacokinetic test of (14C)-labeled hypericin and pseudohypericin from Hypericum perforatum and serum kinetics of hypericin in man.* *Planta Med.* 57 (Suppl. 2): A61 (1991).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria.* Ediciones Omega S.A. Barcelona. (1981).
- Sugimoto K.; Ohmori M.; Tsuruoka S.; Nishiki K. et al.: *Different effects of St. John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin.* *Clin. Pharmacol. Ther.* 70 (6): 518-24 (2001).
- Takahashi I.; Nakanishi S.; Kobayashi E.; Nakano H.; Suzuki K. and Tamaoki T.: *Pseudohypericin and hypericin specifically inhibit protein kinase C: possible relation to their antiretroviral activity.* *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 165: 1207-1212 (1989).
- Thiede H. and Walper A.: *Inhibition of MAO and COMT by Hypericum extracts and hypericin.* *J. Ger. Psychiatry Neurol.* 7: S54-56 (1994).
- Thiele B.; Brink I. and Ploch M.: *Nervenheilkunde*. 12: 353. (1993).
- Tunon H.; Olavsdotter C. and Bohlin L.: *Evaluation of antiinflammatory activity of some Swedish medicinal plants.* *J. Ethnopharmacol.* 48: 61-76 (1995).
- Turton Weeks S.; Barone G.; Gurley B.; Ketel B.; Lightfoot M.; Abul-Ezz S.: *St. John's wort: A hidden risk for trasplant patients.* *Progress in Trasplantation*. 11 (2): 116-20 (2001).
- Uzdensky A.; Ma L.; Iani V.; Hjortland G.; Steen H. and Moan J.: *Intracellular localization of hypericin in human glioblastoma and carcinoma cell lines.* *Lasers Med. Sci.* 16 (4): 276-83 (2001).
- Vandebogaerde A. et al.: *Antitumor activity of photosensitized Hypericin on A431 cell xenografts.* *Anticancer Res.* 16: 1619-1626. (1996).
- Vorbach E.; Hübner W. and Arnold K.: *Efficacy and tolerability of St. John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10.* *J. Ger. Psychiatry Neurol.* 7 (Suppl. 1): S19 (1994).
- Wang Z.; Gorski J.; Hamman M.; Huang S.; Lesko L. and Hall S.: *The effects of St. John's wort (Hypericum perforatum) on human cytochrome P450 activity.* *Clin. Pharmacol. Ther.* 70 (4): 317-26 (2001).
- Whiskey F.; Wernecke U. and Taylor D.: *A systematic review and meta-analysis of Hypericum perforatum in depression: a comprehensive clinical review.* *Int. Clin. Psychopharmacol.* 16 (5): 239-52 (2001).
- Wichtl M.: *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals.* Springer Verlag (1996).
- Wood S.; Huffjan J.; Weber N.; Andersen D.; North J.; Murray B., Hughes B. and Sidwell R.: *Antiviral activity of naturally occurring anthraquinones and anthraquinone derivatives.* *Planta Med.* 56: 651. (1990).
- Wurglics M.: *St. John's wort is ineffective for severe depression.* *Pharm. Unserer Zeit.* 30 (4): 284 (2001).
- Zheng W. and Wang S.: *Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs.* *J. Agric. Food Chem.* 49 (11): 5165-70 (2001).

HISOPO



NOMBRE CIENTÍFICO

Hyssopus officinalis L.

NOMBRES POPULARES

Español: hisopo, hisopo florido.

Portugués: hissopo.

Inglés: hyssop.

Otros: issopo (Italiano), hysope (Francés), Ysop (Alemania).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta subarborescente aromática perenne, perteneciente a la familia de las Labiadas (Lamiáceas), caracterizada por presentar una altura entre 20 y 60 cm; hojas opuestas, lineares u oblongas de 2,5 cm de largo; flores en forma de espiga de color azul (rara vez blancas o rosadas) que miden entre 7,5 y 15 mm de longitud, dispuestas en verticilos unilaterales ubicados en las axilas de las hojas. La inflorescencia terminal mide alrededor de 10 cm de largo, haciendo su aparición desde fines del verano a principios del otoño. El fruto es un tetraquenio parduzco.

HÁBITAT

El hisopo es originario de Europa, zona mediterránea y de las regiones cálidas de Asia occidental. Crece sobre matorrales, suelos rocosos calcáreos y secos, como así también en lugares soleados. Muy cultivado en Europa (Francia y países del este), Rusia e India.

PARTE UTILIZADA

Las sumidades floridas.

HISTORIA

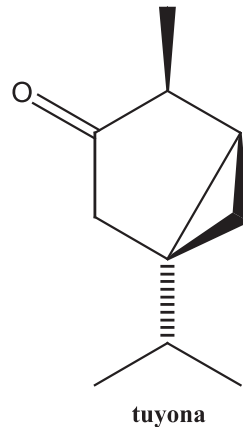
Su uso medicinal data de tiempos remotos. También se utilizaba con fines rituales (aspersión) en ceremonias de purificación de los antiguos israelitas y en la de los leprosos, según cita la Biblia en Levítico 14, 1-4. Se empleaba empapándolo con la sangre de un ave y se rociaba siete veces sobre el leproso. Otras citas bíblicas sobre esta planta han planteado dudas y se cree que en realidad, correspondían a otras especies: orégano, mejorana, alcaparras, etc. La denominación popular *hisopo* le fue conferida por Hipócrates, derivando de la palabra hebrea *ezob*, que significa *hierba santa*. Entre los principales usos que se le dio en la antigüedad figuran: expectorante, antiinflamatorio y cosmético. Se solía esparcer sobre los lugares públicos debido a su aroma. Figuró en la obra medicinal de Paulus Aegina del siglo VII. Gerard en 1597 describió tres variedades, mientras que Mawe (1778) reconoció seis.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite Esencial (0,2-2%): Compuesto mayoritariamente por monoterpenos (45-50%): α -tuyona y β -tuyona, alcanfor, pinocanfona, isopinocanfona; sesquiterpenos: β -cariofileno, germacraneno-D; fenoles metiléteres de cavicol y mirtenol; monoterpenos: α -pineno (7,3%), β -pineno (22-25%); sesquiterpenos: nerolidol, espatulenol.

Flavonoides : Principalmente hesperidina (5-6%) y diosmina (3-6%).

Otros: marrubiína (principio amargo), β -sitosterol, estigmasterol, ácido ursólico, ácido HO-oleanoico, ácido oleánico, taninos (5-8%), ácidos fenólicos (cafeico, clorogénico, rosmarínico), colina.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El hisopo se emplea principalmente en el área digestiva y respiratoria, debido principalmente a sus propiedades espasmolíticas. No obstante el hallazgo de actividad inhibitoria *in vitro* sobre el HIV abre las puertas para su estudio en la terapéutica del SIDA. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios realizados de acuerdo a áreas o sistemas orgánicos.

Sistemas Digestivo - Respiratorio

La *marrubiína* es un glicósido flavónico amargo-salino que le confiere propiedades eupépticas, aperitivas, espasmolíticas, coleréticas, béquicas (antitusivas) y expectorantes. La saponificación de la *marrubínico* genera *ácido marrubino*, el cual demostró estimular la secreción biliar en ratas. No obstante, la *marrubiína* en estado puro carece de dicha actividad. El aceite esencial a nivel respiratorio presenta efecto expectorante, balsámico y mucolítico, mientras que a nivel digestivo es carminativo (Peris J. et al., 1995). Tanto el aceite esencial como algunos de sus componentes (*isopinocanfona*) demostraron efectos inhibitorios de la contractilidad inducida por acetilcolina y cloruro de bario en intestino aislado de conejos y cobayos. El aceite esencial demostró también disminuir las contracciones inducidas por cloruro de calcio en ileon de cobayo, a la vez que redujo la amplitud de los movimientos espontáneos y el tono basal en yeyuno de conejo (Lu M. et al., 2002).

Sistema Circulatorio

Los flavonoides *diosmina* y *hesperidina* presentan un efecto venotónico y vasculoprotector, disminuyendo la distensibilidad y éstasis venoso. La pletismografía de oclusión venosa con manguito de mercurio permitió evidenciar una disminución de los tiempos de vaciamiento venoso. Asimismo, aumentan la resistencia capilar a nivel de la microcirculación, lo cual fue comprobado por métodos angioestereométricos (Alonso J., 1998).

Actividad Antiviral

Extractos de hisopo han sido reportados con actividad antiviral *in vitro* frente al *Herpes simplex virus*, debido probablemente a la presencia de taninos (Herrmann E. & Kucera L., 1967). En un estudio preliminar se había constatado que el *ácido cafeico* y algunos taninos aún no bien identificados presentes en extractos de hisopo, presentaban una potente actividad anti-HIV. En ese sentido, el *ácido cafeico* en dilución de 1:50 y 1:100 (correspondiente a 182 y 91 µg respectivamente) resultó ser activo frente al virus HIV-1 en cultivos de células celulares Molt 3, evidenciando una reducción en la expresión de las proteínas p17 y p24 (con inhibición del 100 y 77 %, respectivamente) e inhibición de la enzima transcriptasa inversa en el orden del 71 y 60%, respectivamente (Kreiß W. et al., 1990).

Posteriores investigaciones hallaron un polisacárido de alto P.M. (denominado MAR-10) el cual, *in vitro*, demostró inhibir la enzima transcriptasa inversa del virus HIV-1 sin provocar toxicidad o efectos inhibitorios sobre el número y actividad de linfocitos T (Gollapudi S. et al., 1995).

Otras

El *ácido rosmarínico* presente en el hisopo demostró poseer propiedades antioxidantes *in vitro* (Lamaison J., 1991). La *marrubiína* demostró en modelos de diabetes experimental en roedores propiedades hipoglucemiantes (Coman R., 1992). El aceite esencial de hisopo demostró propiedades fungicidas sobre *Aspergillus fumigatus* al alterar la composición lipídica del hongo (Ghfir B. et al., 1994). Finalmente en estudios de control de plagas agrícolas, el aceite esencial de hisopo no evidenció actividad insecticida significativa frente a *Spodoptera litura*, agente contaminante de plantaciones de tabaco (Isman M. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El contenido en cetonas terpénicas del aceite esencial tales como *tuyona* y *pinocanfona*, pueden ocasionar en altas dosis (2 g) trastornos psicosensores, llevando incluso a provocar crisis de tipo convulsivas y tetaniformes. La neurotoxicidad de la esencia de hisopo fue demostrada por un grupo de investigadores marselleses dirigidos por el Dr. Stein Metz, quienes observaron en ratas tras la administración del producto por vía intraperitoneal (1,6-4 mg/k), trastornos electrocardiográficos y electromiográficos (dosis-dependiente) típicos de los episodios epilépticos (Millet Y. et al., 1979).

Este estudio fue llevado a cabo a raíz que el Centro de Intoxicaciones de Marsella, Francia, había denunciado dos casos de intoxicación por aceite esencial de hisopo, ocurridos entre 1977 y 1978. En ambos episodios (no fatales) se habían empleado entre 10 y 15 gotas de esencia, dos veces al día. A partir de esas fechas fueron muy infrecuentes los casos de intoxicación, ya que se pudo optimizar la cantidad de gotas necesarias terapéuticamente calculadas en una a tres, 2-3 veces al día (Millet Y. et al., 1979).

Este tipo de compuestos presentes en los aceites esenciales, resultan más tóxicos cuanto más importante es la saturación estérica del grupo carbonilo, lo cual retrasa su transformación en un compuesto alcohólico menos tóxico, así como la conjugación con el ácido glucorónico y su posterior excreción. En el caso de la *tuyona*, la configuración espacial tiene importancia ya que la β-*tuyona* es más tóxica que la forma α (Pellicuer J., 1995).

Altas dosis del aceite esencial de hisopo también pueden generar, a nivel respiratorio, efectos paradójales tales

como broncoespasmos. La *marrubiína* en altas dosis es taquicardizante (Tyler V., 1993). La DL50 de esa sustancia fue calculada en ratas en 370 mg/k (Krejčí I. & Zadina R., 1959). Asimismo, se deberá tener precaución de suministrar aceite esencial en casos de distonías neurovegetativas. Diferentes reportes indican que el aceite de hisopo no es irritativo ni sensibilizante en piel humana, así como no se ha demostrado fototoxicidad en piel de ratas y cerdos (Opdyke D., 1978).

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de epilepsia, convulsiones y trastornos neurológicos severos. No administrar el aceite esencial durante el embarazo, lactancia y niños pequeños (McGuffin M., 1997; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El hisopo se encuentra registrado por la FDA norteamericana como suplemento dietario (Mc Caleb R., 1993). En tanto no se encuentra dentro del listado de hierbas aprobadas por la Comisión «E» de monografías de Alemania, atento a la falta de documentación que convalide sus efectos terapéuticos. No obstante, dicha comisión acepta hasta un 5% de hisopo en mezclas herbales como corrector de sabor (Blumenthal M., 1998).

En Colombia, ha sido aprobado el uso medicinal humano de las hojas y flores de hisopo (García González M., 2000). En Argentina figuran los brotes floridos y las hojas de hisopo como suplemento dietario, pero no así el aceite (ANMAT, 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Los brotes floridos y las hojas secas se emplean en infusión durante quince minutos, como digestivo, expectorante, antifatulento, sedante, diurético suave, antiespasmódico y astringente (por vía externa). Su uso más extendido está en relación a los cuadros de bronquitis y dispepsias. También se emplea para reducir la transpiración excesiva, dolores de garganta (gargarismos), como adelgazante y en forma externa, para cicatrizar cortes de piel. En Marruecos emplean las raíces como diuréticas y las hojas y sumidades como tónico-energizante.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1-3% (10-30 g/l). Luego de infundir 15 minutos, tomar 1 taza después de cada comida principal.

Aceite esencial : 1-3 gotas, 3 veces al día, incorporadas en una infusión o terrón de azúcar. En forma de cápsulas, se prepara hasta 50 mg/cápsula, administrándose 2-3 unidades al día.

Extracto seco: Relación 5:1, en cápsulas de 200 mg. Dosis: 2 a 3 unidades diarias post-ingesta.

Extracto Fluido: Relación 1:1, administrar 30-50 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5, se administran 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Jarabe: 5% del extracto fluido. Se administran 30-60 g/día, dividido en 3-4 tomas.

Uso Externo: Se puede emplear la infusión (30 g/l) en forma de compresas locales, o el extracto glicólico (1-3%) en forma de cremas, geles o lociones.

USOS ALIMENTARIOS

Para aromatizar licores como el Chartreuse o muy ocasionalmente para aromatizar algunos platos de carne y legumbres (da un sabor amargo similar a la salvia o menta). En bebidas no alcohólicas se aceptan hasta 13 ppm de extractos de hisopo, en bebidas alcohólicas hasta 50 ppm y en

helados 13 ppm. Por su parte el aceite esencial presenta aceptaciones hasta 4,7, 50 y 0,25 ppm respectivamente (Leung A. & Foster S., 1996).

OTROS USOS

Como ornamental y como fragancia. El máximo nivel admitido del aceite de hisopo en perfumería es del 0,4% (Leung A. & Foster S., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- ANMAT: *Disposición 1637: Suplementos Dietarios*. Boletín Oficial nº 29.621. 3 de abril. (2001).
- Artech García; Vanaclocha B. y Col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Edic. (1998).
- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Ed. U.S.A. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Ed. Grijalbo. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Cabezon Martín C.: *Diccionario de plantas medicinales según la medicina tradicional marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Coman R.; Alarcón F.; Lara A. et al.: *Efecto hipoglucemiante de algunas plantas usadas en México como antiidiabéticas*. *Archiv. Med. Res.* 23 (1): 59-64 (1992).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biología*. Edit. Tikal. (1997).
- Duke J.: *Hierbas con Potencial Anti-Sida*. *Med. Holística*. 28: 39-43. (1991).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Productos Naturales y Fitoterápicos*. Cáceres A. (Ed.). Cytel, Colombia (2000).
- Ghfir B.; Fonvieille J.; Koulali Y.; Ecalle R. and Dargent R.: *Effect of essential oil of *Hyssopus officinalis* on the lipid composition of *Aspergillus fumigatus**. *Mycopathologia*. 126 (3): 163-7 (1994).
- Gollapudi S.; Sharma S.; Aggarwal L.; Byers D. et al.: *Isolation of a previously unidentified polysaccharide (MAR-10) from *Hyssopus officinalis**. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 210 (1): 145-51 (1995).
- Gruenvald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. U.S.A. (1998).
- Herrmann E. (Jr) and Kucera L. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 124: 874 (1967).
- Isman M.; Wan A. and Passreiter C.: *Insecticidal activity of essential oils to the tobacco cutworm, *Spodoptera litura**. *Fitoterapia*. 72: 65-8 (2001).
- Kreis W.; Kaplan H.; Freemant J.; Sun D. and Sarin P.: *Inhibition of HIV replication by *Hyssopus officinalis* extracts*. *Antiviral Res.* 14 (6): 323-37 (1990).
- Krejčí I. and Zádina R.: *Die gallentreibende Wirkung von Marrubium und Marrubinsäure*. *Pflanzl. Med.* 7: 1-7 (1959).
- Lamaison J. et al.: *Antioxiadativa effect of *Hyssopus officinalis**. *Fitoterapia*. 62 (2): 166 (1991).
- Lu M., Battinelli L., Daniele C, Melchioni C, Salvatore G, Mazzanti G.: *Muscle relaxing activity of *Hyssopus officinalis* essential oil on isolated intestinal preparations*. *Planta Med.* 68(3):213-6 (2002).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).
- Millet Y.; Tognetti P.; Lavaire Perlovici M.; Steinmetz M.; Arditti J. and Jonglard J.: *Experimental study of the toxic convulsant properties of commercial preparations of essences of sage and hyssop*. *Rev. Electroenceph. Neurophysiol.* 9 (1): 12-8 (1979).
- Opdyke D. *Food Cosmet. Toxicol.* 16 (Suppl. 1): 783 (1978).
- Pellecuer J.: *Aromaterapia y Toxicidad de los Aceites Esenciales*. *Natura Medicatrix*. 37-8: 36-40 (1995).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1ª Ed. Edit. MICOE. Valencia. (1995).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Skrzypek Z, Wysokinska H: *Sterols and triterpenes in cell culture of *Hyssopus officinalis* L.* *Z Naturforsch [C]*. 58 (5-6):308-12 (2003).
- Tyler V.: *The Honest Herbal*. 3ª Edic. Philadelphia, Strickley, U.S.A. (1993).
- Varga E.; Hajdu Z.; Veres K.; Mathe L.; Nemeth E.; Pluhar Z. and Bernath J.: *Investigation of variation of the production of biological and chemical compounds of *Hyssopus officinalis* L.* *Acta Pharm. Hung.* 68 (3): 183-8 (1998).

HOJA DE AIRE

NOMBRE CIENTÍFICO

Kalanchoe pinnata (Lam.) Pers. Sinonimias: Se citan 33 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: hoja de aire, paichecara (Perú), bruja (Rep. Dominicana).

Portugués: coirama, folha da costa, coirama branca, planta da fortuna.

Inglés: air plant, leaf of life, sprouting leaf.

Otros: patragaja (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta carnosa perenne, perteneciente a la familia de las Crasuláceas, caracterizada por presentar una altura de 1,5 metros; tallo tubular, glabro, con un fino moteado púrpura; hojas pinnado-compuestas de 10-30 cm de longitud; folíolos oblongos, ovals o elípticos; panículas de 10-40 cm; cáliz hinchado, oblongo-acampañado de 3-3.5 cm y corola rojiza de hasta 7 cm. El fruto presenta 4 folículos.

HÁBITAT

Especie originaria de Madagascar, muy extendida en las zonas tropicales del planeta (especialmente sudeste asiático). Se ha adaptado a varios climas, soportando bien el frío, el calor, la humedad y la sequía.

HISTORIA

Se trata de una especie muy empleada en la mayoría de los países de clima tropical. Las distintas denominaciones populares reflejan la habilidad que tienen las hojas de producir nuevos individuos una vez separadas desde la planta paterna. Es común observar en China a los niños colocar hojas sueltas entre las páginas de un libro para ver brotar los pequeños vástagos hasta echar raíces.

PARTE UTILIZADA

Hojas principalmente.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Compuestos fenólicos: ácidos cumárico, cafeico, siríngico, ferúlico y *p*-hidroxibenzoico.

Flavonoides: Principalmente derivados del quercetol y kaempferol, rutina.

Ácidos orgánicos: ácidos acético, málico, cítrico, isocítrico, láctico, fumárico, oxálico, succínico.

Otros: mucílagos (abundantes), β-sitosterol, altas concentraciones de calcio y cloro, bufadienólidos (briofilinas A, B y C), N-triacontano, N-hentriacontano, patuletina, ácidos grasos (palmítico, esteárico, behénico, araquídico), etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado estudios *in vitro*, *in vivo* en animales y muy escasos estudios clínicos en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

La *briofilina* presente en el extracto acuoso de las hojas demostró *in vitro*, propiedades antisépticas, en especial frente a gérmenes productores de enterocolitis (Boakye Yíadom K., 1977). Extractos elaborados con las hojas demostraron *in vitro*, actividad inhibitoria frente a *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. El extracto acuoso de la hoja administrado por vía intraperitoneal a ratas, ha demostrado *in vitro*, actividad antifúngica. Los extractos acuoso y etanólico (al 95%) en concentración de 10 mg/ml, demostraron ser inactivos *in vitro* frente a *Corynebacterium diphtheriae* y *Diplococcus pneumoniae* (Boakye Yíadom K., 1977), en tanto ejercieron una débil actividad frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans* (Naovi S. et al., 1991).

El zumo de las hojas de *K. pinnata* ha evidenciado actividad antiviral *in vitro* la cual es considerada estable al no ser alterada en presencia de éter, alcohol o periodato potásico

(Shirobokov V. et al., 1981). El extracto acuoso de las hojas por vía oral ha demostrado en ratas ser eficaz en la reparación de lesiones cutáneas debidas a *Leishmania amazonensis*. El mecanismo de acción no estaría dado por una acción directa sobre los promastigotes, sino a través de intermediarios del ácido nítrico en la activación de macrófagos (Da Silva S. et al., 1999; De Carvalho P. et al., 2001).

Actividad Antimigrañosa

La misma dependería de la presencia de ácidos orgánicos en las hojas, en especial del *ácido ferúlico* el cual demostró poseer actividad analgésica, antiagregante y antiespasmódica, todas ellas involucradas en la patogenia de cuadros de jaquecas y cefaleas tensionales (Duke J., 1992). El grupo de investigación caribeña Tramil estimó en 10 g de planta, como la cantidad necesaria para cubrir localmente el área de dolor en casos de jaquecas y migrañas, de acuerdo con los usos etnobotánicos de la región. Se cree que los principios activos podrían ser absorbidos transcutáneamente (Germosén Robineau L., 1995).

Área Dermatológica

La aplicación tópica de las hojas en forma de cataplasma ha demostrado, en base a su contenido rico en mucílagos, muy buenos resultados como cicatrizante y antiséptica en heridas y úlceras de piel, aventajando incluso al *Aloe sp.* (Svanidze N. et al., 1975). En estudios humanos el zumo de la hoja aplicado localmente sobre úlceras tróficas en piernas demostró ser eficaz en 46 de los 50 pacientes testeados. En ese sentido se ha patentado con ese fin una fórmula en base al zumo (Bershtejn E., 1972).

Actividad Inmunológica

La *patuletina* presente en los extractos acuoso y etanólico de las hojas, demostró *in vitro* actividad inmunomoduladora, al inhibir la proliferación linfocitaria (Costa S. et al., 1994). A su vez los ácidos grasos presentes en el extracto etanólico evidenciaron actividad inmunosupresora *in vivo* debidas especialmente a los *ácidos palmítico y esteárico*, y en menor medida a los *ácidos araquídico y bebénico* (Almeida A. et al., 2000). Asimismo, la incubación de las células linfocitarias en el extracto etanólico, demostró durante todo el período del cultivo, bloquear la respuesta proliferativa a la interleuquina-2, de manera dosis-dependiente (Moraes V. et al., 1992).

Otras

El extracto acuoso y el extracto etanólico de las hojas de *K. pinnata*, evidenciaron actividad espasmogénica sobre íleon de cobayo (Feng P. et al., 1962). En cobayos, el extracto acuoso de la hoja no demostró poseer actividad antitúrsiva (Andronova L., 1972). El zumo de la hoja y el extracto hidroalcohólico de la hoja han demostrado por vía oral en ratas, un potente efecto antiinflamatorio en el test de edema plantar inducido por carragenina (Martins D. et al., 1982; Hema D. et al., 1986). Las *briofilinas* demostraron *in vitro* importantes propiedades citotóxicas en cultivos tumorales inducidos por acetato de tetradecanoilforbol (Yamagishi T. et al., 1989; Supratman U. et al., 2001).

Las *sales potásicas* colaboran en producir una actividad diurética moderada, en tanto los mucílagos podrían tener efectos beneficiosos en el árbol respiratorio (Morton J., 1990). Extractos acuosos de las hojas exhibieron efectos antitérmicos y prolongaron el sueño barbitúrico en ratas (Van Truyen L. et al., 1999). El bufadienólido *briofilina C*, aislado del extracto metanólico de las hojas de *K. pinnata* demostró poseer actividad insecticida frente a larvas de *Bombyx mori* (Supratman U. et al., 2000). Finalmente

el extracto etanólico y el jugo fresco de las hojas de *K. pinnata* demostraron efectos hepatoprotectores en ratas, frente al tóxico tetracloruro de carbono. De ambos, el jugo de las hojas resultó ser el más efectivo (Yadav N. & Dixit V., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La administración oral de un extracto elaborado con la planta entera, en dosis de 790 mg/k, resultó atóxica en ratas (Yokel R. et al., 1981). Tanto el suministro del jugo de las hojas a ratas durante 6 meses (toxicidad crónica), en dosis proporcional a la humana (9 hojas/litro), como una dosis 5 veces mayor a la humana administrada a lo largo de 8 días (toxicidad aguda), no demostraron efectos negativos ni pro-oxidativos (Pécora I. et al., 2003). La DL50 del extracto hidroetanólico (1:1) elaborado con la planta entera, administrado por vía intraperitoneal en ratones, resultó igual a 1 mg/k (Bhakuni O. et al., 1969). La DL50 del extracto acuoso de la hoja en ratones (vía i.p.) fue estimado en 3,11 g/k (Van Truyen L. et al., 1999). El empleo en humanos de decocciones al 3-4% estarían en límites alejados de la DL50 estimada en ratas. Se recomienda no emplear extractos de esta planta más allá de los 15 días continuos de tratamiento (Germosén Robineau L., 1997).

CONTRAINDICACIONES

Hasta tanto obtener datos de inocuidad, deberá de abstenerse su recomendación durante el embarazo y la lactancia, como así también su prescripción a niños pequeños.

USOS ETNOMEDICINALES

Planta muy empleada medicinalmente en el área del Caribe y en Brasil. En Costa Rica emplean el zumo de 5 hojas para tratar resfríos, a razón de una cucharada varias veces al día. También tratan quemaduras con cataplasmas hechas con las hojas, aplicadas localmente. Los habitantes de Martinica, Honduras y los haitianos Bateyes que habitan Rep. Dominicana, aplican la hoja sobre la frente para calmar cefaleas.

En Guatemala para el mismo fin recomiendan la decocción de la hoja por vía oral. También en Guatemala emplean la decocción de la hoja para tratar dolores menstruales y afecciones respiratorias. La decocción de las hojas es empleada en la isla de San Andrés (Colombia) para tratar hipertensión arterial. También en Colombia tiene uso como diurético y analgésico. En Barbados se emplea para combatir infecciones urinarias, mientras que en Jamaica como en las islas Bermudas, se recomienda como expectorante.

En la India emplean el zumo de las hojas en casos de dolores abdominales, anuria, cólera y diarrea. Mezcladas 7 hojas en decocción junto al rizoma de *Curcuma longa*, se recomienda en casos de gastritis, indigestión y flatulencia. Las hojas trituradas y hechas una pasta, se aplican localmente en forma de compresa para tratar cefaleas. En Tobago aplican localmente las hojas en forma de cataplasma caliente en casos de edemas e inflamaciones de miembros inferiores.

En Brasil se emplea como antiinflamatoria, contra picaduras de insectos, en afecciones respiratorias (incluyendo tuberculosis), en leishmaniasis, como hipocolestrolemiante y en afecciones cutáneas de diversa índole. En Perú la recomiendan para tratar desórdenes intestinales, bronquitis, quemaduras, irritación ocular, úlceras tróficas y como estomáquico.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 3-4% (30-40 g/l). Se recomienda no sobrepasar el 5%.

Jugo: A partir de las hojas frescas.

BIBLIOGRAFÍA

- Almeida A.; Da Silva S.; Souza M.; Lima L.; Rossi Bergmann B.; de Moraes V. and Costa S.: Isolation and chemical analysis of a fatty acid fraction of *Kalanchoe pinnata* with a potent lymphocyte suppressive activity. *Planta Med.* 66 (2): 134-7 (2000).
- Andronova L.: Antitussive properties of certain medical plants. *Rast. Resur.* 8: 588-91 (1972).
- Bhakuni O. et al.: Screening of Indian plants for biological activity. Part II. *Indian J. Exp. Biol.* 7: 250-62 (1969).
- Bershtejn E.: Utilisation du jus de *Kalanchoe pinnata* dans le traitement des ulcères trophiques de la jambe. *Vest. Khir.* 107 (3): 116-8 (1972).
- Boakye Yiadom K.: Antimicrobial properties of some west african medicinal plants. I. *Bryophyllum pinnatum*. *Quart. J. Crude Res.* 15: 202 (1977).
- Castner J.; Timme S. and Duke J.: *Medicinal and Useful Plants of the Upper Amazon*. Feline Press. USA. (1998).
- Costa S. et al.: Patuletin acetylthamnosides from *Kalanchoe brasiliensis* as inhibitors of human lymphocyte proliferative activity. *J. Nat. Prod.* 57 (11): 1503-10 (1994).
- Da Silva S.; Costa S. and Rossi Bergmann B.: The anti-leishmanial effect of *Kalanchoe pinnata* is mediated by nitric oxide intermediates. *Parasitology.* 118 (6): 575-82 (1999).
- De Carvalho P. and Ferreira E.: Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. Review. *Fitoterapia.* 72 (6): 599-618 (2001).
- Duke J.: *Handbook of biologically active phytochemicals and their activities*. CRC Press. Boca Ratón, Florida (USA). (1992).
- Feng P. et al.: Pharmacological screening of some west Indian medicinal plants. *J. Pharm. Pharmacol.* 14: 556-61 (1962).
- Gaind K. et al.: Phenolic components from leaves of *Kalanchoe pinnata*. *Planta Med.* 23 (2): 149-53 (1973).
- Germosén Robineau L.(Ed): *Farmacopea Caribeña*. Ed. Tramil. Enda-Caribe. (1997).
- Hema D. et al.: Study of the antiinflammatory activity of *Bryophyllum pinnatum*. *Planta Med.* 20 (3): 231-5 (1986).
- Martins D. et al.: Alguns efeitos farmacológicos e antiinflatórios promovidos pelo extrato hidroalcoólico de *Kalanchoe brasiliensis*. VII° Simposio de Plantas Mediciniais do Brazil. Pp. 58. Belo Horizonte, Minas Gerais. Brazil. (1982).
- Moraes V.; Costa S. and Bergmann R.: Immunomodulatory activity of Brazilian medicinal plants. Tramil IV. Guadalupe. UAG/Enda caribe. (1992).
- Morton J.: Mucilaginous plants and their uses in medicine. *J. Ethnopharmacol.* 29 (3): 245-6 (1990).
- Naovi S.; Khan M. and Vohora S.: Antibacterial, antifungal and antihelminthic investigation on Indian medicinal plants. *Fitoterapia.* 62 (3): 221-8 (1991).
- Pecora, I.; de Moraes Fonseca, D.; Lima de Oliveira, J. Sugaye, R.; Marcelo Bruder, E.; Crocci, A.: Sobrevida, atividade mitogênica e níveis de lipoperoxidação em camundongos tratados com suco de *Kalanchoe pinnata*. FcSBE 2003 - XVIII° Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- Scaforth C.; Ballah S.; Rollocks S. and Craig-James S.: Medicinal plants used in Tobago. *Fitoterapia.* 69 (6): 523-27 (1998).
- Shirobokov V.; Evtushenko A.; Lapchik V.; Shirobokova D. and Suptel E.: Antiviral activity of representatives of the family Crassulaceae. *Antibiotiki.* 26 (12): 897-900 (1981).
- Supratman U.; Fujita T.; Akiyama K. and Hayashi H.: New insecticidal bufadienolide, bryophyllin C from *Kalanchoe pinnata*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64 (6): 1310-2 (2000).
- Supratman U.; Fujita T.; Akiyama K.; Hayashi H.; Murakami A.; Sakai H.; Kos-
- himizu K. and Ohigashi H.: Anti-tumor promoting activity of bufadienolides from *Kalanchoe pinnata* and *Kalanchoe daigremontiana* x *tubiflora*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 65 (4): 947-9 (2001).
- Svanidze N. et al.: *Kalanchoe pinnata* como planta medicinal en Cuba. *Rev. Cub. Farm.* 9: 225-8 (1975).
- Umbuzeiro Valent G.; Roubicek D. and Haebisch E.: Mutagenic and antimutagenic evaluation of the juice of the leaves of *Kalanchoe pinnata*, a plant with antihistamine activity. *Environ. Mol. Mutagen.* 33 (4): 325-7 (1999).
- Van Truyen L. and Gia Chan N.: Selected Medicinal Plants in Vietnam. Science & Technology Publishing House. Hanoi, Vietnam (1999).
- Yadav N. and Dixit V.: Hepatoprotective activity of leaves of *Kalanchoe pinnata* Pers. *J. Ethnopharmacol.* 86 (2-3): 197-202 (2003).
- Yamagishi T. et al.: Bryophyllin B, a novel potent cytotoxic bufadienolide from *B. pinnatum*. *J. Nat. Prod.* 52: 1071-9 (1989).
- Yokel R. et al.: Effects of plants ingestion in rats determined by the conditioned taste aversion procedure. *Toxicol.* 19 (2): 223-32 (1981).

I

INCA YUYO



NOMBRE CIENTÍFICO

Lippia integrifolia (Gris.) Hieron.

Sinonimia: *Lippia turbinata* var. *integrifolia* Gris.; *L. boliviana* Rusby.

NOMBRES POPULARES

Español: incayuyo, té del inca, poleo, puleo.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una especie aromática perteneciente a la familia de las Verbenáceas caracterizada por presentar hojas oval-lanceoladas cuando la planta es adulta, o cortamente pecioladas cuando jóvenes, con ápice agudo, de 2-3 cm de largo por 4-6 mm de ancho. Las hojas son enteras, verde claras, con borde ligeramente incurvado hacia el envés y nervadura central prominente visible por la cara inferior. Las flores son blancas, con corola de 5-6 mm y fruto formado por dos mericarpos separables en la madurez con semillas exaluminadas en su interior.

HÁBITAT

El género *Lippia* comprende cerca de 160 especies correspondientes a regiones tropicales y templadas de América y África. En Argentina, el incayuyo se encuentra en la región cordillerana del monte, es decir, la zona árida del oeste del país, comprendiendo las provincias de La Rioja, Catamarca, Salta, Tucumán, San Luis, Córdoba (Mina Clavero) y San Juan. Es una especie sobreexplotada que ha perdido cobertura y variabilidad genética, haciéndose difícil su cultivo racional y sostenido. Se encuentra dentro de las 20 especies nativas argentinas en peligro de extinción.

PARTE UTILIZADA

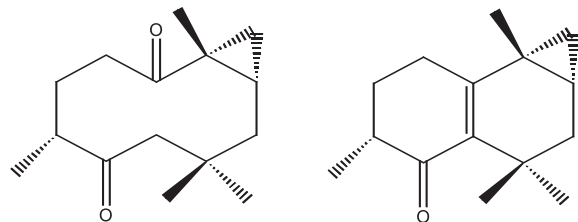
Hojas desecadas o sumidades floridas.

HISTORIA

Es una planta muy empleada en medicina popular argentina desde épocas de la colonia. El nombre genérico es debido al explorador francés A. Lippi. La denominación de «té del inca» hace mención al empleo que le daba esta cultura, que por medio del llamado corredor del Inca, llegó a introducirse en la zona cordillerana de Argentina. Debido a su similitud con *Lippia turbinata* el botánico Grisebach la consideró como una variedad, de ahí que también se la clasificó como *L. turbinata* var. *integrifolia* Gris.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial: Es de consistencia viscosa, amarillenta y aroma alcanforado, compuesto principalmente por cineol, alcanfor, limoneno, dipenteno, humulenediona, africaneno (lactona sesquiterpénica), lipiona, dihidrolipiona, lipiafenol, carvona, hidroxip-mentadien-2-ona, integrifolian-1,5-diona, lipifoli-1(6)-en-5-ona, 1,6-cis-lipifolian-1 α -ol-5-ona, 1,6-trans-lipifolian-1 α -ol-5-ona, lipifoli(6)-en-4 α -ol-5-ona, asterisca-3(15),6-dieno y sesquiterpenos relacionados. También fueron aislados los triterpenoides: ácido lantanílico, ácido lantanólico, ácido camárico y ácido remánico.



integrifolian-1,5-diona

lippifoli-1(6)-en-5-ona

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento se han desarrollado muy escasos estudios farmacológicos con esta especie. El aceite esencial en su conjunto presenta propiedades digestivas, eupépticas, aromatizantes y carminativas, avaladas por su uso tradicional desde hace más de dos siglos. El *africaneno* demostró poseer propiedades antiinflamatorias e hipotensoras de manera dosis-dependiente (Reddy B. et al., 1999). La fracción flavonoide de extractos de incayuyo evidenciaron actividad inhibitoria *in vitro* frente a gérmenes Gram positivos y negativos (Hernández N. et al., 2000). Por su parte, los triterpenoides evidenciaron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Wachter G. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El *limoneno* en altas dosis puede causar irritación gástrica. El *africaneno* exhibe tanto *in vitro* como *in vivo*, efectos citotóxicos (Reddy B. et al., 1999). No obstante ello, el uso tradicional de incayuyo en dosis adecuadas, nunca ha reportado cuadros de adversidad o toxicidad.

CONTRAINDICACIONES

Como cualquier especie rica en aceites esenciales, no debe prescribirse en niños pequeños, embarazo (efecto emenagogo de las hojas) y durante el curso de enfermedades neurológicas.

ADULTERANTES

Pueden existir confusiones durante la recolección de incayuyo. *Lippia integrifolia* está taxonómica y fitogeográficamente relacionada con otras Verbenáceas aromáticas, también conocidas como poleo: *L. turbinata* Gris. y *L. fissicalyx* Tronc., debido a la similar constitución y propiedades de su aceite esencial. No obstante existen diferencias anatómomoρφológicas que distinguen unas de otras (Bassols G. & Gurni A., 1993).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de las hojas y sumidades se emplea en dispepsias, flatulencias, dolores cólicos estomacales y en casos de empacho en los niños. También como diurético, emenagogo, estomacal y tónico nervioso. Sus propiedades aromáticas hacen que se emplee extensamente en la constitución de bebidas amargas o aperitivos sin alcohol.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2%. Tomar 2-3 tazas diarias.

Tintura: 20 g de hojas o partes aéreas en 100 cc. de alcohol (70%). Tomar 25-30 gotas, 2-3 veces al día.

OTROS USOS

Las ramas delgadas y raspadas se emplean en la fabricación de canastos en la provincia de Salta (Argentina).

ESPECIES RELACIONADAS

***Lippia fissicalyx* Tronc.:** Conocida en Argentina como

poleo, esta variedad crece en las provincias de Salta, Jujuy, La Rioja, Tucumán, Chaco y Córdoba. Se trata de un arbusto perteneciente a la familia de las Verbenáceas, que puede alcanzar los dos metros de altura, y cuya corteza de color pardo-amarillenta, presenta numerosas ramas pubescentes, con entrenudos de aproximadamente 5 cm de largo. Las hojas, opuestas y ovales, miden entre 1 y 4,5 cm. de largo presentando bordes dentados en su contorno.

Entre sus principios activos figura un aceite esencial cuya composición química es similar al de la *menta piperita* (sesquiterpenos, δ -carvona, limoneno, cineol, etc) pero de menor cuantía. A diferencia de *Lippia turbinata* carece de *lipiona* y *dihidrolipiona* salvo ejemplares aislados existentes en Tucumán y La Rioja (Delfini A. & Retamar J., 1974). Los usos etnomedicinales están referidos a su empleo en casos de dispepsia, oliguria y dismenorreas. Las partes utilizadas son las hojas y las flores.

***Lippia junelliana* (Mold) Troncoso:** Esta especie oriunda de la provincia de San Luis (Argentina), presenta un aceite esencial con un rendimiento diferente según se colecte antes (1,4%) o durante (1,9%) la floración, compuesto principalmente por: *limoneno* (26,76%, 19,87%), *piperitenona óxido* (22,91%, 47,7%), *trans-dihidro-carvona* (15,97%, s/d), *alcanfor* (8,13%, s/d), *biciclogermacreno* (4,6%, 6,34%) y *eucarvona* (4,40, 4,6%), respectivamente (Duschatzky C. et al., 1997). Se han hecho algunos estudios sobre la capacidad herbicida del aceite esencial (Zygodlo J. et al., 1996). El aceite esencial demostró *in vitro* efecto inhibitorio sobre el Herpes simplex virus tipo 1 (HSV-1) y el virus Junín (cepa IV4454). En este último caso la CI90 (concentración requerida para inactivar el 90% de infectividad fue del 6% de la concentración citotóxica 50% (Duschatzky C. et al., 2002).

***Lippia turbinata* Griseb:** Conocida vulgarmente en Argentina como *té criollo*, *té del país* ó simplemente *poleo*, esta especie crece en las provincias del centro y oeste del país. Se trata de un arbusto de menor tamaño que el anterior (alcanza un metro aproximadamente), perteneciente a la familia de las Verbenáceas, que caracteriza por tener una corteza de color gris, fácilmente desprendible, y numerosas ramas de las cuales penden las hojas lanceoladas, verdegrisáceas y ásperas en su parte superior. Las flores son de color blanco.

Las hojas contienen iridoides y un aceite esencial con componentes similares a los del poleo (*lipiona*, *limoneno*, *cineol*, *lipiafenol*, *dihidrolipiona*, *carvona*, etc). De los escasos reportes ensayados con esta especie se pudo determinar que el aceite esencial demostró una interesante actividad inhibitoria frente al herpes simplex virus tipo 1 (HSV-1) y frente al virus Junín (cepa IV4454) con un valor CI50 entre 4-20 veces por debajo de la CC50 = Concentración Citotóxica 50% (Duschatzky C. et al., 2002). Su empleo etnomedicinal es idéntico al anterior, debiéndose tomar recaudos en mujeres embarazadas por la posibilidad de estimular el útero y causar aborto, principalmente por la presencia de *lipiona* o su derivado *lipiafenol* (Ricciardi A. et al., 1981; Coll Aráoz M. & Ponessa G., 2003).

Cabe consignar que la *lipiona* es muy alerginizante. En las comunidades indígenas utilizan esta planta para acelerar el parto cuando éste se encuentra retrasado, empleando a tal fin una concentración de 100 g/l de agua (Gupta M., 1996). Entre los adulterantes figuran especies conocidas como *palo amarillo*: *Terminalia australis*, *T. inflara* y *Aloysia gratissima* (Bassols G. et al. 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Bandoni A.; Mendiondo M.; Rondina R and Coussio J.: Survey of Argentine medicinal plants. I. Folklore and phytochemical screening. *Lloydia*. 35 (1): 69-80 (1972).
- Bassols G. y Gurni A.: *Especies del género Lippia utilizadas en medicina popular latinoamericana*. Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. San Salvador de Jujuy. Abstract 10. (1993).
- Coll Aráoz M. y Ponessa G.: Estudio anatomofoliar de *Lippia turbinata* Griseb. IV° Encuentro Regional del NOA de Plantas Medicinales. Paneles. Horco Molle, Tucumán. 10-11-12 de julio (2003).
- Dartayet G.; Catalán C.; Retamar J.; Gros E.: Sesquiterpenoids from *Lippia integrifolia*: Africanone a tricyclic sesquiterpene lactone. *Phytochemistry*. 23 (3): 688-89 (1984).
- Delfini A. and Retamar J.: *L'olio essenziale di Lippia fissicalyx*. *Essenze, Derivati*, *Agrumari*. 44: 23-24 (1974).
- Duschatzky C.; Bailac P.; Firpo N.; Carrasquill A. and Ponzi M.: Estudio del aceite esencial de *Lippia juneliana* (Mold) Tronc. de la Provincia de San Luis. Abstract P-012. WOCMAP II. II° Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales para el Bienestar de la Humanidad. Mendoza, Argentina. 10-15 Noviembre (1997).
- Duschatzky C.; Almeida N.; Colombres S.; Fernández O.; García G. y Damonte E.: *Actividad antiviral en aceites esenciales de plantas aromáticas de San Luis, Argentina*. Abstract P-39. 1° Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-9-10 de Mayo de 2002 (2002).
- Fester G.; Martinuzzi E.; Retamar J. y Ricciardi A.: Estudio de esencias volátiles de Córdoba y San Luis. *Boletín de la Academia Nacional de Ciencias*. Córdoba, Argentina. 39 (4): 375-416 (1951).
- Fricke C.; Hardt I.; König W.; Joulain D.; Zygadlo J. and Guzmán C.: Sesquiterpenes from *Lippia integrifolia* essential oil. *J. Natural Prod.* 62 (5): 694-6 (1999).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, Colombia. (1995).
- Lampasona M. de; de Fenik I.; Cerda García Rojas C.; Mora Pérez Y.; Nathan J.; Dartayet G.; Gros E. y Catalán C.: *Constituyentes del aceite esencial de Lippia integrifolia* (Grisebach) Hieronimus. WOCMAP II°. Abstract P-230. Mendoza, Argentina. (1997).
- Martínez Crovetto R.: Fertility-regulating plants used in popular medicine in Northeastern Argentina. *Parodiiana*. I (1): 97-117 (1981).
- Passera C. y Ambrosetti J.: *Técnicas de multiplicación de incayuyo (Lippia integrifolia), especie aromática-medicinal de zonas áridas de Argentina*. WOCMAP II°. Abstract 0-012. Mendoza, Argentina. (1997).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur S. A. (1980).
- Reddy B.; Rao V.; Rao B.; Dhananjaya N.; Kuttan R. and Babu T.: Isolation and structural determination of new sphingolipids and pharmacological activity of africanene and other metabolites from *Simularia leptoclados*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 47 (9): 1214-20 (1999).
- Ricciardi A.; Pipet N.; Romero Fonseca L.; Veglia J. and Lancelle H.: *Lippiaphenol (diosphenole) in essential oil of Lippia turbinata* Griseb. *Faena*. 4: 163-8 (1981).
- Zygadlo J.; Maestri D.; Lamarque A.; Perillo M. y Martijena I.: *Usos alternativos de los aceites esenciales de algunas especies aromáticas del área central de Argentina*. VIII° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-25. Montevideo, Uruguay. 20-23 de marzo (1996).

INCIENSO



NOMBRE CIENTÍFICO

Boswellia serrata Roxb

Sinonimias: No se han señalado para esta especie..

NOMBRES POPULARES

Español: incienso, olibano.

Inglés: incense, olibanum, frankincense tree (*B. carterii*)

Portugués: incenso.

Otros: sallai guggal (India), encens (Francés), Olibanum, Weihrauch (Alemania).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o pequeño árbol resinoso, perteneciente a la familia de las Burseráceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 12 pies; corteza delgada muy parecida al papel, que desprende espontáneamente una oleorresina gomosa (incienso); hojas pinnadas dispuestas en forma de racimo; flores pequeñas de cinco pétalos, blancas y solitarias, que aparecen en primavera y a las cuales les siguen unos frutos capsulares y carnosos de color rojizo-amarronado. La especie *B. carterii* también es reconocida como incienso dada la similitud y constitución de la gomorresina.

HÁBITAT

El incienso es originario de las zonas tropicales de Asia (Arabia) y subdesérticas litorales del noreste de África (Etiopía y Somalía). Las especies explotadas comprenden a *B. papyrifera* y *B. sacra* (oriundas del África nororiental), *B. frereana* y *B. serrata*. Crecen naturalmente en suelos bien

drenados o secos y a pleno sol, resistiendo temperaturas mínimas de 10-15°C. En América (Cuba y México principalmente) también reciben el nombre de incienso (o copal) diversos árboles del género *Protium* con diferencias muy sustanciales respecto a los del género *Boswellia*, por lo que no deben ser confundidos.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la gomorresina molida del tronco, la cual se recoge a través de incisiones o ranuras durante todo el año. Las de mejor calidad provienen de los ejemplares de las zonas más secas, recogidas durante los meses más cálidos. Se emplea fresca o seca (con el contacto del aire), obteniéndose pequeños granos quebradizos de color amarillo tenue que al calentarlos o destilarlos se derriten parcialmente, exhalando su aroma característico.

HISTORIA

El empleo del incienso con fines medicinales y cosméticos se remonta a épocas bíblicas. Se le atribuía tanto valor que junto a la mirra y el oro conformó parte de los regalos ofrendados al niño Jesús. Según las leyes que Dios dictó a Moisés, se debía usar un altar aparte para quemar el incienso sagrado (Éxodo 30, 1-3). En la Edad Media se solía quemar el incienso para alejar a los malos espíritus, lo cual aún acompaña a muchas de las ceremonias cristianas. Formó parte de las mezclas herbarias contra las ponzoñas de serpientes (conocidas como triacas) y las de numerosas panaceas.

El incienso era cultivado en Egipto para la elaboración de maquillaje realzador de los ojos, ceras depilatorias y mascarillas rejuvenecedoras, lo cual se puede apreciar en los relieves del templo de la reina Hatshepsut (1512-1482 a.C.) en Luxor. Constituyó uno de los artículos comerciales más preciados en Oriente próximo. Avicena lo recomendaba para tratar tumores, vómitos, disentería, estados febriles y como mejorador del entendimiento. El incienso es uno de los principales remedios de la Medicina Ayurvédica.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

El exudado de la corteza presenta una fracción gomosa ácida (27-35%) y otra resinosa (60-70%) que da lugar al aceite esencial (3-10%) con abundantes hidrocarburos terpénicos (destacando el p-cimeno, dipenteno, limoneno, alfa y beta-felandrenos, farneseno, alfa-tuyona, mirceno, terpineno, etc), triterpenos (ácidos α , β , γ -boswellícos, ácido 3-oxo-tirucálico), cetonas (carvona, criptona, isopinocanfona, verbe-

nona, etc) y sesquiterpenos (T-burbunol, copaenol, cembrenol, β -eleanol, incensol-óxido, etc). Otros componentes hallados: principios amargos, goma (15-30% principalmente de galactosa, arabinosa y ácido 4-O-metilglucurónico).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado estudios *in vitro*, en animales y en humanos, destacándose en especial aquellos relacionados con una actividad antiinflamatoria (intestinal y osteoarticular) e inmunológica. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria - Antirreumática

Extractos de incienso han demostrado, *in vitro*, actividad antiinflamatoria en ratas con edema plantar bajo inducción por carragenina (Atal C. et al., 1981; Singh G. et al., 1984; Duwiewia M. et al., 1993). Los ácidos triterpénicos pentacíclicos, junto a los ácidos α y β -boswéllicos y sus ketoácidos derivados, serían los componentes responsables al inhibir la vía clásica del complemento con un 100% de efectividad (Handa S. et al., 1992; Kapil A., 1992; Knaus U. & Wagner H., 1996). Estudios por HPLC indican que el metanol sería el solvente apropiado para la extracción de estos ácidos (Krohn K. et al., 2001). Estudios *in vivo* realizados con extractos de incienso demostraron reducir significativamente la degradación de glucosaminoglicanos en contraposición al efecto deletéreo producido por ketoprofeno y ácido acetil-salicílico (Brandt K., 1984; Reddy G. et al., 1989).

En ratones tratados previamente con extractos acuosos de *Boswellia serrata*, se demostró una disminución significativa del efecto clastogénico y el número de aberraciones cromosómicas producidas por colchicina (Ghoshal S. et al., 2001). Sin embargo, algunos componentes de la gomoresina pueden producir un efecto paradójico al promover la actividad de la 5-lipooxigenasa en células polimorfonucleares, con posterior formación de leucotrienos. Esto es lo que ocurre con el ácido 3-oxotirucálico, lo cual se debe tener en cuenta cuando se elaboran productos estandarizados de incienso (Boden S. et al., 2001).

Varios estudios se han llevado a cabo en pacientes con enfermedades reumáticas. En la India se realizó un estudio doble-ciego *versus* placebo sobre 42 pacientes osteoartíticos, la mitad de los cuales recibió una combinación de extractos de *Boswellia serrata*, *Curcuma longa*, *Withania somnifera* y zinc a lo largo de tres meses. Al finalizar el ensayo, casi la totalidad de los pacientes que recibieron el producto activo evidenciaron una mejoría sustancial en cuanto a la reducción del dolor y la rigidez (Kulkarni R. et al., 1991; Ammon H., 1993). Un estudio clínico previo (doble ciego) del año 1987, realizado únicamente con extractos estandarizados de *Boswellia serrata* en 175 pacientes afectados de artritis reumatoidea, había mostrado mejorías estadísticamente significativas luego de 3-4 semanas de tratamiento (Broadhurst C. & Duke J., 1998).

En Alemania, un estudio clínico no controlado con placebo, realizado con extractos estandarizados de incienso sobre 260 pacientes con artritis reumatoidea que no respondían satisfactoriamente al tratamiento convencional, demostró mejorías importantes en cuanto a la reducción del dolor, inflamación y rigidez matinal. El producto se administró en forma de cápsulas (400 mg por unidad) a razón de 3 cápsulas, 2-3 veces al día. Varios de los pacientes pudieron reducir las dosis de los fármacos recetados para su artritis (Etzel R., 1996). Otro estudio similar realizado con extractos de incienso por vía oral en pacientes con osteoartritis, mostró una actividad antiinflamatoria significativa (Majeed M. et al., 1997).

En cambio, un estudio a doble-ciego realizado en Alemania sobre 78 pacientes no encontró diferencias significativas frente al placebo (Sander O. et al., 1998). Los leucotrienos, por su parte, tendrían participación en la iniciación y progreso de procesos inflamatorios relacionados con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis y reumatismo crónico (Gupta I. et al., 1997).

Área Inmunológica - Oncología Experimental

A nivel inmunológico, diferentes extractos de incienso han demostrado en animales un aumento en la capacidad de fagocitosis orgánica con aumento en la producción de IgG por estimulación de los linfocitos B (Duke J., 1986). Estudios posteriores realizados en India también sobre animales, demostraron que la ingestión de extractos etanólicos de terpenados de la oleoresina descendían la migración y los infiltrados de leucocitos polimorfonucleares, disminuyendo a la vez la síntesis primaria de anticuerpos con inhibición de la vía clásica del complemento (Sharma M. et al., 1988; Sharma M. et al., 1989; Wagner H., 1989). Recientemente se ha descubierto que el ácido 11-keto- β -boswéllico promueve la actividad de las enzimas proteína-quinasa mitógeno-activadoras p38 y p42 a partir de leucocitos polimorfonucleares humanos (Altmann A. et al., 2002).

El acetato de ácido boswéllico ha demostrado poder inducir la diferenciación y apoptosis de células de leucemia DS-19 y K562 (Jing Y. et al., 1999). Ensayos realizados en piel de ratas demostraron que el ácido beta-boswéllico inhibe en forma significativa la generación de lesiones tumorales dérmicas a partir de los promotores oncogénicos acetato de 12-O-tetradecanoilforbol y 7,12-dimetilbenza-antraceno (Huang M. et al., 2000).

En otro orden de cosas, el ácido α -boswéllico ha demostrado experimentalmente efectos benéficos sobre la encefalomielitis autoinmune, a través de su mecanismo inhibidor sobre la formación de leucotrienos (Wildfeuer A. et al., 1998). Estudios de oncología experimental demostraron que la fracción ácida triterpénica que incluye los ácidos β -boswéllico, 3-acetil- β -boswéllico y 11-keto- β -boswéllico, evidenciaron inhibir la síntesis de ADN, ARN y proteínas en células de leucemia HL-60 y de meningioma humano, de manera dosis-dependiente (Shao Y. et al., 1998; Huang M. et al., 2000; Park Y. et al., 2002).

Ileitis - Colitis Ulcerosa - Enf. de Crohn

La actividad bloqueante sobre la biosíntesis enzimática de 5-lipooxigenasa genera una disminución en la formación de leucotrienos, los cuales se comprobó que participan en la etiopatogenia de la colitis crónica, al promover un proceso inflamatorio con quimiotaxis, quimioquinesis, síntesis de radicales superóxido y liberación de enzimas lisosomales por los fagocitos. Al respecto, la administración de la gomoresina de incienso (900 mg/día dividido en 3 dosis durante 6 semanas) a 20 pacientes con colitis crónica, determinó una remisión total de los síntomas en 14 de ellos, lo cual fue corroborado además por estudios histológicos y sanguíneos. Este resultado fue considerado superior al demostrado por sulfasalazina (3 g/día dividido en 3 dosis durante 6 semanas). La sulfasalazina fue administrada al grupo control (10 pacientes), observándose en 4 de ellos remisión de los síntomas (Gupta I. et al., 2001).

También fueron observados resultados beneficiosos en ratas con ileítis experimental inducida por inyección subcutánea de indometacina (7,5 mg/k), tanto con el extracto de la gomoresina como así también con el

ácido 11-keto-beta-boswéllico por separado (Kriegelstein C. et al., 2001). Un estudio doble ciego, sobre 42 pacientes con coli-

tis ulcerosa grados I y II, que recibieron extractos de resina de incienso, evidenció efectos beneficiosos desde el punto de vista clínico-sintomatológico. Al respecto, la dosis de 350 mg, 3 veces al día a lo largo de seis semanas, logró un 82% de respuestas satisfactorias frente al 75% demostrado por 3 g diarios de sulfasalazina en igual período de tiempo (Gupta I. et al., 1997). De igual modo, la administración de extractos de gomoresina a 44 pacientes afectados de enfermedad de Crohn (estudio doble ciego, randomizado), determinó en 39 de ellos una eficacia similar entre la resina de incienso y la droga mesalazina (Gerhardt H. et al., 2001).

Otros

Se ha señalado también un efecto analgésico y sedativo de la fracción no fenólica de *Boswellia serrata* en animales (Mennon M. & Jarr A., 1971). Tests realizados *in vitro* revelaron el efecto bloqueador de los extractos hidroetanólicos de *B. serrata* (de manera dosis-dependiente) en la síntesis de sustancias productoras de 5-lipooxigenasa (causal de inflamación), ácido 5-HO-cicosatetranoico y leukotrieno B4 (causales de broncoconstricción, quimiotaxis y aumento de la permeabilidad vascular). (Robertson R., 1987; Mack T. et al., 1990; Ammon H. et al., 1991; Safayhi H. et al., 2000). La actividad bloqueante sobre la 5-lipooxigenasa sería mucho más específica que la demostrada por *quercetina* (Safayhi H. et al., 1992; Ammon H., 1996).

Extractos de incienso han sido documentados como inhibidores de la enzima humana leucocito-elastasa (LEH), la cual estaría involucrada en la patogénesis del enfisema. La LEH demostró estimular la secreción de mucus y parecería jugar un rol importante en patologías tales como la fibrosis quística, bronquitis crónica y síndrome de distrés respiratorio (Rall B. et al., 1996; Safayhi H. et al., 1997; Miller A., 2001). Pos su parte, un estudio doble ciego, controlado con placebo, sobre 40 pacientes asmáticos, demostró que la administración oral de la gomoresina de *Boswellia serrata* (300 mg, 3 veces al día, durante 6 semanas) produce efectos benéficos estadísticamente significativos, verificado a través de parámetros serológicos y clínicos (Gupta I. et al., 1998). Finalmente en el área infectológica, el extracto metanólico de *B. carterii* (especie relacionada) demostró efectos inhibitorios *in vitro* frente al virus de la hepatitis C (Hussein G. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La gomoresina del incienso en uso apropiado es considerada atóxica (McGuffin M. et al., 1997; Gupta I. et al., 2001). Estudios toxicológicos realizados en ratas en dosis de 1 g/k. han resultado negativos. Sí en cambio con las altas dosis, pudiendo provocar neurotoxicidad, paresia gástrica y aborto. La DL50 para la gomoresina en ratas por vía oral es de 5 g/k. La aplicación de la goma de incienso pura sin diluir bajo vendaje oclusivo en piel de conejos durante 24

hs. produjo una moderada irritación dérmica (Opdyke D., 1978). Tópicamente puede provocar dermatitis de contacto en humanos (Basto A. et al., 1991). En estudios sobre colitis ulcerosa en humanos, menos del 18% de los pacientes tratados experimentaron moderados síntomas de malestar gastrointestinal, pero no requirieron discontinuar el tratamiento (Gupta I. et al., 1997). Estudios realizados con la gomoresina en 20 pacientes con colitis crónica, no observaron efectos adversos y/o tóxicos (Gupta I. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

No administrar el aceite esencial durante la lactancia y embarazo (Bown D., 1996).

STATUS LEGAL

El incienso está registrado en la Farmacopea Ayurvédica y en la 2ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina (Amorín J., 1980). Aún no se ha oficializado su empleo en Europa. El producto estandarizado en base al extracto etanólico de *Boswellia serrata* está siendo actualmente evaluado por la FDA de Norteamérica.

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos populares del incienso destacan el empleo de la decocción de la gomoresina en procesos infecciosos del árbol respiratorio y urinario. También como sedante, inmunoestimulante (junto a la equinácea, eleuterococo y grosellero negro), como antileproso, en dismenorreas (China), antiséptico (Omán), reforzador de la memoria (Persia), tónico-reconstituyente, antiasmático, antidisentérico, antiulceroso, dismenorreas y antirreumático (Medicina Ayurvédica). En uso externo se recomienda de varias formas: como emplasto, bálsamo o unguento (en casos de forúnculos, heridas, dermatitis); en forma de duchas vaginales; como enjuague en inflamaciones de encías, amígdalas y faringe; y también en vaporizaciones inhalatorias frente a catarros o bronquitis.

FORMAS GALÉNICAS

Extracto estandarizado: 400 mg de extracto etanólico estandarizado (60-70% de ácido boswellíco) por vía oral, 3 veces al día (Etzel R., 1996). Existe en USA un producto comercial (Boswellin®) que reúne estas características.

Gomoresina: 300 mg, 3 veces al día, para el tratamiento de asma bronquial.

Aceite esencial: Uso interno: 1-3 gotas, 1-3 veces al día. En emulsión O/A al 2% (1-3 aplicaciones diarias).

OTROS USOS

El resinoide soluble en alcohol (63%) es un excelente fijador en la industria de perfumería. Únicamente el aceite de incienso ha sido aprobado para uso alimenticio, hasta un máximo nivel del 0,001% = 11,2 ppm (Leung A., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Edit. Isis, Buenos Aires (1998).
- Altmann A.; Fischer L.; Schubert-Zsilavecz M.; Steinhilber D. and Werz O.: Boswellic acids activate p42(MAPK) and p38 (MAPK) and stimulate Ca(2+) mobilization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 290 (1): 185-90 (2002).
- Ammon H.; Mack T.; Singh G. and Safayhi H.: Inhibition of leukotriene B4 formation in rat peritoneal neutrophils by an ethanolic extract of the gum resin exudate of *Boswellia serrata*. *Planta Medica*. 57: 203-7 (1991).
- Ammon H. et al.: Mechanism of anti-inflammatory actions of curcumin and boswellic acids. *J. Ethnopharmacol.* 38: 113 (1993).
- Ammon H.: Salai guggal (*Boswellia serrata*): from a herbal medicine to a specific inhibitor of leukotriene biosynthesis. *Phytomedicine*. 3: 67-70 (1996).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica de Plantas Medicinales con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Set. 1980.
- Atal C.; Gupta O. and Singh G.: *British J. Pharmacol.* 74: 203 (1981).
- Basto A.; Azenha A.: Contact dermatitis due to incense. *Contact Dermatitis*. 24: (4): 312-3 (1994).
- Brandt K.; Palmoski M.: Effect of silylides and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on articular cartilage. *Amer J. Med.* 77: 65-9 (1984).
- Broadhurst C. and Duke J.: An extract from the frankincense tree help case arthritis pain. *Herbs for Health*. Pp. 20. January/February (1998).
- Bross B.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia*. Edit. Tikal. (1997).
- Duke J.: *Handbook of Northeastern Indian Medicinal Plants*. Quaterman Publ. Inc. Massach. (1986).
- Duviejua M.; Zeitlin I.; Waterman P.; Chapman J.; Mhango G. and Provan G.: Anti-inflammatory activity of resins from some species of the plant family Burseraceae. *Planta Medica*. 59 (1): 12-6 (1993).
- Gerhardt H.; Seifert F.; Buvari P.; Vogelsang H. and Regges R.: Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H-15. *Z. Gastroenterol.* 39 (1): 11-17 (2001).
- Ghoshal S.; Mukhopadhyay M.; Mukherjee A.: Clastogenic effects of dietary supplement-spirulina alga, and some medicinal plant products from *Boswellia serrata*, *Withania somnifera* on mice. *Indian J. Exp. Biol.* 39 (10): 1068-70 (2001).
- Gupta I.; Parihar A.; Malhotra P. et al:

- Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *European Journal of Med. Research*. 2: 37-43 (1997).
- Gupta I.; Gupta V.; Parihar A.; Gupta S.; Ludtke R.; Safashy H. and Ammon H.: Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma. *Eur. J. Med. Research*. 3 (11): 511-4 (1998).
- Gupta I.; Parihar A.; Malhotra P.; Gupta S.; Ludtke R.; Safayhi H. and Ammon H.: Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with chronic colitis. *Planta Med.* 67 (5): 391-5 (2001).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia*. 63 (1): 3-31 (1992).
- Huang M.; Badmaev V.; Ding Y.; Liu Y.; Xie J.; Ho C.: Anti-tumor and anticarcinogenic activities of triterpenoid, beta-boswellic acid. *Biofactors*. 13 (1-4): 225-30 (2000).
- Hussein G.; Miyashiro H.; Nakamura N.; Hattori M.; Kakiuchi N. and Shimotohno K.: Inhibitory effects of sudanese medicinal plant extracts on hepatitis C virus protease. *Phytotherapy Res.* 14 (7): 510-6 (2000).
- Jing Y.; Nakajo S.; Xia L.; Nakaya K.; Fang Q.; Waxman S. and Han R.: Boswellic acid acetate induce differentiation and apoptosis in leukemia cell lines. *Leukemia Res.* 23 (1): 43-50 (1999).
- Kapil A.; Moza N.: Anticomplementary activity of boswellic acids, an inhibitor of C3-convertase of the classical complement pathway. *Int. J. Immunopharmacol.* 14 (7): 1139-43 (1992).
- Knaus U. and Wagner H.: Effects of boswellic acid of *Boswellia serrata* and other triterpenic acids on the complement system. *Phytomedicine*. 3: 77-81 (1996).
- Krueglstein C.; Anthoni C.; Rijcken E.; Laukotter M.; Spiegel H.; Boden S.; Schweizer S.; Safayhi H.; Senninger N. and Schurmann G.: Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid, a constituent of a herbal medicine from *Boswellia serrata* resin, attenuates experimental ileitis. *Int. J. Colorectal Dis.* 16 (2): 88-95 (2001).
- Krohn K.; Rao M.; Raman N.; Khalilullah M.: High-performance thin layer chromatographic analysis of anti-inflammatory triterpenoids from *Boswellia serrata* Roxb. *Phytochem. Anal.* 12 (6): 374-6 (2001).
- Kulkarni R. et al.: Treatment of osteoarthritis with herbomineral formula: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J. Ethnopharmacol.* 33: 91-3 (1991).
- Leung A.; Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics*. 2^a Ed. A Wiley-Interscience Publication. (1996).
- Mack T.; Ammon H. and Safayhi H.: Inhibition of leukotriene generation by a gum resin exudate of *Boswellia serrata* in rat peritoneal leukocytes. *Planta Medica*. 56: 662 (1990).
- Majeed M. et al.: *The anti-inflammatory phytonutrient*. Nutriscience Publ. Piscataway, New Jersey. (1996).
- Menon M.; Karr A.: Analgesic and psychopharmacological effects of the gum resin of *Boswellia serrata*. *Planta Med* 4: 332-41 (1971).
- McCaleb R.; Leigh E. and Morien K.: *The Encyclopedia of Popular Herbs*. Prima Health. (2000).
- McGuffin M.; Hobbs C. and Goldberg A.: *Botanical safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Miller A.: The etiologies, pathophysiology and alternative/complementary treatment of asthma. *Altern. Med. Rev.* 6 (1): 20-47 (2001).
- Park Y.; Lee J.; Bondar J.; Harwalkar J.; Safayhi H. and Golubic M.: Cytotoxic action of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) on meningioma cells. *Planta Med.* 68 (5): 397-401 (2002).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Valencia. Ed. Micof S. A. (1995).
- Rall B.; Ammon H. and Safayhi H.: Boswellic acids and protease activities. *Phytomedicine*. 3: 75-6 (1996).
- Reddy G.; Chandrakan G. and Dhar S.: Studies on the metabolism of glycosaminoglycans under the influence of new herbal anti-inflammatory agents. *Biochem. Pharm.* 38: 3.527-34 (1989).
- Retamar J.: Química y Tecnología de los aromas naturales y sintéticos. *Academia Nacional de Cs. Exactas, Físicas y Naturales*. Bs. Aires. Monografía 3. (1988).
- Robertson R.: Arachidonic acid metabolites relevant to medicine. *In: Braunwald E.; Isselbacher K.; Petersdorf R. et al. Ed. Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11^a. Ed. N. York. Mc Graw-Hill. Pp. 375 (1987).
- Safayhi H.; Mack T.; Sabieral J. et al.: Boswellic acids: novel, specific nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. *J. Pharmac. Exp. Therap.* 261: 1.143-6 (1992).
- Safayhi H.; Rall B.; Sailer E. and Ammon H.: Inhibition by boswellic acids of human leukocyte elastase. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 281: 460-3 (1997).
- Safayhi H.; Boden S.; Schweizer S. et al.: Concentration-dependent potentiating and inhibitory effects of *Boswellia* extracts on 5-lipoxygenase product formation in stimulated PMNL. *Planta Medica*. 66: 110-3 (2000).
- Sander O.; Herborn G. and Rau R.: ¿Is H15 (resin extract of *B. serrata*) a useful supplement to established drug therapy of chronic polyarthritis?. Results of a double-blind pilot study. *Z. Rheumatol.* 57 (1): 11-16 (1998).
- Schweizer S.; Von Brocke A.; Boden S.; Bayer E.; Ammon H. and Safayhi H.: Workup-dependent formation of 5-lipoxygenase inhibitory boswellic acid analogues. *J. Natural Prod.* 63 (8): 1058-61 (2000).
- Shao Y.; Ho C.; Chin C.; Badmaev V.; Ma W. And Huang M.: Inhibitory activity of boswellic acids from *B. serrata* against human leukemia HL-60 cells in culture. *Planta Med.* 64 (4): 328-31 (1998).
- Sharma M.; Khajuria A.; Kaul A. et al.: Effects of salai guggal extract of *Boswellia serrata* on cellular and humoral immune responses and leucocyte migration. *Agents and Actions*. 24 (1-2): 161-4 (1988).
- Sharma M.; Bani S.; Singh G. et al.: Anti-arthritis activity of boswellic acid in bovine serum albumin-induced arthritis. *Intern. J. Immunopharmacol.* 6: 647-52 (1989).
- Singh G.; Singh B. and Atal C.: Pharmacology of an extract of salai guggal (*Boswellia serrata*) a new non-steroidal anti-inflammatory agent. *Agents Action*. 18: 407-12 (1986).
- Wagner H.: Search for new plant constituents with potential antiphlogistic and antiallergic activity. *Planta Med.* 55: 235-41 (1989).
- Wildfeuer A.; Neu I.; Safayhi H.; Metzger G.; Wehrmann M.; Vogel U. and Ammon H.: Effects of boswellic acids extracted from a herbal medicine on the biosynthesis of leukotrienes and the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arzneimittelforschung*. 48 (6): 668-74 (1998).

IPECACUANA



NOMBRE CIENTÍFICO

Cephaelis ipecacuanha (Brot.) A. Rich.

NOMBRES POPULARES

Español: ipecacuana, ipeca, poajá, raicilla (Costa Rica y Panamá).

Portugués: ipecacuanha, ipeca, poaia, cipó emético.

Inglés: ipecac, ipecacuanha

Otros: brechwurzel (Alemán), ipéca (Francés), ipecacuana (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una pequeña planta arbustiva, perteneciente a la familia de las Rubiáceas, caracterizada por presentar una altura entre 30 y 40 cm; raíces fibrosas anilladas y reptantes; tallo glabro, verde, angular, provisto de pocas hojas, las

cuales son enteras, ovadas y opuestas; flores blanquecinas situadas sobre pedúnculos terminales solitarios, que hacen su aparición desde fines del invierno a mediados de la primavera. El fruto es una baya o drupa de color violáceo o púrpura oscuro.

HÁBITAT

La ipecacuana es originaria de los bosques húmedos y umbrosos de Bolivia y del sur del Brasil (desde el Mato Grosso hasta los valles del río Paraguay). Fue posteriormente introducida para su cultivo en otras latitudes: Malasia, Birmania e India (Bengala, Madrá, Bombay). También crece silvestre en Nicaragua, Costa Rica y Panamá. Existe una especie emparentada que habita las zonas boscosas húmedas de Colombia, Venezuela y Costa Rica, conocida como *Cephaelis acuminata* Karsten, con la cual comparte muchas de las características botánicas y medicinales. Debido a la fuerte explotación, actualmente la ipecacuana se encuentra en vías de extinción en el Brasil.

PARTE UTILIZADA

La droga está conformada por el polvo de la raíz triturada, de 3-4 años de edad. Según la mayoría de las Farmacopeas, la droga vegetal debe contener como mínimo un 2% de alcaloides totales, calculados como *emetina*. La planta se arranca entera, cortándose las raíces en piezas de 5 a 10 cm de largo durante la floración. El resto de la planta se vuelve a enterrar y al cabo de tres años vuelve a desarrollar raíces.

HISTORIA

Fue una planta muy empleada por los nativos sudamericanos durante la preconquista, siendo introducida en Europa

hacia el año 1658. Con el nombre de ipecacuana los indígenas del Brasil reconocían a todas aquellas raíces capaces de producir emesis. El término provendría del vocablo *ipekaaguene* correspondiente a la lengua indígena tupi. En tanto *Cephaelis* es una palabra griega que hace referencia a la forma de cabeza de las flores. El historiador Gabriel Soares de Souza le confirió el nombre de *pecauen* en 1587. La raíz ingresó a Europa en 1672 por medio de un viajero llamado Legros. Con esta planta en 1688 el médico francés Helvetius logró importantes éxitos en el tratamiento de las disenterías, vendiendo su hallazgo a la corte del rey Luis XIV, quien tenía un hijo con dicha dolencia. Debe recordarse que este mismo rey ya había pagado una fortuna por la quina. Según el famoso médico Charcot: «...» *La ipecacuana es para la disentería lo que la quina es para el paludismo*».

El reconocimiento botánico de la ipecacuana aconteció recién en el año 1803 gracias a los trabajos de Brotero, a partir de muestras de raíces provistas por el naturalista Gómez. En 1817 Pélletier (descubridor de la quinina) y Magendie, aislan la *emetina*, nombre que no sólo alude a su cualidad terapéutica sino también por haber sido extraída de la especie *Pytirochia emetica*. El primer trabajo publicado con *emetina* fue hecho por el médico inglés Tull Walsh, quien dio a conocer sus resultados preliminares en 1891 en la revista «Indian Medical Gazette». En 1912 Vedder, en Filipinas, pudo demostrar que la *emetina* era capaz de destruir amebas *in vitro*, aún en diluciones de 1: 100.000. Ese mismo año Roger, en Calcuta, logra introducir la *emetina* por vía hipodérmica en forma de clorhidrato, siendo publicados sus trabajos en prestigiosas revistas como British Medical Journal y The Lancet.

Durante la 1ª Guerra Mundial, Europa se vio privada de importar la droga de Brasil, debiendo recurrir a otras drogas vegetales para tratar las numerosas amebiasis. Por ejemplo, Inglaterra recurrió a especies de la India y Egipto (*Holarrhena antidisenterica*, *Simaruba amara*, *Quassia amara*, etc), mientras que el resto procuró alentar fórmulas sintéticas. En junio de 1921 los médicos P. Alessandrini y A. Piatelli publican trabajos sobre la eficacia de la *emetina* en casos de balantidiosis, y en 1925 T. Kolas publica otro trabajo similar, pero referido a bilharziosis intestinal. En 1924 se publica en *The Lancet* dos trabajos sobre la eficacia de la *emetina* en casos de alcoholismo y adicción a la morfina.

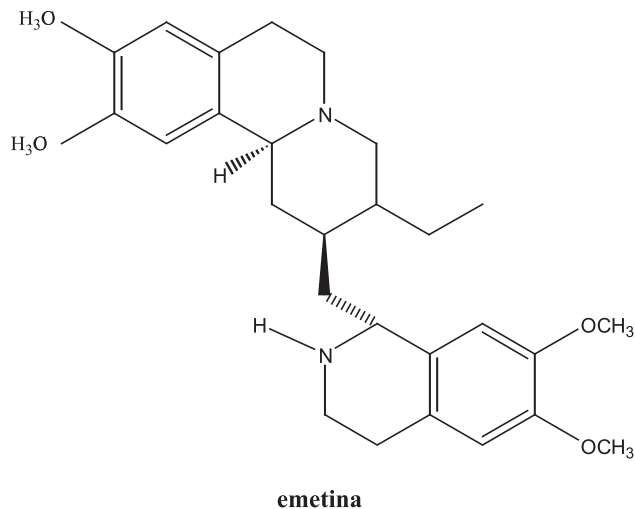
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides isoquinolínicos (2-3,5%): emetina (60-70%), cefelina (25%) y grupos minoritarios como la psicotrina, oxi-metilpsicotrina, ipecamina, hidroippecamina, cefaelina, neocefaelina, isocefaelina, protoemetina, 9-dimetil-protoemetinol y emetamina (Itoh A. et al., 1999). La emetina tiene dos núcleos de isoquinolina y cuatro grupos metoxilo (OCH₃), mientras que la cefelina presenta una estructura similar, pero con sólo tres metoxilos. La extracción de emetina con agua acidulada es uno de los métodos de elección para dicho alcaloide (Sharapin N., 2000).

La emetina es una sustancia blanca, cristalizable, inodora, de sabor acre y ligeramente amarga, soluble en alcohol y éter, poco soluble en agua fría, pero más soluble en agua caliente, y de reacción alcalina.

Actualmente la emetina puede prepararse en forma semisintética mediante la metilación de la cefelina. Las concentraciones de alcaloides pueden variar según el hábitat de la especie. Por ejemplo la ipecacuana de Río de Janeiro contiene 3-4 veces más emetina que cefelina, en cambio la ipecacuana de Cartagena y la ipecacuana de Costa Rica contienen cantidades prácticamente similares, o con ligero predominio de emetina.

Otros: taninos catéquicos, sales minerales (potasio, calcio, silicio), iridoides (ipecóside, swerósido, 7-dehidrologanina), ácido ipecacuánico, almidón, etc. El ipecósido se encuentra en una concentración del 1%, siendo un metabolito intermedio en la síntesis de los alcaloides principales.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La actividad terapéutica de la ipecacuana se centra en tres aspectos esenciales: como antiparasitario, emético y expectorante. Las mismas están en función de sus principios alcaloides mayoritarios: *emetina* y *cefelina*, generando diferentes respuestas según las dosis empleadas. A bajas dosis provocan un efecto expectorante, mientras que las altas son emetizantes. Dosis usuales generan un efecto antidiarético y antihelmíntico. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiparasitaria

La *emetina* en dosis terapéuticas, presenta un marcado efecto inhibitorio sobre la fase amebode de la *Entamoeba histolytica*, aunque no resulta tan efectiva frente a las formas quísticas que por lo general habitan la luz intestinal. Esto conlleva a la eliminación parcial de trofozoitos, transformándose los restantes en quistes visibles en las heces, lo que implica que el tratamiento ha sido incompleto y el paciente continúa siendo portador (Harries J., 1982; Nakajima Y., 2003).

Para evitar esto se combina la *emetina* con otras drogas antiamebiásicas en el curso del tratamiento o se reemplaza por metronidazoles, de eficacia similar pero menos tóxicos (Goldman P., 1980; Flórez J., 1996). También se puede recurrir al análogo *dihidroemetina* que también ha resultado ser menos tóxico que la *emetina*, siendo su dosis en adultos equivalente a 1-1,5 mg/k diarios (máximo 90 mg diarios y cinco días de tratamiento). Sin embargo, la baja tolerancia gástrica hace que estos alcaloides sean administrados parenteralmente, lo cual no está exento de reacciones adversas locales tales como dolor o absesos (Goodman & Gilman A., 1986). En su mecanismo de acción las *emetinas* demostraron inhibir el alargamiento de cadenas polipeptídicas y la síntesis de proteínas en células eucariotas (Van Voorhis W., 1990).

En los casos de abseso amebiano hepático, la *emetina* actúa satisfactoriamente frente a los parásitos enquistados, pudiendo incluso prevenir la aparición de brotes recurrentes (Woolfe G., 1965). Frente a disenterías amebianas suele resultar efectivo el *clorhidrato de emetina* por vía parenteral (65 mg/ml), mientras que por vía oral se recomendó durante bastante tiempo el empleo de *yodobismutato de emetina*,

compuesto insoluble en estómago, pero con resultados poco satisfactorios (Cho K. et al., 1969). La *emetina* también resulta útil frente a *Fasciola hepatica* y larvas de *Toxocara canis*, aunque con un margen terapéutico muy estrecho (Satou T. et al., 2002).

En un reciente estudio efectuado en México se ha encontrado una P-glicoproteína en trofozoitos de *Entamoeba histolytica* resistentes a *emetina* (Banuelos C. et al., 2000). Existe un método para aislar clones de *Entamoeba histolytica* resistentes a la *emetina*, a través del empleo de placas de Petri en agar, por mutación con etil-metanosulfonato (Prabhu R. et al., 2000).

Actividad Emetizante

En cuanto a su efecto emético, el mismo pudo dilucidarse recién en la década del '50 al comprobarse que la *emetina* (y en mayor medida la *cefelina*) generan una excitación de la zona gatillo correspondiente a las terminales reflejas del nervio vago, sumado a una acción directa sobre los quimiorreceptores del área posterior del bulbo (Borison H. & Wang S., 1953) y una acción irritativa sobre el estómago por medio de un reflejo visceral aferente mediado por receptores serotoninérgicos (Allport R., 1959). Recientes estudios realizados en hurones demostraron que en el mecanismo de acción emetizante juegan un rol muy importante los receptores para 5-hidroxitriptamina, en especial el 5-HT4 (Hasegawa M. et al., 2002).

La *cefelina* es más potente que la *emetina* como vomitiva. Ante cuadros de intoxicación se aprovecha el efecto emetizante a través del simple jarabe (no el extracto líquido que es 10 veces más potente y puede resultar muy tóxico) en monodosis orales para niños menores de un año de 5-10 ml, y en niños mayores y adultos de 15 ml. A continuación conviene tomar 1-2 vasos de agua. Se puede repetir a los 20 o 30 minutos si aún no han aparecido los vómitos (Manno B. & Manno J., 1977).

Debe recordarse que por vía oral el tiempo necesario para producir emesis es de 15-30 minutos, lo cual no deja de lado realizar simultáneamente algún método de lavado gástrico, en especial si no sobrevino el vómito (Goodman & Gilman A., 1986; Robbers J. et al., 1997).

Actividad Expectorante

En lo concerniente al área respiratoria, la misma estimulación refleja del nervio vago en el tracto gastrointestinal produce un aumento en las secreciones bronquiales, favoreciendo la fluidificación de las mismas. La acción vomitiva se manifiesta principalmente por des congestión mecánica consecutiva al esfuerzo espiratorio convulsivo, acompañado de expulsión de las secreciones bronquiales. La vasoconstricción pulmonar y la excitación de las fibras lisas de los bronquios intervienen igualmente, aunque sus efectos no se prolongan más allá del período nauseoso (Arnaud F., 1934; Flórez J., 1996).

Otras

El extracto acuoso de ipecacuana ha demostrado una fuerte actividad inhibitoria frente a los virus del Herpes simplex tipo II, influenza A2, polio tipo II y vaccinia (May G. & Willuhn G., 1978).

FARMACOCINÉTICA

La *emetina* es eliminada lentamente del organismo a los 20-40 minutos de haber sido inyectada por vía subcutánea. Puede encontrarse aún vestigios de ella a los 2 meses de su administración, lo que indica un efecto acumulativo peligroso ante dosis reiteradas. Los análisis en hígado de ratas, gatos y perros, revelaron que la droga se acumula

preferentemente en este órgano en el orden del 10-30% de los alcaloides administrados (Randomski J. et al., 1951). Estudios más recientes en ratas demuestran que el *cefelina-6'-O-glucuronido* resulta ser el metabolito biliar de la *cefelina*, mientras que *6'-O-demetilemetina* y *9-O-demetilemetina* son los metabolitos biliares para la *emetina* luego de hidrólisis enzimática. Mientras la *cefelina* es conjugada a glucuronidos, la *emetina* es demetilada a *cefelina* y *9-O-demetilemetina*, pudiendo posteriormente ser conjugada también a glucuronidos (Asano T. et al., 2002a).

Estudios en ratas con los alcaloides del jarabe de ipeca marcados con radioisótopos, demostraron una tasa de absorción intestinal tanto para *3H-cefelina* como para *3H-emetina* del 70% (Asano T. et al., 2002b). La excreción biliar medida a las 48 horas determina una eliminación de *3H-cefelina* y *3H-emetina* del 57,5% y 6,9% de la dosis, respectivamente. En tanto la excreción urinaria de *3H-cefelina* fue del 16,5%, no hallándose metabolitos derivados de *emetina* en orina y heces. En cambio, la *emetina* sin modificaciones fue hallada en orina y heces en concentración del 6,8% y 19,7%, respectivamente (Asano T. et al., 2002a).

Un estudio reciente efectuado con jarabe de ipecacuana en 10 adultos voluntarios, reveló una rápida aparición y desaparición de los alcaloides *emetina* y *cefelina* en plasma, siendo prácticamente indetectable al cabo de 3 horas. Menos del 0,15% de la *emetina* y *cefelina* del preparado fue encontrado en orina a las 3 horas, lo cual indica una amplia distribución en el organismo. No se encontró una relación entre episodios de vómitos y picos de concentración de *emetina* o *cefelina* (Scharman E. et al., 2000). Otro estudio similar efectuado con jarabe de ipeca en 12 voluntarios sanos a quienes se les suministró una dosis de 20 y 30 ml. evidenció una excreción de *emetina* y *cefelina* menor al 2% en las primeras 48 horas. Sin embargo, ambos alcaloides en algunos pacientes aún continuaron detectándose en orina a las 12 semanas (Yamashita M. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los alcaloides de la ipecacuana no deben administrarse por períodos prolongados ya que presentan efectos acumulativos al provocar sobrecarga funcional renal. Las altas dosis se manifiestan a través de fiebre (ocasional), náuseas, vómitos, hipotensión arterial, polimialgias, arritmias cardíacas, acúfenos, hipoestesis en miembros, polineuritis, y en casos extremos, dilatación cardíaca acompañada de colapso por paro cardiorrespiratorio (Oackey G., 1973; Yang W. & Dubick M., 1980; Bader A. & Kerzner B., 1999). En ese sentido la *dihidroemetina* resultó ser menos cardiotoxicidad (Flórez J., 1996).

Los casos de neuritis y polineuritis (muy poco frecuentes) pueden aparecer aún con dosis bajas (0,20 a 0,40 g) siendo de larga evolución y tardando entre 2-3 semanas en desaparecer. La inyección intrarraquídea de *emetina* en perros a la altura de la 5ª-8ª vértebra dorsal produce una inmediata parálisis flácida. La inyección de *emetina* en dosis mayores a 1 g durante un largo período de tiempo produce miositis en el sitio de inyección. La administración de altas dosis de *emetina* a ratas durante 40 semanas no produjo una mayor incidencia de carcinogenicidad respecto a los grupos control (National Toxicology USA, 1978). La inhalación del polvo es irritativo de las mucosas, provocando estornudos, tos e incluso eritemas pruriginosos y conjuntivitis. Las sustancias responsables serían glucoproteínas (Gruenwald J. et al., 1998). La acción terapéutica de la *emetina* en las disenterías se traduce por el aumento en la consistencia de las heces, en cambio cuando resulta tóxica se manifiesta por la reaparición de diarrea.

CONTRAINDICACIONES

No debe suministrarse durante el embarazo, lactancia, en el curso de enfermedades cardíacas, neuromusculares, insuficiencia renal y cuadros hipotensivos severos. En casos de amebiasis está contraindicada la vía endovenosa por ser tóxica (sí puede darse subcutánea o intramuscular). No debe administrarse en casos de intoxicación por destilados del petróleo (kerosén, barnices de muebles) por peligro de neumonitis severa debido a la aspiración de los hidrocarburos. Tampoco en personas inconcientes y durante el curso de convulsiones por peligro de obstrucción de las vías aéreas por aspiración del contenido gástrico. Su empleo en casos de intoxicación por cáusticos puede originar perforación esofágica (McGuffin M. et al., 1997).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La ipecacuana puede resultar inefectiva cuando se administran simultáneamente otras drogas antieméticas como la fenotiazina. También reduce su efecto emético la administración simultánea de carbon activado.

STATUS LEGAL

La ipecacuana se encuentra registrada en la Farmacopea Brasileira (3ª Ed.), Farmacopea Nacional Argentina (6ª Ed.) y por casi todas las farmacopeas del mundo. La droga entera ha de contener no menos del 2% de alcaloides totales. Las dosis máximas oficinales alcanzan 1-2 g/dosis diarios. Sin embargo, en la terapéutica de la amebiasis se han empleado dosis mayores. Según la Farmacopea Helvética (7ª Ed) el jarabe emético debe tener un contenido alcaloídico del 0,11% La Farmacopea Italiana prescribe para las raíces de ipecacuana una determinación cuantitativa de alcaloides por titulación ácido-base (0,14%), a la vez que establece un ensayo límite para impurezas por cromatografía en capa fina (F.U.D.R.I., 1991).

En Estados Unidos, el jarabe de ipecacuana se vende con rótulos o leyendas que alertan sobre el peligro de administrarlo en niños menores de un año de edad, como así también en personas inconcientes o intoxicadas por estricnina, productos destilados del petróleo, corrosivos y pinturas. Debe incluirse obligatoriamente un teléfono en caso de dudas o intoxicación (FDA, 1994). El bulbo de esta especie está reconocido para empleo medicinal por las autoridades sanitarias de Bolivia (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Se adultera generalmente con otras Rubiáceas con propiedades eméticas aunque con principios activos diferentes: *Richardsonia brasiliensis* (conocida como *ipecá ondulada*) o *Psy-*

chotria emetica (ipecá estriada).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea la decocción de la raíz en casos de parasitosis, tos, catarros, asma bronquial y cuadros disentéricos. Su efecto emético es empleado ante cuadros de intoxicación digestiva. Antiguamente eran muy empleados los macerados, infusiones, decocciones y la infuso-maceración fraccionada, conocida como *ipecá a la brasileña*.

USOS MEDICINALES

El jarabe y la tintura de ipecacuana se utilizan como eméticos de acción rápida en casos de intoxicación en niños, siendo esta forma menos tóxica que la de los alcaloides aislados. Mezclando 10 partes de raíz de ipecacuana con 10 partes de opio y 80 partes de lactosa se obtiene el conocido *polvo de Dover* que presenta una acción diaforética, expectorante y depresora del centro de la tos. En casos de amebiasis hepática se emplea el *hidrocloruro de emetina*, siendo de elección en estos casos. Este mismo preparado ha resultado efectivo también en casos de piorrea alveolar.

La dosis emética es de 40 ml para adultos, 25-40 ml para niños en edad escolar, 20-25 ml para niños de 2-5 años, y 12 ml para niños de un año. Las indicaciones en niños están relacionadas con intoxicaciones con bayas venenosas, fármacos o tóxicos de diferentes orígenes. El jarabe de ipecacuana también es útil en casos de tos seca o improductiva, fases iniciales de bronquitis agudas o en bronquitis crónicas. La tintura reemplaza mejor a la infusión, ya que esta última debe administrarse con suma cautela.

FORMAS GALÉNICAS

Por lo general se recurre a las formas galénicas líquidas.

Extracto Fluido: 1 g = 45 gotas. La concentración en alcaloides (*emetina* y *cefelina*) debe ser del 1,5%. Dosis: 1-5 gotas diarias (como expectorante) y de 50-100 gotas (como emético) repartidas en 2-3 tomas a lo largo de media hora.

Extracto blando hidroalcohólico: Debe presentar un 5% de los alcaloides *emetina* y *cefelina* administrándose a razón de 0,003-0,020 g/dosis (como expectorante) y de 0,2-0,7 g/dosis (como emético) repartido en 2-3 tomas.

Tintura: Debe contener un 0,2% de los alcaloides expresados como *emetina* y *cefelina*. Dosis: 0,2-1 g/dosis (expectorante) y de 5-15 g/dosis (como emético).

Jarabe: Dosis de 0,05-0,1 g de droga (ó 0,5-2 mg de alcaloides totales) por vía oral. La USP de Estados Unidos recomienda en adultos una dosis de 0.4-1.4 ml como expectorante y de 15 ml como emético.

BIBLIOGRAFÍA

- Allport R.: Ipec is not innocuous. *J. Dis. Child.* 98: 786-7 (1959).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).
- Amorín J.: Guía Taxonómica con Plantas Medicinales de Interés Farmacéutico. *Rev. INFYB*. Set. (1980).
- Bader A. and Kerzner B.: Ipecac toxicity in "munchausen syndrome by proxy". *Ther. Drug Monit.* 21 (2): 259-60 (1999).
- Arnaud F.: *Terapéutica Farmacológica y Materia Médica*. Salvat Edit. España. (1934).
- Asano T.; Watanabe J.; Sadakane C.; Ishihara K. et al.: Biotransformation of the ipecac alkaloids cephaeline and emetine from ipecac syrup in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacol.* 27 (1): 29-35 (2002a).
- Asano T.; Ishihara K.; Wakui Y.; Yanagisawa T.; Kimura M. et al.: Absorption, distribution and excretion of 3H-labeled cephaeline and emetine spiked ipecac syrup in rats. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacol.* 27 (1): 17-27 (2002b).
- Borison H. and Wang S.: Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol. Rev.* 5: 193-230 (1953).
- Cañigueral Folcara S.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Ipecacuana. *Farmac. Prof.* Pp. 20. (1993).
- Cho K.; Lee J. and Soh C.: Virulence of *Entamoeba histolytica* according to the strains in Korea. III. Amebicidal response of antiamebic agents on several strains of *Entamoeba histolytica* in vitro. *Kisaengchunghak Chapchi.* 7 (3): 121-8 (1969).
- FDA. Office of the Federal Register. *Code of Federal Regulations*. (1994).
- Flórez J.: *Farmacología Humana*. Edit. Masson. 2ª Ed. Reimpresión. (1996).
- F.U.D.R.I (Farmacopea Ufficinale Della Repubblica Italiana). Ministerio della Sanità. Roma. (1991).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Goldman P.: Metronidazole. *New England J. Med.* 303: 1212-8 (1980).
- Goodman A. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª Edic. Edit. Panamericana. (1986).
- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C. (Ed). *PDR for Herbal Medicines*. (1998).
- Harries J.: Amoebiasis: a review. *J. Res. Soc. Med.* 75: 190-7 (1982).
- Hasegawa M.; Sasaki T.; Sadakane K.; Tabuchi M.; Takeda Y.; Kimura M. and Fujii Y.: Studies for the emetic mechanism of ipecac syrup (IJN-119) and its active components in ferrets: involvement of 5-HO-tryptamine receptors. *Jpn J. Pharmacol.* 89 (2): 113-9 (2002).
- Itoh A.; Ikuta Y.; Baba Y.; Tanahashi T. and Nagakura N.: Ipecac alkaloids from *Cephaelis acuminata*. *Phytochemistry*. 52 (6): 1169-76 (1999).
- Itoh A.; Baba Y.; Tanahashi T.; Nagakura N.: Tetrahydroisoquinoline-monoterpene glycosides from *Cephaelis acuminata*. *Phytochemistry*. 59 (1): 91-7 (2002).
- Jha S.; Sahu N.; Mahato S.: Production of the alkaloids emetine and cephaeline in callus cultures of *Cephaelis ipecacuanha*. *Planta Med.* 54 (6): 504-6 (1988).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omeiga S. A. España (2000).
- Lameira O.; Pinto J.; Lemos O. et al.: *Effects of growth regulators on plantlet root formation of Cephaelis ipecacuanha in vitro*. WOCMAP II^o. Mendoza, Argentina. Abstract P-259. Noviembre de 1997.
- McGuffin M.; Hobbs C. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press.

(1997).
 - Manno B. and Manno J.: Toxicology of ipecac: a review. *Clinic. Toxicol.* 10: 221-42 (1977).
 - May G. and Willuhn G.: Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneimittelforschung*, 28 (1): 1-7 (1978).
 - Nakajima Y.: Antiprotozoal drugs. *Nippon Rinsho*, 61 (Suppl. 2): 774-9 (2003).
 - National Toxicology Program. Bioassay of emetine for possible carcinogenicity (CAS n° 483-18-1). *Natl. Toxicol. Program Tech Rep Ser.* 43: 1-108 (1978).
 - Oakley G. (Jr): The neurotoxicity of the halogenated hydroxyquinolines. *JAMA*, 225: 395-7 (1973).
 - Pereira A.; Bertoni B.; Lanchote V. et al.: *The effect of in vitro co-cultivation of Cephaelis ipecacuanha, Eclipta alba and Oryza sativa on plant development and yield of emetine, wedelolactone and demethyl-wedelolactone*. WOCMAP II°. Mendoza, Argentina. Abstract P-219. Noviembre de 1997.
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. MICOE (1995).
 - Randomski J.; Hagan E.; Fuyat H. and Nelson A.: *Federation Proc.* 10: 330

(1951).
 - Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocología*. Edit. Premier. Brasil. (1997).
 - Satou T.; Akao N.; Matsuhashi R.; Koike K.; Fujita K. and Nikaído T.: Inhibitory effect of isoquinoline alkaloids on movement of second-stage larvae of *Toxocara canis*. *Biol. Pharm. Bull.* 25 (12): 1651-4 (2002).
 - Sharapin N.: *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterápicos*. CYTED, Colombia. (2000).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. 1981.
 - Van Voorhis W.: Therapy and prophylaxis of systemic protozoan infections. *Drugs*, 40: 176-202 (1990).
 - Woolfe G.: The chemotherapy of amoebiasis. *Progress in Drug Res.* 8: 11-52 (1965).
 - Yamashita M.; Yamashita M. and Azuma J.: Urinary excretion of ipecac alkaloids in human volunteers. *Vet. Hum. Toxicol.* 44 (5): 257-9 (2002).
 - Yang W. and Dubick M.: Mechanism of emetine cardiotoxicity. *Pharmacol. Therap.* 10: 15-26 (1980).

ISPAGUL



NOMBRE CIENTÍFICO

Plantago ovata Forssk.

NOMBRES POPULARES

Español: ispagul, ispagula, zaragatona, plantago rubio, zaragatona de la India.

Portugués: ispagul.

Inglés: ispaghula, spogel, psyllum, blonde psyllum.

Otros: ispaghul, plantain de l'Inde (Francés), ispagula, psillio semi bianchi (Italiano), Ispaghula, Indische Flohsamen (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, perteneciente a la familia de las Plantagináceas, caracterizada por presentar una vellosidad muy fina y corta que la cubre. Las hojas son lineares, lanceoladas, dentadas y pubescentes. Las flores, de color blanquecino, se hallan reunidas en espigas cilíndricas muy cortas, poseyendo cuatro estambres sobresalientes. El fruto es un pequeño píxido cubierto por una corola persistente. Las semillas son de color verde claro o rosado.

HÁBITAT

El género *Plantago* tiene una amplia distribución, estando compuesto por alrededor de 250 especies anuales, bianuales y perennes. El ispagul es originario de Oriente medio, Irán y la India. El principal productor es Pakistán, siendo la materia prima procesada en los países de destino.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las semillas, aunque los principales componentes activos se encuentran en sus cutículas o cáscaras. De ahí que se consideran dos tipos de droga para las Farmacopeas: una correspondiente a las semillas maduras y desecadas y otra correspondiente a la cutícula (episperma y capas adyacentes colapsadas, retiradas de las semillas). El sabor es insípido y mucilaginoso. En Francia,

las semillas son plantadas en marzo y recolectadas en agosto, cuando ya cumplieron 3/4 partes de su maduración.

HISTORIA

La denominación *Plantago* deriva del latín y significa «planta del pie», en referencia a la forma de su hoja. El nombre *ispagul* le es conferido a la cáscara de la semilla o cutícula (también algunos le asignan el nombre de *psyllum*). En Europa se empleó desde el siglo XVI como remedio laxante casero. A partir de 1930 fueron empleadas masivamente en Estados Unidos para el tratamiento de la constipación. Sus semillas han sido llevadas en varias misiones espaciales a requerimiento de los astronautas, quienes suelen constiparse en sus viajes.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Mucílagos (20-30%): Constituidos en un 85% por arabinosilanos y un escaso porcentaje de ramnosa y ácido galacturónico. Hay que tener en cuenta que los mucílagos sólo se encuentran en la epidermis del tegumento seminal.

Otros: La semilla contiene también aceite fijo, proteínas e iridoides (aucubina). En menor importancia se han identificado en el resto de la planta trazas de alcaloides (boschniakina, plantagonina, indicainina), fitoesteroles (β -sitosterol, estigmasterol, campesterol), triterpenos (α y β -amirina), ácidos grasos (ácidos linoleico, oleico, palmítico, esteárico), taninos, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad farmacológica reconocida para las semillas de ispagul es la laxante, ya sea en casos de constipación habitual, estreñimiento post-quirúrgico o hemorroides. También son muy empleadas en presencia de diverticulosis y colon irritable. En ocasiones se emplea como coadyuvante de tratamientos adelgazantes debido a su poder hidratante saciógeno. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Laxante

Las semillas ingeridas con abundante líquido ejercen acción laxante de masa o volumen debido a su elevado índice de hinchamiento (11-14), siendo su contenido en mucílagos mayor al de *Plantago major* o *P. lanceolata*. La distensión producida incrementa el peristaltismo intestinal y de esa manera se facilita la eliminación de las heces. Estudios a doble ciego *versus* placebo evidenciaron la utilidad del suministro de semillas de *P. ovata* en pacientes con constipación crónica y colon irritable (Tomas Ridocci M. et al., 1992). Estudios en ratas demostraron que el *ispagul* es parcialmente fermentado en el ciego y colon ascendente, promoviendo efectos protectores sobre la mucosa y estimulando la excreción de ácidos biliares (Leng Peschlow E., 1991; Edwards C. et al., 1992).

En la actividad laxante no sólo intervendrían los mucílagos sino también los iridoides, generando un suave efecto observable a las 24 horas de su administración junto con abundante líquido. (Inouye H. et al., 1974; Rumiantsev V., 1997; Voderholzer W. et al., 1997). Debe recordarse que este producto tiene una de las concentraciones más altas de fibra soluble conocidas, siendo por ello incorporado dentro de los cereales que se ingieren durante el desayuno en Norteamérica. Desde que se introdujo este producto en ese país, sólo entre 1989 y 1990 se vendieron 100 millones de envases, registrándose en ese período sólo 50 casos de reacciones alérgicas entre los consumidores (Farnsworth N., 1995).

Actividad Hipolipemiante

En una prueba doble-ciego, se administró como suplemento dietario 10 g diarios de cáscara (ispagul) de *P. ovata* a 6 personas normales y a 5 ileostomizados, durante 3 semanas. En otro grupo similar, se administró al mismo tiempo 10 g diarios de semillas de *P. ovata*. Al finalizar la prueba y luego de medidos los parámetros lipídicos en sangre se determinó que el ispagul no produjo ningún cambio en los niveles séricos de colesterol y triglicéridos en los pacientes evaluados. En cambio los pacientes que recibieron la cáscara o cutícula en su dieta, presentaron descensos de un 6,4% en sus niveles de colesterol y de 9,3% en los de lipoproteínas. La excreción de ácidos biliares en las heces no se modificó en ningún grupo (Gelissen I. et al., 1994).

Con esta prueba se demuestra que la semilla sería más efectiva en promover un descenso del perfil lipídico en los pacientes, no estando esta reducción afectada por las pérdidas de ácidos biliares (que en su contenido presentan lípidos) en las heces. Las pérdidas ileales que pudieran existir en los pacientes ileostomizados serían compensadas por una absorción extra a través del colon. Recordemos que entre los mecanismos propuestos para el descenso del colesterol, el más importante está relacionado con una interferencia en la reabsorción de los ácidos biliares, como así también en una interferencia del mucílago en la reabsorción intestinal de colesterol lo cual promueve su eliminación (Goodman & Gilman, 1991).

Otro estudio llevado a cabo en ratas con la cáscara de *P. ovata* (administrada al 5-10% en la ración diaria) determinó un descenso en los niveles de colesterol sérico a lo largo de 3 semanas de tratamiento, respecto a un grupo control. En cambio, el nivel de triglicéridos en sangre no observó cambios significativos (Arjmandi B. et al., 1997). Un estudio reciente dio cuenta del efecto hipolipemiante de semillas de *P. ovata* (7,5-10 g/%) administradas a cobayos durante 4 semanas de tratamiento. Al finalizar el estudio se pudo observar un descenso del 34% en la concentración de triglicéridos y una reducción del 23% en el LDL-colesterol. El tratamiento demostró afectar la absorción de ácidos biliares (la eliminación de ácidos biliares fue 3 veces superior a la del grupo placebo), sumado a una alteración en la metabolización del colesterol en hígado. En ese sentido, se pudo determinar que las semillas de *P. ovata* reducen la actividad de la enzima LCAT (lecitina-colesterol-acil-transferasa), aumentan la actividad catabólica de la enzima colesterol-7- α -hidroxilasa y reducen la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa, enzima limitante de la síntesis de colesterol (Romero A. et al., 2002).

Actividad Saciógena

En una prueba triple ciego se procuró determinar la sensación de plenitud postprandial en 17 sujetos normales. Un grupo recibió 20 g de semillas en 200 ml. de agua (equivalente a 14 g de fibra). Un segundo grupo recibió 20 g de

placebo en igual cantidad de agua; mientras que el tercer grupo solo recibió agua. Al cabo de tres horas, sólo el primer grupo demostró sensación de plenitud, lo cual sugiere la incorporación de semillas como suplemento dietario y complemento fibroso en pacientes que procuren adelgazar durante un cierto período de tiempo (Turnbull W & Thomas H., 1995).

Otros

El extracto acuoso de las semillas ha demostrado *in vitro* actividad antibacteriana débil frente a *Staphylococcus pyogenes*, y nula frente a *S. aureus* y *S. viridans* (Naqvi S. et al., 1991). En un estudio doble ciego *versus* placebo, la administración de semillas de *P. ovata* demostró ser efectivo en el control de sangrado de hemorroides luego de 15 días de tratamiento (Pérez Miranda M. et al., 1996). El extracto alcohólico produjo en perros y gatos anestesiados hipotensión arterial y actividad colinérgica. La administración oral a largo plazo de semillas de *P. ovata* en pacientes con cáncer de colon, demostró incrementar la concentración fecal de butirato a partir de un efecto fermentativo por parte de la flora colónica. Debe recordarse que el butirato presenta propiedades antineoplásicas en cáncer colorrectal (Nordgaard I. et al., 1996).

Entre las indicaciones de uso conferidas al ispagul por la Comisión E de Alemania, se le ha adicionado su actividad coadyuvante en casos de diarreas, aunque en estas circunstancias no debe consumirse con líquidos. En estos casos actúa absorbiendo líquidos intestinales y formando una barrera protectora antisecretoria sobre la luz intestinal (Cañigual S. et al., 1998). A nivel inmunológico, la administración del extracto acuoso de *P. ovata* demostró incrementar significativamente el número de granulocitos en sangre, de leucocitos esplénicos y aumento de peso del bazo en ratas (Rezaeiipoor R. et al., 2000). Por otra parte la aplicación de extractos de cutícula de *P. ovata* ricos en polisacáridos evidenciaron mejorar la cicatrización de heridas y escaras *in vivo* sobre ratas (Westerhof W. et al., 2001).

En un estudio multicéntrico abierto, randomizado, efectuado sobre un total de 105 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa, la administración de semillas de *Plantago ovata* a lo largo de un año de tratamiento demostró ser tan efectiva como la droga mesalamina, en la remisión de los síntomas de dicha enfermedad (Fernández Bañares F. et al., 1999).

En cuanto a la administración de semillas de ispagul (5%) junto a fibra alimentaria en la dieta diaria de ratas, se pudo evidenciar una disminución en la aparición de colitis inducida por ácido trinitrobenzeno-sulfónico, lo cual estaría relacionado con un efecto inhibitorio sobre dos mediadores inflamatorios como el óxido nítrico y el factor de necrosis tumoral alfa (Rodríguez Cabezas M. et al., 2002). Un reciente estudio estadístico efectuado sobre 424 personas pertenecientes a una comunidad española, demostró que la gimnasia diaria, junto a la toma de aspirina y semillas de *Plantago ovata* reducen de manera significativa el riesgo de padecer cáncer de colon (Juarranz M. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Entre los efectos colaterales se menciona la posibilidad de generar flatulencias o sensaciones de obstrucción a nivel del esófago o intestino, en especial cuando el aporte de líquido ha sido insuficiente. Algunos casos de reacciones adversas de anafilaxia, asma y rinitis por inhalación de las cáscaras de las semillas de *P. ovata* fueron observados en operarios de la industria farmacéutica y en gente común (Kaplan M. 1990; Aleman A. et al., 2001; Singh A. & Kumar P., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse en presencia de obstrucciones esofágicas, intestinales o íleo. Las semillas se pueden administrar durante el embarazo y la lactancia (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En su paso por intestino puede interferir con la absorción de otros fármacos (glucósidos cardiotónicos, derivados cumarínicos, vitamina B12, carbamazepina, sales de litio, calcio, cobre, magnesio o zinc), por lo que se tendrá la precaución de no administrarlo junto a algún otro tratamiento (OMS, 2000). Asimismo en casos de diabetes deberá ajustarse o reducirse la dosis de las drogas hipoglucemiantes (Fernández N. et al., 1998; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El ispagul se encuentra registrado por las Farmacopeas de Estados Unidos, Alemania, Gran Bretaña e India entre otras (Newall C. et al., 1996). También figura dentro del listado de especies autorizadas para uso humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (semilla y cáscara por separado) y por los Ministerios de Salud de Bolivia y Colombia (García González M., 2000). En Argentina se encuentra enlistada entre las especies que pueden ser registradas como suplemento dietario (ANMAT, 2001).

ADULTERANTES

Ocasionalmente con semillas de otros plantagos, como por ejemplo *P. major* L. y *P. media* L. Estas semillas son de diferente color y al sumergirlas presentan poco grado de hinchamiento (Cañigueral S. et al., 1998). usos medicinales

Según la ESCOP se recomienda como laxante (en adultos) a razón de 7-30 g/día (semillas) o 3,5-10,5 g/día (cutícula). Niños de 6-12 años: 3,5-15 g/día (semillas) y 1,5-4,5 g/día (cutícula). En diarrea se aconseja hasta 40 g/día (semillas) y 20-30 g/día (cutícula). En colon irritable se puede suministrar hasta el doble de las dosis señaladas. Niños menores de 6 años, como laxante sólo bajo exclusivo control médico (semillas y cutícula). En hipercolesterolemia la ESCOP aconseja 10 g/día (cutícula) en 3 tomas.

USOS ETNOMEDICINALES

Las semillas se recogen cuando están maduras y una vez secas y molidas, se emplean a razón de una cucharada (15 g) o de sus cáscaras, en un vaso abundante de agua. Se bebe antes de acostarse. También la misma medida (15 g) en una taza de agua caliente. Una vez tibio, se bebe. Se utilizan en casos de constipación y de hipertensión arterial (debido a un suave efecto diurético). Por vía externa se emplea el macerado en forma de cataplasma tibia, para el tratamiento de heridas y eczemas. El cataplasma caliente en casos de forúnculos y absesos.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 10 g en 200 cc de agua. Hervir 5 minutos. Administrar 2-3 veces al día.

Macerado: 1 cucharada sopera de semillas trituradas en medio vaso de agua. Se deja macerar por espacio de 30 minutos. Tomar en ayunas y/o antes de acostarse.

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol de 25°, se prescribe a razón de 6-15 ml diarios repartidos en 3-4 tomas.

Polvo: A partir de las semillas: 5-10 g diarios (repartidos en 2-3 tomas) junto con 100-200 ml de líquido. A continuación se recomienda beber inmediatamente otros 200-300 ml.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de La Luz, L.: *Proporciones Salud: Cultive Plantas Medicinales*. Editorial Científico-Técnica de La Habana, Cuba. Ministerio de Cultura. (1993).
- Aleman A.; Quirce S.; Bombin C. and Sastre J.: *Asthma related to inhalation of Plantago ovata*. *Med. Clin. (Brace)*. 116 (1): 20-2 (2001).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- ANMAT: *Boletín Oficial n° 29.621. Anexo I, Disposición n° 1637*. (2001).
- Arjmandi B.; Sobn E.; Juma S.; Murthy S. and Daggy B.: *Native and partially hydrolyzed psyllum have comparable effects on cholesterol metabolism in rats*. *J. Nutr.* 127 (3): 463-9 (1997).
- Artech García A.; Vanaolocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Ed. Masson. España. (1998).
- Battista S. y Gurni A.: *Estudios de Epidermis en diferentes especies del género Plantago*. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Cañigueral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional. España. (1998).
- Duke J. and Archley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton, Florida. CRC Press. (1986).
- Edwards C.; Bowen J.; Brydon W. and Eastwood M.: *The effects of ispaghula on rat caecal fermentation and stool output*. *Br. J. Nutr.* 68 (2): 473-82 (1992).
- Farnsworth N.: *Inocuidad relativa de los remedios a base de plantas*. *Natura Medicatrix*. n° 37: 30-35 (1995).
- Fernández N.; Diez M.; Teran M.; García J.; Calle A. and Sierra M.: *Influence of two commercial fibers in the pharmacokinetics of ethinylestradiol in rabbits*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286 (2): 870-4 (1998).
- Fernández Bañares F.; Hinojosa J.; Sánchez Lombrana J.; Navarro E.; Martínez Salmerón J. et al.: *Randomized clinical trial of Plantago ovata seeds as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis*. *Am. J. Gastroenterol.* 94 (2): 427-33 (1999).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Gelissen I.; Brodie B. and Eastwood M.: *Efectos de P. ovata (cáscara y semilla) sobre el metabolismo del esteroles*. *Hospital Gral. de Clínicas de Gran Bretaña. Amer. J. Clin. Nutr.* 59 (2): 395-400 (1994).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. TR-AMIL. (1996).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica: Laxantes y Catárticos*. pp. 988-9. (1991).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, UNESCO. Colombia, (1995).
- Inoie H. et al.: *Purgative activities of tritoid glycosides*. *Planta Med.* 25: 285-8 (1974).
- Juarranz M., Calle-Purón M., González-Navarro A., Regidor-Poyatos E., Soriano T., Martínez-Hernández D., Rojas V., Guínez V.: *Physical exercise, use of Plantago ovata and aspirin, and reduced risk of colon cancer*. *Eur J Cancer Prev* 11(5): 465-72 (2002).
- Kaplan M.: *Anaphylactic reaction to "heart-wise"*. *J. A. M. A.* 323: 1072-3. (1990).
- Leng Peschlow E.: *Plantago ovata seeds as dietary fibre supplement: physiological and metabolic effects in rats*. *Br. J. Nutr.* 66 (2): 331-49 (1991).
- Leung A.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. John Wiley & Sons. U.S.A. (1996).
- Ling Y. and Yan Z.: *Traditional Chinese Medicine*. Shanghai Scientific and Technical Publ. House. China. (1984).
- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: *Antibacterial, antifungal and antihelminthic investigations on India medicinal plants*. *Fitoterapia*. 62 (3): 221-228 (1991).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1995).
- Nordgaard I.; Hove H.; Clausen M. and Mortensen P.: *Colonic production of butyrate in patients with previous colonic cancer during long-term treatment with dietary fibre (Plantago ovata seeds)*. *Scand. J. Gastroenterol.* 31 (10): 1011-20 (1996).
- OMS: *WHO monographs on selected medicinal plants*. Fascículo 1. *Semen plantaginis*. Pp. 202-11. (2000).
- Pérez Miranda M.; Gómez Cedenilla A.; León Colombo T.; Pajares J. and Mate Jiménez J.: *Effect of fiber supplements on internal bleeding hemorrhoids*. *Hepatogastroenterol.* 43 (12): 1504-7 (1996).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaolocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. Micoj S. A. (1995).
- Rezaipoor R.; Saedinia S. and Kamalnejad M.: *The effect of Plantago ovata on humoral immune response in experimental animals*. *J. Ethnopharmacol.* 72 (1-2): 283-6 (2000).
- Rodríguez-Cabezas M., Gálvez J., Lorente M., Concha A., Camuesco D., Azouz S., Osuna A., Redondo L., Zarzuelo A.: *Dietary fiber down-regulates colonic tumor necrosis factor alpha and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitic rats*. *J. Nutr* 132 (11): 3263-71 (2002).
- Romero A., West K., Zern T., Fernández M.: *The seeds from Plantago ovata lower plasma lipids by altering hepatic and bile acid metabolism in guinea pigs*. *J Nutr* 132(6):1194-8 (2002).
- Rumiantsev V.: *Plantago drugs in regulation of gastrointestinal tract activity*. *Klin. Med. (Mosk)*. 75 (11): 19-23 (1997).
- Singh A., Kumar P.: *Common environmental allergens causing respiratory allergy in India*. *Indian J Pediatr* 69 (3):245-50 (2002).
- Tomas Riducci M.; Anon R.; Minguéz M.; Zaragoza A.; Ballester J. and Benages A.: *The efficacy of Plantago ovata as a regulator of intestinal transit. A double-blind study compared to placebo*. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 82 (1): 17-22 (1992).
- Turnbull W. and Thomas H.: *The effect of Plantago ovata seed containing preparation on appetite variables, nutrient and energy intake*. *Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord.* 19 (5): 338-42 (1995).
- Voderholzer W.; Schatke W.; Muhlendorfer B.; Klausner A.; Birkner B. and Müller-Lissner S.: *Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation*. *Am. J. Gastroenterol.* 92 (1): 95-8 (1997).
- Westerhof W, Das P, Middelkoop E, Verschoor J, Storey L, Regnier C.: *Mucopolysaccharides from psyllium involved in wound healing*. *Drugs Exp Clin Res* 27(5-6):165-75 (2001).
- Yesilada E.; Sezjke E.; Fujita T.; Tanaka S.; Tabata M.: *Screening of some Turkish medicinal plants for their antiulcerogenic activities*. *Phytother. Res.* 7: 263-5 (1993).

J JABORANDÍ



NOMBRE CIENTÍFICO

Pilocarpus jaborandi Holmes.

Son reconocidos como jaborandí por las distintas farmacopeas, las especies: *Pilocarpus officinalis* Poehl.; *P. cearensis* Rizzini; *P. pinnatifolius* Lem.; *P. microphyllus* Stapf. y *P. trachylophus* Holmes.

NOMBRES POPULARES

Español: jaborandí

Portugués: jaborandi, arruda brava, ibirataíba (*P. pinnatifolius*).

Inglés: jaborandi

Otros: jaborandi (Francés), jaborandi (Alemán), jaborandi (Italiano).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de un arbusto leñoso perenne, perteneciente a la familia de las Rutáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 2-4 metros; hojas verde claras, imparinadas de 3-5 folíolos ovales lanceolados y sésiles, ligeramente pilosas en su superficie, con sabor y olor a naranjas; flores pentámeras dispuestas en racimos delgados y alargados; y un fruto capsular compuesto por tres folículos, de ápice redondo con surcos concéntricos donde las semillas (ovalo-oblongas y de color oscuro brillante) se insertan lateralmente.

HÁBITAT

Este arbusto es característico de América Central y Sudamérica de donde se extendió hasta la India. En Brasil su hábitat abarca la región norte y nordeste, en las florestas preamazónicas de los Estados de Piauí, Maranhão y Pará. *Pilocarpus jaborandi* abunda en la región de Pernambuco (Brasil), *P. microphyllus* crece en el estado de Maranhão (Brasil); *P. trachylophus* lo hace en Ceará (Brasil) y *P. pinnatifolius* en Paraguay. Puede alcanzar una altitud de hasta 800 metros snm. Desarrolla mejor en suelos leves, arenosos y bien profundos, adecuado a su pronunciada raíz pivotante (Melillo de Magalhaes P., 2000).

Es común observar que *P. microphyllus* crezca bajo la copa de árboles grandes como el jatobá (*Hymenaea courbaril*) y la copaiba (*Copaifera reticulada*), considerándose incluso que dichos árboles favorecen el crecimiento del jaborandí. Actual-

mente también se cultiva en la India. Brasil suele exportar la especie *P. trachylophus*. Sin embargo, existe una explotación desmedida del jaborandí en general, sobretudo en el norte de Brasil, donde se encuentra actualmente en peligro de extinción (Balick M. et al., 1996). Asimismo la competencia con otros cultivos más rentables está mermando el comercio de esta especie.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas o folíolos. Una vez desecadas deben utilizarse rápidamente ya que pierden su actividad con el prolongado almacenamiento (en un año pierden el 50% de su concentración en alcaloides y a los dos años el 98%). La extracción se realiza por alcalinización moderada con carbonato sódico, utilizando como disolvente al benceno. También suele emplearse la técnica de extracción con agua acidulada (Sharapin N., 2000).

De acuerdo con la 3ª edición de la Farmacopea del Brasil, la droga tiene olor aromático al triturarse y sabor amargo, debiendo contener un mínimo de 0,3% de *pilocarpina* y un máximo de 7% de impurezas. La mayor concentración de principios activos ocurre en primavera, siendo esta la estación preferida para iniciar la recolección.

HISTORIA

Primitivamente los nativos sudamericanos masticaban las hojas de este arbusto para aumentar la salivación y tratar úlceras bucales, lo cual llamó la atención en 1570 del observador europeo Gabriel Soares de Souza. Por ello los tupí-guaraníes la bautizaron con el nombre de *yabora-di* que significa planta que hace salivar. En 1630 dos investigadores de la Dutch West Indian Company documentan el empleo que le dan al jaborandí otras tribus, en especial para tratar cuadros respiratorios, gonorrea y eliminar cálculos urinarios.

Por la capacidad de promover sudoración, salivación y diuresis, fue empleada como antídoto de venenos y picaduras de serpientes y alimañas. En 1874 el médico brasileño de Bahía, Sinfrônio Coutinho, se traslada a París con muestras de hojas de jaborandí e inicia las investigaciones junto a un equipo de científicos franceses, publicando los trabajos en *The Lancet*. En 1875 logran aislar su principal alcaloide: la *pilocarpina*. Poco tiempo después, fueron descritas por J. Weber las acciones sobre la pupila y las glándulas sudoríparas y salivales.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides (0,50 - 1%): Derivados del imidazol: pilocarpina (55 %), pilocarpidina, isopilocarpidina, pilosina, isopilosina, epiisopilosina y epiisopiloturina. La pilocarpina es soluble en soluciones acuosas alcalinas por apertura del anillo lactónico que se une al anillo imidazólico, con la consiguiente formación de las respectivas sales.

Aceite Esencial (0,50%): limoneno, β -cariofileno, 2-tridecanona, sabineno, α -pineno y pequeñas trazas de otros terpenos. Presenta aroma a bálsamo.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Prácticamente todos los estudios realizados con jaborandí y su alcaloide principal: *pilocarpina*, corresponden al área oftalmológica.

Área Oftalmológica

El efecto de la *pilocarpina* (principal alcaloide) es bien conocido desde el punto de vista farmacológico, ejerciendo una reconocida actividad parasimpaticomimética. A partir de su administración local, difunde rápidamente desde la córnea hasta el humor acuoso, ejerciendo una contracción del músculo ciliar, de manera antagónica a la *atropina*, em-

pujando el espolón escleral y expandiendo la malla trabecular hasta separarla. De esta manera se abren las vías que conducen el fluido, aumentando el flujo del humor acuoso, permitiendo una disminución de la presión intraocular (glaucoma). También permite aumentar el riego sanguíneo local (Holmstedt B. et al., 1979; Neal M., 1996).

El glaucoma es causado por una disminución del drenaje del humor acuoso, pudiendo causar ceguera por daño permanente en el nervio óptico. Caracteriza por presentar un aumento de la presión intraocular por encima de 21 mm Hg; excavación del disco óptico en el examen del fondo de ojo y cambios en el campo visual. El glaucoma de ángulo abierto es un proceso crónico o congénito que está dado por una disminución del drenaje del humor acuoso hacia el canal de Schlemm. En tanto el glaucoma de ángulo cerrado es consecuencia del abombamiento hacia delante de la porción periférica del iris, lo cual hace contacto con el dorso de la córnea, reduciendo así el flujo de humor acuoso entre la córnea y el iris (Page C. et al., 1998).

La *pilocarpina* es un agonista colinérgico, de acción predominante muscarínica pero no nicotínica, empleada en casos de glaucoma de ángulo abierto (en la mayoría de los casos) y eventualmente en el glaucoma de ángulo cerrado (alivian temporalmente por tensamiento del iris). Aplicada localmente en el ojo provoca constricción pupilar, espasmo de la acomodación del cristalino y un aumento transitorio de la presión intraocular, seguido de una inmediata caída de la misma en forma más prolongada. La miosis tiene una duración variable: entre varias horas hasta un día. La fijación de la acomodación del cristalino para la visión cercana desaparece al cabo de dos horas (Goodman Gilman A. et al., 1986; Page C. et al., 1998).

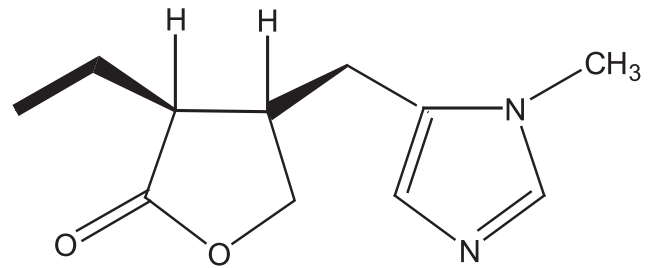
Por otra parte, la aplicación de 10-15 mg. subcutáneos de *pilocarpina* provoca vasodilatación y sudoración local aumentada, las cuales son bloqueadas por *atropina*. La presencia de un átomo de carbono terciario en su estructura química (derivada del imidazol) le confiere mayor liposolubilidad a la droga, permitiendo una fácil penetración a través de la córnea cuando se la aplica localmente, o ingresar al cerebro cuando se administra por vía sistémica (Neal M., 1996; Page C. et al., 1998).

Otras

La *pilocarpina* también puede promover la secreción de glándulas salivales, lagrimales, bronquiales, jugo gástrico (ácido clorhídrico y pepsina), pancreáticas e intestinales, aumentando la eliminación de agua, urea y cloruro sódico. Incrementa además el tono y las contracciones estomacales (Goodman & Gilman A., 1986; Neal M., 1996; Page C. et al., 1998). El alcaloide *epiisopilosina* demostró ser un estimulante periférico del sistema nervioso parasimpático similar a la *pilocarpina*, pero únicamente en altas dosis (Lucio E. et al., 1999).

La capacidad de penetración transdérmica de la *pilocarpina* a través de métodos como la iontoforesis entre otros, permitió observar una mayor apertura de la porosidad de la piel y un incremento de la circulación zonal del cuero cabelludo (Gangarosa L. et al., 1995; Mishima H. et al., 1996). En los últimos años la *pilocarpina* ha tenido un incremento en la demanda al ser empleada en pacientes con radioterapia oncológica, los cuales sufren de sequedad bucal. De igual manera con pacientes afectados al Síndrome de Sjögren.

En pruebas de actividad antimicobacteriana *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* y *M. kansasii*, la *pilocarpina* no arrojó resultados inhibitorios estadísticamente significativos (Rastogi N. et al., 1998). En un reciente ensayo *in vitro* efectuado con extractos crudos de nueve especies de Rutáceas, el correspondiente a la corteza de la es-



pilocarpina

pecie emparentada *Pilocarpus spicatus* fue el que demostró la mayor actividad inhibitoria (> 80%) frente a las formas de tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi* en dosis de 2 mg/ml. El componente principal de dicho efecto sería la *chalepina* (Mafezoli J. et al., 2000; Pavao F. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS

La *pilocarpina* puede estimular la musculatura bronquial provocando broncoespasmo, lo cual contraindicaría su empleo en pacientes asmáticos. También se ha observado un aumento en el tono y la motilidad de uréteres, vejiga, vesícula y conductos biliares, por lo que deberá abstenerse de utilizar *pilocarpina* en casos de sospecha de cálculos a esos niveles. Durante el tratamiento con esta droga pueden aparecer alteraciones de la acomodación o dolor en el globo ocular, que ceden a los pocos días (Fetrow C. & Avila J., 2001).

EFFECTOS TÓXICOS

En caso de sobredosis con *pilocarpina* se produce una exacerbación de sus efectos parasimpaticomiméticos, similar al producido por intoxicación con hongos de los géneros *Inocybe* y *Citocybe*, el cual es contrarrestado por la administración parenteral de *atropina* (2 mg) seguida de medidas apropiadas para ayudar la respiración pulmonar y la circulación. Asimismo la administración de diazepam para controlar los espasmos, plasma como expansor de volumen y una diálisis forzada son medidas optativas según cada caso en particular (Gruenwald J. et al., 1998).

Los síntomas de intoxicación comienzan a los 30-60 minutos y consisten en salivación excesiva, lagrimeo, náuseas, vómitos, cefalea, trastornos visuales, cólicos abdominales, diarrea, bradicardia, broncoespasmo, hipotensión, shock, pudiendo finalmente desembocar en la muerte por paro respiratorio. Manifestaciones sistémicas como hemólisis eritrocitaria son difíciles de ver debido a la lenta absorción intestinal de sus alcaloides. La DL50 para el *clorhidrato de pilocarpina* fue estimada en conejillos de Indias en 253,2 mg/k, mientras que para el *clorhidrato de epiisopilosina* fue de 540,9 mg/k (Lucio E. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

Se desaconseja el empleo de mióticos como la *pilocarpina* en aquellos casos en que la contracción del iris no esté recomendada, como sucede en la iritis aguda o en la iridociclitis. Tampoco en casos de asma bronquial. No administrar extractos por vía oral durante el embarazo y la lactancia (McGuffin M. et al., 1997).

STATUS LEGAL

El jaborandí se encuentra registrado en muchas farmacopeas. La Farmacopea Brasileira precisa para la hoja un contenido mínimo de *pilocarpina* del 0,3 %.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Junto a anticolinérgicos (atropina, ipratropio, escopolamina) disminuye la actividad de estas drogas. Junto a β -bloqueantes genera trastornos de la conducción. El *ácido tánico* interfiere con la absorción de hierro. Existe sinergia de actividad con inhibidores de colinesterasa (donezepilo, metacolina, muscarina, etc). (Fetrow C. & Avila J., 2001).

USOS MEDICINALES

La *pilocarpina* es empleada corrientemente en el tratamiento del glaucoma, administrándose en forma de solución acuosa (clorhidrato o nitrato) entre el 0,5% y 4% como gotas oftálmicas. Cuando se aplique como colirio es conveniente presionar el saco conjuntival para evitar una excesiva absorción sistémica. En los tratamientos de glaucoma crónico puede alternarse con eserina, cuidando de no administrarlos juntos por la posibilidad de antagonismo. Existen preparados de liberación continua durante una semana que es colocado en el saco conjuntival (Robbers J. et al., 1997). También se emplea, junto a otros componentes, en la formulación de lociones o champús antiseborreicos y revitalizantes capilares. Asimismo, es muy útil como sialagogo en casos de xerostomía o aptialismo, Sdre. de Sjögren, nefritis crónica, uremia elevada y para contrarrestar el efecto parasimpaticolítico de medicaciones como la *atropina*.

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de las hojas de jaborandí (2-4%) se emplea popularmente en afecciones bronquiales y reumatismo. Se lo considera un excelente diaforético ya que luego de tomada

la infusión, el paciente debe acostarse totalmente abrigado para así promover una traspiración abundante útil en caso de fiebre, gripe y afonía. En Perú se utiliza la decocción de las hojas como lactagoga y diurética. En Brasil se emplea como sudorífico, diurético, promovedor de saliva (sialagogo) y contra el glaucoma. El zumo de las hojas trituradas es indicado como tónico capilar. A tal fin se preparan 70 g de hojas a macerar en 500 cc. de alcohol de 60° durante un mes. En México la recomiendan para tratar hidropesía, pleuresía y reumatismo.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2%. Dosis: 2 tazas/día entre las comidas. Considerar que el punto de ebullición destruye la *pilocarpina*, no recomendándose decocciones con esta especie. Puede emplearse externamente como enjuague tónico-capilar
Tintura: 2-5 ml diarios.

Colirios: Con una concentración promedio del 1-2 %. Gels oftálmicos al 4%.

Extracto glicólico: Recomendado al 2-5% para elaborar lociones o champús anticaída capilar.

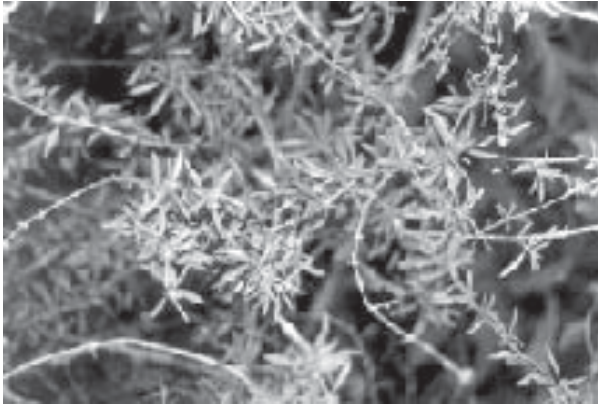
CURIOSIDADES

Cerca de 25.000 personas constituyen la mano de obra en la colecta de hojas de jaborandí en los estados de Maranhao, Piaui y Pará (Brasil). Se cosechan anualmente alrededor de 1.200 toneladas, pagándose un precio de u\$s 2 el kilo. En la década del '80 se cosechaba casi el doble, lo cual está indicando pérdida de productividad y gran erosión genética (Melillo de Magalhaes P., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- Almeida E.: Plantas medicinais brasileiras: conhecimentos populares e científicos. Edit. Hemus. (1993).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. (1998).
- Balick M.; Arango R.; Shropshire G. and Mendelsohn R.: Ethnopharmacological Studies and Biological Conservation in Belize. Medicinal Resources of The Tropical Forest. (1996).
- Bertrand C.; Fabre N. and Moulis C.: Constituents of *Pilocarpus trachylophus*. Fitoterapia. 72 (7): 844-7 (2001).
- Farmacopéia Brasileira. 3ª Ed. Organização Andrei Editora. (1977).
- Fetrow C. and Avila J.: Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines. 2ª. Edition. Springhouse. USA (2001).
- Gangarosa L. et al.: Iontophoresis for enhancing penetration of dermatologic and antiviral agents. J. Dermatol. November. (1995).
- Goodman Gilman A.; Goodman L. and Gilman A.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7ª Edición. Edit. Panamericana, Buenos Aires. (1986).
- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: PDR for Herbal Medicines. Medical Economics Company. (1998).
- Gupta M. (Ed.): 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED. UNESCO. Colombia. (1996).
- Holmstedt B; Wassen S. and Schultes R.: Jaborandi: An interdisciplinary appraisal. J. Ethnopharmacol. Vol.1, N° 3 (1979).
- Link H.; Bernauer K. and Oberhansli W.: Configuration of *pilocarpus* alkaloids. Helv. Chim. Acta. 57 (7): 2199-2200 (1974).
- Lucio E.; Rosalen P.; Sharapin N. and Souza Brito A.: Determinação da estrutura e efeitos farmacológicos da epütopilosina. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile. (1999).
- Mafezali J.; Vieira P.; Fernandes J.; Da Silva M and De Albuquerque S.: In vitro activity of Rutaceae species against the trypanostigote form of *Trypanosoma cruzi*. J. Ethnopharmacol. 73 (1-2): 335-40 (2000).
- Magalhães P.; Figueira G.; Montanari J. and Lucio E.: Aspectos agronômicos e fitoquímicos do cultivo de *P. microphyllus*. XIIº Simpósio de Plantas Medicinales do Brasil. 15-17 de setembro. Curitiba, pp. 181 (1992).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: Botanical Safety Handbook. CRC Press. (1997).
- Melillo de Magalhaes P.: Agrotecnología para el cultivo de jaborandí. En: Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED. (2000).
- Mishima H. et al.: Ultrasound biomicroscopic study of ciliary body thickness after topical application of pharmacologic agents. Am. J. Ophthalmol. March. (1996).
- Neal M.: Farmacología Médica en Esquemas. CTM: Servicios Bibliográficos S.A. Buenos Aires. (1996).
- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B.: Farmacología Integrada. Harcourt. (1998).
- Pavao F.; Castillo M.; Pupo M.; Dias S.; Correa A.; Fernandes J.; Da Silva M.; Mafezali J.; Vieira P. and Oliva G.: Structure of *Trypanosoma cruzi* glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase complexed with chalepin, a natural product inhibitor, at 1.95 Å resolution. FEBS Lett. 520 (1-3): 13-7 (2002).
- Rain Tree: Database for Jaborandi. January. (2000).
- Rastogi N.; Abaud J.; Goh K.; Devallois A.; Philogene E. and Bourgeois P.: Antimycobacterial activity of chemically defined natural substances from the Caribbean flora in Guadeloupe. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 20 (4): 267-73 (1998).
- Ratera E. y Ratera M.: Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular. Edit. Hemisferio Sur. S.A. 1ª Edición. Buenos Aires, 1980.
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: Farmacognosia e Biotecnología. Edit. Premier. Brasil. (1997).
- Sharapin N.: Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. CYTED. (2000).
- Shellard E.: Jaborandi: a note on the contribution of E. M. Holmes to the identification of commercially available *Pilocarpus* and species. J. Ethnopharmacol. 1 (4): 407-10 (1979).
- Souza M. et al.: Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras. Fortaleza, Brasil. Edit. UFC. (1991).
- Vieira M. and Vieira R.: Conservação de sementes de jaborandi. XIIº Simpósio de Plantas Medicinales do Brasil. 15-17 de setembro. Curitiba, PR, pp.202 (1992).
- Villar del Fresno A. (Ed): Farmacognosia General. Edit. Síntesis. España. (1999).

JARILLA



NOMBRE CIENTÍFICO

Larrea divaricata Cav.

Sinonimia: Se citan 6 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: jarilla, jarilla hembra, jarilla del cerro, planta brújula.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto ramoso xerófilo y resinoso, perteneciente a la familia de las Zigoofiláceas, caracterizado por presentar una altura de hasta 3 metros; tallos duros y flexibles; hojas opuestas bifoliadas (folíolos unidos en la base), divergentes y coriáceas; flores solitarias amarillas ubicadas en las axilas foliares provistas de 5 pétalos; fruto piloso con cinco mericarpios que terminan separándose al madurar, cada uno de ellos con una sola semilla lisa.

HÁBITAT

El género *Larrea* está vastamente distribuido en América, desde el sudoeste de los Estados Unidos hasta Chile y Argentina. *Larrea divaricata* predomina en Argentina dentro de la extensa región fitogeográfica del Monte, que comprende desde la provincia de Salta hasta Chubut. Al sur de Bahía Blanca (Prov. de Buenos Aires) suele encontrarse de manera abundante en la región de Carmen de Patagones. Crece en suelos secos, arenosos, semidesérticos y en campos de pastoreo.

La cubierta resinosa de sus hojas (que le brindan un aspecto barnizado) le permite sobrevivir en climas secos o áridos, reduciendo la pérdida de agua y soportando ausencia de lluvias de hasta 2 años. *Larrea tridentata* (*chaparral*) es un congénere que habita el territorio norteamericano, el cual presenta muchas similitudes, aunque se la considera especie diferente.

PARTE UTILIZADA

Hojas.

HISTORIA

El empleo de la jarilla en tierras sudamericanas se remonta a su uso por parte de las distintas etnias nativas en épocas de la colonia. Hieronymus (1882) y Murillo (1889) ya habían citado sus cualidades antiinflamatorias, antimaláricas y ginecológicas. En las zonas rurales se empleaba para provocar el aborto en las hembras preñadas de los animales "jarilleros", como así también para facilitar el parto en las mujeres que iban a dar a luz. En 1894 Lallemand destacó propiedades en las hojas contra los sabañones.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: campesterol, estigmasterol, sitosterol, larreagenina, ácido larreico, aerbacetina, dihidrometoxiflavona, metroxidroximetil-propenil-dihidrobenzofurano, flavonoides (gospetina).

Resina: Se han hallado compuestos fenólicos en la cara externa de las hojas, incluyendo glucósidos flavónicos y flavonólicos, como así también dos lignanos: el ácido dihidroguayarático y el ácido norhidroguayarático (de este último 7% en tallos y hojas). Los constituyentes fenólicos de la superficie externa de la hoja de jarilla son idénticos a los de *Larrea tridentata* (*chaparral*). (Sakakibara M. et al., 1976).

Otros: alcaloide no identificado (en semillas), ácido guayacónico, taninos, pigmento amarillo, norisoguayacina y dimetoxiisoguayacina (lignanos), etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado hasta el momento estudios *in vitro* y en animales, no así en humanos. Los mismos se han hecho en función a su lignano principal: el ácido *nordihidroguayarático*, presente también en *Larrea tridentata* (ver monografía de *Chaparral*).

Actividad Antioxidante

El ácido *nordihidroguayarático* presente en los tallos y hojas ha demostrado propiedades antioxidantes (inhibición de la enzima lipooxigenasa) lo cual hizo que en Estados Unidos fuese empleado durante un tiempo como preservante de alimentos bajo la forma de suplemento dietario (obteniéndolo a partir de *Larrea tridentata* o *chaparral*). Sin embargo la aparición de efectos tóxicos relacionados con esta sustancia (inhibición de la función microsomal hepática en animales) hizo que posteriormente se suspendiera su empleo (Pardini R. et al., 1970). Actualmente se ha patentado un método que permite eliminar la toxicidad de este ácido, a partir del agregado de sustancias reductoras tales como ácido ascórbico o vitamina E. Este método ha demostrado ser eficaz tanto *in vivo* como durante el proceso de procesamiento o de almacenamiento (Dean K., 1999).

Actividad Antimicrobiana

La acción antirradicalar del ácido *nordihidroguayarático* (presente también en *Guaiaecum officinale*) junto a la presencia de otros lignanos, ejercería una fuerte actividad antimicrobiana (Newall C. et al., 1996). La misma fue observada en los extractos acuosos y alcohólicos en tests sobre gérmenes que han demostrado penicilorresistencia tales como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Aspergillus niger* (Anesini C. y Pérez C., 1993; Amani S. et al., 1997). También demostró efectividad *in vitro* frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella sp.* (Gisvold O. et al., 1974) y hongos patógenos humanos (Quiroga E. et al., 2001).

Actividad Antitumoral

El extracto acuoso de las hojas ha demostrado *in vitro* poseer actividad antimitogénica en cultivos celulares de linfoma murino BW 5147 y en células normales. En bajas concentraciones (1 mg/ml) el extracto incrementó la proliferación linfocitaria normal a partir del bazo, ganglios linfáticos y timo, lo cual habla de una actividad inmunomoduladora dosis-dependiente (Anesini C. et al., 1996a). Estudios inhibitorios sobre la vía del ácido araquidónico sugieren que el efecto proliferativo del extracto es debido a la activación del metabolismo de la lipooxigenasa, mientras que el efecto inhibitorio podría ser directo (Anesini C. et al., 1999).

Estudios *in vivo* en ratas también indicaron una actividad antitumoral en carcinomas mamarios inducidos por

N-nitrosometilurea. En principio la actividad antineoplásica estaría en relación a la presencia de terpenos y flavonoides presentes en las hojas (Anesini C. et al., 1997). El extracto acuoso demostró incrementar los niveles de cAMP pero dicho incremento como tampoco el efecto antiproliferativo, fueron bloqueados por antagonistas de receptores beta (propranolol) o antagonistas de receptores histaminérgicos (cimetidina y mepiramina). (Anesini C. et al., 1996b).

Otras

El ácido nordihidroguayaretico también ha demostrado inhibir al ácido 5-hidroxi-eicosatrenoide el cual se encuentra en altas concentraciones en el líquido sinovial durante la fase inflamatoria de los procesos artríticos (Nauman E., 1997). El extracto etanólico obtenido a partir de las partes aéreas de la droga vegetal seca y pulverizada evidenció una marcada actividad antifúngica *in vitro* sobre *Leuzites elegans* y *Aspergillus niger*, y en menor proporción frente a *Penicillium notatum* y *Trichoderma sp.* En dicha actividad estarían involucrados compuestos de tipo fenólico (Quiroga E. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La mayoría de los estudios sobre toxicidad se han desarrollado con un congénere de la jarilla: el *cabaparral* (*Larrea tridentata*). Por su similitud fitoquímica algunos consideraron que los estudios sobre la especie norteamericana serían extensivos a la jarilla, lo cual parecería no corresponder según investigadores del departamento de Farmacognosia de Londres (Newall C. et al., 1996).

La administración del ácido nordihidroguayaretico en humanos por vía intramuscular en dosis superiores a los 400 mg/k de peso durante 5-6 meses, revelaron una muy baja o nula toxicidad. La DL50 de dicho ácido fue valorada en ratones en 4 g/k, en ratas en 5,5 g/k y en cobayos en 830 mg/k. Asimismo, ratas alimentadas con 0,25 a 1% de su dieta diaria con dicho ácido, a lo largo de 24 meses (toxicología crónica), no arrojaron resultados histopatológicos anormales

en hígado, bazo o riñón. En cambio cuando la alimentación fue llevada al 3% de la dieta se reportaron quistes en las zonas cortical y medular del riñón (Oliveto E., 1972). En base a este estudio, el referido ácido fue desaprobado como antioxidante para la preservación de alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, niños, hepatitis en curso.

STATUS LEGAL

La jarilla no se encuentra en el listado negativo de drogas vegetales emitido por autoridades sanitarias de Argentina correspondiente a la disposición n° 1788 (Boletín Oficial, 2000).

Usos Etnomedicinales:

Empleada popularmente como antiinflamatoria, balsámica, emenagoga, sudorífica, antidiarreica, antiinfecciosa urinaria y facilitadora del parto en las mujeres. En Santiago del Estero (Argentina) emplean los buches de tisanas de jarilla en odontalgias, y por vía intaerna a pequeños tragos como antitusivo. La infusión de sus hojas se emplea en resfriados, fiebre, neumonía, como emenagogo y a mujeres próximas a dar a luz con partos difíciles.

En el noroeste argentino recomiendan la raíz seca hervida en un litro de agua para tratar reumatismo, sífilis, gota y enfermedades cutáneas, debiéndose tomar toda esa cantidad en un día. Por vía externa la trituración de sus hojas para tratar sabañones y en forma de lavativa pédica en casos de hiperhidrosis (pies sudorosos). La corteza en decocción por vía externa como antirreumático (también las cataplasmas de sus hojas) y como desinfectante de heridas o picaduras de serpientes. Su humo fue empleado hace varios años como repelente de insectos.

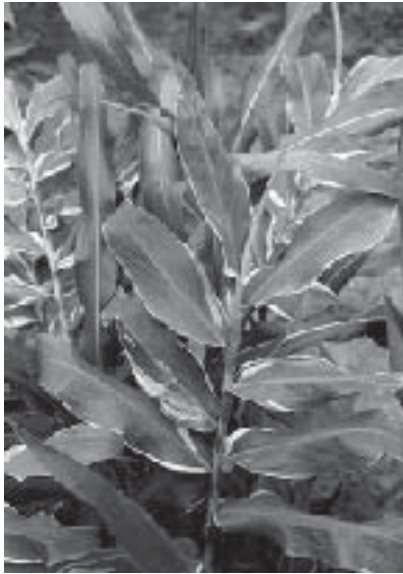
FORMAS GALENICAS

Infusión: De las hojas al 5%. Por vía externa infundir 10-15 g/litro de hojas y aplicar friccionando.

BIBLIOGRAFÍA

- Amani S.; Isla M.; Vattuone M.; Poch M. y Sampietro A.: *Estudio de la Actividad Antimicrobiana de Plantas Medicinales de la Argentina*. WOCMAP II, Abstract P-364. Mendoza, Argentina Noviembre 10-15. (1997).
- Anesini C.; Pérez C.: Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J. Ethnopharmacol.* 39 (2): 119-28 (1993).
- Anesini C.; Genaro A.; Cremaschi G.; Sterin Borda L.; Cazaux C. and Borda E.: Immunomodulatory activity of *Larrea divaricata*. *Fitoterapia*. 67 (4): 329-30 (1996a).
- Anesini C.; Genaro A.; Cremaschi G.; Zubillaga M.; Boccio J.; Borda E. and Sterin Borda L.: *In vivo* and *in vitro* antitumoral action of *Larrea divaricata* Cav. *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam.* 46 (1): 33-40 (1996).
- Anesini C.; Ferraro G. and Borda E.: *A phytochemical bioquidated study of an aqueous extract of Larrea divaricata*. WOCMAP II, Abstract P-372. Mendoza, Argentina. Noviembre 10-15. (1997).
- Anesini C.; Genaro A.; Cremaschi G.; Sterin Borda L. and Borda E.: Antimitogenic effect of *Larrea divaricata*: participation in arachidonate metabolism. *Comp. Biochem. Physiol. C. Pharm. Toxicol. Endocrinol.* 122 (2): 245-52 (1999).
- Boletín Oficial. Disposición n° 1788/2000. 1ª. Sección. Boletín n° 29.369. 30 de marzo. (2000).
- Cabrera A.: *Flora de la Provincia de Buenos Aires*. INTA. IV. (1965).
- Capparelli A. y Raffino R.: La etnobotánica de "El Shincal" (Catamarca) y su importancia para la arqueología I: Recursos combustibles y madereros. *Parodiiana*. 10 (1-2): 181-8 (1997).
- Dean K.: *Larrea tridentata*. *Plant Patents*. *Herbalgram* 45: 28 (1999).
- Gisvold O.; Thaker E.: Lignans from *Larrea divaricata*. *J. Pharm. Sci.* 63: 1905-7 (1974).
- Hieronymus J.: *Plantae Diaphoreticae Florae Argentinae*. Bol. Academ. Ciencias. Córdoba, Argentina. 1882.
- Marzocca A.: *Vademécum de Malezas Medicinales Indígenas y Exóticas de la Argentina*. Orientación Gráfica Editora. Rep. Argentina. 1ª Edic. Nov. (1997).
- Murillo N.: *Plantas Medicinales del Chile*. Pp. 33-4. París. (1889).
- Nauman E.: *Report of chaparral article*. Docbones@sedona.net. Aug. 9 (1997).
- Newall C.; Anderson L. y Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
- Oliveto E.: Nordihidroguayaretic acid. A naturally occurring antioxidant. *Chem. Ind.* 677-9 (1972).
- Pardini R. et al.: Inhibitor of mitochondrial electron transport by nor-dihydroguayaretic acid. *Biochem. Pharmacol.* 19: 2695-9 (1970).
- Pérez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino*. Ediciones del Sol. Bs. Aires. (1988).
- Quiroga E.; Sampietro A.; Vattuone M.: Actividad antifúngica de extractos etanólicos de *Larrea divaricata*. Congreso FITO 2000. Lima, Perú. 27-30 setiembre. (2000).
- Quiroga E.; Sampietro A. and Vattuone M.: Screening antifungal activities of selected medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 74 (1): 89-96 (2001).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
- Sakakibara M. et al.: Flavonoid methyl ethers on the external leaf surface of *Larrea tridentata* and *Larrea divaricata*. *Phytochemistry*. 15: 727-31 (1976).
- Soraru S. y Bandoni A.: *Plantas de la Medicina Popular Argentina. Guía Ilustrada de las 50 Plantas Indígenas más Empleadas*. Edit. Albatros. Buenos Aires. 1978.

JENGIBRE



NOMBRE CIENTÍFICO

Zingiber officinale Roscoe. Se citan 17 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: jengibre, jenjibre, gengibre, ajijilla (Colombia), ajilla (Ecuador).

Portugués: gengibre

Inglés: ginger

Otros: gingembre (Franc), zenzero, gingero (Ital), ingwer (Alemania)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, reptante, perteneciente a la familia de las Zingiberáceas, caracterizada por presentar una altura entre 60 y 120 cm; rizoma tuberoso y grueso; hojas envainantes lanceoladas de 15-30 cm de longitud; flores verdosas con manchas púrpuras dispuestas en espigas radicales de hasta 7 cm de largo, con pedúnculos de 30 cm de largo. Algunos tallos son estériles y no presentan flores, sirviendo únicamente para asimilación. El fruto es de forma capsular aunque rara vez el jengibre fructifica.

HÁBITAT

El jengibre es originario del Asia tropical, en especial de la región comprendida entre India y China, no habiéndose conocido en estado salvaje. Posteriormente fue introducido ampliamente en el resto de las regiones, creciendo en terrenos arcillosos y bien drenados, hasta los 1.500 metros de altitud. Actualmente es cultivado en India, extremo Oriente y regiones tropicales de Australia, Nigeria, Dahomey, Sierra Leona, Jamaica e Indonesia. En Argentina se cultiva en las provincias de Chaco, Salta, Misiones, Tucumán y Corrientes. En Brasil se ha aclimatado muy bien y se cultiva en regiones con suelos arenosos, fértiles y con buen drenaje.

PARTE UTILIZADA

Rizoma secado y molido, el cual presenta un sabor picante y un olor aromático característico. Este rizoma seco es el doble de picante que el fresco ya que el proceso de desecado permite la descomposición de los gingeroles.

HISTORIA

El empleo culinario y medicinal del jengibre (del griego *zingiberis*) data de épocas remotas, aproximadamente 2.000 años de antigüedad. La primera mención medicinal data de la dinastía Han (25 - 220 d.C.), aunque existen algunos escritos que indican su empleo por Confucio (551-479 a.C.). China fue el país que mayormente popularizó su uso, tal como aconteció con el jarabe de jengibre verde que fue sumamente apreciado durante el siglo XV. También fue muy empleado por la medicina ayurvédica, denominándole *vishmabhesaj* que significa medicina universal.

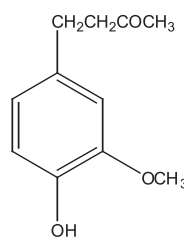
Los griegos ya lo importaban desde Oriente, incluso tiempo antes de ser descrito por Dioscórides quien resaltó sus propiedades beneficiosas sobre el estómago. Antes de su denominación actual, al jengibre se lo conoció con el nombre de *Amomum zerumbeth*, en donde *Amomum* hace alusión a su cualidad aromática, similar al cardamomo. Al parecer, el jengibre hizo su irrupción en América (México) a través de Francisco de Mendoza a inicios del siglo XVI, siendo introducido en 1525 en Jamaica y de allí al resto de las Antillas.

A partir de su introducción en Centroamérica fueron mejorados los cultivos, hecho que motivó que los españoles importaran el jengibre desde Jamaica hasta mediados del siglo XVI. Un dato de esa época indica que en 1547 Jamaica exportaba a España 1.100 toneladas de rizomas de jengibre. En el siglo XVIII solía añadirse en la elaboración de medicamentos, a efectos de evitar los efectos irritativos sobre el estómago. En China era muy común agregar jengibre en determinadas mezclas de hierbas con el fin de reducir la toxicidad de alguna de ellas, o darle un carácter tónico al preparado, hecho que se sigue manteniendo en nuestros tiempos. Actualmente el jengibre de Jamaica es uno de los más apreciados desde el punto de vista culinario y terapéutico.

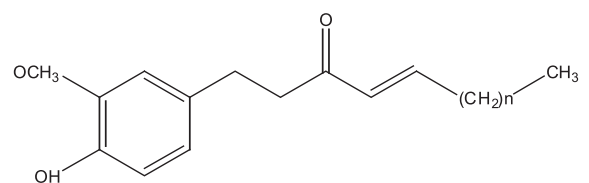
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial de la oleoresina (0,50 - 3%): Compuesto por monoterpenos: canfeno (8 %), α -pineno (2,5 %), cineol, citral, borneol, mirceno, limoneno, felandreno; sesquiterpenos: α - anforfeno, β -cariofileno, β -elemeno, β -ilangeno, calameneno, capaeno, ciclocopacanfeno, ciclosafireno, cis- γ -bisaboleno, selina-zonareno, germacraneno B, sesquifelandreno, trans- β - farneseno, zingibereno, bisaboleno; alcoholes sesquiterpénicos: nerolidol, elemol, bisabolol, sesquisabineno, trans- β -sesquifelandrol, zingiberenol, β -eudesmol. Otros: hidrocarburos (undecano, hexadecano, dodecano, folueno, p-cimeno, etc), alcoholes alifáticos (2-butanol, 2-heptanol, 2-nonanol), aldehídos alifáticos (butanal, 2-metil-butanal, 3-metil-butanal, pentanal), cetonas (acetona, 2-hexanona, 2-novanona, heptanona, criptona, carvotanacetona, metil-heptanona), aldehídos monoterpénicos (citronelal, mirtenal, felandral, neral, geranial).

Principios picantes: Presentes en la fracción resinosa (5-8%) entre los que destacan: gingerdiones, gingeroles: (6)-gingerol, (8)-gingerol, (10)-gingerol (en la raíz fresca), con una concentración del 33%, originando



zingerona



shogaol (n = 3, 4, 5, 6, 8, 10)

por desecación: zingerona, zingibereno, (6)-sogaol, (8)-sogaol y (10)-sogaol (los cuales caracterizan por ser menos picantes), fenilalcanonas, fenilalcanonoles, diarilheptonoides (gingerenonas A-C, isogingerenona B, gingerdiona y 1-dihidrogeningerdiona).

Otros: almidón (60%), ácido fosfatídico, lecitina, proteínas, vitaminas y minerales.

Composición Alimentaria por 100 g: calorías 61; proteínas 2,5 g; grasas totales 0,8 g; hidratos de carbono 11 g; agua 81,5 g; sodio 34 mg; potasio 910 mg; calcio 97 mg; fósforo 140 mg; magnesio 130 mg; hierro 17 mg; vitaminas (no hay datos).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado estudios en animales, *in vitro* y en humanos. Destacan en el jengibre sus cualidades antieméticas, antiinflamatorias, antimicrobianas y coadyuvantes de procesos diabéticos. Para una mejor comprensión dividiremos los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiemética – Digestiva

El conjunto de principios picantes de la fracción resinosa: *gingerroles* y *sogaoles*, son responsables del efecto antiespasmódico y antiemético (Suekawa M. et al., 1984). La administración a humanos del extracto en polvo de la raíz de jengibre, en dosis de 1,88 g, demostró poseer una actividad antiemética más potente que la demostrada por 100 mg de dimenhidrinato. La acción se ejercería sobre el tracto digestivo y no a nivel central, lo cual representa una ventaja respecto a drogas antihistamínicas que por lo general generan somnolencia (Wood C. et al., 1988; Fischer Rasmussen W. et al., 1991).

Los extractos de jengibre se han visto útiles en casos de náuseas y vómitos postquirúrgicos (Pace J., 1987; Bone M. et al., 1990) o mareos durante viajes en avión, barco o auto (Mowrey D. & Claysson D., 1982; Phillips S. et al., 1993). Los *gingerroles* y *sogaoles* suministrados oralmente en forma de extracto acetónico (0,5 g), presentan una actividad comparable a la de metoclopramida (10 mg inyectable) y domperidona, en cuanto a su actividad gastroquinética, antiemética e inhibitoria del reflujo gastroesofágico. Administrados en forma de extracto etanólico inhiben el efecto emetizante del sulfato de cobre pentahidratado en animales de laboratorio (Yamahara J. et al., 1990). Asimismo, un producto que combina extractos de *Zingiber officinale* y *Ginkgo biloba* demostró, tras su administración intragástrica en ratas, un efecto antiemético comparable a metoclopramida (Frisch C. et al., 1995). Un reciente estudio efectuado en ratas demostró el efecto antiemético de la fracción benzénica obtenida del extracto eterpetrólico del rizoma de jengibre (Vishwakarma S. et al., 2002).

Experimentalmente el jugo y los extractos acetónicos y etanólicos de la raíz de jengibre demostraron su eficacia como antiemético en perros con vómitos inducidos por 3 mg/k de *cis*-platino. Los dos primeros resultaron ser más efectivos que el extracto etanólico al 50% (Sharma S. & Gupta Y., 1998). Una revisión sobre seis estudios clínicos randomizados donde se evaluó la eficacia del jengibre en casos de náuseas y vómitos, determinó una actividad similar a metoclopramida y superior al placebo (Ernst E. & Pittler M., 2000).

Su efectividad en casos de hiperemesis gravídica se pudo constatar a través de un estudio randomizado, doble ciego, sobre 30 mujeres en estado de gravidez que presentaban náuseas, alcanzándose resultados estadísticamente significativos con dosis cercanas al gramo de polvo de raíz (Fischer Rasmussen W. et al., 1990; Kawai T. et al., 1994). Otro es-

tudio a doble ciego, randomizado, controlado con placebo, demostró la eficacia de un jarabe elaborado con extracto de jengibre (1 g/día, dividido en 4 tomas) administrado durante el primer trimestre de embarazo a 26 mujeres. La mayoría de las participantes disminuyeron significativamente las náuseas y vómitos durante dicho período (Keating A. et al., 2002).

Estos efectos beneficiosos han hecho que el EAPC (European American Phytomedicines Coalition) peticione ante la FDA la inclusión del jengibre como droga antinauseosa, lo cual ocurrió oficialmente el 15 de noviembre de 1997 (Pinco R. & Israelsen L., 1995; Srinivasan V., 1997). Sin embargo existen algunos investigadores que cuestionan la seguridad (no la eficacia) del jengibre durante el embarazo ante la escasez de trabajos clínicos (Chandra K., 2002). Por su parte, los extractos acetónicos y etanólicos de la raíz administrados en forma oral, presentan efecto antsecretorio ácido, levemente inferior al logrado por cimetidina, pero sin provocar efectos negativos en la esfera sexual, y equitativamente similar al misoprostol (Sertie J. et al., 1992).

Estos estudios confirman los realizados anteriormente en ratas con lesiones ulcerosas inducidas por etanol, encontrándose resultados inhibitorios de lesión cercanos al 97,5% con dosis de 1 g/k de extractos totales (Kasahara Y. et al., 1983; Yamahara J. et al., 1988). En tal sentido se ha visto como más efectivo el extracto acetónico respecto al etanólico, en tanto los *diarilheptonoides*, uno de los principales componentes activos, serían útiles como preventivos de las úlceras inducidas por estrés (Sakai K. et al., 1989; Yoshikawa M. et al., 1994). Finalmente, el compuesto *6-sogaol* demostró experimentalmente disminuir los movimientos intestinales inducidos por carbacol, estimulación eléctrica de baja intensidad y cloruro de bario (Hashimoto K. et al., 2002).

Actividad Antiagregante

En un estudio realizado en India sobre 20 pacientes voluntarios, la administración de 5 g diarios de polvo de jengibre tomados durante una semana, provocaban un significativo descenso de la adhesividad plaquetaria, evidenciándose paralelamente un descenso en la enzima tromboxano sintetasa (Srivastava K., 1988). Estudios preliminares *in vitro* con el extracto acuoso habían evidenciado una respuesta antiagregante de tipo dosis dependiente con inhibición de la actividad de la ciclo-oxigenasa plaquetaria (Srivastava K., 1984). El *gingerol* y los diarilheptonoides *gingerdiona* y *dibidrogeningerdiona* han sido señalados como los principios activos con actividad inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas y de la agregación plaquetaria (Srivastava J. & Mustafa T., 1992; Verma S. et al., 1993; Lumb A., 1994).

Otro estudio posterior realizado en 18 humanos voluntarios sin embargo cuestionó el efecto antitrombótico de los extractos de jengibre al no encontrar resultados significativamente superiores al placebo (Janssen P. et al., 1996). Un estudio realizado en ratas con el extracto acuoso de la raíz, administrado en dosis orales de 500 mg/k a lo largo de 4 semanas, produjo un descenso importante en los niveles de tromboxano B2. En cambio, la misma dosis, pero administrada por vía intraperitoneal, no produjo cambios (Thompson M. et al., 2002).

Actividad Antiinflamatoria – Antipirética

El extracto alcohólico del rizoma de jengibre demostró en animales de laboratorio, actividad antiinflamatoria y antipirética similar al ácido acetil salicílico. Se postuló en ese sentido una acción inhibitoria de los *gingerroles* sobre la lipooxigenasa (Mascolo N. et al., 1989). Tanto el *gingerol* como la *gingerdiona* y la *dibidrogeningerdiona* han sido reporta-

dos como potentes agentes inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas *in vitro*, con una eficacia superior a la ofrecida por indometacina (Kiuchi F. et al., 1982). Un estudio más reciente efectuado en ratas con el extracto acuoso de la raíz (500 mg/k) administrado por vía oral e intraperitoneal, demostró un descenso importante en los niveles de PGE2 (Thompson M. et al., 2002). Otros estudios realizados sobre cultivos de células monocíticas, dan cuenta que el extracto etanólico de raíz, en bajas dosis, aumenta la secreción de citoquinas (IL-1 e IL-6), mientras que en altas dosis las disminuye (Chih Peng C. et al., 1995).

Esto es importante debido a la relación existente entre altos niveles de IL-1 y artritis reumatoidea (Oonishi H. et al., 1992). En un estudio doble-ciego realizado en Dinamarca que comprendió 56 pacientes reumáticos, 28 de los cuales presentaban artritis reumatoidea, más del 75% obtuvieron alivio sintomatológico, en especial referido a la atenuación del dolor y contracturas musculares, sin experimentar efectos indeseables (Srivastava K., 1992). Un estudio previo del mismo autor sobre 7 pacientes con artritis reumatoidea había mostrado similares resultados (Srivastava K. et al., 1989).

Actividad Antimicrobiana

El conjunto de sesquiterpenos de la oleorresina, en especial el β -sesquifelandreno, demostró *in vitro* actividad inhibitoria frente al rinovirus (Denyer C. et al., 1994). El extracto diclorometano y metanólico de la raíz de jengibre ha exhibido actividad bactericida (*in vitro*) frente a gérmenes Gram positivos y negativos. En ese sentido el extracto alcohólico al 80% del rizoma resultó ser activo en dosis de 500 μ g/disco frente a *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* (cepas 7075 y BB), *Protens mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hemolyticus*. En la misma dosis, pero extraído en alcohol de 90% resultó activo frente a *B. subtilis*, *E. coli* y *Streptococcus faecalis* (Mascolo N. et al., 1989). Por su parte, el extracto metanólico de la raíz demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus cereus* (Alzoeky N. et al., 2003).

Frente a hongos causantes de micosis humanas no ha resultado activo ningún extracto (Habsah M. et al., 2000). En cambio frente a hongos fitopatógenos como *Drechslera oryzae*, *Rhizoctonia solani*, *Sclerotium oryzae* y *Sclerotium rolfsii* sí ha sido efectivo (Cáceres A., 1997). El extracto al 10% de la raíz de jengibre evidenció actividad fungicida *in vitro* e *in vivo* frente a *Fusarium udum*, hongo causante del deterioro de cultivos de *Cajanus cajan* (Singh R. & Rai B., 2000). El 6-*gingerol* combinado con piperonil-butóxido demostró poseer actividad molusquicida sobre *Lymnaea acuminata* (Singh K. & Singh D., 2000). Por último, el extracto etilacético del rizoma de jengibre ha demostrado ser eficaz frente al desarrollo de *Schistosoma mansoni* (macho y hembra adultos) tanto *in vivo* como *in vitro* (Sander son L. et al., 2002).

Actividades Metabólicas

Tanto el extracto acuoso como el jugo fresco de jengibre administrados por vía oral, han exhibido actividad hipoglucemiante en conejos normoglucémicos y en diabéticos alloxanizados, siendo más marcado el efecto en este último caso (Sharma M. & Shukla S., 1977). Respecto ello, un reciente estudio efectuado en conejos diabéticos bajo inducción con aloxano demostró la utilidad del extracto etanólico de jengibre en dosis de 500 mg/k/día a lo largo de dos semanas de tratamiento (Kar A. et al., 2003).

Un estudio realizado en ratas albinas determinó que la alimentación combinada entre ajo (*Allium sativum*) y jengibre produce aumento de peso, disminución de la glucemia, co-

lesterolemia (con aumento del HDL-colesterol), triglicéridemia y del índice aterogénico en los animales. Estos resultados se muestran superiores a los registrados con ambas plantas dadas por separado (Ahmed R. et al., 1997).

Actividad hipocolesterolemia pudo ser comprobada en ratas a partir del suministro intragástrico de la oleorresina, como así también del extracto etanólico del rizoma de jengibre (Giri J. et al., 1984; Bhandari U. et al., 1998). Esta acción obedecería a la propiedad que tiene la oleorresina de «secuestrar» los ácidos biliares, promoviendo a la vez una mayor excreción de colesterol por las heces (Steinegger E. & Hänsel R., 1988). Por otra parte, el extracto acuoso administrado en dosis orales de 500 mg/k a ratas produjo, luego de 4 semanas de tratamiento, descensos significativos en los niveles de colesterol sanguíneo. Una dosis baja (50 mg/k) del extracto acuoso de raíz por vía intraperitoneal redujo también los niveles de colesterolemia de manera significativa. Tal actividad no pudo ser evidenciada por el mismo extracto y misma dosis, pero por vía oral. Tanto en dosis altas o bajas del extracto acuoso, los niveles de triglicéridos no sufrieron mayores modificaciones (Thompson M. et al., 2002).

Actividad Cardiovascular

A nivel cardiovascular, el extracto metanólico crudo de jengibre exhibe una actividad inotrópica positiva sobre el atrium izquierdo aislado de cobayo, siendo responsables de dicho efecto los compuestos polifenólicos. Asimismo, el mismo preparado provoca hipertensión pasajera seguida luego de hipotensión arterial. En cambio, la administración endovenosa a ratas de 6-*sogaol* produce una rápida hipotensión arterial, seguida de un marcado efecto presor (de mecanismo central), bradicardia y apnea (Shoji N. et al., 1982). Este tipo de respuesta sería idéntico al observado con *capsaicina* (Suekawa M. et al., 1986). Además se pudo observar que *Zingiber officinale* inhibe la cascada de biotransformación del ácido araquidónico, lo cual juega un rol importante en el tipo de respuesta cardiovascular (Shoji N. et al., 1982; Prabhakar Y. & Suresh Kumar D., 1990).

Actividad Antioxidante

El extracto etanólico y metanólico de la raíz de jengibre han demostrado poseer una fuerte actividad antioxidante (Zhou Y. & Xu R., 1992; Khanom F. et al., 2000). De igual modo ratas alimentadas con jengibre evidenciaron una disminución de la peroxidación lipídica, con aumento de la actividad de enzimas antirradicales como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa. Esta actividad demostró ser similar a la evidenciada por 100 mg/k de ácido ascórbico (Ahmed R. et al., 2000). Entre los compuestos antioxidantes del jengibre tendrían ingerencia glucósidos precursores o intermediarios del (6)-*gingerdiol* (Sekiwa Y. et al., 2000).

Actividad sobre S.N.C.

En lo que referente a la actividad anticonvulsivante, la misma fue demostrada experimentalmente en ratas a través de diferentes extractos (Sugaya T. et al., 1978; Vishwakarma S. et al., 2002). La administración intravenosa de 1.75 mg/k de (6)-*sogaol* y 3.5 mg/k de (6)-*gingerol* como así también la administración oral de 70-140 mg/k de ambas sustancias, demostraron inhibición de los movimientos espontáneos e incremento del sueño inducido por hexobarbital en ratas (Suekawa M. et al., 1984). La administración en ratas de la fracción benzénica del extracto eterpetrólico del rizoma de jengibre produjo efectos ansiolíticos (Vishwakarma S. et al., 2002). No obstante, la ingesta de preparados con jengibre en humanos no produjo en ningún caso efectos

sobre S.N.C. que evidenciaran algún cambio o trastorno (Stewart J. et al., 1991).

Actividad Inmunológica

La administración i.p. de la parte interna del rizoma de jengibre en ratones, produjo (en dosis de 250 mg/k) un incremento de la actividad macrofágica, acumulación de linfocitos T en cavidad peritoneal y bazo, y una actividad estimulante de la blastogénesis linfocitaria de las células B (Kawakita T. et al., 1987; Kumazawa Y. et al., 1988). Por otra parte, una dieta muy rica en jengibre en ratas que recién habían dado a luz sus crías, demostró estimular el sistema inmunológico medido a través del índice de migración de macrófagos y activación de sustancias mediadoras inmunitarias (Puri A. et al., 2000). Por otra parte, extractos de jengibre demostraron en cultivos mixtos de linfocitos un efecto inmunosupresor, por disminución en la producción de IL-2 (interleuquina 2). Este hallazgo puede tomar relevancia en experiencias clínicas con pacientes trasplantados (Wilasrusmee C. et al., 2002).

Otros

Los *gingeroles* han sido reportados como agentes colagogos de acuerdo a estudios realizados bajo administración intraduodenal en ratas de extractos de jengibre (Yamahara J. et al., 1985). El polvo del rizoma de jengibre ha exhibido, en estudios doble-ciego sobre voluntarios sanos, reducción del nistagmo y vértigo inducidos por estímulo calórico del aparato vestibular (Grontved A. & Hentzer E., 1986). Respecto a la supuesta actividad afrodisíaca, los extractos de rizoma de jengibre provocan aumento en la producción y motilidad de espermatozoides en epidídimo y conducto deferente de ratas, sin exhibir efecto espermatotóxico (Qureshi S. et al., 1989).

Se ha reportado que el consumo de jengibre fresco ha resultado benéfico en algunos casos de migraña (Mustapha T., 1990). Los compuestos picantes (*6-gingerol* y *6-paradol*) presentes en la raíz de jengibre demostraron poseer efectos inhibitorios sobre sustancias promotoras de tumores (benzotracenos, nitroso-dietilamida) como así también efectos antiproliferativos en cultivos de células tumorales humanas vía inducción de la apoptosis (Katiyar S. et al., 1996; Surh Y., 1999; Thapliyal R. et al., 2003).

FARMACOCINÉTICA

La administración de un bolus intravenoso de 3 mg/k de (*6-gingerol*) en ratas ha demostrado tener una vida media de 7,23 minutos y un clearance corporal total de 16,8 ml/min/kg. Los efectos farmacológicos son mantenidos durante algo más de 180 minutos posteriores a la administración i.v. (Ding G. et al., 1991).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: En las dosis adecuadas no se han observado. Debe prescribirse con precaución durante el embarazo, no sobrepasando los 1.000 mg diarios en casos de hiperemesis gravídica. En la década del 30' se habían reportado en Estados Unidos un número significativo de casos de parálisis y demás secuelas neurológicas por consumo de jengibre. Las investigaciones posteriores determinaron que los pacientes afectados habían consumido ejemplares contaminados con 2% de tri-otolilfosfato un neurotóxico potente (Smith M. et al., 1930). En un estudio sobre 15 ejemplares de jengibre analizados, se han detectado en 8 de ellos aflatoxinas. Un ejemplar contenía 25 µg de aflatoxina B1 y 15 µg de aflatoxina B2 por kg (Scott P. & Kenedy B., 1975). De todo ello se desprende la importancia de efectuar los controles de calidad adecuados en cada caso.

Estudios efectuados sobre piel de ratas y en piel de 25 voluntarios humanos (en este último caso con parches oclusivos durante 24 hs. con 4% del aceite en una base petrolada) evidenciaron la inocuidad del aceite de jengibre a nivel dérmico (Opdyke D., 1979). Los estudios controlados con pacientes afectos de náuseas y vértigos no arrojaron señales de toxicidad en ninguno de los casos (Grontved A. et al., 1988; Bone M. et al., 1990). Las Farmacopeas de Alemania, Suiza, China, India, Japón, Holanda, Bélgica y Austria no revelan efectos adversos del jengibre, ni interacciones con otras drogas (Blumenthal M. et al., 1996). Tampoco se especifican efectos adversos en la Martindale's Extra Pharmacopeia (Reynolds J., 1993) ni casos reportados en las redes informáticas médicas Medline® y Toxline® (Kurt T., 1995; Litovitz T., 1995).

Estudios In Vitro - Animales: La DL50 para el aceite de jengibre por vía oral en ratas y por vía dérmica en conejos, se ha calculado superior a los 5 g/k (Opdyke D., 1979). La DL50 para el (*6-gingerol*) y el (*6-sogaol*) fue calculada en 250 mg/k y 680 mg/k, respectivamente, considerándose dichas cifras entre 3.500 y 9.000 veces superiores a la dosis normal de jengibre. Para tener una idea de la inocuidad del producto, se calculó entre 3,5 y 9 k administrados de una vez a un adulto, como suficientes para provocarle la muerte (Suekawa M. et al., 1984). Estudios de mutagenicidad *in vitro* encontraron que la sustancia (*6-gingerol*) en altas dosis puede acelerar el efecto mutagénico de ciertos productos químicos sobre cultivos bacterianos. Sin embargo, el jugo de jengibre se comporta como agente antimutagénico, aunque en presencia de promotores mutágenos el (*6-gingerol*) resultó inactivo (Namakura H. & Yamamoto T., 1982).

Asimismo, tanto el extracto etanólico como el (*6-gingerol*) y el (*6-sogaol*) han sido reportados en otro estudio como agentes mutagénicos sobre cepas de *Salmonella typhimurium* TA-100 y TA-1535 en presencia de un activador metabólico (no así sobre las cepas TA-8 y TA-1538). (Nagabhushan M. et al., 1987). Sin embargo, investigadores japoneses dan cuenta que los extractos totales de la raíz presentarían, en conjunto, muchos otros principios activos protectores contra la mutagenicidad de ciertas sustancias, como ser el caso del *pirolisato de triptofano* (Kada T. et al., 1978).

Otros trabajos demostraron la falta de mutagenicidad de extractos de jengibre en diferentes modelos de cultivos bacterianos (Yamamoto H. et al., 1982; Morimoto L. et al., 1982). Tanto el extracto alcohólico como el acuoso de la raíz de jengibre no revelaron efectos genotóxicos en cultivos de *Aspergillus nidulans* (Ramos Ruíz A. et al., 2000). Finalmente, un extracto estandarizado de jengibre (EV: EXT-33®) no produjo efectos tóxicos en ratas, no alterando los parámetros de glucemia, presión arterial y coagulación (Sloth Weidner M. & Sigwart K., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Para la mayoría de los autores la ingesta del rizoma de jengibre puede considerarse segura, incluso durante el embarazo, y más aún que la administración de sus componentes aislados. Sin embargo algunos autores la consideran como agente uterotónico (Farnsworth N., 1975), aunque ello pueda estar relacionado en mayor medida con el aceite esencial puro o con reportes que hablan de un efecto emenagogo del rizoma. La Comisión E de Alemania contraindica el consumo de jengibre en casos de náuseas matinales durante el embarazo. Tal aseveración surgió de estudios de mutagenicidad descriptos en la década del 80'. Sin embargo nuevos estudios de mutagenicidad no solo no encontraron riesgos en ese sentido, sino que incluso encontraron sustancias antimutagénicas (ver Efectos Adversos y/o Tóxicos). Una

revisión del tema hizo que el vicepresidente de la Comisión E de Alemania proclame la seguridad de esta especie en dichas condiciones (Schilcher H., 1998). La Medicina Tradicional China recomienda el empleo del jengibre durante las náuseas y vómitos del embarazo.

En un estudio clínico doble ciego efectuado sobre 27 mujeres con hiperemesis gravídica, solo una tuvo un aborto espontáneo. El peso promedio de los bebés al nacer fue de 3585 g, y el promedio de tiempo gestacional fue de 39,9 semanas (Fischer Rasmussen W. et al., 1990). En cualquier caso se recomienda durante el embarazo y la lactancia no exceder las dosis consideradas usuales de extractos y no prescribirlo en forma de aceite esencial puro por vía interna (Newall C. et al., 1996). El aceite esencial no debe prescribirse durante el curso de enfermedades neurológicas, colon irritable, úlceras gastroduodenales, colitis ulcerosa y niños menores de seis años (Arteche García A. et al., 1998). Los extractos de jengibre, debido a su acción colágena, no deben ser prescriptos en casos de litiasis vesicular (Grüenwald J. et al., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Empleando métodos de perfusión recirculante *in situ*, los extractos de jengibre demostraron incrementar la absorción de sulfaguanidina desde el intestino delgado de las ratas por encima de un 150% comparado a grupos control (Sakai K. et al., 1987). Debido a la actividad cardiotónica y antiagregante plaquetaria (*in vitro*) e hipoglucemiante (*in vivo*) del jengibre, se recomienda no suministrar altas dosis ya que puede interferir con la medicación de base en pacientes con insuficiencia cardíaca, coagulopatías y diabetes (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

El rizoma de jengibre se encuentra registrado por la FDA norteamericana y el Council of Europe como suplemento dietario y droga oficial antinauseosa (Mc Caleb R., 1993; Srinivasan V., 1997). El jengibre crudo, en forma de extracto fluido o como oleorresina es considerado oficial en la USP (United States Pharmacopeia) y en el National Formulary, teniendo indicaciones como carminativo, aromático y estimulante (Blumenthal M. et al., 2000)..

A su vez se encuentra incorporado en las Farmacopeas de Argentina (3ª Edic), Australia, Austria, Bélgica, Brasil, China (XIª Ed), Corea (IIª Ed), Egipto (1953), Filipinas, Francia (9ª Ed), Gran Bretaña (1973), Holanda (1966), India (1955-1960), Japón (9ª Ed), Suiza (6ª Ed) y Vietnam (1971, 1999). El British Herbal Compendium ha incluido al jengibre en el listado de drogas con razonable seguridad que pueden ser vendidos bajo la supervización de un farmacéutico. Extractos estandarizados de jengibre han sido aprobados como medicamentos no prescriptos (venta libre) para prevenir estados nauseosos en Alemania, Suiza, Austria y Finlandia (Tenne M., 1999).

La Comisión "E" de Monografías de Alemania incluye el uso de jengibre en casos de dispepsias y en la profilaxis de mareos y náuseas del viajero. La ESCOP de Europa indica el uso preventivo del jengibre en casos de náuseas, vómitos y como medicación antiemética post-quirúrgica. El aceite de jengibre se encuentra en listado de seguridad (GRAS) por la Flavoring Extract Manufacturers Association (FEMA) de USA, siendo aprobado por la FDA para uso alimenticio. Como saborizante el máximo recomendado es de 0,525% (5.248 p.p.m.); para gelatinas, budines y caramelos (37,9 p.p.m.) y en galletitas y tortas (36,9 p.p.m.). (Leung A. & Foster S., 1996). Los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Brasil, Colombia y Cuba reconocen al rizoma apto para uso medicinal humano (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Los usos populares en Occidente dan cuenta del empleo del rizoma de jengibre en procesos digestivos (dispepsias, meteorismo, úlceras, colágeno), como expectorante, antiinflamatorio, antinauseosos, antiemético, hipolipemiante, tónico-estimulante, afrodisíaco, sialágeno, inhibidor del apetito e hipoglucemiante suave. Por vía externa, se aplica la oleorresina como revulsivo-rubefaciente y el aceite esencial como antiséptico.

Dentro del marco oriental terapéutico, se recomienda especialmente el jengibre para facilitar la sudoración y como expectorante en casos de catarros y enfriamientos. Se suele tostar la raíz fresca (o *sheng jiang*) sobre cenizas calientes, para aliviar diarreas o detener hemorragias. En cambio, la raíz seca (o *gan jiang*) es empleada para «calentar» y estimular el estómago y los pulmones, siendo considerado un eficaz reconstituyente *yang*.

En las Islas Mauricio la emplean, entre otros usos, como emenagoga, contra la influenza y para aliviar las picaduras de insectos (friccionando con la maceración alcohólica). En el área del Caribe se recomienda oficialmente como antiespasmódico, colerético, expectorante y hepatoprotector. En Guatemala emplean la decocción del rizoma por vía oral para tratar afecciones gastrointestinales y respiratorias, mientras que tópicamente se aplica como cataplasma en casos de dismenorreas, odontalgias, induraciones, úlceras y dolores reumáticos. A su vez, el jengibre es empleado como coadyuvante de otros remedios con fines tónico-estimulantes, o en fórmulas laxantes para prevenir cólicos.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 3 g/taza (hirviendo 5 minutos e infundiendo 15 minutos). Dos o tres tazas diarias. Según los trabajos Tramil de la Farmacopea Caribeña, la decocción es de 15 g/l, administrándose 120-240 ml, 3-4 veces al día.

Extracto fluido: En relación 1:1, se recomienda la toma de 25 gotas, 2-3 veces al día, antes de las comidas.

Tintura: En relación 1:5, en 90% de etanol, se administran 50 gotas, 1-3 veces al día. Según la Farmacopea de Brasil, la tintura fuerte lleva una relación 1:2, en 90% de etanol, administrándose 0,25-0,50 ml.

Extracto seco: (5:1) a razón de 200-1000 mg diarios repartidos en 3-4 tomas. Como preventivo de náuseas o mareos del viajero, es muy recomendada la toma de una cápsula de 0.6-1 g, media hora antes de emprender un viaje.

Aceite esencial: 1-3 gotas, 2 veces al día, sobre un terrón de azúcar si se prefiere. También se lo combina (5-10 gotas) con aceite de almendras (25 ml) en forma de frías sobre zonas doloridas.

Polvo del rizoma: En forma de cápsulas para uso oral, recomendándose hasta 2,5 g diarios, repartidos en 3 tomas.

Uso Tópico: Para ello se emplea la decocción al 5% para ser aplicada en forma de gargarismos o compresas. También la tintura (1:5) en forma de fricciones o diluida al 5% como colutorio.

OTROS USOS

El jengibre seco y molido se emplea como aromatizante de licores (ginebra), bebidas refrescantes (ginger ale), en perfumería (aceite o esencia al 0,4%) y en forma confitada (pastelería, galletas). En el caso de las bebidas alcohólicas y ginger ale se emplea la oleorresina al 0,01%. Los rizomas tiernos y frescos se pueden consumir crudos («jengibre verde»), conservándose en azúcar y caramelizándolos. También se emplean en adobados, currys, chutneys, marinadas, pescados y carnes. En Japón emplean el jengibre adobado (conocido como gari) para sazonar el *sushi*.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed R. and Sharma S.: Biochemical studies on combined effects of garlic and ginger in albino rats. *Indian J. Exp. Biol.* 35 (8): 841-3 (1997).

- Ahmed R.; Seth V. and Banerjee B.: Influence of dietary ginger on antioxidant defense system in rat: comparison with ascorbic acid. *Indian J. Exp. Biol.* 38 (6): 604-6 (2000).

- Alzoreky N, Nakahara K.: Antibacterial activity of extracts from some edible plants commonly consumed in Asia. *Int J Food Microbiol* 80(3):223-30 (2003).

- Arceche García A.; Vanaclocha V. B.; Güenechea Salazar J.; Martínez Cobo R.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson S. A. (1998).

- Bbandari U.; Sharma J. and Zafar R.: The protective action of ethanolic ginger (*Zingiber officinale*) in cholesterol fed rabbits. *J. Ethnopharmacol.* 61 (2): 167-71 (1998).

- Blumenthal M.; Hall T. and Rister R. (Ed): *The German Commission E monographs. American Botanic Council of Texas.* (1996).

- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinkmann J.: *Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council.* (2000).

- Bone M.; Wilkinson D.; Young J.; McNeil J. and Charlton S.: *Ginger root: a new antiemetic. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynecological surgery. Anesthesia.* 45: 669-671 (1990).

- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos.* The Royal Horticultural Society. Edit. Grijalbo. (1996).

- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala.* Edit. Universitaria. (1996).

- Castlemen M.: *Spice-rack remedies. Herbs for Health.* Pp. 23-29, December (1996).

- Charles R.; Garg S. and Kumar S.: *New gingerdione from the rhizomes of Zingiber officinale.* *Fitoterapia.* 71 (6): 716-8 (2000).

- Chandra K, Einarsen A, Koren G.: Taking ginger for nausea and vomiting during pregnancy. *Can Fam Physician* 48:1441-2 (2002).

- Chih Peng C.; Jan Yi C.; Fang Yu W. and Jan Gowth C.: *The effect of Chinese medicinal herb Zingiberis rhizoma extract on cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells.* *J. Ethnopharmacol.* 48: 13- 19 (1995).

- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs.* Times Edit. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).

- Denyer C.; Jackson P.; Loakes D. et al.: *Isolation of antirhinoviral sesquiterpenes from ginger.* *J. Natural Products.* 57 (5): 658-62 (1994).

- De Smet (Ed): *Adverse Effects of Herbal Drugs.* Springer. (1997).

- Ding G.; Naora K.; Hayashibara M.; Katagiri Y.; Kano Y. and Iwamoto K.: *Pharmacokinetics of (6)-gingerol after intravenous administration in rats.* *Chem. Pharm. Bull.* 39: 1612-4 (1991).

- Elmadafa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. and Diedrich Cremer H.: *La gran guía de composición de los alimentos.* Edit. Integral S. A. 3ª Edic. (1994).

- Ernst E.; Pittler M.: *Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials.* *Br. J. Anaesth.* 84 (3): 367-71 (2000).

- Farnsworth N.: *Potential value of plants as sources of new antifertility agents.* *I. J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).

- Fischer Rasmussen W.; Kjaer S.; Dahl C. et al.: *Ginger treatment of hyperemesis gravidarum.* *Europ. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* 38 (1): 19-24 (1991).

- Frisch C.; Hasenohrl R.; Mattern C.; Hacker R. and Hunton J.: *Blockade of lithium chloride-induced conditioned place aversion as a test for antiemetic agents.* *Pharmacol. Biochem. Behav.* 52 (2): 321-7 (1995).

- Fulder S. and Tenne M.: *Ginger as anti-nausea remedy in pregnancy. The issue of safety.* *Herbalgram* 38: 47-50 (1996).

- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales.* Cáceres A. (Ed). CYTED, Colombia (2000).

- Germosén Robineau L. (Ed): *Farmacopea Vegetal Caribeña.* 1ª Ed. (1997).

- Giri J. et al.: *Effect of ginger oleoresin on serum and hepatic cholesterol levels.* *Indian J. Nutrition Dietet.* 21: 433- 6 (1984).

- Gronsted A. and Hentzer E.: *Vertigo-reducing effect of ginger root. A controlled clinical study.* *J. Otorhin. Relat. Spec.* 48 (5): 282-6. (1986).

- Grienswald J.; Brendler T. and Jaenicke C. (Ed): *PDR for Herbal Medicines.* Medical Economics Company. (1998).

- Habsab M.; Amran M.; Mackeen M.; Lajis N.; Kikuzaki H.; Nakatani N.; Rahman A.; Gbajar A.: *Screening of zingiberaceae extracts for antimicrobial and antioxidant activities.* *J. Ethnopharmacol.* 72 (3): 403-10 (2000).

- Hashimoto K, Satoh K, Murata P, Makino B, Sakakibara I, Kase Y, Ishige A, Higuchi M, Sasaki H.: *Component of Zingiber officinale that improves the enhancement of small intestinal transport.* *Planta Med* 68 (10):936-9 (2002).

- Janssen P.; Meyboom S.; Van Staveren W.; De Vegt F. and Katan M.: *Consumption of ginger (Zingiber officinale) does not affect ex vivo platelet thromboxane production in humans.* *Eur. J. Clin. Nutr.* 50 (11): 772-4 (1996).

- Kada T.; Morita K. and Inoue T.: *Anti-mutagenic action of vegetable factors on the mutagenic principle of tryptophan pyrolysate.* *Mutation Research.* 53: 351-3 (1978).

- Kar A.; Choudhary B. and Bandyopadhyaya N.: *Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetics rats.* *J. Ethnopharmacol.* 84 (1): 105-8 (2003).

- Kasahara Y.; Saito E. and Hikino H.: *Shoyakugaku Zasshi.* 37: 73. (1983).

- Katiyar S.; Agarwal R. and Mukhtar H.: *Inhibition of tumour promotion in SENCAR mouse skin ethanol of Zingiber officinale rhizome.* *Cancer Res.* 56 (5): 1023-30 (1996).

- Kawai T.; Kinoshita K.; Koyama K. et al.: *Anti-emetic principles of Magnolia obovata bark and Zingiber officinalis rhizome.* *Planta Med.* 60 (1): 17-20 (1994).

- Kawakita T. et al.: *Functional maturation of immature B cells accumulated in the periphery by an intraperitoneal administration of a Traditional Chinese Medicine.* *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 9 (2-3): 299-317 (1987).

- Keating A, Chez R.: *Ginger syrup as an antiemetic in early pregnancy.* *Altern Ther Health Med* 8(5):89-91 (2002).

- Khanom F.; Kayabara H. and Tadasa K.: *Superoxide-scavenging and prolyl endopeptidase inhibitory activities of Bangladeshi indigenous medicinal plants.* *Biosci Biotechnol. Biochem.* 64 (4): 837-40 (2000).

- Kiuchi F. et al.: *Inhibitors of prostaglandin biosynthesis from ginger.* *Chem. Pharm. Bull.* 30: 754-7 (1982).

- Kumazawa Y et al.: *Activation of murine peritoneal macrophages by intraperitoneal administration of a Traditional Chinese Herbal Medicine.* *Int. J. Immunopharmacol.* 10 (4): 395-403 (1988).

- Kurt T.: *Personal communication to Penny King.* *American Botanical Council.* December 8. (1995).

- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients.* 2ª. Ed. John Wiley & Sons. USA. (1996).

- Lionütz T.: *Personal communication to Penny King.* *American Botanic Council.* November 30. (1995).

- Lumb A.: *Thrombosis and Haemostasis.* 71:110-111 (1994).

- Mandrile E. y Bongiorno de Pfrter G.: *Farmoplasmas: Jengibre.* *Bifase.* 9 (3): 39-46 (1996).

- Mascolo N.; Jain R.; Jain S. and Capasso F.: *Ethnopharmacologic investigation of Zingiber officinale.* *J. Ethnopharmacol.* 17: 129-140 (1989).

- Morimoto L.; Watanabe F.; Osawa T.; Okitsu T.: *Mutagenicity screening of crude drugs with Bacillus subtilis rec-assay and Salmonella/microsome assay.* *Mutat. Res.* 97: 81-102 (1982).

- Mustapha T.: *Ginger (Zingiber officinale) in migraine headache.* *J. Ethnopharmacol.* 29: 267-73 (1990).

- Mowrey D. and Claysdon D.: *The Lancet.* 8273: 655-7. (1982).

- Nagabhusan M. et al.: *Mutagenicity of gingerol, shogaol and antimutagenicity of zingerone in salmonella-microsome assay.* *Cancer Letters.* 36: 221-33 (1987).

- Namaekura H. and Yamamoto T.: *Mutagen and antimutagen in ginger.* *Mutation Res.* 103: 119-126 (1982).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Oonishi H.; Sugiyama M. and Shimizu M.: *Preparation of gingerol derivatives as interleukin-1 formation inhibitors for therapeutic use.* *Japan Kokai Tokyo Kobo J.* 127: 9 (1992).

- Opdyke D.: *Ginger oil.* *Food Cosmet. Toxicol.* 12: 901-2 (1979).

- Pace J.: *Oral ingestion of encapsulated ginger and reported self-care actions for the relief of chemotherapy associated nausea and vomiting.* *Dissertation Abstracts International.* 8: 3297 (1987).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia aplicada.* Edit. MICOF. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).

- Phillips S.; Ruggier R. and Hutchinson S.: *Zingiber officinale: an antiemetic for day case surgery.* *Anaesthesia.* 48: 715-7. (1993).

- Pinco R. and Israelsen L.: *E.A.P.C. citizen petition to amend FDA's monograph on antiemetic drug products for Over the Counter (OTC) human use to include ginger.* May 26. (1995).

- Prabhakar Y. & Suresh Kumar D.: *A survey of cardioactive drug formulations from Ayurveda.* *II. Fitoterapia.* 61 (5): 395-413 (1990).

- Puri A.; Sabai R.; Singh K.; Saxena R.; Tandon J. and Saxena K.: *Immunostimulant activity of dry fruits and plant materials used in indian traditional medical system for mothers after child birth and invalids.* *J. Ethnopharmacol.* 71 (1-2): 89-92 (2000).

- Qureshi S.; Shah A.; Tariq M. et al.: *Studies on herbal aphrodisiacs used in Arab system of medicines.* *Amer. J. Chinese Medic.* 17 (1-2): 57-63. (1989).

- Ramos Ruiz A.; De la Torre R.; Alonso N.; Villaescusa A.; Belancourt J.; Vizoso A.: *Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in Aspergillus nidulans.* *J. Ethnopharmacol.* 52 (3): 123-7 (1996).

- Reynolds J. (Ed): *Martindale's The Extra Pharmacopoeia.* The Pharmaceutical Press. Pp. 885. (1993).

- Sakai K.; Oshima N. et al.: *Pharmaceutical studies on crude drugs. I. Effect of the Zingiberaceae crude drugs extracts on sulfaguanidine absorption from rat small intestine.* *Yakugaku Zasshi.* 106: 947-50 (1986).

- Sakai K.; Miyazaki Y.; Yamane T. et al.: *Effect of extracts of Zingiberaceae herbs on gastric secretion in rabbits.* *Chem. Pharm. Bulletin.* (Tokyo). 37 (1): 215-7 (1989).

- San Lin R.: *Phytochemicals and Antioxidants.* *Functional Foods.* Chapman & Hall, Publish. N. York. (1994).

- Sanderson L, Bartlett A, Whitfield P.: *In vitro and in vivo studies on the bioactivity of a ginger (Zingiber officinale) extract towards adult schistosomes and their egg production.* *J. Helminthol* 76(3):241-7 (2002).

- Schilcher H.: *The Present State of Phytotherapy in Germany.* *Deutsche Apotheker Zeitung.* 15: 144-9 (1988).

- Scott P.; Kennedy B.: *The analysis of spices and herbs for aflatoxins.* *Can. Inst. Food Sci. Technol.* J. 8: 124-5 (1975).

- Sekiwa Y.; Kubota K.; Kobayashi A.: *Isolation of novel glucosides related to gingerdiol from ginger and their antioxidant activities.* *J. Agric. Food Chem.* 48 (2): 373-7 (2000).

- Sertie J.; Basile A.; Oshiro T.; Silva F. and Mazella A.: *Preventive anti-ulcer activity of the rhizome extract of Zingiber officinale.* *Fitoterapia.* 43 (1): 55-9 (1992).

- Sharma M.; Shukla S.: *Hypoglycaemic effect of ginger.* *J. Res. Ind. Med. Yoga Hom.* 12: 127-0 (1977).

- Sharma S. and Gupta Y.: *Reversal of cisplatin-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (Zingiber officinale).* *J. Ethnopharmacol.* 62 (1): 49-55 (1998).

- Shoji N. et al.: *Cardiotonic principles og ginger.* *J. Pharm. Sci.* 71: 1174-5 (1982).

- Singh R. and Rai B.: *Antifungal potential of some higher plants against Fusarium udum causing wilt disease of Cajanus cajan.* *Microbios* 102 (403): 165-73 (2000).

- Singh K. and Singh D.: *Effect of different combinations of MGK-264 or piperonyl butoxide with plant-derived molluscicides on snails reproduction.* *Arch. Environ Contam. Toxicol.* 38 (2): 182-90 (2000).

- Sloth Weidner M. and Sigwart K.: *The safety of a ginger extract in rat.* *J. Ethnopharmacol.* 73 (3): 513-20 (2000).

- Smith M.; Elhove E.; Valaer P.; Frazier W. and Mallory C.: *Pharmacological and chemical studies of the cause of the so-called "Ginger Paralysis". Preliminary Report.* *U.S. Public Health Report.* 45: 1703-16 (1930).

- Srinivasan V.: *USP adopts ginger monograph.* *In: HerbalGram.* 41: 12 (1997).

- Srivastava K.: *Effects of aqueous extracts of onion, garlic and ginger on platelet aggregation and metabolism of arachidonic acid in the blood vascular system: in vitro study.* *Prostagl. Leuk. Med.* 13: 227-35 (1984).

- Srivastava K.: *Isolation and effects of some ginger components of platelet aggregation and eicosanoid biosynthesis.* *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine.* 25 (2-3): 187-198. (1986).

- Srivastava K. et al.: *Ginger and rheumatic disorders.* *Medic. Hypoth.* 29: 25-8 (1989).

- Srivastava K.: *Ginger in rheumatism and musculoskeletal disorders.* *Medic. Hypoth.* 39 (4): 342-8. (1992).

- Srivastava K. and Mustafa T.: *Spices: antiplatelet activity and prostanoid metabolism.* *Prostagland. Leukotr & Essential Fatty Acids.* 38: 255-266. (1989).

- Steingger E. and Hänsel R.: *Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmazie.* Springer-Verlag. (1988).

- Stewart J.; Wood M.; Wood C.; Mims M.: *Effects of ginger on motion sickness susceptibility and gastric junction.* *Pharmacology.* 42: 111-120 (1991).

- Stuart M.: *Enciclopedia de las Hierbas y Herboristeria.* Edit. Omega S. A. (1980).

- Suekawa M.; Ishige A.; Yuasa K.; Sudo K.; Aburoda M. and Hosoya E.: *Pharmacological studies on ginger. Pharmacological actions of pungent constituents (6)-gingerol and (6)-shogaol.* *Journal Pharm. Dynam.* 7: 836-48. (1984).

- Sugaya T.: *Economic and Medicinal Planta Research.* Vol. 1. (1978).

- Surb Y.: *Molecular mechanism of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances.* *Mutat. Res.* 428 (1-2): 305-27 (1999).

- Thapliyal R.; Naresb K.; Rao K. and Maru G.: *Inhibition of nitrosodimethylamine-induced hepatocarcinogenesis by dietary turmeric in rats.* *Toxicology Lett.* 139 (1): 45-54 (2003).

- Tenne M.: *Personal Communication to Alice Goldberg.* (1999). *In: Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council* (2000).

- Thomson M, Al-Qattan K, Al-Sawan S, Alnaqeb M, Khan I, Ali M.: *The use of ginger (Zingiber officinale Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent.* *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 67(6):475-8 (2002).

- USP: *Drug Information U.S. Pharmacopeia. Ginger (oral)*. (1998).
 - Verma S. et al.: *Effect of ginger on platelet aggregation in man. Indian J. Med Res.* 98: 240-2. (1993).
 - Vishwakarma S, Pal S, Kasture V, Kasture S.: *Anxiolytic and antiemetic activity of Zingiber officinale. Phytother Res* 16 (7):621-6 (2002).
 - Wilasrusmee C, Siddiqui J, Bruch D,

Wilasrusmee S, Kittur S, Kittur D.: *In vitro immunomodulatory effects of herbal products. Am Surg* 68(10):860-4 (2002).
 - Wood C.; Manno J.; Wood M.; Manno B. and Mims M.: *Comparison of efficacy of ginger with various antitumor sickness drugs. Clin. Res. Pract. Drug. Reg. Affairs.* 6: 129-136 (1988).
 - Yamahara J. et al.: *Cholagogic effect of ginger and its active constituents. J. Ethnopharmacol.*

13: 217-25 (1985).
 - Yamahara J.; Mochizuki M.; Rong H.; Matsuda H. and Fujimura H.: *J. Ethnopharmacol.* 23: 299 (1988).
 - Yamahara J.; Huang Q.; Li Y. et al.: *Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. Chem. Pharmac. Bull. Tokyo.* 38 (2): 430-1 (1990).
 - Yamamoto H.; Mizutani T.; Nomura H.:

Studies on the mutagenicity of crude drugs extracts. Yakugaku Zasshi. 102: 596-601 (1982).
 - Yoshikawa M.; Yamaguchi S.; Kunimi K. et al.: *Stomachic principles in ginger. Chem. Pharmac. Bull. Tokyo.* 42 (6): 226-30 (1994).
 - Zhou Y. and Xu R.: *Antioxidative effect of Chinese drugs. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih.* 17 (6): 368-9 (1992).

JOJOBA



NOMBRE CIENTÍFICO

Simmondsia chinensis (Link) C. K. Schneider
 Sinonimia: Antiguamente *Buxus chinensis* L.

NOMBRES POPULARES

Español: jojoba, yoyoba.

Portugués: jojoba.

Inglés: jojoba

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto oleaginoso perenne, perteneciente a la familia de las Buxáceas caracterizado por tener abundante ramaje y hojas simples, opuestas, ligeramente lanceoladas u oblongo-ovadas. El color de las mismas es verde grisáceo siendo su longitud de alrededor de 2,5 cm. En primavera aparecen flores pequeñas apétalas: las masculinas son amarillas y arracimadas, las femeninas son de color verde pálido y solitarias. Los frutos son cápsulas ovoidales que contienen 1 a 3 semillas de unos 2 cm de largo cada una.

HÁBITAT

La jojoba es nativa de regiones desérticas de los territorios mejicanos de Baja California y Sonora, y los territorios norteamericanos de Arizona y California. Hoy se cultiva en India e Israel. Este arbusto tiende a desarrollar en suelos toscos y sueltos, de escasa fertilidad aunque con buen drenaje, requiriendo condiciones pluviales mínimas (entre 250 y 400 mm. anuales). La jojoba es muy resistente a la salinidad y soporta bien las variaciones térmicas de gran magnitud.

Esta especie se ha aclimatado muy bien en el nordeste de Brasil, cuyo suelo y clima ha hecho que su aceite sea considerado como uno de los de mejor calidad. En Argentina se comenzó a cultivar en las provincias de Catamarca y La Rioja a partir de 1980, favorecido por la Ley Nacional

22.021 de desgravación impositiva. En la década del 90' los cultivos recibieron un fuerte incremento, sobretodo en la provincia de La Rioja donde funciona la primera planta industrial de extracción de aceite de jojoba (en Aimagasta).

PARTE UTILIZADA

El aceite obtenido por expresión en frío de las semillas de los frutos (también a partir de *S. californica*).

HISTORIA

Existen referencias sobre su empleo por parte de los aztecas para tratar heridas y como tónico capilar. En el año 1763 se pudo conocer a través de un sacerdote jesuita que los nativos que habitaban el desierto de Arizona utilizaban el aceite de jojoba en forma de unguento para diversas afecciones de la piel, cuidado del cabello (creían que podía hacer crecer el mismo), como alimento y para ablandar el cuero. Posteriormente, otros misioneros católicos como el padre Eusebio Kino, describían los frutos de la jojoba como fundamentales en la alimentación y medicina indígenas. La denominación de *Simmondsia* se debe a la descripción efectuada por el botánico T. Simmonds fallecido en 1805.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite: Las semillas contienen un 45-55 % de una mezcla líquida a temperatura ambiente compuesta principalmente por ésteres grasos insaturados (no triglicéridos) de alto peso molecular (C20 y C22), que por hidrólisis producen ácidos monoetilénicos: ácido eicosenoico (35%) y ácido docosenoico (14%), alcoholes: eicosenol (22%) y docosenol (21%); ácido erúico, ácido mirístico, simmondsina (glucósido), trazas de ácidos oleico y palmítico.

Este aceite es una especie de cera líquida obtenida por expresión o extracción con solvente de los frutos. Es de color amarillo, inodoro y atóxico. No es volátil ni genera rancidez. Debido a su pureza, prácticamente no requiere procesamiento físico o químico posterior. Presenta gran estabilidad frente al calor y la oxidación, permaneciendo estable en su configuración aún frente a temperaturas extremas como las de 360°C durante 96 horas continuas.

Otros: aminoácidos, tocoferoles (vitamina E), yodo, fibra (10.3-10.7 %) y heterósidos cianogenéticos. En la harina de jojoba se ha aislado pinitol α -D-galactósidos. La semilla del fruto está compuesta por un 35% de proteínas. Por cada 100 g de aceite de jojoba se obtiene la siguiente cantidad de aminoácidos expresadas en gramos: lisina 1.4; histidina 0.6; arginina 1.9; ácido aspártico 2.6; treonina 1.3; serina 1.3; ácido glutámico 3.2; prolina 1.5; glicina 2.4; alanina 1.1; cistina 0.6; valina 1.5; metionina 0.1; isoleucina 0.9; leucina 1.8; tirosina 1.1 y fenilalanina 1.2.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades del aceite de jojoba están centradas en el área fitocosmética. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Dermatológica – Cosmética

Por vía externa, se ha podido comprobar su acción emoliente y lubricante, útiles para la piel y el cabello. Los componentes activos son los ácidos grasos insaturados (C20 – C22). Algunos estudios han demostrado la utilidad del aceite de jojoba en las lesiones rezumantes de comedones acnéicos (Purex Corporation, 1987) y en el tratamiento de verrugas simples y quemaduras de piel (Scheer J., 1977).

Los ácidos grasos que contiene el aceite de jojoba se encuentran esterificados con alcoholes grasos de cadena lineal, por lo que puede clasificarse como una cera líquida. Los ésteres lineales brindan una muy buena penetración y suavidad sobre las estructuras de piel y cabello. De esta manera presenta una buena miscibilidad con el sebo y fácil penetración cutánea, lo cual es aprovechado en los tratamientos capilares para combatir la seborrea. Cuando se aplica forma una película fina que impide la pérdida transepidermica de agua, sin bloquear el transporte de gases. Luego difunde a través de la capa córnea integrándose a los lípidos intracelulares, reduciendo aún más la pérdida de agua (Leung A., 1996; Castro E., 1999)

Los estudios realizados sobre las propiedades viscoelásticas de la piel, luego de una aplicación de aceite de jojoba, demostraron un incremento del 37%. Al mejorar la humectación se ha visto una disminución en la formación de arrugas y surcos en la piel. En farmacia debido a su alta estabilidad se emplea también como sustancia carrier de moléculas sensibles a la oxidación como la vitamina A (Grüenwald J. et al., 1998).

Debido a la prohibición mundial vigente que rige sobre la caza de cetáceos, al aceite de jojoba se lo emplea muy frecuentemente como sustituto del esperma de ballena, ya que contiene una composición química muy similar (especialmente en su rico contenido en *ácido mirístico*), siendo por ello útil en la elaboración de cremas, como humectante facial, acondicionador de piel seca y como ingrediente de lociones de afeitar y bronceadores. También ha demostrado ser un excelente sustituto del aceite de cachalote (Teske M. & Trentini A., 1995; Robbers J. et al., 1998).

Otros

Uno de los primeros estudios realizados con el aceite de jojoba fue desarrollado en Buenos Aires, demostrando una actividad inhibitoria *in vitro* sobre el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, a través de un efecto deletéreo sobre la gruesa capa lipídica de la membrana que cubre a este germen (Gómez J., 1949). Por su parte, el aceite de jojoba hidrogenado integrado a la envoltura de cápsulas de penicilina, mejora la absorción de esta cuando se administra por vía oral (Wisniak J., 1980). En un estudio realizado en conejos que recibieron una dieta aterogénica, el suministro en la misma de un 2% de aceite de jojoba logró disminuir los niveles de colesterol en sangre (Clarke J. & Yermanos D., 1981).

En lo concerniente a enfermedades reumáticas, las hierbas que contienen *ácido mirístico* como la *nuez moscada* (*Myristica fragrans*) y jojoba se han reportado con propiedades antiinflamatorias *in vitro* (Gottlieb O., 1979). La presencia de *α-tocoferol* le confiere propiedades antioxidantes al aceite (Mallet J. et al., 1994). Respecto al compuesto denominado *simmondsina*, el mismo ha demostrado poseer un efecto inhibitorio del apetito en algunos ensayos en ratas, pollos y perros, pudiendo actuar sobre receptores periféricos de colecistokinina (CCK), no sufriendo degradaciones por las enzimas digestivas (Wisniak J., 1980; Arnouts S. et al., 1993; Cokelaere M. et al., 1995; Hawtorne A. & Butterwick R., 1998).

Estudios efectuados en ratas determinaron que el efecto sacietógeno de la *simmondsina* es mayor en ayunas y estaría mediado en parte por el nervio vago (X° par). Ello se dedujo a partir de la evidencia de una disminución significativa de la ingesta en los animales luego de practicada una vagotomía (Flo G. et al., 2000).

FARMACOCINÉTICA

De los escasos estudios farmacocinéticos realizados sobre este aceite, solo se puede decir que luego de una administración intragástrica a ratas del aceite de jojoba marcado con carbono 14, se pudo determinar que la mayor parte del mismo es excretado por orina y heces y una pequeña porción es absorbida y distribuida en órganos internos y grasa epididimal, disminuyendo su concentración con el transcurrir de las horas (Yaron A. et al., 1982).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los ensayos de irritación primaria dérmica y ocular en animales han resultado negativos. No demostró ser comedogénico ni se han denunciado casos de dermatitis de contacto. La suplementación en la dieta de gallinas de criadero con aceite de jojoba demostró producir huevos pequeños y una menor tasa de producción. Se ha sugerido en este caso que el aceite de jojoba interfiere con el folículo de crecimiento, con la producción de progesterona y con la maduración folicular (Vermaut S. et al., 1999). El uso interno del aceite esencial y de otras partes de la planta no está suficientemente estudiado en humanos, por lo que se deberá consultar a un facultativo antes de emplear esta vía (Medina Juárez L. & Trejo González A., 1989; Pérez Gil F. et al., 1989).

CONTRAINDICACIONES

Se desconocen. Por ello no se recomienda su suministro a embarazadas y a niños por vía interna.

STATUS LEGAL

Entes internacionales como la C.T.F.A incluyen varias formas del aceite como ser el aceite hidrogenado, derivados polioxietilenados de diferente peso molecular, derivados isomerizados de diferentes puntos de fusión y derivados etoxilados del ácido graso obtenido por saponificación (Castro E., 1999).

USOS ETNOMEDICINALES

El aceite de jojoba es empleado por la medicina popular, vía interna, en la reducción del apetito, como coadyuvante en tuberculosis pulmonar y en procesos artríticos y tumorales. También se han descrito algunos usos terapéuticos en gastritis y meteorismo, ingiriendo algunas gotas del zumo de los frutos tostados, mezclado en aceite. Externamente se emplea para el tratamiento del acné, psoriasis, quemaduras solares y verrugas.

FORMAS GALÉNICAS

En Fitocosmética principalmente:

Champúes: 2-5 % de aceite para el tratamiento de cabellos secos, acondicionadores y tónicos capilares.

Otros: 2-10% de aceite para la elaboración de lociones, máscaras, cremas, jabones y productos de protección solar. Para aceites corporales se emplean concentraciones hasta el 10%.

OTROS USOS

En algunos pueblos de Norteamérica preparan café a partir de la molienda de semillas de jojoba. Tanto en estado

natural como después de su transformación, el aceite de jobo constituye una fuente renovable para muy diversos usos: lubricante de maquinarias de alto régimen y de engra-

najes de alta precisión, industrias de lacas, barnices, ceras, resinas plásticas, papel carbónico y tratamiento de cueros (U.S., 1985).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).
- Anónimo: *La Jojoba. Ambiente del Campo. Supl. Rural de Ambiente Financiero*. Buenos Aires. 1º de noviembre (1996).
- Arnouts S.; Bayse J.; Cokelaere M. and Decypere E.: *Jojoba meal (Simmondsia chinensis) in the diet of broiler breeder pullets: physiological and endocrinological effects*. *Poult. Sci.* 72 (9): 1714-21 (1993).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas*. The Royal Horticultural Society. Edit. Grijalbo. (1996).
- Castro E.: *Los aceites en cosmética*. *Fitocencia*. 2 (2): 14-16 (1999).
- Clarke J. and Yermanos D.: *Effects of ingestion of jojoba oil on blood cholesterol and lipoprotein patterns in New Zealand white rabbits*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 102 (4): 1409 (1981).
- Cokelaere M.; Busselen P.; Flo G.; Daenens P. et al.: *Devazepide reverses the anorexic effect of simmondsin in the rat*. *J. Endocrinol.* 147 (3): 473-7 (1995).
- Garver W.; Kemp J.; Kuehn G.: *A HPLC based radiometric assay for acyl-CoA: alcohol tranacylase from jojoba*. *Anal Biochem.* 207 (2): 335-40 (1992).
- Gómez J.: *Anales del Instituto Modelo de Clínica Médica*. N° 27, pp. 303. Buenos Aires (1949).
- Gottlieb O.: *Chemical studies on medicinal Myristicaceae from Arizona*. *J. Ethnopharmacol.* 1: 315-318. (1979).
- Grünwald J.; Brendler T.; Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. (1998).
- Guttemberg A.: *Jojoba: a baleia do sertão*. Sao Paulo. Pro-jojoba Movimento Ecológico. (1984).
- Hawthorne A. and Butterwick R.: *The satiating effect of a diet containing jojoba meal (Simmondsia chinensis) in dogs*. *J. Nutrition.* 128 (S-12): 2669-70 (1998).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. 2ª Edit. J. Wiley & Sons, Inc. (1996).
- Mallet J.: *Antioxidant activity of plant leaves in relation to their aliphatic content*. *Food Chem. Toxicol.* 49 (1): 61 (1994).
- Martínez M.: *Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina y Agricultura*. Ed. Anaya. (1988).
- Medina Juárez L. and Trejo González A.: *Elimination of toxic compounds, biological evaluation and partial characterization of the protein from jojoba meal (Simmondsia chinensis)*. *Arch. Latinoam. Nutr.* 39 (4): 576-90 (1989).
- Pérez Gil F.; Sanginés G.; Torreblanca R.; Grande M. and Carranco J.: *Chemical composition and content of antiphenological factors of jojoba (Simmondsia chinensis) residual meal*. *Arch. Latinoam. Nutr.* 39 (4): 591-600 (1989).
- Purex Corporation: *A different approach to the treatment of acne vulgaris*. *Bulletin*. (1987).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Biotecnología*. Edit. Premier S. A. Brasil (1998).
- Scheer J.: *Mispronounced Marvel: Jojoba*. *Let's Live*. Pp. 14. (1977).
- U.S. National Research Council: *Jojoba: New crop for arid lands*. New materials for industry. National Academy Press. Washington D.C. (1985).
- Van Boven M.; Leysen T.; Busson R.; Holser R.; Cokelaere M.; Flo G. and Decypere E.: *Identification of 4,5-didemethyl-4-O-alpha-D-glucopyranosylsimmondsin and pinitol alpha-D-galactosides in jojoba seed meal (Simmondsia chinensis)*. *J. Agricol. Food Chem.* 49 (9): 4278-83 (2001).
- Vermont S. et al.: *Evaluation of jojoba meal as a potential supplement in the diet of broiler breeder females during laying*. *Br. Poult. Sci.* 40 (2): 284-91 (1999).
- Wisniak J.: *Jojoba oil and derivatives*. *Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids*. 15: 183-87 (1980).
- Yaron A.; Samoiloff V. and Benzioni A.: *Absorption and distribution of orally administered jojoba wax in mice*. *Lipids*. 17 (3): 169-71 (1982).

JUCA



NOMBRE CIENTÍFICO

Caesalpinia ferrea Martius. Sinonimia: *C. ferrea* var. *clarensis* Huber.

NOMBRES POPULARES

Portugués: jucá, pau-ferro, pau-de-Jucá, obi, muirá, miurá, itá.

Inglés: ironwood.

DESCRIPCIÓN

Se trata de un árbol de gran porte, perteneciente a la familia de las Leguminosas (Caesalpináceas), caracterizado por presentar tronco liso, corteza muy dura de color rojizo a castaño-oscuro, hojas opuestas con 8-24 foliolos, y flores vistosas de color amarillo que conforman racimos numerosos.

HABITAT

Árbol nativo de Brasil que crece en la región norte y nordeste de ese país, principalmente en Pernambuco y Ceará.

PARTE UTILIZADA

Principalmente la raíz, corteza y frutos.

HISTORIA

La madera de este árbol fue usada por los indios tupís de Brasil en la fabricación de mazas y cachiporras destinados a matar a sus prisioneros. Precisamente *jucá*, en idioma tupí, significa «prisionero». Sus primeros empleos medicinales hacen referencia a su utilidad en el control de diabetes.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Taninos: En los frutos han sido aislados: ácido gálico, ácido elágico, metil galato, etc.

Otros: aceite esencial, alcaloides, flavonoides, heterósidos cardiotónicos, saponinas (trazas en la corteza), beta-sitosterol, ácidos palmítico y octacosanoico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El empleo popular de esta especie hace referencia a gran cantidad de indicaciones terapéuticas. No obstante, aún son escasos los estudios farmacológicos llevados a cabo con algunos extractos de juca, destacando por el momento propiedades antiinflamatorias, antihelmínticas y antiulcerosas gástricas de acuerdo con modelos o experiencias en animales. El extracto hidroalcohólico de la planta presentó actividad inhibitoria de la embriogénesis larvaria del género *Ancylostoma* (Giazzi J. et al., 1991). La presencia de taninos explicaría sus efectos sobre mucosa de árbol bronquial promoviendo o facilitando la expectoración en el curso de procesos catarrales (Bacchi E. et al., 1991; Teske M. & Trentini A., 1997).

En modelos de úlcera gástrica crónica inducida por ácido acético, la administración por vía oral de un extracto etilacético de *Styrax camporum* y corteza de juca a lo largo de 15 días de tratamiento, demostró reducir el tamaño y número de las lesiones, con reducción de la secreción ácido-clorhídrica, evidenciando a la vez, un incremento en el número de fibras colágenas en la mucosa. En principio, se ha podido elucidar el mecanismo de acción citoprotector, el cual involucraría una actividad a nivel de los receptores H1 y H2 gástricos (Bacchi E. & Sertie J., 1994; Bacchi E. et al., 1995).

El extracto acuoso elaborado a partir de los frutos de *Caesalpinia ferrea* (300 mg/k vía oral) demostró en ratas

efectos antiinflamatorios en el test de edema plantar bajo inducción de carragenina. Si bien no se pudo constatar una actividad analgésica central tras la administración de naloxona, dicho extracto igualmente demostró reducir el número de contorsiones del animal sometido a laceraciones con ácido acético (Carvalho J. et al., 1996).

El ácido elálgico aislado de extractos elaborados a partir del fruto seco de juca, demostró tener una actividad inhibitoria de la enzima aldosa-reductasa *in vitro* (Ueda H. et al., 2001). Tanto el modelo de tumor ascítico de Ehrlich como las infecciones por *Listeria monocytogens* ofician de soporte para la investigación de la capacidad de movilización de fagocitos a partir del crecimiento y diferenciación de células progenitoras de macrófagos y granulocitos en médula ósea. En ese sentido, el tumor trasplantado de Ehrlich y la listeriosis han demostrado inhibir la diferenciación y migración celular a partir de tejido hematopoyético. En dichas circunstancias, la administración a ratas de un extracto acuoso de juca en dosis de 500-1000 mg/k demostró estimular de manera significativa la mielopoyesis del animal, logrando sobrevividas mayores frente a ambos agentes deletéreos. Dosis inferiores (250 mg/k) no lograron el mismo efecto (Queiroz M. et al., 2001).

Los compuestos ácido gálico y metil-galato aislados del fruto de juca, demostraron disminuir significativamente el número de papilomas producidos sobre piel de ratón por el compuesto acetato de tetradecanoilforbol, luego de la inducción por 7,12-dimetilbenza-antraceno. (Nakamura E. et al., 2002a). Otros compuestos aislados del fruto como ser los derivados de la acetofenona, demostraron una potente actividad inhibitoria tumoral en el ensayo de activación antigénica temprana del virus de Epstein Barr (Nakamura E. et al., 2002b).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No hay informes sobre toxicidad o adversidad en humanos que hayan consumido extractos de esta especie. La presencia de taninos en los extractos puede producir, en altas concentraciones, malestar estomacal. Estudios de toxicidad subcrónica en ratas a lo largo de 30 días de tratamiento con el extracto etilacético de juca, no demostraron efectos adversos o tóxicos, resultando normales los parámetros relacionados al peso total, consumo de agua y alimentos, y peso de pulmones, bazo y riñones (Bacchi E. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

En vista de la falta de estudios que certifiquen la inocuidad de los extractos de juca durante el embarazo y lactancia, se recomienda no consumir los mismos de manera precautoria.

USOS ETNOMEDICINALES

En medicina popular se emplea la raíz como antifebril y antidiarreico, en tanto la infusión de los frutos son recomendados por sus propiedades béquicas e hipoglucemiantes. La decocción de la corteza es útil por vía externa como cicatrizante de heridas, y por vía interna como expectorante y anticatarral. En el Amazonas, las habas y corteza de la planta se emplean en forma de gárgaras o colutorio en anginas, faringitis y demás afecciones de garganta.

La decocción de las hojas se utiliza para tratar hemorroides, trastornos hepáticos, cardíacos y tuberculosis. La raíz en infusión como antipirético y antiinflamatorio. Otros empleos están referidos a actividad antiparasitaria, cardiotónica y antiulcerosa gástrica.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 20 g/l de la raíz. Tomar entre 3-4 tazas diarias.

Extracto Fluido: 0,5-4 ml/día.

Tintura: 5-20 ml/día.

Uso Externo: Se emplea la infusión o decocción al 5% (*ad libitum*). En contusiones o golpes, puede emplearse la tintura en forma de fricciones locales.

OTROS USOS

La dureza de la madera de este árbol es especial para obras de construcción civil.

ESPECIES EMPARENTADAS

Caesalpinia bonducella **Flem.:** Propia de las Antillas e India, y conocida popularmente como *nuez de Nikkar*, esta especie presenta vainas espinosas con semillas duras, amarillentas y brillosas utilizadas medicinalmente. Contiene un alcaloide: *cesalpina*, saponinas, aceite fijo y el principio amargo: *bonducina*. Se emplea popularmente como febrífugo, tónico y antidiabético. Al respecto, los extractos etanólico (50%) y acuoso de las semillas evidenciaron en modelos de diabetes por estreptozotocina en ratas, actividad hipoglucemiante e hipolipemiante (Sharma S. et al., 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- Bacchi E.; Sertioe J.: Identificação cromatográfica e ação farmacológica de extratos de *Styrax camporum* Pohl e *Caesalpinia ferrea* Martius. *Rev. Farm. Bioq. USP.* 27 (2): 113-211 (1991).
- Bacchi E. and Sartie J.: Antiulcer action of *Styrax camporum* and *Caesalpinia ferrea* in rats. *Planta Med.* 60 (2): 118-20 (1994).
- Bacchi E.; Sertie J.; Villa N. and Katz H.: Antiulcer action and toxicity of *Styrax camporum* and *Caesalpinia ferrea*. *Planta Med.* 61 (3): 204-7 (1995).
- Balbach A.: *A flora medicinal na medicina doméstica*. 23ª Ed. São Paulo. EDEL. Vol. 2. (1991).
- Carneiro Martins J.: *Plantas Mediciniais de uso na Amazônia*. Cultural CEJUP. 2ª Ed. Brasil. (1989).
- Carvalho J.; Teixeira J.; Souza P.; Bastos J.; Dos Santos Filho D.; Sarti J.: Preliminary studies of analgesic and anti-inflammatory properties of *Caesalpinia ferrea* crude extract. *J. Ethnopharmacol.* 53 (3): 175-8 (1996).
- Cruz G.: *Dicionário das plantas úteis no Brasil*. 3ª Ed. Rio de Janeiro. Civilização Brasileira. Pp. 599 (1985).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimaraes E. and Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia*. 65 (6): 529-40 (1994).
- Giazzi J. et al.: Determinação da atividade inibitoria do desenvolvimento larvar de ancilostomídeos por extratos de plantas tidas como medicamentosas no Município de Araquara. *Rev. Cientif. Farm. Sao Paulo*. 13: 91-7 (1991).
- Nakamura E.; Kurosaki F.; Arisawa M.; Mukainaka T.; Takayasu J.; Okuda M.; Tokuda H.; Nishino H. Pastore F.: Cancer chemopreventive effects of a Brazilian folk medicine, Juca, on in vivo two-stage skin carcinogenesis. *J. Ethnopharmacol.* 81 (1): 135-7 (2002a).
- Nakamura E.; Kurosaki F.; Arisawa M.; Mukainaka T.; Okuda M.; Tokuda H.; Nishino H.; Pastore F.: Cancer chemopreventive effects of constituents of *Caesalpinia ferrea* M. and related compounds. *Cancer Lett.* 177 (2): 119-24 (2002).
- Queiroz M.; Justo G.; Valadares M.; Pereira da Silva F.: Evaluation of *Caesalpinia ferrea* extract on bone marrow hematopoiesis in the murine models of listeriosis and Ehrlich ascites tumor. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 23 (3): 367-82 (2001).
- Teske M. and Trentini A.: *Compêndio de Fitoterapia*. 3ª. Ed. Revisada. Fund. Herbarium. Brasil. (1997).
- Ueda H.; Tachibana Y.; Moriyasu M.; Kawanishi K. and Alves S.: Aldose-reductase inhibitors from the fruits of *Caesalpinia ferrea* Mart. *Phytomedicine*. 8 (%): 377-81 (2001).

JURUBEBA



NOMBRE CIENTÍFICO

Solanum paniculatum L.

NOMBRES POPULARES

Español: jurubeba.

Portugués: jurubeba, jubeba, juribeba, juipeba.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un pequeño árbol o arbusto perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizado por presentar una altura de hasta 3 metros. Leñoso en la base, con tallo plateado y espinoso; hojas acorazonadas, lisas las superiores y vellosas las inferiores. Los ejemplares femeninos de esta especie son ligeramente más altos, con hojas más grandes y espinosos. Capítulos con dos tipos de flores agrupadas en panículas. Las flores centrales son hermafroditas, actinomorfas y con corola tubular amarillenta. Las flores marginales son filiformes, femeninas y poco visibles. Las raíces alcanzan entre 9-50 cm de largo, revestidas con una capa oscura y arrugada.

HÁBITAT

Especie indígena del Brasil (especialmente en el norte) y otras regiones de Sudamérica tropical.

HISTORIA

Existe escasa documentación sobre el empleo de jurubeba en épocas antiguas. Las referencias indican su empleo para trastornos digestivos y hepáticos. Los principios activos fueron identificados recién en la década del 60' a partir de investigadores alemanes.

PARTE UTILIZADA

Hoja, fruto y raíz.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

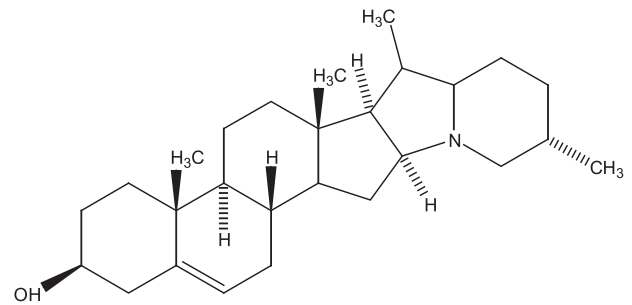
Alcaloides: Se encuentran con mayor abundancia en la raíz (0.25-0.96%) y en menor medida en la corteza del tallo (0.28%) y hojas (0.20%). Entre los más importantes destacan: solanidina, solanina y solasodina presentes mayoritariamente en hojas y frutos.

Saponinas esteroideas nitrogenadas: Situadas principalmente en la raíz: jurubina, neoclorogenina, paniculogenina. De algunas saponinas se obtienen agliconas conocidas como isojurupidina, isojurubidina, isopaniculidina y jurubidina.

Aceite esencial: Contiene tuyona, cariofileno, bisaboleno y varios azulenos.

Glucósidos: Presentes mayoritariamente en las hojas, como las paniculoninas A y B.

Otros: mucílagos, resinas (jurubepina), ceras, ácidos orgánicos, principios amargos.



solanidina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento no se han realizado ensayos farmacológicos en humanos. Los alcaloides *solanidina* y *solasodina* han demostrado propiedades hepatoprotectoras en animales de laboratorio. Sin embargo, no se pudo evidenciar un efecto hepatoprotector en ratas con hepatitis inducida por tetracloruro de carbono. La *solanina* en bajas dosis (1 mg/k) por vía oral presenta acción analgésica y antipruriginosa (Siqueira N. & Macan A., 1976; Pinheiro de Sousa M., 1991). Los azulenos en altas concentraciones presentan efecto antiinflamatorio y antipirético (Lapa A., 1995). Los componentes de la resina han evidenciado propiedades colagoga e inotrópica positiva en corazón aislado de sapo. La decocción de hojas y raíces demostró poseer actividad antibacteriana frente al *Bacillus subtilis* (Gupta M., 1995).

A nivel gástrico *S. paniculatum* ha demostrado experimentalmente un efecto antiulceroso. La fracción purificada del extracto acuoso de raíz y tallo demostró en ratas inhibir la secreción ácida gástrica inducida por estímulo colinérgico (Fischman L. et al., 1992). En un estudio posterior el extracto acuoso en base a la raíz y tallo de *S. paniculata* en dosis de 0,5-2g/k por vía oral ha evidenciado actividad inhibidora de la secreción gástrica en ratas, en un modelo de úlcera experimental por estrés hipotérmico (4 °C). Asimismo demostró mejorar las lesiones crónicas inducidas por ácido acético en dosis de 250 a 500 mg/k. El efecto resultó ser de tipo dosis dependiente. (Lima Landman J. et al., 1997).

Un nuevo ensayo en ratas demostró que el extracto acuoso de la raíz inhibe la secreción ácida gástrica en un modelo de ligadura pilórica, siendo la ED50=418 mg/k. En el mismo modelo el extracto acuoso del tallo presentó una ED50=777 mg/k, mientras que el ED50 del extracto acuoso de las flores fue de 820 mg/k. En tanto, el extracto acuoso de las hojas (0,5-2 g/k) no afectó la secreción ácida gástrica. Caso contrario ocurrió con el extracto acuoso del fruto, el cual sí la promovió, siendo este efecto inhibido por pretratamiento con atropina (5 mg/k, i.m.) y no por ranitidina (80 mg/k). Esto implica que el extracto del fruto actúa activando la vía muscarínica de la secreción ácida gástrica (Mesía Vela S. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La administración oral de tés o tinturas de jurubeba en las dosis recomendadas no han evidenciado riesgos de adversidad o toxicidad. La presencia de alcaloides y saponinas esteroideas limita el empleo de jurubeba en el largo plazo, aún cuando la termolabilidad de algunos alcaloides les haga perder toxicidad. Se recomienda la toma del producto durante no más de 3 semanas y luego hacer períodos de descanso de 7 días antes de reiniciar otro ciclo.

Altas dosis pueden causar, debido a la presencia del alcaloide *solanina*, náuseas, vómitos, diarrea, dolores cólicos abdominales, astenia, confusión mental, edema cerebral y muerte. Si bien no se han registrado casos mortales en adultos, vale recordar que los niños corren muchos más riesgos

en ese sentido. La *solanina* actúa como irritante de las mucosas, causa inflamación en los túbulos renales y hemólisis cuando se administra en forma inyectable (McMillan M. & Thompson J., 1979; Lindner E., 1995).

En casos de intoxicación suelen estar elevadas las enzimas hepáticas observándose en los exámenes histopatológicos gastritis y duodenitis erosivas. En casos de intoxicación se tratará con pasaje de sonda nasogástrica, lavado con suero fisiológico, vaciamiento gástrico y administración de carbón activado. En casos de problemas neurológicos serios se procederá a una intubación orotraqueal, ventilación mecánica o uso de corticoides sistémicos. La DL50 de la fracción alcaloidea en ratas fue calculada en 350 mg/k (Simone F., 2000). El suministro a ratas de hasta 2 g/k de extracto acuoso (de tallos, flores o raíz) no provocaron toxicidad (Santos M. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Se ha reportado efecto uterotónico en cobayos y ratas, por lo que se desaconseja el empleo oral de jurubeba durante el embarazo (Joachimovits R., 1954; Barros G. et al., 1970). La presencia de *tyoma* y sus probables efectos neurotóxicos contraindican el empleo de esta especie en niños.

STATUS LEGAL

La raíz y el tallo de jurubeba fueron incluidos en la Farmacopea Brasileira (2ª Ed).

USOS ETNOMEDICINALES

En Brasil emplean hojas, raíces y frutos como tónico, hepatoprotector, eupéptico, antifebril, en hidropesía, hepatitis y tumores uterinos. La hoja y raíz también se indican en casos de anemia, esplenopatías, erisipela, cistitis, gastritis crónica y tumores de vía urinarias. La infusión de las hojas como hipotensor. El té preparado con hojas de jurubeba es muy recomendado en cuadros de malestar matinal por indigestión o alto consumo de alcohol (resaca).

OTROS USOS

El vino elaborado con los frutos, puro o mezclado con caña, es una bebida muy popular en el nordeste de Brasil. En la industria alimenticia se emplea como saborizante.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 20 g/l de hojas o raíz. Tomar una taza después de cada comida.

Tintura: En relación 1:4, 1-3 ml diarios.

Polvo: 2-4 g de la raíz, ó 5-8 g de la hoja, ó 3-6 g del fruto diarios.

Extracto seco: Entre 200-800 mg diarios.

Extracto fluido: 1-4 ml diarios.

Vino medicinal: 3-5 g (raíz) en 300 ml de vino. Macerar 10 días. Filtrar y tomar 1 copa después de las comidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alves D.: Plantas Medicinales Tóxicas para la Gestación y Amamantamiento. *Fitociencia*. 2 (3): 12-13 (1999).
- Barros G.; Matos F.; Vieira J.; Sousa M. and Medeiros M.: Pharmacological screening of some Brazilian plants. *J. Pharm. Pharmacol.* 22: 116 (1970).
- Cruz G.: *Dicionário das Plantas Úteis do Brasil*. 5ª Ed. Rio de Janeiro. (1995).
- De Oliveira F.; Akisue G. and Akisue M.: *Farmacognosia*. Ed. Atheneu. Brazil. (1998).
- Fischman L.; Gamberini M. and Lapa A.: Inibição da secreção ácida gástrica pelo extrato aquoso de *S. paniculatum*. XII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Pp. 35. 15-17 Set. Curitiba, Paraná. (1992).
- Joachimovits R.: The uterotonic activity of several Brazilian plants including the Brazilian form of *Spartium junceum*. *Sci. Pharm.* 22: 7 (1954).
- Lapa A.: *Solanum paniculatum*. En: 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M (Ed). Colombia. CYTED. (1995).
- Lindler E.: *Toxicología de los Alimentos*. 2ª Edic. Edit. Acríbia S. A. (1995).
- McMillan M.; Thompson J.: An outbreak of suspected solanine poisoning in schoolboys. *J. Med. New Ser.* 40 (8): 227 (1979).
- Mesía Vela S, Santos M., Souccar C., Lima-Landman M., Lapa A.: *Solanum paniculatum* L. (Jurubeba): potent inhibitor of gastric acid secretion in mice. *Phytomedicine*. 9 (6):508-14 (2002).
- Meyer K, Bernoulli F. On the basic constituents of *Solanum paniculatum* L. *Pharm Acta Helv.* 36: 80-96 (1961).
- Pinheiro de Souza M.: *Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras*. Fortaleza. Ed. UFC/Laboratório de Produtos Naturais. (1991).
- Ripperger H.; Budzikiewicz H. and Schreiber K.: Jurubin, a nitrogen containing steroidal saponin of a new structural type from *Solanum paniculatum* L., concerning the structure of paniculidin. *Chem. Ver.* 100 (5): 1725-40 (1967).
- Ripperger H.; Schreiber K. and Budzikiewicz H.: Isolation of neochlorogenin and paniculogenin from *S. paniculatum* L. *Chem. Ver.* 100 (5): 1741-52 (1967).
- Ripperger H. and Schreiber K.: Structure of paniculonin A and B, two new spirostane glycosides from *S. paniculatum* L. *Chem. Ver.* 101 (7): 2450-8 (1968).
- Simone F.: *Bula de Jurubeba (Solanum paniculatum)*. Lab. Flora Medicinal. www.floramedicinal.com.br (2000).
- Siqueira N. and Macan A.: *Trib. Farm. Curitiba*. 44 (1-2): 101-4 (1976).
- Teske M. and Trentini A.: *Compêndio de Fitoterapia*. Fund. Herbarium. Brasil. (1995).

K

KAVA



NOMBRE CIENTÍFICO

Piper methysticum G. Forster.

NOMBRES POPULARES

Español: kava, kava-kava, kawa-kawa, pimienta embriagante

Portugués: kava-kava

Inglés: kava kava, ava pepper.

Otros: Rauschpfeffer (Alemán), kava-kava (Francés), kava-kava (Italiano), opu, makea, liwa y papa (Hawái), wati (Nueva Guinea), yangona, yaqona (Fiji).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un pequeño arbusto trepador, perennifolio, perteneciente a la familia de las Piperáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 2 metros (máximo 6 metros); hojas grandes, acorazonadas, lisas, de color verde en ambos lados, con una longitud de aproximadamente 15 cm. El rizoma es cilíndrico, esponjoso y fibroso, con aroma a lilas; inflorescencias altas, blanquecinas y espigadas, algo mayores las femeninas. El fruto es una baya pequeña, con una sola semilla en su interior.

HÁBITAT

El género comprende más de 2000 especies distribuidas en África, India y sudeste asiático. El kava es oriundo de Oceanía, en especial en los estados e islas de Papua y Nueva Guinea, Nueva Caledonia, Vanuatu, Fidji, Samoa, Tahiti, islas de la Micronesia (Ponape, Kosrae) y Hawái. De acuerdo a la tonalidad de las hojas y las diferentes distancias internodales que separan las hojas de la corteza, este arbusto tiene distintas denominaciones indígenas.

En la cultura maorí neocelandesa se ha aplicado también el nombre de kava-kava a una especie emparentada denominada *Piper excelsum* que participa de sus ceremoniales religiosos aunque no así de las bebidas. El kava crece hasta alturas comprendidas entre los 150 y 300 metros existiendo especies silvestres y cultivadas. La mayoría de los kavas silvestres pertenecen a la especie *Piper wichmannii*.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la resina de la raíz. Ocasionalmente se emplea la corteza.

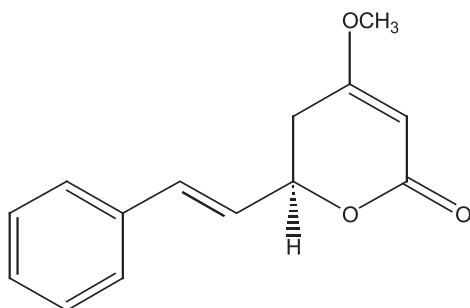
HISTORIA

A partir de los primeros contactos entre los indígenas del Pacífico y los europeos, fueron tomando mayor relevancia los aspectos medicinales y ceremoniales de esta planta, con la cual los nativos solían preparar un brebaje amargo para agazajar a sus visitantes, costumbre que aún hoy se mantiene. Se piensa que fue el Capitán James Cook, al mando de la nave Endeavour (1768-1771), el primer europeo en tomar contacto con esta planta durante su periplo por Oceanía. Johann G. Forster fue quien la describió botánicamente y le designó el nombre científico con la cual se la conoce, en donde *Piper* hace alusión al sabor picante que se genera en la boca al masticar la corteza y *methycticum* sería una transcripción latina de la palabra griega *methu* que significa "bebida embriagante". El término "kava" tendría un significado parecido en las distintas comunidades indígenas de la región, haciendo alusión al carácter aromático que genera en la boca esta planta. Tanto en las islas Hawái, Marquesas y Tahití significa *picante, ácido, agrio, amargo*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Resina (5-10%): Conformada por lactonas (kavapironas o kavalactonas) relacionados con las alfa-pironas presentes en la raíz. De tipo enólido: metisticina=kavakina (1,2-2%), dihidro-metisticina (0,5-0,8%), kavaína o kawaína (1-2%), dihidro-kavaína (0,6-1%), 5-dihidroximetisticina. De tipo dienólido: yangonina, 11-metoxi-yangonina, 11-metoxi-yangonina, desmetoxi-yangonina.

Los tres primeros (grupo enólido) serían los mayoritarios. También se han aislado tres pigmentos flavonoides (chalconas): flavokawinas A, B y C; aminoácidos (3,5%), potasio (2,2%), sodio, aluminio y hierro. Las kavalactonas



kavaína

son insolubles en agua, por lo que se requieren solventes aptos para lípidos como el etanol, a efectos de obtener una buena concentración de estos principios activos. La droga cruda debe contener al menos 3,5% de kavapironas calculadas como kawaína.

Otras: mucílagos, aceite esencial, alcaloide piperidínico (pipermetistina) y glucósidos.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad farmacológica del kava se centra en su poder ansiolítico y relajante (demostrado clínicamente), sin alterar las funciones cognitivas ni causar dependencia, a diferencia de las benzodiacepinas clásicas. Últimamente se han documentado varios casos de hepatotoxicidad en Europa, que replantearon la inocuidad del producto, hasta llegar en algunos países a excluirlo de las ventas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad sobre S.N.C.

De los primeros trabajos realizados con las *pironas* de la kava en animales, se concluyó que ninguna de ellas en forma cruda poseía actividad biológica. En cambio cuando se administraba resina de kava o sus productos de hidrólisis a humanos, se evidenciaba un suave efecto inductor del sueño (Lewin L., 1931; Borsche W. & Blount B., 1933). ¿Cómo era posible entonces que el masticado tuviera efectos mayores al de los extractos?

Fue así que se realizó una incubación de raíz de kava con saliva humana, demostrando esta combinación una actividad aletargante en pájaros y cerdos, aunque no en monos, quienes sólo reaccionaban con dosis 5 veces superiores a las del cerdo. Entre 8 y 15 minutos posteriores a la administración del extracto, se observaba en el grupo de cerdos ataxia e incordinación locomotriz, con un profundo sueño que duraba entre 2 y 10 horas. El grupo de aves presentaba el despertar más tardío respecto a los grupos placebo (Schübel K., 1924; Van Veen A., 1938).

En principio se pensó que la saliva ejercía una hidrólisis enzimática del almidón de la raíz. Algunos trabajos demostraron que las kavapironas *dihidro-kavaína* (DHK) y *dihidroximetisticina* (DHM) inducían el sueño en ratas y ratones cuando eran administradas en forma emulsionada por intubación oral gástrica. Ello determinó que las fracciones purificadas lograsen el máximo efecto al ser administradas en forma de aceite o emulsión de lecitina en agua, lo cual sugiere que el masticado de la raíz mezclado con saliva humana produce un efecto emulsiificante promotor de la actividad biológica (Hansel R. & Beiersdorff H., 1959; Furguiele A. et al., 1965).

De la corteza se han aislado compuestos no pirónicos solubles en agua que demostraron un efecto supresor de la motilidad espontánea en tests animales, y en altas dosis un efecto relajante muscular. Una de las fracciones (DHM) también evidenció actividad antiserotoninérgica (Buckley J. et al., 1967). La administración intraperitoneal de las kavapironas DHK y DHM a gatos y conejos demostró efectos sedantes, pero a altas dosis generaron una marcada ataxia seguida de pérdida de reflejos de control neurológicos, aunque de manera reversible y sin pérdida de conciencia. En todos los casos las *kavapironas* demostraron potenciar la acción del pentobarbital sódico en la inducción del sueño, considerándose al DHM el agente más potente. Las mayores acciones se observaron en los compuestos presentes en la fracción lípido-soluble de las resinas del kava presentando acción sinérgica entre ellos (Klohs M. et al., 1959; Meyer J. et al., 1967).

Años más tarde se constató que la administración de *ka-*

vapironas a conejos y humanos generaban ondas electroencefalográficas similares a los fármacos sedantes de uso corriente, con incremento del índice alfa/beta (Kretzschmar R. & Teschendorf H., 1974; Johnson D. et al., 1991). El incremento en la actividad beta en EEG humanos fue más marcado en el rango beta-2, aunque no se detectaron las típicas ondas delta producidas por drogas hipnóticas. En cambio se evidenció una alta actividad eléctrica en el área límbica, en especial los sectores que controlan los procesos vegetativos. De esta actividad se infiere que la kava produce un efecto favorecedor del sueño sin producir sedación o hipnosis (Johnson D. et al., 1991). Por otra parte, las *kavapironas* presentan una acción significativa sobre la relajación musculoesquelética en todas las especies de animales ensayadas (Robbers J. et al., 1997; Seitz U. et al., 1997).

Tanto *kavaína*, *DHK*, *metisticina*, *DHM*, *yangonina* como *desmetoxi-yangonina*, han sido reportados como agentes anticonvulsivantes frente a dosis excesivas de electroshock o administración de estriquina en ratas. La actividad anticonvulsivante tanto del extracto crudo emulsionado como del extracto clorofórmico, demostró ser más efectiva que la reportada por meprobamato en la prevención de efectos convulsivantes por estriquina. El efecto anticonvulsivante se logra con dosis menores a las necesarias para producir miorrelajación (Kretzschmar R. et al., 1974; Duffield P. et al., 1989). No obstante, los efectos centrales de las *kavapironas* son consideradas más débiles que las drogas antipsicóticas clorpromacina y haloperidol. Para lograr efectos antipsicóticos similares a clorpromacina y haloperidol, la dosis útil estaría lindante con la dosis tóxica (Jamieson D. et al., 1989).

Experiencias en gatos demostraron que los extractos de la raíz de kava tienden a concentrarse en el núcleo amigdalino, lo cual está en concordancia con los efectos ansiolíticos reportados. Al mismo tiempo dicho núcleo tendría ingerencia en las sensaciones de temor y angustia, como así también en los procesos de memoria (Holm E. et al., 1991). De acuerdo con investigaciones más recientes realizadas en animales, las *kavapironas* ejercerían parte de su acción a través de receptores GABA-A (muy abundantes en la región amigdalina), sin alterar los niveles de serotonina y dopamina en SNC (Boonen G. & Häberlein H., 1998), aunque este mecanismo es discutido por otros autores, los cuales no hallaron una interacción concluyente o sustentable (Davies L. et al., 1991). Las conclusiones actuales han determinado que el carácter lipófilo de las *kavalactonas* les permite interactuar con los lípidos que rodean a los receptores GABA-A, de manera no específica pero ejerciendo un efecto modulador, generando variaciones en los niveles iónicos de Na⁺ y Ca⁺, responsables también de los efectos anticonvulsivantes (Jussogie A. et al., 1994; Hänsel R. et al., 1999; Grunze H. et al., 2001; Cairney S. et al., 2002).

Un estudio efectuado en cultivos de plaquetas, demostró que los extractos de raíz de kava presentan efectos inhibitorios sobre la enzima monoaminoxidasa B (MAO-B). Esta última actividad es considerada como un importante mecanismo responsable de sus efectos psicotrópicos (Uebelhack R. et al., 1998). Estudios realizados en ratas para evaluar actividad ansiolítica (test del laberinto) demostró que extractos de raíz de kava (120-240 mg/kg) ejercen una actividad ansiolítica similar a la demostrada por 15 mg/kg de diazepam (Rex A. et al., 2002).

A través de la técnica de microdiálisis *in vivo* se pudo comprobar que las *kavapironas* de la raíz ejercerían su actividad levemente euforizante y relajante músculo-esquelética a través de la activación de neuronas dopaminérgicas en el área mesolímbica. La disminución en la concentración de 5-hidroxitriptamina producida por *kavaína* podría explicar

la actividad inductora del sueño (Baum S. et al., 1998). Resultó interesante un trabajo *in vitro* realizado con extractos metanólicos de hojas de kava, demostrando una importante afinidad hacia receptores GABA-A (IC₅₀=3 µg/ml) incluso mayor a la evidenciada por extractos de la raíz. Se sabe que las hojas contienen un porcentaje mucho menor de *kavalactonas* respecto a la raíz, lo cual hace presuponer la acción de otros compuestos en los mecanismos de interacción gabaérgicos presentes en las hojas. Asimismo, el extracto metanólico de la hoja demostró inhibir los sitios de unión de los receptores (D2) para dopamina, opioides (mu y delta) e histamínicos (H1 y H2). En cambio, la actividad inhibitoria sobre receptores para serotonina (5-HT₆ y 5-HT₇) resultó débil (Dinh L. et al., 2001).

La mayoría de los estudios clínicos realizados hasta la fecha corresponden al extracto estandarizado WS-1490 de Lab. Schwabe (Laitan®) que contiene 100 mg de extracto por cápsula con un 70% de *kavapironas*. Estudios realizados en mujeres climatéricas con trastornos psicósomáticos, demostraron la eficacia e inocuidad del extracto estandarizado de raíz de kava (300 mg/día) *versus* placebo a lo largo de 8 semanas de tratamiento, medidos por la escala de ansiedad de Hamilton. La mejoría ya era evidente a los 7 días de tratamiento (Warnecke G., 1991). La misma eficacia también pudo ser comprobada cuando se administró extractos de kava junto a terapia de reemplazo hormonal. La acción combinada de ambas drogas demostró ser superior en el control de ansiedad, respecto al grupo que únicamente tomaba hormonas (De Leo V. et al., 2001).

En dos estudios randomizados a doble ciego, efectuados sobre dos grupos de pacientes tratados, por un lado con un extracto seco estandarizado de raíz (300 mg diarios), y por el otro con placebo, se pudo demostrar al cabo de cuatro semanas de tratamiento, una reducción en los niveles de ansiedad, tensión y excitación en los grupos que recibieron la droga (similar al provocado por oxacepam), sin que se hayan observado alteraciones cognitivas ni emocionales como las que sí evidenciaba el grupo que tomó oxacepam (Munte T. et al., 1993; Lehmann E. et al., 1996).

De manera similar, un ensayo clínico randomizado, a doble ciego, sobre pacientes con trastornos de ansiedad, los extractos estandarizados de kava (210 mg de *kavapironas*) demostraron un efecto ansiolítico de igual magnitud al evidenciado por 15 mg de oxazepam ó 9 mg de bromazepam (Woelk H. et al., 1993). En un estudio doble ciego, randomizado, sobre 37 pacientes con desórdenes de ansiedad generalizado (grado IV), el extracto de raíz de kava administrado durante 4 semanas, logró resultados estadísticamente significativos *versus* el placebo (Connor K. & Davidson J., 2002). Otro estudio doble ciego, randomizado, comprobó la eficacia de extractos estandarizados de kava en la reducción de ansiedad de mujeres premenopáusicas (Cagnacci A. et al., 2003).

Un metaanálisis de 7 estudios seleccionados sobre 14 ensayos clínicos a doble ciego realizados a lo largo de 24 semanas, demostró la efectividad del extracto estandarizado de raíz de kava en el control de ansiedad *versus* placebo, medido a través de la escala de Hamilton para evaluación de ansiedad y con escasos reportes de adversidad (Pittler M. et al., 2001). Es importante señalar que extractos estandarizados de la raíz de kava han dado resultados superiores al placebo (53% contra 30%) en el control de agorafobias o trastornos fóbicos sociales (una forma también de ansiedad) sobre 101 pacientes testeados a lo largo de 25 semanas de tratamiento (Volz H. & Kiesser M., 1997).

El incesante incremento en el nivel de adicciones en la población general, ha hecho que la industria farmacéutica centre gran parte de sus esfuerzos en el hallazgo de drogas

que contrarresten los deseos adictivos. En ese sentido, las *kavalactonas* demostraron en ensayos clínicos preliminares con un reducido número de pacientes, disminuir las necesidades de alcohol, tabaco o cocaína (Steiner G., 2001). En un estudio clínico a doble ciego, controlado con placebo, se pudo comprobar la eficacia del efecto ansiolítico de extractos estandarizados de kava en pacientes que estaban recibiendo benzodiazepinas, a efectos de poder reemplazar a estas últimas. Al finalizar el tratamiento (5 semanas) los pacientes no sufrieron síndrome de abstinencia, conservando el efecto ansiolítico de igual modo que con benzodiazepinas (Malsch U. & Kieser M., 2001).

En un trabajo clínico efectuado en 24 pacientes que sufrían insomnio por estrés, comprobó la eficacia de la combinación de extractos de kava (120 mg/día) junto a extractos de raíz de *valeriana* (Wheatley D., 2001). Estas mismas drogas vegetales también resultaron ser efectivas (por separado) en el control de 54 voluntarios sanos sometidos a condiciones de estrés por encierro a lo largo de 7 días (Cropley M. et al., 2002).

Actividad Anestésica - Analgésica

La aplicación de una delgada capa de pasta hecha con polvo de raíz de kava sobre los labios produce una ligera sensación de ardor y entumecimiento. De igual modo la masticación de la raíz produce un efecto anestésico leve sobre la boca (Frater A., 1958). En conejos anestesiados la administración de *kavapironas* produjo parálisis muscular similar a la provocada por anestesia local de lidocaína. El mecanismo por el cual actúa sería similar al de otros anestésicos comunes, es decir, a través del bloqueo de los canales de sodio (Meyer H. et al., 1960). Las *kavalactonas* administradas a modo de anestésicos locales evidenciaron una actividad similar a la cocaína, procaína o benzocaína (Meyer H. et al., 1964; Hänsel R. et al., 1994). Otros estudios en animales de laboratorio confirmaron la acción analgésica de las *kavapironas*, siendo el componente principal de esta actividad la *dibidrokavaína*, la cual presentó una potencia mayor que la demostrada por ácido salicílico. Juntas evidenciaron una actividad sinérgica. Por otra parte, la actividad analgésica no fue contrarrestada por naloxona, por lo que se infiere un mecanismo de acción de tipo no opiáceo (Bruggemann F. & Meyer J., 1963; Jamieson D., 1990).

Actividad Cardiovascular

En conejos anestesiados la administración de *kavapironas* produjo leve hipotensión arterial (Meyer H. et al., 1960). A su vez, estas sustancias demostraron inhibir la fuerza contráctil en corazones aislados de ranas, de manera similar al efecto de la cocaína en casos de fibrilación ventricular (Meyer H. & May H., 1964). En ese sentido, la *kavaína* mostró atenuar la contractilidad cardíaca por inhibición de los canales de calcio (Martin H. et al., 2002). En tanto, las *kavapironas* también evidenciaron una acción antiedematosa y protectora del daño tisular inducido por isquemia experimental. En este último caso, *DHM* y *metisticina* fueron nuevamente los compuestos que presentaron mayor actividad, facilitando la recuperación de zonas infartadas. En tanto *DHK* y *yangonina* resultaron inactivas (Backhaub C. et al., 1992). A nivel de coagulación sanguínea, la *kavaína* demostró una actividad antitrombótica en cultivos de plaquetas humanas (Gleitz J. et al., 1997).

Otras

Las *kavapironas* demostraron *in vitro* acción antifúngica (*Microrosporum canis*, *Trichophyton rubrum* y *Epidermophyton floccosum*) pero no tendrían efectos bacteriostáticos ni bactericidas so-

bre gérmenes Gram positivos ni negativos. Su mecanismo de acción fungistático aún no se pudo dilucidar (Hansel R. et al., 1966; Rasmussen A. et al., 1979; Locher C. et al., 1995). Estudios estadísticos efectuados en las islas Vanuatu y Fiji revelaron una baja incidencia de cáncer respecto a otras islas donde no se consume kava, lo cual hace presuponer que el consumo de esta raíz ejercería efectos protectores (Steiner G., 2000). Finalmente, los compuestos *DHK* y *yangonina* obtenidos del extracto etilacético de la raíz de kava, evidenciaron propiedades antioxidantes *in vitro*, en dosis de 100 µg/ml. En cambio *demetoxiyangonina*, *dibidrokavaína*, *kavaína*, *metisticina* y *DHM*, no evidenciaron dicha actividad en dosis de 50 µg/ml (Wu D. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

Debido a la insolubilidad en agua de las *kavapironas*, los estudios farmacocinéticos han sido conducidos con extractos en forma emulsionada o junto con aceite vegetales. La biodisponibilidad de las *kavapironas* demostró ser mayor cuando son administradas en forma conjunta por vía oral que cuando se administran por separado (Bone K., 1995). Tanto la *kavaína* como la *dibidro-kavaína* demostraron en ratas una rápida absorción intestinal a los 10-15 minutos de administradas. Los niveles plasmáticos de *kavaína* alcanzan los 2 µg/ml a los 30 minutos de una administración oral de 100 mg/kg a ratas. Su nivel en tejido cerebral es similar y paralelo al tiempo de curso de los niveles plasmáticos. El tiempo de vida medio plasmático para las *kavapironas* oscila entre 90 minutos y algunas horas (Hänsel R. et al., 1999). En cambio para *metisticina* y *dibidrometisticina* los tiempos fueron mucho más prolongados, tanto para la absorción, vida media y eliminación (Kretzschmar R. et al., 1974). Tanto *kavaína* como *DHK* administradas por inyección intraperitoneal en ratas alcanzan una máxima concentración en cerebro a los 5 minutos (Kretzschmar R. et al., 1974; Duffield P. et al., 1989). La eliminación del organismo de las *kavapironas* se realiza principalmente por orina y materia fecal, encontrándose en parte sin alteraciones y en parte como metabolitos (Rasmussen A. et al., 1979). Algunos metabolitos de transformación de las *kavapironas* hallados en orina incluyeron la reducción de la doble cadena 3,4 y/o desmetilación del grupo 4-metoxil del anillo de la α -pirona. La desmetilación del sustituyente 12-metoxi fue encontrado en metabolitos de la *yangonina* (Duffield A. et al., 1989). Contrariamente a lo que ocurre con las benzodiazepinas, cuyo efecto ansiolítico es rápido, las *kavapironas* desarrollan su actividad gradualmente, alcanzando un efecto óptimo entre los primeros 7-14 días. Su biodisponibilidad depende en gran medida de la forma galénica de administración (Hänsel R. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: La DL50 para las *kavapironas* por vía i.p. en ratas es de 300-400 mg/kg. (Meyer H., 1962). En cobayos, la DL50 de la *dibidrokavaína* fue estimada en 950 mg/kg y para la *dibidrometisticina* en 1050 mg/kg. En tanto la DL50 del extracto lipídico fue de 1130 mg/kg (Girre L., 1984). La administración de 50 mg/kg de *dibidrometisticina* a ratones, 3 veces a la semana durante 90 días (no se precisó la vía), no ha demostrado señales de toxicidad crónica. Un estudio similar efectuado en ratones y perros con un extracto estandarizado de raíz de kava (70% de *kavapironas*) administrado por vía oral durante 26 semanas, demostró una dosis máxima de tolerancia para los ratones de 320 mg/kg y de 60 mg/kg en los perros. En dichos niveles recién comenzaron a observarse ligeras alteraciones histopatológicas en hígado y riñón (Girre L., 1984; Selli A & Santini L., 2000). Estudios realizados en ratones no lograron desarrollar mecanismos

de tolerancia con la administración de la resina de raíz de kava en dosis de hasta 300 mg/k/día durante 3 semanas (Duffield P. & Jamieson D., 1991).

Finalmente, el suministro a ratas de extractos acuosos de raíz de kava (200-500 mg/día) durante 2-4 semanas de tratamiento, no produjeron lesiones hepáticas ni modificaciones enzimáticas (transaminasas). Tampoco fueron observados homogenatos formados por malondialdehído (indicador de liperoxidación). Por el contrario, la mayoría de estos parámetros demostraron descensos respecto a los valores basales (Singh Y. et al., 2003).

Estudios en Humanos: Esta especie ha sido utilizada durante cientos de años por las poblaciones del Pacífico sin que se hayan reportado casos de toxicidad o muerte debido a su consumo. El análisis de los resultados de más de 3.000 pacientes sometidos a ensayos clínicos, determinó sólo un 1,5-2,3% de efectos adversos, relacionados la mayoría con malestar gástrico, alergias en piel, cefalea y fotosensibilidad (McCaleb R., 2000; Pittler M. et al., 2001).

Existirían algunas manifestaciones dermatológicas señaladas por algunos autores, durante la toma de kava en forma de brebaje. Se trataría de lesiones costrosas de tipo ictiosiforme, especialmente ubicadas en las palmas de las manos, antebrazos, espalda y plantas de los pies. Su aparición no es inmediata pero puede irrumpir desde pocos meses hasta un año de la toma de kava. El mecanismo de lesión fue interpretado inicialmente como una interferencia en el metabolismo del colesterol, conduciendo a un déficit de niacina en los consumidores de esta planta. Sin embargo, la administración de nicotinamida (100 mg/día vía oral) no demostró mejorar el cuadro dermatológico respecto al placebo, lo cual pone en duda esa teoría. Se calcula que los bebedores habituales de kava ingieren alrededor de 300 veces la dosis normal con fines terapéuticos. Balanceando la dieta y disminuyendo el consumo de kava se tornaron las lesiones reversibles (Ruze P., 1990).

Debido al efecto ansiolítico y ligeramente hipnótico que producen los extractos de kava, deberá tenerse precaución en casos de manejo o realización de tareas con maquinarias o elementos que requieran atención permanente. Se recomienda no administrar más allá de los 300 mg de *kavalactonas* diarias (McGuffin M. et al., 1997). El masticado de 5 g de raíces es suficiente para originar un cuadro de aletargamiento, aunque esta práctica es facultativa de los indígenas de las islas del Pacífico. Los ejemplares de Samoa son los que concentrarían mayor cantidad de principios activos, y por ello pueden provocar mayor grado de somnolencia. Altas dosis de extractos de kava pueden provocar en el hombre, además de alergias dérmicas o malestar gástrico, coloración amarillenta en piel y faneras y trastornos en la acomodación ocular acompañado de midriasis, los cuales ceden con la suspensión del tratamiento (Garner L. et al., 1985; Hänsel R. et al., 1994). También se han documentado algunos casos de dermatitis de contacto (Schmidt P. & Boehncke W., 2000) y un caso de parkinsonismo, en una mujer de 45 años de edad luego de la toma de un extracto de kava (Stevinson C. et al., 2002).

Autoridades sanitarias de Europa han reportado recientemente 29 casos de hepatitis fulminantes (24 en Alemania y 5 en Suiza) en pacientes que estaban con tratamiento a base de extractos de kava. La mayoría de los casos cursó con ictericia, pérdida de peso, astenia, incremento de transaminasas en sangre, e incluso en algunos pacientes coexistió fallo renal y encefalopatía. Uno de los pacientes falleció y 3 recibieron trasplante hepático (Strahl S. et al., 1998; Russmann S. et al., 2001; Escher M. et al., 2001; Kraft M. et al., 2001). También fue detectado un caso similar en un

paciente adolescente inglés (Campo J. et al., 2002).

Una reciente revisión de 19 casos de hepatitis señaladas en Alemania, reveló que únicamente en 2 podría existir una relación directa entre el consumo de extractos de kava y hepatitis, siendo muy dudosos los otros 17 (Teschke R. et al., 2003). Por otra parte se pudo determinar en el 80% de los casos de hepatotoxicidad denunciados, que los pacientes consumían dosis excesivas (480 mg/día) cuando la dosis normal aconsejada era de 60-120 mg/día (máximo 240 mg/día). Asimismo, algunos pacientes no respetaron el tope máximo de toma continua (3 meses) existiendo casos de tomas sin interrupción durante dos años (Teschke R., 2003).

Curiosamente no fue documentado ningún caso en Norteamérica, donde el kava es uno de los productos herbales más vendidos. Posiblemente la falta de estandarización de *kavalactonas* y el hecho de tratarse de polvos de la raíz encapsulados en la mayoría de los casos, pudo tener que ver en la ausencia de hepatotoxicidad. El análisis de los 3 pacientes trasplantados en Europa había arrojado muy altas dosis diarias del producto. En el caso fatal, se trataba de un paciente de alto riesgo con enfermedades crónicas subyacentes (Blumenthal M., 2001; Bilia A. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

La seguridad en el embarazo, lactancia y en niños menores de tres años no ha sido suficientemente comprobada, por lo que se deberá abstenerse de la toma de este producto en tales circunstancias. Tampoco se recomienda su empleo más allá de los 3 meses de tratamiento continuo (Griffith W., 1995). No administrar en pacientes depresivos endógenos por peligro de incrementar deseos suicidas (Gruenwald J. et al., 1998). No administrar durante el curso de hepatopatías o en personas con antecedentes de insuficiencia hepática (Kraft M. et al., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se deben administrar extractos de kava a pacientes que estén en tratamiento con ansiolíticos o depresores del SNC por la posibilidad de potenciación de efectos (Gold J. et al., 2001). Al respecto se ha reportado un caso de depresión profunda de las funciones del S.N.C entre extractos de kava y alprazolam (Almeida J. et al., 1996). Estudios en ratones han demostrado que el etanol incrementa los efectos hipnóticos y tóxicos de los extractos de la resina de kava (Jamieson D. & Duffield P., 1990). En cambio en humanos, el suministro de extractos de kava junto con bebidas alcohólicas (0,05% de alcoholemia) no demostró efectos sinérgicos de acuerdo con un ensayo clínico (Herberg K., 1993). El extracto de kava puede reducir la eficacia de levodopa en tratamientos de enfermedad de Parkinson, posiblemente por antagonizar la actividad de la dopamina (Schelosky L. et al., 1995). Finalmente, se han constatado efectos sinérgicos entre *kava*, *Hypericum perforatum* y *Valeriana officinalis* (Spinella M., 2002).

ADULTERANTES

Se han hallado en Los Ángeles (USA), adulteraciones en muestras de productos rotulados como kava, encontrándose en su interior compuestos no presentes en la planta como el 1,4 butanediol y cafeína. Al respecto, el 1,4 butanediol se metaboliza en el organismo a γ -hidroxi-butirato, un fuerte depresor del S.N.C (Alonso J., 1998).

STATUS LEGAL

La raíz de kava había sido aprobada por la Comisión E de Alemania para ser indicada en casos de ansiedad. Recientes informes de hepatotoxicidad provocaron la prohibición

de venta en ese país, salvo aquellas presentaciones comerciales con mínimas cantidades de *kavalactonas* (Blumenthal M., 2001). En USA figura en la categoría de suplemento dietario, no habiéndose reportado casos de hepatotoxicidad hasta la fecha. Sin embargo, la FDA ha anunciado el peligro de hepatotoxicidad para este producto (Parkman C., 2002). En Suecia y Canadá es considerada droga de prescripción, no estando habilitada para la venta como suplemento dietario (De Smet P. et al., 1993; McGuffin M. et al., 1997). Extractos del rizoma estandarizado han sido autorizados para uso medicinal en Colombia (García González M., 2000). Siguiendo el ejemplo de Alemania y ante la constatación de 68 casos de hepatotoxicidad en humanos, la agencia de control sanitaria de Inglaterra ha prohibido momentáneamente su comercialización (Wodman R., 2002).

USOS MEDICINALES

Existen en el mercado farmacéutico productos estandarizados en kavalactonas. La dosis usual recomienda entre 60 y 240 mg de *kavalactonas*. Su indicación está en relación al abordaje de trastornos de ansiedad (principal indicación) e insomnio.

USOS ETNOMEDICINALES

Los nativos de las distintas islas y estados de Oceanía suelen preparar un brebaje con las raíces y corteza de este arbusto, mediante un proceso de trozado y picado fino al cual continúa una decocción o maceración. A este brebaje se le denomina *kava*, siendo la bebida nacional, por ejemplo de Fidji. Los "ceremoniales del kava" son realizados para agazajar visitantes distinguidos, o en situaciones muy importantes: antes de emprender un viaje marítimo, al inicio de un tra-

bajo importante, al instalar un negocio, en la validación de algún título, en celebración de cumpleaños, casamientos o funerales, en la curación de enfermedades, como preludio a peleas tribales, como bebida reconciliatoria, etc. Como se puede observar, el kava forma parte de todas las manifestaciones de la vida en las islas.

Para las comunidades de Hawái, el kava bebido tendría efectos refrescantes, aperitivos, reductores de fatiga, ansiolíticos, antiasmáticos, generadores de una sensación placentera y buen regulador del sueño. En otras islas del Pacífico también lo emplean como descongestivo y antiinfeccioso urinario (asociado a gayuba y abedul), antisifilítico y antigonorreico, reconstituyente en los niños debilitados, antiasmático, reductor de peso y antiartrítico. Con las hojas hacen una cataplasma para ser usada en casos de cefalea y fiebre.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 2-4%, administrándose 2-3 tazas diarias.

Extracto fluido: Se prescriben 2-4 ml diarios repartidos en varias tomas.

CURIOSIDADES

Según el historiador De Felice, el uso como sedante del kava pudo haber sido inducido a través de la observación de las ratas quienes roían las raíces de este arbusto y al poco tiempo caían casi fulminadas, luego del cual se incorporaban nuevamente y continuaban con sus actividades.

Durante los "ceremoniales del Kava" participan únicamente los miembros masculinos, salvo en la isla de Manua. En Samoa por lo general son jóvenes y solteros, a los cuales se les denomina *aumangas*. En Tonga también participan jóvenes bajo la dirección de un heraldo, llamado *matabule*. Previo al ceremonial comienzan a masticar la corteza.

BIBLIOGRAFÍA

- Almeida J.; Grimsley E.: Coma from the Health Food Store: Interaction between Kava and Alprazolam. *Am. Int. Med.* 125 (11): 940 (1996).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Backhaub C.; Karkoutly C.; Welsch M.; Kriegstein J.: A mouse model of focal cerebral ischemia for screening neuroprotection drug effects. *J. Pharmacol. Meth.* 27: 27-32 (1992).
- Baum S.; Hill R.; Rommelspacher H.: Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter levels in the nucleus accumbens of rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 22 (7): 1105-20 (1998).
- Bilia A.; Gallon S. and Vincieri F.: Kava-kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety. *Life Sci.* 70 (22): 2581-97 (2002).
- Blumenthal M.: Comunicación Personal. American Botanical Council. December 22. (2001).
- Bone K.: Kava: A Safe Herbal Treatment for Anxiety. Townsend Letter for Doctors. Herb Research Foundation. June. (1995).
- Boonen G. and Häberlein H.: Influence of genuine kavapyrone enantiomers on the GABA-A binding site. *Planta Med.* 64 (6): 504-6 (1998).
- Borsche W. and Blount B.: Untersuchungen über die bestandteile der Kawawurzel. XIII. Chemische Berichte. 66: 803-806. (1933).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. 2^a Ed. USA. (1998).
- Bruggemann F. and Meyer H.: Die analgetische Wirkung der Kawa-inhaltsstoffe Dihydrokavain und Dihydro-methysticin. *Arzneimittelfors.* 13: 407-9 (1963).
- Buckley J.; Furguele A. and O'Hara M.: Pharmacology of Kava. US Dep. of Health, Education and Welfare. Washington DC. *Ethnopharmacol. Search Psych. Drugs.* 1645: 141-145 (1967).
- Cagnacci A.; Arangino S.; Renzi A.; Zanni A.; Malmusi S. and Volpe A.: Kava-kava administration reduces anxiety in perimenopausal women. *Maturitas* 44 (2): 103-9 (2003).
- Cairney S.; Maruff P. and Clough A.: The neurobehavioural effects of kava. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 36 (5): 657-62 (2002).
- Campo J.; McNabb J.; Perel J.; Mazariegos G.; Hasegawa S. and Reyes J.: Kava-induced fulminant hepatic failure. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 41 (6): 631-2 (2002).
- Connor K. and Davidson J.: A placebo-controlled study of kava kava in generalized anxiety disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17 (4): 185-8 (2002).
- Cropley M.; Cave Z.; Ellis J.; Middleton R.: Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. *Phytother. Res.* 16 (1): 23-7 (2002).
- Davies L.; Drew C.; Duffield P.; Johnston P. and Jamieson D.: Kava pirones and resin: studies on GABA - A, GABA - B and benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacol. Toxicol.* 71(2):120 (1991).
- De Leo V.; La Marca A.; Morgante G.; Lanzetta D.; Florio P. and Petraglia F.: Evaluation of combining kava extract with hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal anxiety. *Maturitas.* 39 (2): 185-8 (2001).
- De Smet P.; Keller K.; Hänsel R. and Chandler R.: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Vol. II. Berlin: Springer-Verlag (1993).
- Duffield P.; Jamieson D. and Duffield A.: Effect of aqueous and lipid soluble extract of kava on the conditioned avoidance response in rats. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.* 301: 81-90 (1989).
- Duffield P. and Jamieson D.: Development of tolerance to kava in mice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 18 (8): 571-8 (1991).
- Escher M.; Desmeules J.; Giostra E. and Mentha G.: Hepatitis associated with Kava, a herbal remedy for anxiety. *British Med. J.* 322 (7279): 139 (2001).
- Frater A.: Medical aspects of kava. *Transact. Proceed. Fiji Soc.* 5 (2): 31-9 (1958).
- Furguele A.; Kinnard W.; Aceto M. and Buckley J.: Central activity of aqueous extracts of *Piper methysticum*. *J. Pharm. Sci.* 54 (2): 247-52 (1965).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.) CYTED, Colombia. (2000).
- Garner L.; Klinger J.: Some visual effects caused by the beverage Kava. *J. Ethnopharmacol.* 13: 307-11 (1985).
- Gleitz J. et al.: Antithrombotic action of the kava pyrone (+)-kavain prepared from *Piper methysticum* on human platelets. *Planta Med.* 63 (1): 27-30 (1997).
- Gold J.; Laxer D.; Dergal J.; Lanctot K. and Rochon P.: Herbal-drug therapy interactions: a focus on dementia. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 4 (1): 29-34 (2001).
- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. 1st Ed. (1998).
- Grunze H.; Langosch J.; Schirrmacher K.; Bingmann D.; Von Wegerer J.; Walden J.: Kava pyrones exert effects on neuronal transmission and transmembrane cation currents similar to established mood stabilizers. A review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 25 (8): 1555-70 (2001).
- Hänsel R. and Beiersdorff H.: Zur Kenntnis der Sedativen Prinzipien des Kava-Rhizoms. *Arzneimittelforsch.* 581-585 (1959).
- Hänsel R.; Weiss D. and Schmid B.: Fungistatische Wirkung der kawadrogen und ihrer Inhaltsstoffe. *Planta Med.* 14: 1-9. (1966).
- Hänsel R.; Woelk H.: Spektrum kava kava. In: *Arzneimitteltherapie heute*. Phytopharmaka Band 6. Basel: Aesopus Verlag (1994).
- Hänsel R.; Woelk H.; Volz H. and Faust V.: *Therapie mit Kava Kava*. Aesopus-Verlag. Stuttgart. Pp. 1-80 (1999).
- Herberg K.: Effect of kava-special extract WS 1490 combined with ethyl alcohol on safety-relevant performance parameters. *Blutalkohol.* 30 (2): 96-105 (1993).
- Holm E.; Staedt U.; Heep J.; Kortsik C.; Behne F.; Kaske A. and Mennicke I.: Untersuchungen zum wirkungsprofil von D, L-Kavain. *Arzneimittelforsch.* 41: 673-683 (1991).
- Jamieson D.; Duffield P.; Cheng D. and Duffield A.: Comparison of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extracts of kava. *Arch. Intern. Pharm. Ther.* 301: 66-80 (1989).
- Jamieson D. and Duffield P.: The anti-

noiceptive actions of kava components in mice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 17: 495-507 (1990).

- Jamieson D. and Duffield P.: Positive interaction of ethanol and kava resin in mice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 17 (7): 509-14 (1990).

- Johnson D.; Frauendorf A. et al.: Neurophysiologisches Wirkprofil und Verträglichkeit von Kava-Extrakt WS-1490. Eine Pilotstudie mit randomisierter Auswertung. *T. W. Neurologie Psychiatrie.* 5: 349-54 (1991).

- Jussogie A.; Smitz A. and Heimke C.: Kava-pyrone extract enriched from *Piper methysticum* as modulator of the GABA-binding sites in different regions of the rat brain. *Psychopharmacol. (Berlin)*, 116: 469-74 (1994).

- Kelner M.: *Plantas Mágicas de la Medicina*. Edit. Albatros. Argentina. (1979).

- Klohs M.; Keller F.; Williams R.; Toekes M. and Cronheim E.: A chemical and pharmacological investigation of *Piper methysticum* F. J. Med. Pharm. Chem. 1: 95-99 (1959).

- Kraft M.; Spahn T.; Menzel J.; Senninger N.; Diel K.; Herbst H.; Domschke W. and Lerch M.: Fulminant liver failure after administration of the herbal antidepressant Kava-Kava. *Dtsch Med. Wochenschr.* 126 (36): 970-2 (2001).

- Kretzschmar R. and Teschendorf H.: Pharmakologische Untersuchungen zur sedativ-tranquillisierenden Wirkung des Rauschpfeffers *Piper methysticum* Forst. *Chemiker Zeitung*, 98: 24 (1974).

- Lehmann E.; Kinzler E. and Friedemann J.: Efficacy of special Kava extract in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin. A double blind placebo controlled study of four weeks treatment. *Phytomedicine.* 3 (2): 113-119 (1996).

- Lewin L.: Narcotic and Stimulating Drugs: Their Use and Abuse. Kegan P. Trench Trubner & Co. London. (1931).

- Locher C.; Burch M.; Mower F.; Berestecky J. et al.: Anti-microbial activity

and anti-complement activity of extracts obtained from selected Hawaiian medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 49 (1): 23-32 (1995).

- Malsch U. and Kieser M.: Efficacy of kava-kava in the treatment of non-psychotic anxiety, following pretreatment with benzodiazepines. *Psychopharmacol. (Berl)*, 157 (3): 277-83 (2001).

- Martin H.; McCallum M.; Stofer W.; Eichinger M.: Kavain attenuates vascular contractility through inhibition of calcium channels. *Planta Med.* 68 (9): 784-9 (2002).

- McCaleb R.: Kava extract relieves anxiety: Meta-Analysis. Research Review. *HerbalGram.* 50: 27 (2000).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).

- Meyer H.; Oberdorf A. and Seifen E.: Pharmakologische Untersuchungen über die Wirkstoffe van Kawa-Kawa. Naunyn Schmiedebergs. *Archiv Exper. Pathol. Pharmacol.* 238: 124-5 (1960).

- Meyer H. and May H.: Lokalanesthetische eigenschaften natürlicher kava-pyrone. *Klinische. Wochenschrift.* 42: 407. (1964).

- Meyer J.: Pharmacology of kava. In: *Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs*. US. Department of Health Education and Welfare. Publ. 1645. Washington DC, pp. 133-140. (1967).

- Munte T.; Heinze H.; Matzke J. and Steitz J.: Effects of oxazepam and extract of kava roots on event-related potentials in a word recognition task. *Neuropsychobiol.* 27 (1): 46-53 (1993).

- Parkman C.: Another FDA warning: Kava supplements. *Case Manager.* 13 (4): 26-8 (2002).

- Pittler M.; Edzard N. et al.: Kava extract for treating anxiety (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 4: CD003383 (2001).

- Rasmussen A. et al.: Metabolism of some kava pyrones in the rat. *Xenobiotica.* 9: 1-16 (1979).

- Rex A.; Morgerstern E. and Fink H.: Anxiolytic-like effects of Kava-Kava in the elevated plus maze test. A comparison with diazepam. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 26 (5): 855-60 (2002).

- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia y Farmacobiocología*. Edit. Premier. Brasil (1997).

- Russmann S.; Lauterburg B. and Helbling A.: Kava hepatotoxicity. *Ann. Intern. Med.* 135 (1): 68-9 (2001).

- Ruzé P.: Kava induced dermopathy: a niacin deficiency?. *Lancet.* 335 (8703): 1442-1445 (1990).

- Schelosky L.; Raffauf C.; Jendroska K. and Poewe W.: Kava and dopamine antagonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 58 (5): 639-40 (1995).

- Schmidt P. and Boehncke W.: Delayed-type hypersensitivity reaction to kava-kava extract. *Contact Dermatitis.* 42 (6): 363-4 (2000).

- Seitz U.; Ameri A. and Pelzer H.: Relaxation of evoked contractile activity of isolated guinea pig ileum by kavain. *Planta Med.* 63: 303-6 (1997).

- Selli A. and Santini L.: Kava kava: una pianta ad attività psicotropa. *Acta Phytotherapeutica.* 3 (2): 7481 (2000).

- Shübel K.: Zur chemie und pharmakologie der kawa-kawa. Rauschpfeffer, Naunyn Schmiedebergs *Arch. Experim. Pathol. Pharmacol.* 102: 250-82 (1924).

- Singh Y. and Blumenthal M.: Kava: an overview. *HerbalGram* 39: 34 - 55 (1997).

- Singh Y.; Devkota A.: Aqueous kava extracts do not affect liver function tests in rats. *Planta Med.* 69 (6): 496-9 (2003).

- Spinella M.: The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines. *Altern. Med. Rev.* 7 (2): 130-7 (2002).

- Steiner G.: The correlation between cancer incidence and kava consumption. *Hawaii Med. J.* 59 (11): 420-2 (2000).

- Steiner G.: Kava as anticraving agent: preliminary data. *Pac. Health Dialog.* 8 (2): 335-9 (2001).

- Stevinson C.; Huntley A. and Ernst E.: A systemic review of the safety of kava extract in the treatment of anxiety. *Drug. Saf.* 25 (4): 251-61 (2002).

- Strahl S.; Ehret V.; Dahm H. and Maier K.: Necrotizing hepatitis after taking herbal remedies. *Dtsch Med. Wochenschr.* 123 (47): 1410-4 (1998).

- Teschke R.: Kava, kavapyrones and toxic liver injury. *Z Gastroenterol.* 41 (5): 395-404 (2003).

- Teschke R., Gaus W., Loew D. Kava extracts: safety and risks including rare hepatotoxicity. *Phytomedicine.* 10 (5): 440-6 (2003).

- Uebelhack R.; Franke L. and Schewe H.: Inhibition of platelet MAO-B by kava pyrone-enriched extract from *Piper methysticum* (Kava Kava). *Pharmacopsych.* 31: 187-92 (1998).

- Van Veen A.: Over the bedweldmen-de stof vit de kawa-kawa of wati-plant. *Geneeskundig Tijdschrift Voor Nederlandsch-Indie.* 78: 194-195 (1938).

- Volz H. and Kiesser M.: Kava-kava extract WS-1490 vs. placebo in anxiety disorders. A randomized placebo-controlled 25 week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry.* 30 (1): 1-5 (1997).

- Warnecke G.: Psychosomatic dysfunctions in the female climateric. Clinical effectiveness and tolerance of Kava extract WS 1490. *Fortsch. Med.* 109 (4): 119-22 (1991).

- Wheatley D.: Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. *Phytother. Res.* 15 (6): 549-51 (2001).

- Woelk H.; Kapoula O.; Lehl S.; Schröter K.; Weinholz P.: Behandlung von Angstpatienten. *Z. Allg. Med.* 10: 271-7 (1993).

- Woodman R.: Britain proposes Kava-Kava ban. Reuters Medical News. Reuters Health Information (2002).

- Wu D.; Yu L.; Nair M.; De Witt D. and Ramsewak R.: Cyclooxygenase enzyme inhibitory compounds with antioxidant activities from *Piper methysticum* roots. *Phytomedicine.* 9 (1): 41-7 (2002).

LAPACHO



NOMBRES POPULARES

Español: lapacho, lapacho rosado, lapacho dorado, lapachito, palo de arco.

Portugués: ipé rôxo

Inglés: pao d' Arco, trumpet bush, taheebo.

Otros: pau d'Arco (Francés), tayi (Guaraní).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Bignonáceas, que llega a medir entre 8 -15 metros de alto. Su tronco puede alcanzar los 20 - 60 cm de diámetro y se caracteriza por presentar una corteza de color castaño oscuro, difícil de desprender, con fisuras longitudinales a manera de grietas. El follaje, caduco, presenta hojas digitadas y opuestas. Sus grandes flores (de alrededor de 4 cm de longitud) hermafroditas y tubulosas, de color rosado, violáceo o púrpuro, están reunidas en panículas terminales, haciendo su aparición durante la primavera antes que lo hagan las hojas. El inicio de la floración muestra sus ramas defoliadas, y a inicios de setiembre (previo a la primavera), comienzan a desarrollarse los primordios foliares y a manifestarse los frutos que se mantienen en las ramas hasta el mes de enero. Dichos frutos son cápsulas delgadas que pueden llegar a medir hasta 35 cm de largo.

HÁBITAT

El género *Tabebuia* abarca 107 especies nativas de las zonas tropicales de América extendiéndose desde México has-

NOMBRE CIENTÍFICO

Tabebuia impetiginosa (Mart. ex DC.) Standley

Sinonimias: Se citan 36, entre ellas *Tabebuia avellanedae* Lor. ex Griseb.

ta Argentina (provincias de Misiones, Corrientes, Chaco, Formosa, Entre Ríos, Santa Fe, Salta, Jujuy, Catamarca y Tucumán). En Brasil desde el centro-sur hasta la Amazonia. Abunda también en zonas de baja altitud del sur de Paraguay. En Bolivia y Perú sólo se encuentra en algunas zonas montañosas. Debe diferenciarse del lapacho morado (*Tabebuia ipe* S. = *T. heptaphylla* T.) el cual se encuentra en el nordeste argentino y sur de Brasil

HISTORIA

La utilización del lapacho por las distintas comunidades indígenas americanas se remonta a épocas precolombinas. La tribu Chalaway (zona brasileño-paraguaya) empleaba la parte interna de la corteza para tratar varias enfermedades: artrosis, fiebre, disturbios intestinales, circulatorios y tumorales. Indígenas andinos (incas y kallawayas) lo empleaban como elemento mágico protector frente a enfermedades, mal de ojo, enemigos, etc. Algunas tribus amazónicas emplean aún las hojas de lapacho, reduciéndolas a polvo dentro de un mortero y luego quemándolas, en rituales de iniciación de la coca. Los Tupi Guaraníes le denominaban “tajy” que significa «fuerza» o «vigor». El nombre *impetiginosa* hace referencia al empleo de esta corteza en casos de impétigo. En tanto *avellanadae* se refiere a que esta especie fue identificada en el partido de Avellaneda (Buenos Aires). El empleo de la madera para la construcción de arcos para cazar, hizo que también se le denomine «palo de arco».

En 1858 se aísla el primer compuesto denominado *lapachol*, cuya estructura química fue dilucidada en 1892 por S. Hooker. En 1876, en ocasión de un congreso de química realizado en Filadelfia, el profesor Max Siewert de Argentina reveló el aislamiento de unos glucósidos de la corteza de lapachos de Argentina a los cuales denominó *ácido lapáchico* y *ácido lapachónico*. En 1882 E. Patterno publica en la “Gazzetta Chimica Italiana” que la sustancia conocida como *ácido lapáchico* en realidad es un hidroxiderivado de naftoquinona. En 1927 L.Fieser sintetiza el *lapachol*. Finalmente en la década del ‘60 comienzan las primeras investigaciones oncológicas con los componentes activos de su corteza. En Argentina fue muy estudiada por el Prof. Teodoro Meyer (1911-1972) quien fuera profesor de Botánica en el Instituto Miguel Lillo de Tucumán. Refiriéndose a esta especie dijo Mayer: “ He aquí una gran promesa para toda la humanidad ”.

Simultáneamente a Mayer, en la década del ‘60 en Brasil fue realizado un trabajo clínico con pacientes oncológicos en el Hospital Municipal de Santo André, con gran suceso. En 1968 en Concepción del Uruguay (Argentina) el Dr. Prats Ruíz refiere haber tratado exitosamente a tres pacientes con leucemia en su clínica privada. El trabajo realizado en Brasil se había mantenido en secreto hasta que en 1981 el Dr. Alec de Montmorency da los detalles de esa experiencia, tomando gran repercusión en los medios periodísticos las virtuales utilidades oncológicas del lapacho.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la parte interna del cilindro cortical. No presenta olor pronunciado y su sabor es ligeramente amargo. Ocasionalmente se emplean las hojas y las flores.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

En la droga vegetal se han reportado los siguientes constituyentes:

Naftoquinonas (18 hasta el presente): lapachol (3-4%), deoxilapachol, lapachenol, α y β -lapachona, dehidro- α -lapachona, l-menaquinona, tabebuina, tectoquina, etc. El lapachol, su principal constituyente, presenta una estructura química que se corresponde con una 1,4-naftoquinona, más precisamente la 2-HO-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalendiona. Si bien dicha estructura es similar a la de la vitamina K, no presenta propiedades antihemorrágicas.

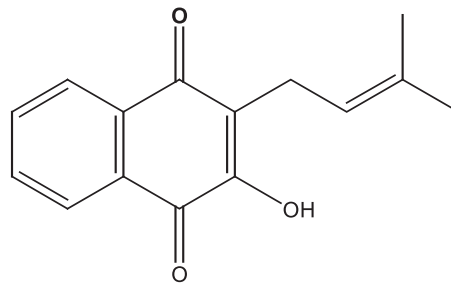
El lapachol se encuentra en otros miembros de la familia Bignoniáceas tales como *Haplophragma adenophyllum* (leño), *Kigelia pinnata* (raíz) y *Stereospermum suaveolens* (raíz). También está presente en miembros de otras familias: parte leñosa de *Hibiscus tiliaceus* (Malvaceae) o raíz de *Conospermum teretifolium* (Protaceae).

Quinonas en *Tabebuia avellanadae*

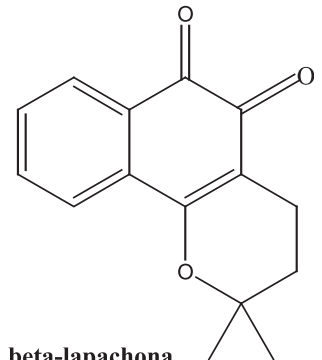
Nota: El alcohol se considera mejor solvente que el agua para las naftoquinonas. Los niveles de naftoquinonas se expresan en porcentaje de lapachol, rondando entre el 1 y 2%.

Aceite esencial (0,55-1,50%): Compuesto principalmente por sesquiterpenos.

Otros: En diversas partes del vegetal se han aislado: 6-O-ayugol, anisaldehído, ácido anísico, antraquinonas (preferentemente en la madera), ácido trimetoxibenzóico, rutinósido, coenzima Q, ceras (1% conteniendo alcohol



lapachol



beta-lapachona

Naftoquinonas	Antraquinonas
<i>lapachol</i>	<i>2-metil-antraquinona</i>
<i>α-lapachona</i>	<i>2-hidroximetil-antraquinona</i>
<i>β-lapachona</i>	<i>2-acetoximetil-antraquinona</i>
<i>dehidro-α-lapachona</i>	<i>antraquinona-2-aldehído</i>
<i>deoxi-lapachol</i>	<i>1-hidroxi-antraquinona</i>
<i>l-menaquinona</i>	<i>1-metoxi-antraquinona</i>
<i>lapachenol</i>	<i>2-hidroxi-3-metilquinona</i>
<i>tectoquina</i>	<i>tabebulina</i>

cerílico y ácido lignocérico), saponinas esteroidales (3-4%), resinas (3-4%), taninos, kigelinona, ftiolol, quercetina, sustancias amargas (0,85-1,4%), carnosol, ciclooolivilo y ariltetralino (lignanós), tecomina (alcaloide), vainillina y ácido vainillico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado estudios *in vitro*, en animales y en humanos. Entre las principales actividades atribuidas al lapacho

destacan: antitumoral, antiinflamatoria, antimicrobiana e inmunoestimulante. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Oncología Experimental

El lapacho es considerado desde hace años como agente antitumoral. Aunque los estudios científicos realizados hasta la fecha han arrojado algunos resultados alentadores, aún quedan por dilucidar ciertos aspectos íntimos de su mecanismo de acción y la variabilidad de la respuesta observada en humanos.

En la década del '60 comenzaron los primeros ensayos clínicos en humanos con esta especie, tanto en Brasil (Hospital de Santo André) como en Argentina (Hospital de Concepción, Tucumán). Entre los primeros trabajos realizados en animales con el extracto acuoso de la corteza de lapacho, efectuado en la Universidad de Pernambuco (Brasil), les fue administrado a ratas por vía intraperitoneal dosis de 200 mg/Kg, demostrando una actividad inhibitoria del 44% en modelos experimentales de sarcoma Walker-256. Por su parte, el extracto acuoso de *lapachol* mostró un mejor rendimiento (50%) y un porcentaje de inhibición sobre otro tipo de tumores, como el sarcoma ascítico Yoshida y el linfoma Murphy-Sturm, del orden del 82% (Ferreira de Santana C. et al., 1968). En ese sentido la β -*lapachona* había demostrado una actividad antitumoral algo menor (Rao K. et al., 1968). En base a estos resultados preliminares, en el año 1968 el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos había determinado que el lapacho contenía principios activos suficientes para iniciar los ensayos como droga antitumoral. A tal fin y luego de finalizados los estudios preclínicos y toxicológicos, realizó durante un período entre 5-21 días un ensayo clínico sobre 19 pacientes con tumores no leucémicos avanzados de distinta localización y sobre 2 pacientes con leucemia mielocítica crónica recidivante, a los cuales se administró *lapachol* por vía oral a dosis entre 250 y 3.750 mg diarios. Sólo un paciente obtuvo una regresión de su cáncer metastásico de mama, mientras que el resto no experimentó ningún tipo de mejoría (Block J. et al., 1974; Suffness M. & Douros J., 1982).

El estudio reveló que altas dosis (mayores a 1500 mg diarios) se asociaban a cuadros importantes de náuseas, vómitos y prolongación del tiempo de protrombina. También se concluyó que la actividad antitumoral demostrada *in vitro* estaría determinada por la combinación de varios principios activos ya que tanto extractos acuosos de *lapachol* como de *lapachona* administrados por separado en humanos no habían arrojado resultados antineoplásicos significativos (Awang D., 1988; Lawrence Review, 1990). Posiblemente los pobres resultados podrían tener una relación con la baja absorción oral del *lapachol*, ya que los niveles en sangre nunca alcanzaron los 30 mg/ml, cantidad crítica para una respuesta antitumoral de dosis de 50 mg/Kg (Awang D., 1988). Del mismo modo el suministro de dosis muy altas (tóxicas) para encontrar una actividad positiva hizo que perdieran interés futuros estudios realizados por ese centro, los cuales fueron abandonados totalmente en la década del '70 (Lawrence Review, 1990).

Sin embargo tiempo después, la metodología empleada en este ensayo fue muy cuestionada por algunos investigadores, aduciendo que no se trabajó con el conjunto de principios activos, sino solo con una naftoquinona, a la espera de obtener un resultado satisfactorio para iniciar la síntesis y posteriormente patentarlo (Jones K., 1994). Para algunos autores la no inclusión de los otros componentes tales como *carosol*, *indoles*, *coenzima Q*, *saponinas esteroideas*, etc, (también tendrían efectos antitumorales), le habría res-

tado eficacia y seguridad al ensayo (Oswald E, 1993/4).

Otro estudio con pacientes realizado en Brasil demostró que la prescripción de 20-30 mg/Kg diarios de *lapachol* produce reducción del tamaño de los tumores y disminución del dolor en nueve de los pacientes tratados. En tres casos hubo remisión completa y en otros tres hubo que suspender el tratamiento por aparición de náuseas y vómitos. En todos los casos los pacientes realizaban su tratamiento oncológico convencional, lo cual no permite efectuar una evaluación adecuada de la verdadera eficacia del *lapachol* (Santana C. et al., 1968; Santana C. et al., 1980/1).

Una característica general inherente a la actividad de la β -*lapachona* y el *lapachol* se centra en parte, en la capacidad de estos compuestos de inhibir el metabolismo de obtención de oxígeno por parte de las células tumorales. Como resultado se generan radicales libres (anión superóxido, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno) que ejercen un efecto destructor sobre los ácidos nucleicos de dichas células (Bachur N. et al., 1979; Hartwell J., 1982). Al respecto, la estructura molecular de la β -*lapachona* presenta grupos carbonilos vecinos que facilitan reacciones redox. Ello posiciona a las naftoquinonas del lapacho dentro de un espectro de actividad diferente al de otros fármacos antineoplásicos (Dubin M. et al., 2001).

También se ha descrito que el *lapachol* interfiere la síntesis de pirimidina por inhibición de dihidroorotato, dando como resultado una disminución del pool de nucleótidos. Se ha sugerido la posibilidad de combinar *lapachol* con otros agentes antipirimidínicos en quimioterapia oncológica (Keppeler D., 1985). Además, el *lapachol* tendría un efecto inhibitorio de la ribonucleótido-reductasa, enzima responsable de la replicación de ADN subyacente en muchas células tumorales (Smith S. & Douglas K., 1986). La *vitamina K3* y quinonas como el *lapachol*, han demostrado *in vitro* alterar la afinidad de receptores por el factor de crecimiento epitelial, un potente agente mitogénico capaz de estimular el crecimiento de fibroblastos humanos y otras líneas celulares (Shoyab M. & Todaro G., 1980). En otros ensayos el *lapachol*, obtenido de *Kigelia pinnata*, demostró actividad inhibitoria *in vitro* del crecimiento en cultivos celulares de melanoma y carcinoma renal (Inoue K., 1981).

Según algunos autores la β -*lapachona* actuaría de manera similar a los compuestos naturales *camptotecina* y *topotecan*, es decir, por inhibición de las DNA topoisomerasa I y II. Ambas topoisomerasas son nucleasas con función en la replicación y reparación del ADN. El fracaso en la reparación del ADN facilita la formación de ADNs atípicos, produciendo inhibición de la replicación del ADN y por ende, apoptosis y muerte celular. Este tipo de inhibición es efectiva en algunos tipos de cáncer como el de pulmón, mama, colon, próstata y melanoma (Merritt P. & Snyder L., 1997). Un reciente trabajo realizado sobre un cultivo de células de cáncer prostático humano reveló que la β -*lapachona* ejerce su actividad citotóxica promoviendo la apoptosis celular. El análisis de citometría de flujo del ADN reveló que la β -*lapachona* interrumpe la progresión del ciclo celular en fase G1 (Choi Y. et al., 2003).

En cambio, en cultivos de células cancerígenas de ovario y colon humanos tratados con un extracto de β -*lapachona*, el ciclo celular se detuvo al final de la fase S, es decir, la fase de síntesis de ADN y formación y duplicación de los cromosomas (Dubin M. et al., 2001). El problema de la administración de β -*lapachona* en humanos radica en su potencial toxicidad. No obstante, el compuesto *3-allil- β -lapachona* (sintetizado a partir de la β -*lapachona*) ha demostrado baja toxicidad en cultivos celulares, siendo por consiguiente más apto para un futuro ensayo en humanos (Boothman D., 1989).

Por otra parte, la β -lapachona resultó ser un importante inhibidor de la síntesis de ADN en *Trypanosoma cruzi*, como también de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) de diferentes orígenes, enzimas encargadas de la conservación del ADN. Estudios efectuados sobre cultivos tumorales evidenciaron una activación de dicha naftoquinona sobre la calpaína (proteasa cuya actividad es tiol-dependiente), seguida por activación de quinasas, caspasas y nucleasas (enzimas que degradan al ADN y a las proteínas celulares), todo lo cual contribuye a la apoptosis y muerte celular. Una reacción importante para la actividad de la β -lapachona es su reducción, lo cual está a cargo de las enzimas diaforasa y NAD(P)H-quinona-reductasa, que inician la producción de radicales libres (Dubin M. et al., 2001). El compuesto furanonaftoquinónico *5-hidroxi-2-naftofurandiona* aislado de *T. impetiginosa* ha sido patentado en Japón como agente antitumoral, basado en un nuevo protocolo del NCI de USA (International Patent, 1994).

Estudios preliminares *in vitro* habían demostrado que las furanonaftoquinonas presentaban actividad inhibitoria en algunas leucemias experimentales (Ikegawa T. et al., 1988). Dos estudios clínicos fueron realizados con dosis de 20-30 mg/k en nueve casos de cáncer sólidos, provocando remisión completa en tres de ellos. El segundo ensayo involucró 21 pacientes con leucemia de diferentes tipos, pero no pudo culminarse debido a que las dosis efectivas produjeron un alargamiento en el tiempo de protrombina asociado a náuseas y vómitos. No obstante, el producto se comercializa actualmente y se administra en forma de tabletas que contienen 1,5 mg de ingrediente activo, presentando muy baja incidencia de efectos adversos (Bone K. & Pengelly A., 1997).

En otros ensayos, el extracto metanólico de la corteza interna de *T. impetiginosa* demostró reducir el número de papilomas en ratas bajo inducción con agentes carcinogénicos de piel (Ueda S. & Tokuda H., 1990). La identificación y aislamiento de algunos lignanos como el *cicoolinilo* y el *ariltetralino* (Villegas J. et al., 1995) motivó sus estudios *in vitro*, demostrando dichos compuestos actividad antitumoral en modelos experimentales de sarcoma en ratas (Souza Brito A., 1996).

Actividad Antimicrobiana

El *lapachol* ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp.*, *Brucella sp.* (De Lima O., 1962; Oswald E., 1993/4; Anesini C. & Pérez C., 1993) en tanto las *lapachonas* lo han hecho frente a *Bacillus subtilis* y *Salmonella typhimurium* (Willard T., 1987). Los extractos acuosos de *Tabebuia heptaphylla* y *T. impetiginosa* no demostraron *in vitro*, actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger* y *Escherichia coli*. En cambio, el extracto acuoso de *T. impetiginosa* demostró inhibir los cultivos de *Staphylococcus aureus* penicilino-resistentes (Guiraud P., 1994). De igual modo dos naftoquinonas aisladas de la corteza interna presentaron actividad inhibitoria frente a *S. aureus* metilino-resistente (Machado T. et al., 2003). Uno de los mecanismos antimicrobianos que se le asignan a la corteza del lapacho está relacionado con la capacidad de intoxicación respiratoria mitocondrial de las naftoquinonas (del 50% en el *lapachol* a dosis de 110 mmol/l) interfiriendo con el transporte de electrones, de manera similar a su actividad antitumoral (Guiraud P., 1994).

La actividad antiparasitaria sobre *Trypanosoma cruzi* (responsable del Mal de Chagas) por parte del *lapachol* demostró ser efectiva únicamente *in vitro*, ya que en presencia de sangre se anula el efecto (Braga de Oliveira A., 1996; Brandao M. et al., 1993; Fournet A., 1995; Pinto A. et al., 1997). En cambio, ello no ocurre con el derivado sintético

allil- β -lapachona que se comporta como tripanomicida aún en presencia de sangre (Boveris A. et al., 1978; Sepúlveda Boza & Cassels B., 1995).

La administración oral de tisanas de corteza de lapacho evidenció una actividad protectora de la piel del 97% frente a la penetración de larvas de *Schistosoma mansoni*. Dicha actividad fue relacionada con la presencia de *lapachol* (0,9%) y compuestos terpenoides, en la dieta suministrada a ratas durante 3 días (Austin F., 1974; Gilbert B. et al., 1984). A su vez, las sales potásicas de *lapachol* e *isolapachol* demostraron una significativa actividad molusquicida y cercaricida frente a *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni*, *Artemia salina* (sólo el *isolapachol*) y *Tilapia nilotica* (Fernandes Lima N. et al., 2002). Por su parte, la *lapachona* ha demostrado poseer actividad inhibitoria frente a algunas especies de *Leishmania* (Fournet A., 1995).

A nivel micótico, los primeros trabajos efectuados en la década del '60 habían podido comprobar la actividad *in vitro* de las naftoquinonas del lapacho frente a *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton glabrata* y *T. mentagrophytes*. Dicha actividad estaba centrada especialmente en las α y β -*lapachonas* y la *xiloidina* (compuesto emparentado al *lapachol*). (De Lima O., 1962). Posteriores estudios demostraron la efectividad del *lapachol* en casos de candidiasis, a partir del extracto diclorometánico (Herman D., 1983; Ortiz Morales M., 1995; Portillo A. et al., 2001). En cuanto a la actividad fungicida de la β -*lapachona* frente a *Candida albicans*, la misma demostró ser mayor que la ejercida por ketoconazol (Gershon B. et al., 1984; Guiraud P. et al., 1994). Vale la pena señalar que tisanas elaboradas con la corteza de lapacho son utilizadas popularmente en forma de tampón vaginal en casos de candidiasis (Oswald E., 1993/4).

En cuanto a actividad antiviral, la acción conjunta de las hidroxi-naftoquinonas ha demostrado ser activa frente a diversos virus de la influenza (Lagrota M. et al., 1983). A su vez, el *lapachol* demostró ser activo frente al virus de la polio, estomatitis (Tyler V., 1983), Epstein-Barr (Ueda S. & Tokuda H., 1990) y frente al virus del Herpes simplex (tipo I y II), interfiriendo sobre los mecanismos enzimáticos necesarios para su replicación (Oswald E., 1993/4; Guiraud P., 1994).

En cuanto a la β -*lapachona*, presenta una actividad inhibitoria *in vitro* de la enzima transcriptasa inversa frente a algunos retrovirus relacionados con mieloblastosis aviaria, leucemia murina (Ortiz Morales M., 1995) y SIDA. En este último caso, las experiencias *in vitro* fueron realizadas con β -*lapachona* obtenida a partir del *lapachol* por acción de ácido sulfúrico (Tan G. et al., 1991; Duke J., 1991). Es de tener en cuenta que ribodeseoxivirios y oncornavirios han demostrado tener participación en varios tipos de cánceres experimentales. Asimismo, el *lapachol* ha inhibido *in vitro* la actividad de la LTR (Long Term Repeat) del virus HIV, con la consiguiente disminución del antígeno p24 (Li C. et al., 1993).

Actividad Antiinflamatoria

De acuerdo con Investigadores de la Universidad de San Pablo (Brasil), se pudo constatar actividad antiinflamatoria *in vitro* del extracto acuoso total de la corteza de lapacho con una potencia similar a la fenilbutazona (Oga S. & Sekino T., 1969), sumado a una actividad antiulcerogénica y analgésica (Goel R. et al., 1987). Estudios más recientes constataron que el extracto acuoso de la corteza interna de lapacho en dosis de 200 mg/k vía oral, reduce el edema plantar en ratas bajo inducción de carragenina en el orden del 12,9%. Por otra parte, el mismo extracto en diferentes concentraciones (100-220-400 mg/k, vía oral) reduce la nocicepción producida por ácido acético, en el orden del 49,9-63,7-43,8% de eficacia, respectivamente. La administración de 5 mg/k de

naloxona vía intraperitoneal no revirtió los efectos de los extractos (Miranda F. et al., 2001).

Otro estudio similar realizado con el extracto bruto hidroalcohólico de corteza de *T. avellanadae* demostró reducir las contorsiones inducidas por ácido acético en cobayos de manera similar a indometacina. En cambio, dicho extracto (en diferentes dosis) no demostró poseer efectos analgésicos en la prueba del plato caliente. En el test de formalina, el mismo extracto (2,4 mg/k) produjo un efecto analgésico del 21% reespecto al 25% evidenciado por indometacina. De estos estudios se deduce una actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de corteza de lapacho, de tipo periférica y no central (Mafra M. de R. et al., 2003).

Se han ensayado geles antiinflamatorios para uso tópico conteniendo *lapachol* al 0,5% en un pH 8. Estudios *in vitro* e *in vivo* sobre edema plantar de ratas han evidenciado para el gel de *lapachol* una respuesta antiinflamatoria del orden del 80,84% a los 100 minutos de su administración (Sester E. et al., 1997). Estudios de penetración percutánea *in vitro* de formulaciones tópicas que contenían *lapachol* demostraron que la penetración de la droga se favorece cuando se emplean geles de carbopol y trietanolamina o hidróxido de sodio. La presencia de una concentración apropiada de un surfactante no iónico también favorece la penetración (Sester E. et al., 1997).

Actividad Inmunoestimulante

Tras conocerse mejor el contenido en naftoquinonas de *Tabebuia avellanadae*, se pudo constatar la actividad inmunomoduladora de su corteza, la cual resultó ser de tipo dosis-dependiente. A una concentración relativamente elevada (100 µg - 10 ng/ml) el *lapachol* produce un efecto citotóxico o inmunosupresor sobre granulocitos y linfocitos humanos, pero en dosis inferiores (10 ng -100 fg/ml) el efecto es contrario, es decir, inmunoestimulante (Wagner H. et al., 1986). En ese sentido, el extracto metanólico de la corteza de lapacho ha demostrado *in vitro* aumentar en un 25% la respuesta fagocitaria de macrófagos con microdosis de 1 picogramo/mL (Kreher B., 1989). Según H. Wagner estos ensayos indican que son necesarias mínimas dosis de naftoquinonas para lograr un efecto inmunoestimulante con esta especie, sin perjuicio de citotoxicidad (Wagner H., 1988).

Otros

El *lapachol* y otras naftoquinonas relacionadas con esta especie han demostrado poseer efectos anticoagulantes en ratas y en humanos, de manera similar a la 4-hidroxi-cumarina (Block J. et al., 1974; Preusch P. & Suttie J., 1984). Por su parte, compuestos del tipo carnosol presentes en la corteza de lapacho evidenciaron actividad antioxidante frente al anión superóxido, mientras que los derivados indólicos demostraron promover la liberación del glutatión (Ikegawa T. et al., 1988; Bradford R. et al., 1985).

Es importante recalcar el papel que cumplen los radicales libres en la génesis de muchos procesos tumorales e inflamatorios. Un estudio reveló que los componentes de la corteza interna del lapacho se comportan como agentes antipsoriásicos, de acuerdo a una investigación *in vitro* realizada sobre el crecimiento de cultivos de las líneas queratinocíticas HaCat. En efecto, el compuesto β -*lapachona* demostró una eficacia comparable al agente antipsoriásico antralina (Muller K. et al., 1999). Finalmente el *lapachol* ha demostrado en ratas poseer actividad estrogénica y antiestrogénica a la vez. La inyección post-coital de esta sustancia evidenció una acción anticonceptiva en estos animales (Sareen V., 1995).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Ensayos en Animales: Los casos de toxicidad observados fueron siempre relacionados con compuestos aislados. Por ejemplo, el *lapachol* fue reportado como inhibidor de la utilización de yodo en cultivos de tejido tiroideo de ovejas y depresor de la respuesta a la hormona folículo-estimulante en ovarios de ratas (Morrison R. et al., 1970). No se constató mielosupresión ni toxicidad hepática o renal en ratas a las cuales se les suministró extractos acuosos de corteza de lapacho (Block J. et al., 1974). En cambio, dosis mayores de 100 mg/Kg (consideradas muy altas en roedores) generaron pérdida de peso, anorexia, diarrea y somnolencia (Santana C. et al., 1968; Block J. et al., 1974; Sharapin N. et al., 1978; Merritt P. & Snyder L., 1997).

Recientes estudios de toxicidad aguda realizados en ratas a partir del extracto acuoso de lapacho arrojaron una baja toxicidad (Miranda F. et al., 2001). Dosis orales reiteradas de *lapachol* en ratas (500 mg/Kg) determinaron la muerte de los animales con severos cambios histopatológicos en varios de sus órganos. Seis dosis consecutivas de 9 mg/kg de β -*lapachona* provocaron también la muerte de los animales observándose cuadros previos de anorexia, pérdida de peso y diarrea (Ferreira de Santana C. et al., 1968).

La DL50 de *lapachol*, *xiloidina* y β -*lapachona* administradas intraperitoneal en ratas fue calculada en 1.600 mg/Kg, 600 mg/Kg y 80 mg/Kg respectivamente. Los efectos tóxicos de la administración oral de *lapachol* fueron estudiados en ratas, monos y perros. Los resultados determinaron la muerte en monos después de seis dosis de 0,5 g/Kg diarios y de cinco dosis de 1 g/Kg diarios. Señales de toxicidad fueron observadas en perros y roedores: anemia (entre moderada y severa), reticulocitosis, palidez de mucosas, bilirrubinuria y proteinuria. En perros (no en ratas) también se observó trombocitosis pasajera y leucocitosis, aumento de la fosfatasa alcalina y aumento del tiempo de protrombina (Morrison R. et al., 1970). Un estudio de genotoxicidad y mutagenicidad sobre cepas de *Salmonella typhimurium* efectuado en un producto comercial conteniendo extracto acuoso de lapacho, con una concentración de *lapachol* de 0,2 g/100 mL y conservado con benzoato de sodio y nipagin (Lapacho Dorado Krill), determinó en las muestras del producto ausencia de genotoxicidad y mutagenicidad (Moretton J., 1999).

Ensayos en Humanos: A las dosis usuales las tisanas de corteza de lapacho por lo general son bien toleradas, aunque se recomienda su administración durante períodos cortos (Mc Guffin M. et al., 1997; Alonso J., 1998; Artech García A. et al., 1998). En diversos ensayos clínicos, el *lapachol* (administrado en ciclos de 5-21 días en dosis mayores de 1.500 mg diarios) y la β -*lapachona*, han demostrado provocar náuseas, anemia, aumento del tiempo de protrombina (reversible con vitamina K), diarrea y vómitos. En cambio dosis menores de 1,5 g no evidenciaron toxicidad en humanos (Block J. et al., 1974; Ontario B. C., 1994).

El efecto anticoagulante para algunos es dudoso ya que estaría compensado por la actividad pro-vitamínica K de las antraquinonas (Oswald E., 1993/4). Los estudios clínicos realizados únicamente con *lapachol* fueron discontinuados debido no solo al riesgo de sus efectos anticoagulantes, sino a los altos niveles plasmáticos (> 30 mg/ml) necesarios para lograr actividad terapéutica y que estarían lindantes a las dosis tóxicas (Block J. et al., 1974; Preusch P. & Suttie J., 1984; Lawrence Review, 1990).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los pacientes que se encuentran en tratamiento anticoagulante deberán abstenerse de la toma de extractos de corteza

de lapacho sin previa consulta con un facultativo ya que las naftoquinonas, aunque discutido, podrían incrementar dicho efecto (Fetrow C. & Avila J., 2001). La combinación de compuestos sulfurados presentes en ciertas plantas (por ejemplo yerba mate) promueven una base catalítica para la transformación de *lapachol* a β -*lapachona*.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, por peligro de aborto y teratogenicidad. Dichos efectos fueron confirmados en ratas albinas en dosis mayores de 100 mg/Kg de extractos acuosos de corteza de lapacho (Alves D., 1999; De Almeida E. et al., 1988).

STATUS LEGAL

En Argentina, la nueva reglamentación sobre fitoterápicos no incluyó al lapacho dentro del listado de hierbas negativas para consumo humano obrantes en el Boletín Oficial del 30 de marzo de 2000 (ANMAT, 2000). La FDA norteamericana si bien acepta la venta de productos en base a tisanas de lapacho, no permite leyendas o rótulos que anuncien efectos terapéuticos de esta especie (Lawrence Review, 1990). En 1985, las autoridades sanitarias de Canadá no autorizaron su empleo humano hasta tanto puedan comprobarse los beneficios terapéuticos. Un informe canadiense sobre el análisis de 12 productos comerciales que contenían extractos de lapacho reveló que sólo una muestra contenía *lapachol*, aunque con una concentración bajísima que rondaba entre el 0,003-0,004%. En contraposición, dos productos brasileiros testeados revelaron altas concentraciones de *lapachol* (Awang D., 1988).

USOS ETNOMEDICINALES

En Argentina se emplea el cocimiento del leño o de sus hojas por vía externa como astringente, vulnerario y antiséptico en úlceras, eczemas, psoriasis, hemorroides, candidiasis y tumores de piel. La corteza por vía interna como antianémica, hipotensora, revitalizante, hipoglucemiante, abortiva, antiinfecciosa urinaria, laxante, en enfermeda-

des de vías respiratorias (tos convulsa) y como antitumoral (leucemias). En casos de algias reumáticas emplean el cocimiento de trozos o astillas de la corteza en agua. Las flores también se emplean como béquicas y expectorantes. Dentro del folklore gauchesco argentino el lapacho es considerado el «té de los domadores» debido al vasto empleo de la decocción para consolidar fisuras o quebraduras cuando caen de sus caballos.

En Brasil, Bolivia y Costa Rica se utiliza especialmente contra distintos tipos de cáncer; en Paraguay como reconstituyente y antisifilítico; en Venezuela y Colombia como antimalárico y antitripanosómico y en Guatemala contra llagas y úlceras dérmicas. Debe tenerse en cuenta que en países de Centroamérica y norte de Sudamérica se emplean otras especies de *Tabebuia* también conocidas como lapacho.

Para cualquiera de estos fines recomiendan preparar 50 g de corteza en dos litros de agua, debiéndose dejar en maceración durante cuatro días a temperatura ambiente. La dosis es de tres tazas diarias. También suele prepararse como bebida espirituosa: 30 g de corteza en un litro de vino blanco, dejando macerar durante tres semanas. Se toman 3-4 copas diarias. En infecciones urinarias, afecciones reumáticas y como revitalizante se prepara un cocimiento de 30 g de corteza por litro de agua, a razón de tres tazas diarias. En uso externo, se puede aplicar la misma decocción localmente en casos de heridas, quemaduras, contusiones, candidiasis y llagas.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 15-20 g de corteza interna en 500 ml de agua. Hervir durante 5-15 minutos. Tomar a lo largo del día, repartido en 2-3 tomas.

Polvo: 25 mg/k diarios, divididos en cuatro tomas después de las comidas.

Tintura (1:5): 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto fluido (1:1): 20-40 gotas, 1-3 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Bs. Aires. (1998).
- Alves D.: *Plantas Medicinales Tóxicas para la Gestión y el Amamantamiento*. Fitociencia. 2 (3): 12-3 (1999).
- Aresini C. and Pérez C.: *Actividad antimicrobiana de plantas autóctonas de Argentina*. J. Ethnopharmacol. 39: 119 (1993).
- ANMAT. Boletín Oficial n° 29.369. 1ª. Sección. Especialidades Medicinales. Disposición n° 1788/2000. Jueves 30 de marzo (2000).
- Arteche García A.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson, S.A. 3ª Ed. (1998).
- Austin F.: *Schistosoma mansoni: Chemoprophylaxis with Dietary Lapachol*. Amer J. Tropical Med Hyg. 23 (3): 412 (1974).
- Awang D.: *Tabebuia rosea*. Canad Pharm. J. 5: 323-6 (1988).
- Bachur N.; Gordon S.L.; Gee M.V.; Kon H.: *NADPH cytochrome P-450 reductase activation of quinone anticancer agents to free radicals*. Proc. Natur. Academ. Scienc. 76: 954 (1979).
- Bandoni A.; Mendiondo M.; Rondina R.; Coussio J.: *Survey of Argentine Medicinal Plants. I. Folklore and Phytochemical Screening*. Lloydia. 35 (1): 69-80 (1972).
- Block J.; Serpick A.; Miller W. and Wiernicke P.: *Early clinical studies with lapachol (NSC: 11905)*. Cancer Chemother Rep. 4 (2): 27-28 (1974).
- Block J.; Serpick A.; Miller W. and Wiernicke P.: *Anticoagulant effect of lapachol from Tabebuia spp.* Cancer Chemother. Rep.. 24: 27 (1974).
- Boletín Oficial Argentina. N° 29.369. Sección 1ª. Disposición 1788. 30 de marzo (2000).
- Bone K. and Pengelly A.: *Monograph: Pau D'Arco. Part 1 and 2*. MediHerb Professional Review. May (1997).
- Boothman D.: *Inhibition of potentially lethal DNA damage repair in human tumor cells by β -lapachone, an activator of topoisomerase I*. Cancer Res. 49: 605-12 (1989).
- Boveris A.; Stoppani A.; Docampo R.; Cruz F.: *Superoxide anion production and trypanocidal action of naphthoquinones on Trypanosoma cruzi*. Comp. Biochem. Phys. 327: 29 (1978).
- Bradford R.; Allen H.; Culbert M.: *Oxidology: The Study of Reactive Oxygen Toxic Species and Their Metabolism in Health and Disease*. R. Bradford Foundation. Los Altos, California (1985).
- Braga de Oliveira A.: *Natural Products and Synthetic Related Compounds as Antimalarial - Trypanosomicidal and Antitumoral*. 8º Simposio Latinoamericano de Farmacobiología. Uruguay. (1996).
- Brandao M. et al.: *Naphthoquinones with antimalarial and antitrypanosomicidal activity*. Tetrabedron Letters. 34: 2437 (1993).
- Burnett A. and Thomson R.: *Naturally occurring quinones. Part X*. J. Chem. Soc. 21: 2100 (1967).
- Carrizo J.; Gómez S. y Aceñaola P.: *Guía de Árboles del Jardín Botánico Miguel Lillo. Serie Monográfica y Didáctica n° 13*. Instituto Miguel Lillo y Facultad de Ciencias Naturales. Univ. de Tucumán. (1991).
- Carter S.K.: *Lapachol (NSC 11905)*. Clinical Brochure. National Cancer Institute. (Chemotherapy). November. Pp. 13. (1967).
- Choi Y.; Kang H. and Yoo M.: *Suppression of human prostate cancer cell growth by beta-lapachona via down-regulation of pRB phosphorylation and induction of Cdk inhibitor p21 (WAF1/CIP1)*. J. Biochem. Mol. Biol. 36 (2): 223-9 (2003).
- De Almeida E. et al.: *Revista Portuguesa de Farmacia*. 38 : 21. (1988).
- De Lima O.: *Substâncias antimicrobianas de plantas superiores*. Revista do Instituto de Antibióticos, Recife. (Brasil). 4: 102 (1962).
- Desmarbelier C. y Witting-Schaus F. (Ed): *Sesenta Plantas Medicinales de la Amazonia Peruana*. Lima (Perú). (2000).
- Dubin M.; Fernández Villamil S.; Stoppani O.: *Citotoxicidad de la β -lapachona: una O-naftoquinona con posibles usos terapéuticos*. Medicina. 61 (3): 343-50 (2001).
- Duke J.: *Hierbas con potencial anti - SIDA*. Dossier. Medicina Holística. 28: 39-43 (1991).
- Estrella E.: *Plantas Medicinales Amazónicas: Realidad y Perspectiva*. Tratado de Cooperación Amazónica. Secretaría Pro-Tempore. Lima, Perú. Pp. 192-93. (1995).
- Fernandes Lima N.; Feitosa dos Santos A.; Porfirio Z.; Goulart M.; Santa Ana A.: *Toxicity of lapachol and isolapachol and their potassium salts against Biomphalaria glabrata, Schistosoma mansoni cercariae, Artemia salina and Tilapia nilotica*. (In Press) Acta Tropica. (2002).
- Ferreira de Santana C.; Gonçalves de Lima O.; D'Albuquerque I.; Lacerda A.; Martins D.: *The antitumour and toxic properties of substances extracted from the wood of Tabebuia avellanae*. Univ. Federal de Pernambuco. Recife. Ren. Inst. Antih. 8: 89-94. (1968).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicine*. 2ª. Ed. Springhouse. USA. (2001).
- Fournet A.: *Productos naturales antiparasitarios, especialmente contra la Leishmaniasis y la Enfermedad de Chagas*. Institut Française de Recherches Scientifique pour Développement en Cooperation (ORSTOM). (1995).
- Gentry A.: *A synopsis of Bignoniaceae*. Ethnobotany and Economic Botany. Ann. Missouri Botan. Garden. 79: 53-64 (1992).
- Gershon H. and Shanks L.: *Fungitoxicity of 1,4 naphthoquinones to Candida albicans and Trichophyton mentagrophytes*. Canadian J. Microbiol. 21: 1317-21 (1975).
- Gilbert B.; de Souza J.P.; Fascio M.: *Schistosomiasis, protection against infection by terpenoids*. An. Acad. Brasil. Cienc. Rep. Suppl. 2: 16-21. (1984).
- Girard M.; Kindack D.; Dawson B.; Ethier J.; Awang D.; Gentry A.: *Naphthoquinone constituents of Tabebuia sp. J. Nat. Prod.* 51: 1023-4. (1988).
- Guiraud P.; Steiman R.; Compos Takaki G.; Murandi F. and De Buchberg M.: *Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol and beta-lapachone*. Planta Med. 60: 373-4 (1994).
- Goel R. et al.: *J. Pharm. Pharmacol.* 39: 138 (1987).
- Gottlieb O. and Mors W.: *Potential utilization of Brazilian wood extractives*. J. Agric. Food Chem. 28: 196-215 (1980).

- Guiraud P.: *Antimicrobial activity of Tabebuia spp.* *Planta Med.* 60: 373. (1994).
- Gupta M. (Ed): 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas.* CYTED, UNESCO, Colombia. (1995).
- Hamburger M.O. and Cordell G.A.: *Furanonaphthoquinones from Tabebuia avellanedae.* *Intern. Congress on Natural Products Research. American Society of Pharmacognosy.* 29th. Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy. Utah. Poster. (1988).
- Hartwell J.: *Plants used against Cancer. A survey.* Quarterman, Lawrence, Massachusetts. (1982).
- Herman D.: *The lapacho, a new treatment for Candida albicans.* *The Environmental Illness Association Newsletter.* Feb-March 6-7. (1983).
- Ikegawa T.; Ikegawa N. and Tsukada M.: *Furanonaphthoquinone derivatives, antitumor agents containing them and their isolation from Tabebuia avellanedae.* Patent-Japan Kokai Tokkyo Kobo n° 63-196.576. (1988).
- Inoue K.: *A naphthoquinones and a lignan from the wood of Kigelia pinnata.* *Phytochemistry.* 20: 2271-6. (1981).
- International Patent 9406786-A1. *Tabeebo Japan Co. Ltd.* March (1994).
- Jones K.: *Pau d'Arco: Immune Power from the Rainforest.* Healing Arts Press. USA. (1994).
- Kelner M.: *Plantas Mágicas en la Medicina.* Edit. Albatros. (1979).
- Keppler D.: *Adverse Enzyme Regulation.* 23: 61 (1985).
- Kreber B.: *Chemische und Immunologische Untersuchungen der Drogen Dionaea muscipula, Tabebuia avellanedae, Euphorbia resinifera und Daphne mezereum Sowie ihrer Präparate.* Dissertation of the Faculty of Chemistry and Pharmacy of Ludwig-Maximilians University, Munich. June (1989).
- Lagrota M. et al.: *Revista de Microbiología.* 14: 21-2 (1983).
- Lawrence Review of Natural Products. *Tabeebo.* July. (1990).
- Li C.; Zhang L.; Dezube B.; Crumpacker C. and Purdee A.: *Three inhibitors of type 1 Human Immunodeficiency Virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication.* *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90: 1839-42 (1993).
- Machado T.; Pinto A.; Pinto M.; Leal I.; Silva M. et al.: *In vitro activity of Brazilian medicinal plants, naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* *Int. J. Antimicrob. Agents.* 21 (3): 279-84 (2003).
- Mafra, M. dos R.; Boller, S.; dos Reis, R.; Pochapski, M. T.; Chichorro, J.; Arruda, A. de; Zampronio, A.: *Avaliação da atividade antinociceptiva do extrato bruto hidroalcoólico de Tabebuia avellanedae.* *FeSBE 2003 - XVIIIª Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental.* Brasil (2003).
- Martínez-Crovetto R.: *Fertility-regulating plants used in popular medicine in northeastern Argentina.* *Parodiána 1 (1):* 97-117. (1981).
- Mc Guffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A. (Ed): *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. (1997).
- Merritt P. and Snyder L.: *Pharmacology of β-lapachobe and lapachol.* *Cyberbotanica. Univ. de Texas.* May 30 (1997).
- Miranda F.; Vila J.; Alves I.; Cavalcanti S. and Antonioli A.: *Antinociceptive and antiemematogenic properties and acute toxicity of Tabebuia avellanedae inner bark aqueous extract.* *BMC Pharmacol.* 1 (1): 6 (2001).
- Moreton J.: *Ensayo de genotoxicidad y mutagenicidad sobre Salmonella typhimurium con un extracto líquido de Lapacho dorado Krill.* *Cátedra de Higiene y Sanidad. Fac. Farmacia y Bioquímica (UBA).* Octubre (1999).
- Morrison R. et al.: *Oral toxicology studies with lapachol.* *Toxicol. Appl. Pharm.* 17: 1-11 (1970).
- Muller K.; Sellmer A. and Wiegrebe W.: *Potential antipsoriatic agents: lapacho compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth.* *J. Natural Prod.* 62 (8): 1134-6. (1999).
- Oga S. and Sekino T.: *Toxicity and anti-inflammatory activity of Tabebuia avellanedae extracts.* *Rev. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de São Paulo.* Vol. 7 (1): 47-53 (1969).
- Ontario Breast Cancer Information: *Guide to Unconventional Cancer Therapies.* 85-87. (1994).
- Ortiz Morales M.: *Pruebas antimicrobicas y toxicidad general en 100 especies vegetales de la etnia chacobo.* *Univ. Mayor de San Andrés.* Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz. (1995).
- Oswald E.: *Lapacho.* *British J. Phytother.* 3 (3): 112-117 (1993-4).
- Pedersen M.: *Nutritional Herbology.* Wendell W. Whitman Company. USA (1994).
- Pinto A.; Pinto C.; Pinto M.; Rita R.; Pezuela C. and Castro S.: *Trypanocidal activity of synthetic heterocyclic derivatives of active quinones from Tabebuia spp.* *Arzneimittelforschung.* 47 (1): 74-9 (1997).
- Ponessa G.; Parrado M. y Gnantay M.: *Caracteres morfoanatómicos de Tabebuia impetiginosa (Mart. Ex DC.) Standl.* *Fundación Miguel Lillo, San Miguel de Tucumán, Argentina.* (2000).
- Portillo A.; Vila R.; Freixa B.; Adzet T. and Cañigeral S.: *Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine.* *J. Ethnopharmacol.* 76 (1): 93-8 (2001).
- Preusch P. and Suttie J.: *Archives Biochem. Biophys.* 234: 405 (1984).
- Rao K. et al.: *Recognition and evaluation of lapachol as an antitumor agent.* *Cancer Res.* 28: 1952-4. (1968).
- Santana C. et al.: *Observações sobre as propriedades anti-tumorales e toxicológicas do extrato líbero de algunos componentes do cerne de Pau d'Arco.* *Rev. Inst. Antibióticos. S.1. Vol. 8 (1-2):* 90-4 (1968).
- Santana C. et al.: *Primeiras observações com emprego do lapachol em pacientes humanos portadores de neoplasias malignas.* *Revista do Instituto de Antióticos.* 20: 61 (1980-1).
- Saren V.: *Oestrogenic and antioestrogenic effects of lapachol in mice.* *Phytother. Res.* 9: 139 (1995).
- Sepúlveda Boza and Cassels B.: *Planta Med.* 62: 98 (1995).
- Sester E.; Santos E. and Santana D.: *Development of topical formulation and percutaneous diffusion studies in vitro of lapachol.* *WOC-MAP IIª. Abstract 0-027.* Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Sharapin N.; Mendes P.; Mors W.: *Triagem anticancerígena preliminar de plantas brasileiras. Parte II. Rio de Janeiro, Brasil.* *Rev. Brasileira de Farmácia.* 77-90 (1978).
- Shoyab M. and Todaro G.: *J. Biological Chem.* 255: 8735 (1980).
- Smith S. and Douglas K.: *IRCS Med. Sci.* 14: 541 (1986).
- Soraru S. y Bandoni A.L.: *Plantas de la Medicina Popular Argentina.* Edit. Albatros (1978).
- Souza Brito A. and Souza Brito A.A.: *Medicinal Plants Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings.* *Medicinal Resources of the Tropical Forest.* (1996).
- Suffness M. and Douras J.: *Current status of the NCI plant and animal product program.* *J. Natural Prod.* 45: 1-14 (1982).
- Tan G.; Pezzutto J.; Kinghorn A. and Hughes S.: *Evaluation of natural products as inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase.* *J. Natural Prod.* 54 (1): 143-154 (1991).
- Tyler V.: *Pau d'Arco (Tabeebo) Herbal Tea.* *Newsletter. The California Council Against Health Fraud. Inc. Vol. 6 (5):* 3 (1983).
- Tyler V.: *The new bonest herbal.* *Stickley G. Co. (Ed).* Philadelphia, PA. (1987).
- Ueda S. and Tokuda H.: *Inhibitory effect of Tabebuia avellanedae constituents on tumor promotion.* *Planta Med.* 56: 669 (1990).
- Unconventional Cancer Treatments. *Congress of the United States. Office Technology Assessment.* (1990).
- Villegas J.; Amato S.; Castro I.; Castro O. and Jacobson U.: *4-aryletralin lignan and furanonaphthoquinones from Tabebuia palmeri R.* *Fitoterapia.* 66 (3): 281-2 (1995).
- Wagner H.: 74. *Structure determination of new isomeric naphthol (2,3-b) furan-4,9-diones from Tabebuia avellanedae by selective-IEPT technique.* *Helvetica Chimica Acta (separata).* 72: 659-67 (1989).
- Wagner H.: *In vitro stimulation of human granulocytes and lymphocytes by pico and femto-gram quantities of cytostatic agents.* *Arzneimittel-Forschung.* 38: 273-6 (1988).
- Wagner H.; Kreber B. and Juric K.: *Immunological investigations of naphthoquinone containing plant extracts isolated quinones and other cytostatic compounds in cellular immunosystems.* *Planta Med.* 6: 550- A. (1986).
- Wasicky R.: *Fitoquímica de Tabebuia sp. I. Analisis de algunos principios activos.* *Revista da Faculdade de Farmacia e Bioquímica da Universidade de São Paulo.* 5: 383-95 (1967).
- Willard T.: *Tabebuia avellanedae.* *Textbook of Natural Medicine.* Pizzorno J. and Murray M. (1987).

LAUREL



NOMBRE CIENTÍFICO

Laurus nobilis L.

NOMBRES POPULARES

Español: laurel

Portugués: loureiro, louro.

Inglés: laurel, bay, sweet bay.

Otros: laurier (Francés), Lorbeerbaum (Alemán), aloro, lauro (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Lauráceas, caracterizado por presentar una altura entre 2-10 metros (máximo 25 en climas cálidos); corteza verdegrisácea brillante; hojas perennes, alternas y brillantes, de 5-8 cm de longitud, cortamente pecioladas, ligeramente onduladas en sus bordes, verdeoscuros por el haz y mates en el envés; flores blanquecinas o amarillentas, dioicas, agrupadas de 3 ó 4 en umbelas axilares, que hacen su aparición desde finales de primavera hasta principios de verano; fruto en drupa oval, color púrpura oscuro, de 15 mm de diámetro.

HÁBITAT

La familia Lauráceas comprende unos 32 géneros con 2.500 especies distribuidas en regiones tropicales y templadas del planeta. El laurel es originario de Asia Menor y Europa, haciendo su crecimiento espontáneamente sobre rocas, valles soleados o conformando bosques como sucede en Italia. Durante el período Terciario, el laurel se extendió por gran

parte de Europa, habiéndose encontrado restos fósiles del Cuaternario en Massa Marittima y el sur de Francia, procedentes de la glaciación Würm y el período posglacial correspondiente. Cultivado en horticultura a escala comercial como ornamental, especialmente en Holanda y Bélgica.

PARTE UTILIZADA

Hojas, frutos y su aceite. El máximo tenor en aceite ocurre en otoño y la menor cantidad en primavera.

HISTORIA

En la mitología griega el laurel fue dedicado a Apolo, el dios triunfante y purificador (debido probablemente a sus cualidades aromáticas e inhibidoras de la putrefacción). Según la mitología, la ninfa Dafne que huía de Apolo pidió ayuda a Gea, quien la transformó en laurel. Virgilio utilizó este mito en varias de sus obras. Según Teofrasto, el laurel no pertenecería a la flora natural de Italia ni de Grecia, sino que sería procedente del cercano Oriente y traído a Europa por colonizadores griegos. En la cultura Helénica se erigió en un símbolo de la coronación de los emperadores romanos y de los vencedores de distintas contiendas. Aún hoy se coronan a poetas con laureles, siendo el signo de honor académico en los laureados.

De acuerdo a relatos de Cicerón y Tácito, en Roma se empleaba el laurel en ocasiones festivas y se adornaba con él los retratos de los padres y antepasados fallecidos. Por todo esto, al árbol se le llamó *baccae lauri* = «árbol noble de bayas», de donde deriva el término francés *baccalauréat*. El nombre latino *Laurus* aparece por primera vez en Plauto, mientras que en la Biblia se menciona en Salmos 37:35. Durante varios siglos se le consideró como un antiséptico muy poderoso, formando parte del «bouquet garni» o *ramito compuesto*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: Aceite esencial (1-3%) rico en compuestos terpénicos como cineol (40%), eugenol, metileugenol, lactonas sesquiterpénicas, fenilhidrazina, piperidina, geraniol, etc. Otros compuestos: flavonoides, taninos y alcaloides isoquinolínicos (principalmente reticulina y en menor medida boldina, launobina, isodomesticina, neolitsina, nandigerina).

Frutos: Aceite esencial (2-4%) rico en derivados terpénicos como el cineol (30-50%), α y β -pineno (10%), citral, felandreno, limoneno, p-cimeno, eugenol (libre y esterificado), geraniol, sabineno y metilcinamato. Asimismo los frutos contienen lípidos (25-55%, abundante también en las semillas) compuestos por glicéridos de los ácidos láurico, oleico, palmítico y linoleico; alcaloides isoquinoleínicos y principios amargos (lactonas sesquiterpénicas) tales como el costunólido, dehidrocostuslactona, eremantina y laurenbiólido.

Análisis Proximal por cada 100 g de hojas: calorías 188; agua 45,2 g; proteínas 4,2 g; grasa 1,2 g; carbohidratos 47,1 g; fibra 4,6 g; ceniza 2,3 g; calcio 187 mg; fósforo 70 g; hierro 5,3 mg; carotenos 1.050 μ g; tiamina 0,01 mg; riboflavina 0,21 mg; niacina 1,3 mg; ácido ascórbico 46 mg.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El aceite esencial del laurel ha evidenciado propiedades rubefacientes (uso externo), antisépticas, fungicidas, expectorantes, espasmolíticas y antiinflamatorias. Hasta la fecha no se han documentado trabajos clínicos en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades biológicas investigadas por aparatos o sistemas.

Actividad Antimicrobiana e Insecticida

Las hojas de laurel y algunos de los componentes del aceite esencial (en especial *cineol*, *geraniol*, *piperidina* y *fenilhidrazina*) han demostrado efecto repelente sobre cucarachas (Verma M. et al., 1981). Por su parte el extracto acuoso elaborado a partir de las hojas y flores de laurel ha evidenciado efectos inhibitorios sobre *Biomphalaria glabrata* (Re L. & Kawano T., 1987). El aceite esencial obtenido de las hojas demostró poseer *in vitro* efectos bactericidas, parasiticidas (en especial sobre piojos y ácaros en medicina veterinaria) y fungicidas (Mc Gregor J. et al., 1974; Raharivelomanana P. et al., 1989).

En la búsqueda de metabolitos secundarios bioactivos frente a insectos y hongos considerados plaga en la agricultura, los extractos de la corteza de *Laurus nobilis* resultaron ser activos en los bioensayos de *Artemia salina*, *Botrytis cinerea* y *Spodoptera littoralis*, efecto que podría atribuirse a la presencia de alcaloides descritos para esta especie (Labbé C. et al., 1999). Por otra parte el aceite esencial de laurel ha demostrado *in vitro* efecto fungistático contra *Ascosphaera apis*, un hongo infectante de colmenas de abejas (Larrán S. et al., 1999).

Sistema Digestivo

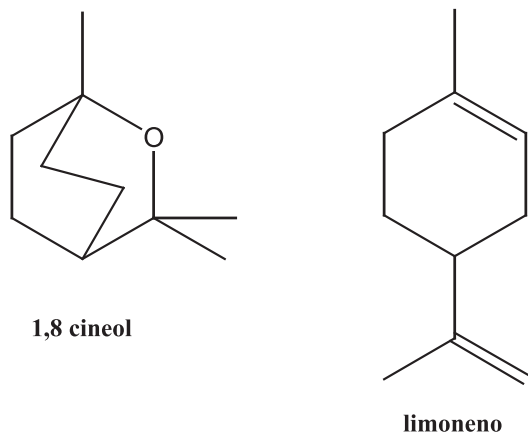
Las lactonas sesquiterpénicas presentan actividad orexígena, colagoga y eupéptica, reforzadas estas actividades por la presencia del alcaloide *boldina* (Leung A. & Foster S., 1996). Tanto los extractos acuoso y metanólico como el aceite esencial de las semillas de *Laurus nobilis* fueron testeados en ratas con úlceras gástricas inducidas por etanol, evidenciando efectos protectores (Afifi F. et al., 1997; Gurbuz I. et al., 2002). La administración previa a ratas de *costunólido* (50 mg/k/vía oral), inhibe la elevación en sangre de etanol (20%) administrado 30 minutos después por vía oral (5 ml/k). Esta actividad también fue demostrada por los grupos α -metilo del aceite. En su mecanismo de acción se pudo constatar un efecto inhibitorio del vaciado gástrico por constricción pilórica paralelo a un aumento en la secreción de mucus y pepsina que contribuyen a la dilución final del etanol (Yoshikawa M. et al., 2000; Matsuda H. et al., 2002).

Actividad Sedante - Anticonvulsivante

Un primer estudio en ratas demostró que el constituyente del aceite esencial *metileugenol*, ejerce propiedades sedantes (en bajas dosis) y narcóticas (en altas dosis), previniendo la muerte del animal pretratado con dosis convulsivantes letales de estriquina (McGregor J. et al., 1974). Precisamente en Medicina Tradicional Iraní, el aceite esencial es empleado como remedio anticonvulsivante. Su administración a ratas demostró prevenir las convulsiones tónicas inducidas por alto voltaje de electroshock y por el compuesto pentilenetrazol. Además del *metileugenol*, también demostraron actividad anticonvulsivante los compuestos *eugenol* y *pineno*. El aceite esencial en dosis anticonvulsivantes demostró producir sedación y enteltecimiento de los movimientos del animal, lo cual estaría relacionado a la presencia de *eugenol*, *cineol* y *metileugenol* (Sayyah M. et al., 2002).

Otros

El aceite esencial proveniente de las hojas de laurel evidenció actividad hipoglucemiante en ratas, a la vez que redujo el transporte de glucosa en intestino delgado (Ashaeva L. et al., 1984; Gurman E. et al., 1992). El *limoneno* del aceite esencial ha demostrado *in vitro* inhibir la síntesis de prostaglandinas, de ahí su utilidad como antiinflamatorio y emenagogo (Ortiz B. et al., 1985). A nivel dérmico, el aceite esencial en uso externo es rubefaciente y anticasca (Ré L. et al., 1987). En uso interno ha demostrado disminuir el ritmo cardíaco y descender la presión arterial en animales de



laboratorio (Leung A. & Foster S., 1996). El extracto metanólico elaborado con las hojas de laurel demostró inhibir la producción de óxido nítrico por parte de macrófagos peritoneales de ratas (Matsuda H. et al., 2000).

Componentes flavonoides de las hojas presentes en la fracción soluble en etilacetato (en especial *quercetina* e *isoquercitrina*) demostraron actividad antirradicalar importante, similar a la demostrada por *epigallocatequina* y *resveratrol* (Kang H. et al., 2002). De los diferentes extractos metanólicos elaborados a partir de las diferentes partes de la planta, se comprobó que aquel extracto hecho con la corteza es el que mayor poder antioxidante presenta, inhibiendo la peroxidación lipídica en liposomas bajo inducción de hierro (Simié M. et al., 2003). Finalmente el *1,8-cineol* (componente más importante del aceite esencial obtenido de las hojas) ha demostrado efectos apoptóticos *in vitro* frente a cultivos de células leucémicas humanas (Molt 4B y HL-60), pero no así sobre células tumorales de estómago humano (Kato III). La actividad apoptótica fue puesta en evidencia principalmente tras observarse la fragmentación del ADN a partir del *1,8-cineol* (Moteki H. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Es una especie muy alergizante en piel debido a la presencia de lactonas sesquiterpénicas, monoterpenos monocíclicos (*limoneno*, *felandreno*) y bicíclicos (*pineno*), las cuales pueden provocar desde dermatitis de contacto hasta fotosensibilización (Mitchell J. et al., 1975; Cheminat A. et al., 1984; Pellecuer J., 1994; Ozden M. et al., 2001). Puede provocar en altas dosis o con el empleo muy frecuente gastritis y hasta úlceras en mucosa digestiva. Debido a su riqueza en lactonas sesquiterpénicas y taninos (Arteche García A. et al., 1998). La DL50 del extracto acuoso de las semillas administrado i.p. en ratones albinos machos fue estimada en 13,66 g/k, en tanto para el extracto del aceite 0,33 ml/k (Afifi F. et al., 1997). En el test sobre *Artemia salina* el extracto n-hexánico de las hojas exhibió actividad citotóxica, no así los extractos acuoso y etanólico (Kivcak B. & Mert T., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, niños menores de 6 años, gastritis, úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa, enfermedad de Chron, hepatopatías, epilepsia y enfermedad de Parkinson (Arteche García A. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El laurel se encuentra en Estados Unidos dentro del listado GRAS, es decir, formando parte de las hierbas consideradas seguras para empleo medicinal en humanos. Asimismo se encuentra catalogado como categoría 1 (hierbas seguras) por la Asociación Norteamericana de Productos Herbales (McGuffin M. et al., 1997). Tiene aprobación de uso me-

dicinal humano por las autoridades sanitarias de España (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

A nivel popular se emplea el aceite del fruto (mantequilla de laurel) o las hojas en alcohol como antirreumático (en forma de fricciones). También se emplea el aceite de las hojas o bayas como digestivo, sudorífico, tónico, antiséptico y parasiticida (pediculicida y ectoparasiticida). Para estos fines se prepara una loción en base a 3 cucharadas de laurel macerado en un vaso con agua, dejándolo reposar toda la noche. Al día siguiente se fricciona el cuero cabelludo y la piel. Otros usos: emenagogo y diurético. En provincia de Buenos Aires y Cuyo (Argentina) emplean las hojas en infusión contra tos, resfríos y malestares hepáticos.

En Marruecos emplean las hojas y el fruto en infusión oral para tratar problemas hepáticos y pancreáticos, en tanto el aceite de hojas o frutos se recomienda en uso tópico para el cuidado del cutis. En Turquía las hojas frescas en decocción son aplicadas en casos de hemorroides, en tanto la decocción de los frutos frescos triturados se aplica externamente en mialgias o como colutorio en llagas o anginas bucales. En Jordania emplean las hojas de laurel junto con aceite de oliva para tratar úlceras gástricas. En Irán utilizan el aceite esencial de las hojas como anticonvulsivante. En el Amazonas brasileiro se prepara la decocción de las hojas como antihipertensivo. En la zona forestal atlántica de Brasil (Vale do Ribeira, San Pablo) emplean la infusión de las hojas en hepatopatías, cefaleas, emetizante y abortivo.

USOS CULINARIOS

Las hojas recién secadas se emplean para aromatizar un gran número de comidas.

OTROS USOS

El aceite es empleado como ingrediente fragante en cremas, lociones, perfumes, jabones y detergentes. El máximo nivel permitido en perfumes es del 0,2%.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: De las hojas al 1,5% (15 g/l).

Infusión: 3-4 hojas machacadas por taza. Infundir 10 minutos. Tomar 2-3 tazas al día, antes o después de las comidas.

Tintura: Relación 1:10, administrar 30 gotas, 3 veces al día.

Jarabe: Se prepara con 20 hojas secas maceradas en un litro de agua, se hierve hasta reducir a la mitad y el contenido se vierte en un vaso de azúcar, dejándolo a fuego lento durante 10 minutos. Se toman dos cucharadas soperas en ayunas y otras dos antes de dormir.

Uso Externo: Pomadas al 10% o la clásica alcoholatura de Fioravanti, aplicada como antirreumático o parasiticida.

CURIOSIDADES

Entre los católicos chilenos es costumbre llevar a la iglesia el «Día de Ramos» un manojo de ramas de laurel para bendecirlas y hacer de ellas tres aplicaciones: 1) en noches de lluvia y tormenta con truenos y relámpagos, para calmar la ira de Dios; 2) el «Día de Cenizas» queman las ramas y trasladan sus cenizas hasta la iglesia para que el sacerdote marque sus frentes con ellas; 3) Si en el hogar hay una persona muy enferma queman las ramas para que el humo ahuyente el mal.

Los beduinos tienen por costumbre aromatizar el café en su tienda de campaña colocando una hoja de laurel dentro del pocillo. En tanto en Argentina forma parte del escudo nacional patrio.

BIBLIOGRAFÍA

- Afffi F.; Khalil E.; Tamimi S. and Disi A.: Evaluation of the gastroprotective effect of *Laurus nobilis* seeds on ethanol induced gastric ulcer in rats. *J. Ethnopharmacol.* 58: 9-14 (1997).

- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Edic. 3ª Edic. España. (1998).

- Ashaeva L.; Anchikova L.; Alkanova N.; Buzuev V.: The study of sugar decreasing action of *Laurus nobilis* leaves. *Farmatsiya.* 33: 49-51 (1984).

- Burrel i Floría G.: *Gran Enciclopedia de la Botánica*. Plaza & Janés Ed. España. (1989).

- Cabezón Martín C.: *Diccionario de plantas medicinales según la medicina tradicional marroquí*. Edit. Noesis. Madrid. (1997).

- Caredda A.; Marongiu B.; Percedda S. and Soro C.: Supercritical carbon dioxide extraction and characterization of *Laurus nobilis* essential oil. *J. Agric. Food Chem.* 50 (6): 1492-6 (2002).

- Cheminat A.; Stampf J. and Benzra C.: Allergic contact dermatitis to laurel (*Laurus nobilis* L.): isolation and identification of haptens. *Arch. Dermatol. Res.* 276 (3): 178-81 (1984).

- Di Stasi L.; Oliveira M.; Carvalhaes M.; Queiroz Junior M.; Tien O.; Kakinami S. and reis M.: Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. *Fitoterapia.* 73 (1): 69-91 (2002).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A (Ed.). CYTED, Colombia (2000).

- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke M.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey, USA. (1998).

- Gurbuz I.; Ustun O.; Yesilada E.; Sezik E. and Akyurek N.: In vivo gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesions. *J. Ethnopharmacol.* 83 (3): 241-4 (2002).

- Gurman E.; Bagirova E.; Storchilo O.: The effect of food and drug herbal extracts on the hydrolysis and transport of sugars in the rat small intestine under different experimental conditions. *Fiziol. Zh. SSSR. I. Sechenova.* 78 (8): 109-16 (1992).

- Kang H.; Yu K.; Jun W.; Chang I.; Han S.; Kim H.; Cho H.: Isolation and characterization of alkyl peroxy radical scavenging compound from leaves of *Laurus nobilis*. *Biol. Pharm. Bull.* 25 (1): 102-8 (2002).

- Kiveak B.; Mert T.: Preliminary evaluation of cytotoxic properties of *Laurus nobilis* leaf extracts. *Fitoterapia.* 73 (3): 242-3 (2002).

- Labbé C.; Faini F. and Coll J.: Evaluación de actividad de extractos de maderas nativas de aserraderos en bioensayos con *Artemia salina*, *Botrytis cinerea* y *Spodoptera littoralis*. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. 23-26 de octubre. El Canelo de Nos, Chile. (1999).

- Larrán S.; Ringuet J.; Carranza M.; Henning C.; Ré M. y Cerimele E.: Efectos fungistáticos *in vitro* de aceites esenciales sobre *Ascosphaera apis*. XIIº Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Abstract P-14. Córdoba. (1999).

- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. J. Wiley & Sons. USA. (1996).

- Matsuda H.; Kagerura T.; Toguchida I.; Ueda H.; Morikawa T. and Yoshikawa M.: Inhibitory effects of sesquiterpenes from bay leaf on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages: structure requirement and role of heat shock protein induction. *Life Sci.* 66 (22): 2151-57 (2000).

- Matsuda H.; Shimoda H.; Ninomiya K. and Yoshikawa M.: Inhibitory mechanism of costunolide, a sesquiterpene lactone isolated from *Laurus nobilis*, on blood-ethanol elevation in rats: involvement of inhibition of gastric emptying and increase in gastric juice secretion. *Alcohol Alcohol.* 37 (2): 121-7 (2002).

- McGregor J.; Layton L. and Buttery R.: California bay oil. II. Biological effects of constituents. *J. Agric. Food Chem.* 22: 277 (1974).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Herbal Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).

- Merzouki A.; Ed-derfoufi F. and Moleiro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. *Fitoterapia.* 71: 278-307 (2000).

- Mitchell J. and Runeckles V.: *Recent Advances in Phytochemistry*. Plenum, New York. 9: 119 (1975).

- Moteki H.; Hibasami H.; Yamada Y.; Katsuzaki H.; Imai K. and Komiya T.: Specific induction of apoptosis by 1,8 cineole in two human leukemia cell lines, but not a in human stomach cancer cell line. *Oncol. Rep.* 9 (4): 757-60 (2002).

- Ortiz B.; Brower C.: Chemical bases for medicinal plant in Oaxaca, México. *J. Ethnopharmacol.* 13: 57-8 (1985).

- Ozden M.; Oztas P.; Oztas M. and Onder M.: Allergic contact dermatitis from *Laurus nobilis* (laurel) oil. *Contact Dermatitis.* 45 (3): 178 (2001).

- Pellecuer J.: Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. *Natura Medicatrix.* 37: 36-40 (1994).

- Raharivelomanana P.; Terrom G.; Bianchini J. and Coulanges P.: Study of the antimicrobial action of various essential oils extracted from Malagasy plants. II. Lauraceae. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar.* 56 (1): 261-71 (1989).

- Ré L.; Kawano T. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz Rio.* 82 (Suppl 4): 315 (1987).

- Sayyah M.; Valizadeh J. and Kamalnejad M.: Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylentetrazole, and maximal electroshock-induced seizures. *Phytomedicine.* 9 (3): 212-6 (2002).

- Simic M.; Kundakovic T. and Kovacevic N.: Preliminary assay on the antioxidant activity of *Laurus nobilis* extracts. *Fitoterapia.* 74 (6): 613-6 (2003).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).

- Tuzlaci E. and Erol M.: Turkish folk medicinal plants. II. Isparta. *Fitoterapia.* 70: 593-610 (1999).

- Verma M.; Mcloan C.: A natural cockroach repellent in bay leaves. *American Lab.* 13: 66-9 (1981).

- Yoshikawa M.; Shimoda H.; Uemura T.; Morikawa T.; Kawahara Y. and Matsuda H.: Alcohol absorption inhibitors from bay leaf (*Laurus nobilis*). *Bioorg. Med. Chem.* 8 (8): 2071-7 (2000).

LAVANDA



NOMBRE CIENTÍFICO

Lavandula officinalis Chaix ex Kitt.

Sinonimia: Antiguamente *L. vera* DC.

Nota: El espliego o alhucema correspondería a *Lavandula latifolia* M. (*L. spica* L. var. *latifolia*) mientras que el lavandín (*L. intermedia*) sería precisamente un híbrido entre *L. officinalis* y *L. latifolia*.

NOMBRES POPULARES

Español: lavanda, lavándula, espliego, alhucema.

Portugués: alfazema, lavândula

Inglés: lavender

Otros: lavande (Francés), lavanda (Italiano), Lavendel (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta subarborescente aromática y perenne, perteneciente a la familia de las Labiadas (Lamiáceas), caracterizada por presentar una altura cercana a los 50-80 cm; hojas opuestas, lanceoladas u oblongo-lineares, enteras, de 2-5 cm de longitud; flores bilabiadas color azul-grisáceo o violáceo, reunidas en espigas terminales laxas con pedúnculos que pueden alcanzar entre 10 y 20 cm, haciendo su aparición entre mediados del verano hasta principios del otoño.

HÁBITAT

La lavanda es originaria de la zona mediterránea europea, Oriente cercano e India, siendo posteriormente introducida en casi todos los continentes. Crece silvestre en suelos pobres, arcillosos, pero bien drenados, matorrales calcícolas de zonas submontañosas, etc. Es muy empleada en jardines como planta ornamental, siendo bastante cultivada especialmente en España, Provenza Francesa, Inglaterra, Bulgaria, Grecia, costa Dálmata, norte de África y sur de Estados Unidos.

Por su parte el espliego (*Lavandula latifolia*) está muy emparentado con *Lavandula officinalis*, diferenciándose en que ésta es algo más robusta y su esencia posee un menor contenido en ésteres, aunque su rendimiento es mayor. Sólo en Francia se destilan anualmente entre 75.000 y 150.000 k de esencia de espliego, a menudo directamente en el campo, sobre columnas móviles.

PARTE UTILIZADA

Sumidades floridas en época de máxima floración (generalmente en verano), pues es en este momento cuando las glándulas de los sépalos contienen el máximo porcentaje de aceites esenciales. La droga presenta un olor agradable intenso y aromático. El sabor es amargo.

HISTORIA

La lavanda es una de las plantas con mayor tradición entre las empleadas en la antigüedad. Los griegos, romanos y árabes solían utilizar la especie *L. stoechas* como hierba antiséptica y de tocador, de ahí su nombre latino *lavare* = «lavar». Por su parte *angustifolia* hace mención a la estrechez de sus hojas. Los propios romanos la introdujeron en Alemania y Gran Bretaña. Muy utilizada como hierba aromática, la lavanda era esparcida con este fin en los lugares públicos de la antigua Europa a partir del siglo XII.

En este siglo, la abadesa St. Hildegarda reconocía en ella varias propiedades terapéuticas. El famoso herborista inglés del siglo XVI, William Turner, recomendaba la lavanda para lavar la cabeza de personas con trastornos psiquiátricos. En 1640, el médico inglés John Parkinson consideraba a la lavanda como «... muy buena para los dolores de la cabeza y para el cerebro...». En 1746 fue incluida por primera vez en la Farmacopea de Londres.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite Esencial (0,5-3 %): Se obtiene por destilación en corriente de vapor a partir de las sumidades frescas tanto de *L. officinalis* como de sus variedades y clones. Debe contener como mínimo 35 P/P y como máximo 62% P/P de ésteres calculados como acetato de linalilo. El índice de refracción (establece la pureza del aceite) es de 1,460-1,474. Su composición es la siguiente:

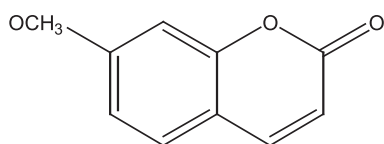
- **Monoterpenos (5%):** α -pineno, β -pineno, limoneno, alo-ocimeno, etc.

- **Sesquiterpenos (3%):** β -cariofileno, β -farneseno.

- **Alcoholes monoterpénicos y no terpénicos (40 - 45%):** linalol (principal), terpineol-1-ol-4, geraniol, 3-hexen-1-ol, lavandulol, borneol, etc.

- **Otros:** sesquiterpenonas (2%), aldehidos terpénicos y no terpénicos (2%), óxidos (2%), butanóidos (0,1%), cumarinas (0,25%) tales como herniarina y santonina, acetato de linalilo (30-48%), terpenilo, geraniol y lavandulilo, ésteres de ácidos butírico y valérico, etc.

Otros: taninos (5-10%), fitosteroles, flavonoides (luteolina), triterpenos (ácido ursólico).



herniarina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El aceite esencial ha demostrado poseer varias actividades farmacológicas de acuerdo con la gran variedad de componentes que lo integran: propiedades digestivas (colerética, carminativa y espasmolítica, en sinergia con los flavonoides), antisépticas (vías respiratorias y urinarias), analgésicas, hipotensoras y sedativas (Atanosova-Shopova S. et al., 1974; Bradley P., 1994; Blumenthal M., 2000; Cavanagh H. et al., 2002). Para un mejor estudio se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo

con la actividad terapéutica propuesta..

Actividad en S.N.C.

Los primeros trabajos realizados en la década del '70 demostraron que el aceite de lavanda administrado en forma intraperitoneal a roedores (100-200 mg/k) evidenciaba actividad anticonvulsivante frente a descargas de electroshock, a la vez que producía efectos inhibitorios sobre la actividad motora espontánea y acción adictiva cuando era combinada con drogas narcóticas (Atanosova Shopova S. et al., 1970). Por otra parte, la administración de 0,4 mg/k de aceite de lavanda en ratas seguida de 40 mg/k de pentobarbital vía intraperitoneal, demostró acortar el período de conciliación de sueño y prolongar el tiempo de sueño respecto a grupos control con pentobarbital únicamente (Guillemain J., 1989).

Al respecto, un estudio en humanos dio cuenta que la inhalación de lavanda a través de un aparato difusor instalado en el dormitorio, permitía retomar la calidad normal del sueño en aquellas personas que habían tomado tranquilizantes durante períodos prolongados de tiempo, que iban desde los 7 meses hasta los 3 años (Hardy M. et al., 1996). El linalol y el acetato de linalilo han sido señalados como responsables de los efectos sedativos, incluyendo las formas inhalatorias del aceite esencial que actuarían vía receptores del nervio olfatorio. Ambas sustancias han demostrado inhibir en animales el efecto estimulante de la cafeína en un 50% (Buchbauer G. et al., 1991). Los efectos sedativos pudieron ser corroborados también a través de electroencefalogramas realizados en pacientes sometidos a inhalación de fragancias y aromas de lavanda (Torii S. et al., 1991; Louis M. & Kowalski S., 2002).

Un estudio británico realizado en una sala de terapia intensiva con 93 pacientes determinó la utilidad del empleo del aceite de lavanda al 2% (10-12 gotas) en forma de masaje, a razón de tres masajes diarios, observándose una reducción de la ansiedad (Dunn C. et al., 1995). Estudios efectuados en ratas con linalol, demostraron efectos sedativos importantes incluyendo acción protectora contra agentes convulsivantes como el metrazol, picrotoxina, pentilene-tetrazol (PTZ) o el electroshock. El mecanismo de acción se centraría en una actividad inhibitoria o competitiva frente al aminoácido glutamato, en los sitios de unión con receptores del S.N.C (Elizabetsky E. et al., 1995).

El linalol se encuentra también en altas proporciones en otras plantas, tales como *Aeolanthus suaveolens* de la región amazónica. En el área de neuroprotección, el extracto acuoso de flores de *L. angustifolia* demostró bloquear la neurotoxicidad inducida por glutamato en cerebro de ratas, alcanzándose la máxima efectividad con dosis de 1 mg/ml (Buyukokuroglu M. et al., 2003). En un ensayo clínico randomizado, unicéntrico, a doble ciego, efectuado a lo largo de 4 semanas, sobre 45 pacientes portadores de depresión media a moderada, se pudo demostrar que la combinación por vía oral de imipramina (100 mg/día) más tintura de lavanda (1:5, 60 gotas/día) mejora los síntomas depresivos (de acuerdo con la escala de Hamilton) de manera superior a cada uno de los componentes por separado (Akhondzadeh S. et al., 2003).

Actividad Antitumoral

El Instituto Nacional del Cáncer y la Fundación Americana para la Salud han ensayado en ratas un compuesto destilado de la lavanda (presente también en cerezas, semillas de apio y menta) conocido como *perilil alcohol*, el cual ha demostrado prevenir el desarrollo de distintos tipos de cánceres (Bronfen J. et al., 1994; Jeffers L. et al., 1995). Los investigadores pudieron comprobar que el compuesto promueve

la actividad de enzimas hepáticas encargadas de detoxificar agentes carcinógenos, a la vez que estimula la apoptosis de la célula tumoral, un mecanismo de autodestrucción empleado por las células cuando su ADN está severamente dañado. Futuros estudios están tendientes a evaluar la posibilidad de reemplazar la droga tamoxifeno por este tipo de producto natural, con muchos menos efectos adversos (Ziegler J., 1996; Reddy B. et al., 1997).

Actividad Antimicrobiana

Investigaciones realizadas en España con el aceite esencial de lavanda sobre cultivos de *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y *Micrococcus luteus*, no arrojaron áreas de inhibición de crecimiento (Díaz R. et al., 1988). En cambio, demostraron ser sensibles los siguientes gérmenes: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* (Valenzuela L. et al., 1996). Los componentes del aceite esencial *linalol*, *acetato de linalilo* y *alcanfor* demostraron ejercer efectos acaricidas contra *Psoroptes cuniculi*, agente infectante de conejos. De las tres sustancias, el *linalol* resultó ser el más eficaz (Perrucci S. et al., 1994). Respecto a otras Labiadas (*Melissa officinalis* y *Rosmarinus officinalis*) el aceite esencial de lavanda demostró ser el más efectivo en inhibir el crecimiento *in vitro* de hongos filamentosos (Larrondo J. et al., 1995).

Otros

En la década del '40 algunos investigadores como Morpurgo L. y Decaux F. observaron en pacientes con oligurias de diferentes orígenes, una acción diurética de las infusiones de flores de lavanda (20%), contabilizando una eliminación de 150 ml a 500 ml de orina en 24 horas (Léclerc H., 1946). Esta actividad también fue corroborada en ratas, observándose un probable mecanismo tubular en la actividad diurética del extracto (Elhajili M. et al., 2001). A nivel digestivo, el aceite esencial de lavanda ha demostrado poseer, a través de diferentes ensayos, propiedades antiespasmódicas sobre íleon aislado de cobayo y útero aislado de ratas; más actividad colerética y colagoga en ensayos humanos (Gruncharov V., 1973). El efecto antiespasmódico estaría mediado por cAMP y sería de tipo presináptico (no atropínico). Asimismo demostró disminuir el tono de preparados de músculo esquelético del nervio frénico diafragmático de ratas (Lis Balchin M., 1999).

El aceite esencial de lavanda en forma diluida y aplicado tópicamente presenta propiedades repelentes de insectos en especial frente a *Culex pipiens pallens* (Isman M. et al., 2001; Choi W. et al., 2002). A su vez demostró experimentalmente propiedades como antiséptico, antiinflamatorio y cicatrizante (Pizzolitto A et al., 1975; Youssef R. & Tawil G., 1980; Shimizu M. et al., 1990). A nivel analgésico, el extracto hidroalcohólico de las hojas de *L. angustifolia* (400-1600 mg/k vía oral) demostró en ratones inhibir la segunda fase del test de formalina, en tanto la fracción polifenólica de las hojas (800-1600 mg/k, vía oral) y el aceite esencial (100-200 mg/k, vía oral) demostraron actuar suprimiendo las dos fases. Estos dos últimos extractos también demostraron ser efectivos en el test de contorsiones por ácido acético. A su vez, el aceite esencial (200 mg/k) evidenció efecto antiinflamatorio en el test de carragenina (Hajhasheemi V. et al., 2003).

Sobre la mucosa bucal el *cerato de lavanda*, al igual que el de rosa o salvia, presenta actividad antiinflamatoria, disminuyendo la concentración de enzimas liberadas por los neutrófilos en los focos de lesión (lactato y succinato-deshidrogenasa). Por su parte, el *linalol* y el *acetato de linalilo* han demostrado en animales de laboratorio propiedades hipotensoras, incluyendo las formas inhalatorias del aceite

esencial (Buchbauer G. et al., 1991).

En un estudio clínico randomizado a doble ciego, se pudo constatar los beneficios del aceite de lavanda en forma de baños sobre inflamaciones perineales consecutivas a un parto (Dale A. & Cornwell S., 1994). El empleo del aceite de lavanda deterpenado aumenta la solubilidad de diversos excipientes (aceites, glicerina, agua, jabones líquidos, etc) a la vez que es mejor tolerado a nivel dermatológico, evitando reacciones irritativas locales (Peris J. et al., 1995). Un estudio reciente da cuenta que los componentes *linalol* y *acetato de linalilo* presentan actividad anestésica aplicados *in vitro* sobre nervio frénico hemidiafragmático de ratas e *in vivo* en conjuntiva ocular de conejos (Ghelardini C. et al., 1999).

Finalmente, los compuestos fenólicos presentes en diferentes extractos (principalmente en el extracto hidro-metanólico) de *L. angustifolia* han exhibido propiedades antioxidantes *in vitro* a través de diversos ensayos (Hohmann J. et al., 1999; Parejo I. et al., 2002; Lee K. et al., 2002). Dicha actividad antioxidante estaría relacionada con el efecto neuroprotector demostrado por extractos acuosos elaborados con las flores de *L. angustifolia*, sobre la toxicidad inducida por glutamato en cerebelo de ratas (Buyukokuroglu M. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El aceite esencial en dosis inadecuadas es irritativo de las mucosas y puede comportarse como neurotóxico, observándose cuadros de depresión, confusión, cefalea y miosis (Brandao F., 1986; Fetrow C. & Avila J., 2001). En efecto, los compuestos monoterpénicos acíclicos (*linalol*, *terpeneol*) y bicíclicos (*borneol*) por su acción depresora sobre el S.N.C. ejercen un efecto narcótico a dosis elevadas (Pellecuer J., 1995).

A nivel cognitivo, el aceite esencial administrado en forma de aromaterapia, demostró en voluntarios sanos una significativa disminución en la ejercitación de la memoria y en el estado de alerta (Moss M. et al., 2003). Para evitar los efectos irritativos sobre la mucosa digestiva (en especial por el *linalol*) se elaboran cápsulas entéricas que evitan la liberación de los aceites a nivel estomacal. Respecto a las bolsitas perfumadas con flores desecadas de lavanda puestas como aromatizantes en piezas o para alejar moscas y polillas, las mismas pueden generar cefaleas y somnolencia cuando están muy concentradas.

CONTRAINDICACIONES

Úlceras gastroduodenales, hematuria (por vía oral), embarazo y lactancia (no hay estudios concluyentes sobre inocuidad).

Status Legal

La FDA norteamericana contempla a *L. officinalis* y *L. latifolia* dentro de la categoría de suplementos dietarios. El aceite de lavanda es oficial en el Formulario Nacional de USA (Mc Caleb R., 1993). La Comisión «E» de Monografías de Alemania ha aprobado su empleo humano (sedante, dispepsias, síndrome de Roehm-Held y balneoterapia para trastornos circulatorios). La Farmacopea Ayurvédica enlista a *L. officinalis* junto con otras variedades de lavanda locales para tratar estados depresivos, reumatismos, como carminativo y antiespasmódico (Blumenthal M., 2000). Las autoridades sanitarias de España han aceptado el uso medicinal humano de *L. stoechas*, mientras que las de Bolivia han aceptado el uso medicinal de *L. spica* y *L. vera* (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Preparados con lavanda pueden potenciar el efecto sedante

de psicofármacos a la vez que pueden incrementar los efectos del alcohol (Brinker F., 1998).

ADULTERANTES

Principalmente con *L. intermedia* (lavandín). En este caso el análisis del aceite esencial mostrará un elevado contenido en 1,8 cineol y una cifra baja en acetato de linalilo (Cañigueral S. et al., 1998). El lavandín tiene un costo 4 veces inferior a la lavanda. Presenta una altura mayor y un número más grande de flores en la espiga (Carbonnel F., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión con flores secas de lavanda (3-5%) es empleada como sedante suave, antitusivo, antifatulento, diurético, en infecciones urinarias y respiratorias y como antiespasmódico digestivo. En uso externo se emplea la decocción en forma de compresas, lavados, colutorios, gargarismos, insitilaciones óticas y baños vaginales. Fundamentalmente como analgésico en casos de dolores reumáticos, antiséptico de heridas y como repelente de insectos (el aceite). En este último caso se suele untar la piel con un compuesto basado en aceite de almendras con un 1-2% de esencia de lavanda. Las vaporizaciones de lavanda son muy útiles para prevenir vértigos y desmayos. Las inhalaciones también se emplean en casos de bronquitis, resfríos y sinusitis. En cefaleas es común masajear la sienas con este aceite.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 3-5%. Se infunde durante 15 minutos y se prescriben 3 tazas al día.

Decocción: Hervir 50 g/l de flores secas durante 2 minutos. Se toman entre 3 y 6 tazas diarias (en especial en asma bronquial).

Extracto fluido: (1 g = 40 gotas) se prescribe hasta 1 g diario, repartido en 3 tomas.

Aceite esencial: Puede ser administrado en forma de cápsulas de 100 mg (1-2 diarias) o en gotas (2-5 gotas diarias en un poco de agua o sobre un terrón de azúcar).

Uso externo: Es muy usado el oleato con una concentración en lavanda del 10%. También la decocción a razón de 30-50 g/l. La Comisión «E» Alemana recomienda para baños el empleo de 20-100 g de droga en 20 litros de agua.

OTROS USOS

El aceite esencial es utilizado como corrector organoléptico en preparados galénicos de uso externo y también en la elaboración de colonias y perfumes de tocador.

CURIOSIDADES

Ha sido famoso un caso ocurrido el 1º de julio de 1965 en una granja del pueblo provenzal de Valensole (Francia), cuyo dueño Maurice Masse aseguró ante las autoridades policiales el descenso en su campo de dos tripulantes de un OVNI, quienes ávidamente recolectaban plantas de lavanda.

En Aragón (España) algunas personas recomiendan cortar lavanda la noche de San Juan y luego quemarlas en el hogar para contarrestar tormentas y purificar las casas frente a malos espíritus.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Lavandula stoechas* L.:** Conocida popularmente como *contueso* o *tomillo borriquero*, esta especie (quizás la más empleada desde la antigüedad), es originaria de la zona mediterránea, Islas Canarias, Turquía y Asia Menor. El uso popular de las flores y hojas secas es indicado en casos de ansiedad, náuseas, meteorismo y como antiséptico. La infusión de las inflorescencias es empleada en tratamientos de reumatismo en Marruecos. En la raíz se han aislado 13 triterpenoides, 2 compuestos esteroidales y 2 compuestos aromáticos (Topcu G. et al., 2001). En la variedad *L. stoechas* var. *stoechas*, se ha detectado una alta cantidad de *pulegona* (40,4%) en su aceite esencial, lo cual puede tornar peligroso su empleo humano (Goren A. et al., 2002).

El aceite esencial ha evidenciado en animales de laboratorio efectos hipoglucemiantes (Gómez M. et al., 1987). Investigaciones llevadas a cabo con los extractos acuoso y etanólico a partir de la planta entera demostraron una actividad inhibitoria del crecimiento en cultivos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans*. En todos los casos el área de inhibición fue entre 10 y 15 mm. El extracto crudo también demostró actividad frente a *Shigella flexneri*, en cambio, en las mismas pruebas no se observó actividad frente a *Escherichia coli* ni sobre *Salmonella sp.* (Naqvi S. et al., 1991).

El extracto hidrometanólico de flores de esta especie en dosis de 600 mg/k ha demostrado en ratas, actividad antiespasmódica, hipnótica y anticonvulsivante, aumentando en este último caso el período de latencia y disminuyendo la incidencia de convulsiones producidas por pentilene-tetrazol (Gilani H., 2000). Finalmente, los compuestos *timol*, *carvacrol* y *a-pineno* presentes en el aceite esencial de *L. stoechas*, demostraron ser los compuestos más tóxicos frente a larvas del mosquito *Culex pipiens molestus* (también sensible frente a *L. angustifolia*). La LC50 del aceite fue estimada en 89 mg/ml (Traboulsi A. et al., 2002).

BIBLIOGRAFÍA

- Akbondzadeh S.; Kashani L.; Fotouhi A.; Jarvandi S.; Moberi M.; Moin M.; Khani M.; Jamshidi A.; Baghalian K. and Taghizadeh M.: Comparison of *Lavandula angustifolia* Moill. Tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27 (1): 123-7 (2003).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Atanosova-Shopova S. and Rusinov K.: On certain central neurotropic effects of lavender essential oil. *Chem. Abstracts*, 81: 58356-J. (1974).
- Avila J.: *La Lavanda: el Perfume Terapéutico de Provenza*. *Fitomédica*, 3: 56-9. (1996).
- Bloss B.: *Las Plantas y sus Aceites Esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas*. The Royal Horticultural Society, Edit. Grijalbo. (1996).
- Bradley P.: *British Herbal Compendium*. Bournemonth, England. B.H.M.A. (1992).
- Brandao F.: Occupational allergy to lavender oil. *Contact Dermatitis*, 15 (4): 249-50 (1986).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Ectedic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Bronfen J.; Stark M.; Crowell P.: Inhibition of human pancreatic carcinoma cell proliferation by perilyl alcohol. *Proc. American Ass. Cancer Res.* 35: 341 (1994).
- Buchbauer G.; Jirovetz L.; Jäger W.; Dietrich H.; Plank C. and Karamat E.: *Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation*. *Z. Naturforsch.* 46 (c): 1067-1072 (1991).
- Buyukokuroglu M., Gepdiremen A., Hacimuftuoglu A., Oktay M.: The effects of aqueous extract of *Lavandula angustifolia* flowers in glutamate-induced neurotoxicity of cerebellar granular cell culture of rat pups. *J Ethnopharmacol* 84 (1):91-94 (2003).
- Cañigueral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional SRL. España. (1998).
- Carbonnel F.: *Introducción a la Aromaterapia*. (Naturalmente Esencial). Martorell Ed. España. (1998).
- Cavanagh H., Wilkinson J.: Biological activities of lavender essential oil. *Phytother Res* 16 (4):301-8 (2002).
- Choi W.; Park B.; Ku S. and Lee S.: Repellent activities of essential oils and monoterpenes against *Culex pipiens pallens*. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 18 (4): 348-51 (2002).
- Curioni A.; Arizjo O. y Alfonso W.: *Lavandas*. *Prensa Aromática*, 2 (9): 2-6 (1996).
- Dale A. and Cormwell S.: *The role of lavender oil in relieving perineal discomfort following childbirth: a blind randomized clinical trial*. *J. Adv. Nurs.* 19 (1): 89-96 (1994).
- Díaz R.; Quevedo Sarmiento J. and Ramos Cormenzana A.: *Phytochemical and antibacterial screening of some species of spanish Lamiaceae*. *Fitoterapia*, 69: 4 (1988).
- Dunn C.; Sleep J.; Collett D.: *Sensing an improvement: an experimental study to evaluate the use of aromatherapy, massage and periods of rest in an intensive care unit*. *J. Adv. Nursing*, 21: 34-40 (1995).
- Elhajili M., Baddouri K., Elkabbaj S., Meiouat F., Setaf A.: Diuretic activity of the infusion of flowers from *Lavandula officinalis*. *Reprod Nutr Dev.* 41 (5): 393-9 (2001).
- Elisabetsky E.; Coelho de Souza M.; Dos Santos M.; Siqueira I.; Amador T. and Nunes D.: *Sedative properties of linalool on glutamatergic system in rats*. *Neurochemical Res.* 20

(4):461-5. (1995).

- Fetrow C. and Arila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. 2nd. Ed. Sprinbouse. U.S.A. (2001).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).

- Ghelardini C.; Galeotti N.; Salvatore G. and Mazzanti G.: *Local anaesthetic activity of the essential oil of L. angustifolia*. *Planta Med.* 65 (8): 700-3 (1999).

- Gilani A.; Aziz N.; Khan M.; Shabeen F.; Jabeen Q.; Siddiqui B. and Herzog J.: *Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of Lavandula stoechas*. *J. Ethnopharmacol.* 71 (1-2): 161-7 (2000).

- Gómez M.; Jiménez J.; Risco S. and Zarzuela A.: *Hypoglycemic activity in various species of the genus Lavandula*. I. *Lavandula stoechas* and *Lavandula multifida*. *Pharmazie*. 42 (10): 706-7 (1987).

- Goren A., Topcu G., Bilsel G., Bilsel M., Aydogmus Z., Pezzuto J.: *The chemical constituents and biological activity of essential oil of Lavandula stoechas ssp. stoechas*. *Z Naturforsch [C]* 57 (9-10):797-800 (2002).

- Gruncharov V.: *Clinico-experimental study on the choleric and cholagogic action of Bulgarian lavender oil*. *Vutr. Bole.* 12 (3): 90-96 (1973).

- Guillemin J.; Rousseau A. and Delaveau P.: *Effets neurodépresseurs de l'huile essentielle de Lavandula angustifolia*. *Ann. Pharmac. Franc.* 47: 337-43 (1989).

- Hajbashiemi V.; Ghannadi A. and Sharif B.: *Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of Lavandula angustifolia* Mill. *J. Ethnopharmacol.* 89 (1): 67-71 (2003).

- Hardy M.; Kirk Smith M. and Stretch D.: *Replacement of drug treatment for insomnia by ambient odour*. *The Lancet*. 346 (8976): 701 (1995).

- Hohmann J.; Zupko I.; Redei D.; Csanyi M.; Fulekay G.; Mathe I. and Janicsak G.: *Protective effects of the aerial parts of Salvia officinalis, Melissa officinalis and Lavandula angustifolia and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation*. *Planta Med.* 65 (6): 576-8 (1999).

- Isman Murray B.; Wan A. and Passreiter C.: *Insecticidal activity of essential oils to the tobacco cutworm Spodoptera litura*. *Fitoterapia*. 72: 65-8 (2001).

- Jeffers L.; Church D.; Gould M. et al.: *The effect of perillyl alcohol on the proliferation of human prostatic cell lines*. *Proc. American Assoc. Cancer Res.* 36: 303 (1995).

- Larrondo J.; Agut M.; Calvo Torres M.: *Antimicrobial activity of essences from Labiatae*. *Microbios*. 82 (332): 171-2 (1995).

- Léclerc H.: *L'Année Médicale Pratique*. Ed. Lépine SRL. (1946).

- Lee K., Shibamoto T.: *Determination of antioxidant potential of volatile extracts isolated from various herbs and spices*. *J. Agric Food Chem* 50 (17):4947-52 (2002).

- Lis Balchin M. and Hart S.: *Studies on the mode of action of the essential oil of Lavandula angustifolia*. *Phytother. Res.* 13 (6): 540-2 (1999).

- Louis M, Kowalski S.: *Use of aromatherapy with hospice patients to decrease pain, anxiety, and depression and to promote an increased sense of well-being*. *Am J Hosp Palliat Care* 19(6):381-6 (2002).

- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. U.S.A. May 25. (1993).

- Mizgubi L.; Juárez M.; Elechosa M.; Bandoni A. y Núñez M.: *Determinación de la composición y calidad de esencias obtenidas de cultivos de lavanda de Argentina*. WOCMAP II°. Mendoza, Argentina. Nov. (1997).

- Moss M.; Cook J.; Wesnes K. and Duckett P.: *Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults*. *Int. J. Neurosci.* 113 (1): 15-38 (2003).

- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: *Antibacterial, antifungal and anthelmintic investigations on Indian medicinal plants*. *Fitoterapia*. 62 (3): 221-8 (1991).

- Parejo I, Viladomat F, Bastida J, Rosas-Romero A, Flerlage N, Burillo J, Codina C.: *Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled mediterranean herbs and aromatic plants*. *J. Agric Food Chem* 50 (23): 6882-90 (2002).

- Pellicuer J.: *Aromaterapia y Toxicidad de los Aceites Esenciales*. *Natura Medicatrix*. 37: 36-41. (1995).

- Peris J.; Ståbing B. y Vanaclocha G.: *Fitoterapia Aplicada*. Coleg. Farmac. Valencia. Ed. MICOE. (1995).

- Perrucci S.; Cioni P.; Flamini G.; Morelli I. and Macchioni G.: *Acaricidal agents of natural origin against Psoroptes cuniculi*. *Parassitologia*. 36 (3): 269-71 (1994).

- Pizgolitto A. et al.: *Rev. Facultad de Farmacia y Odontología*. Araquara. 9 (1): 55. (1975).

- Raddy B.: *Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary perillyl alcohol*. *Cancer Res.* 57: 420-25 (1997).

- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Ed. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).

- Shimizu M.; Shigava H.; Matsuzawa T. et al.: *Anti-inflammatory constituents of topically applied crude drugs*. IV. *Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo)*. 38 (8): 2283-84 (1990).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Timiner R. et al.: *J. Agric. Food Chemistry*. 23: 53 (1975).

- Topcu G., Ayril M., Aydin A., Goren A., Chai H., Pezzuto J.: *Triterpenoids of the roots of Lavandula stoechas ssp. stoechas*. *Pharmazie* 56(11):892-5 (2001).

- Torii S.; Fukuda H.; Kanemoto H. et al.: *Contingent negative variation and the psychological effects of odour*. In: *Perfumery, the psychology and biology of fragrance*. Chapman and hall. London, New York. Pp. 107-146 (1991).

- Traboulsi A., Taoubi K., El-Haj S., Bessiere J., Rammal S.: *Insecticidal properties of essential plant oils against the mosquito Culex pipiens molestus (Diptera: Culicidae)*. *Pest Manag. Sci.* 58 (5):491-5 (2002).

- Valenzuela L.; Montes M.; Wilkomirsky T.; Bello H. y Serri H.: *Aceite esencial de lavanda*. *Anales de S.A.I.P.A.* 14: 197. (1996).

- Villar del Fresno A. (Ed) et al.: *Farmacognosia General*. Edit. Sintesis. España. (1999).

- Youssef R. and Tawil G.: *Pharmazie*. 35 (H11): 698 (1980).

- Ziegler J.: *Raloxifene, retinoids and lavender: "me too" tamoxifen alternatives under study*. *J. National Cancer Inst.* 88 (16): 1100-1102 (1996).

LEVÍSTICO



NOMBRE CIENTÍFICO

Ligusticum levisticum L

Sinonimia: Antiguamente *Levisticum officinale* Koch.

NOMBRES POPULARES

Español: levístico, ligústico, apio de montaña, apio de monte, angélica levística, perejil de montaña

Portugués: levistico.

Inglés: lovage, sea parsley.

Otros: lévistique, liveche (Francés), Liebstockel (Alemán), levistico (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta rizomatosa fuertemente aromática (similar al apio), perteneciente a la familia de las Apiáceas

(Umbelíferas), caracterizada por presentar una altura entre 1 y 2 metros, raíz carnosa de 10 cm de longitud (similar a la de la zanahoria); hojas grandes, compuestas y lustrosas, triangulares bi o tripinnadas, de 70 cm de largo por 60 cm de ancho, flores pequeñas amarillas o alimonadas dispuestas en umbela y un fruto ovoide claramente alado, de color marrón. La época de floración ocurre en verano.

HÁBITAT

Procedente de Asia Menor y Europa meridional, el levístico crece en lugares húmedos y soleados de regiones montañosas, siendo cultivado en Europa Central sobretudo desde época muy antigua. También se cultiva en Gran Bretaña y oeste de Norteamérica, siendo en la actualidad los principales productores: Polonia, Alemania, Holanda y algunos estados balcánicos.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las partes subterráneas, es decir, por la raíz y rizoma desecados. Tiene sabor levemente dulce y especiado, para convertirse luego en amargo. El olor es característico, aromático y a especia. Para el Formulario Federal Alemán debe contener un mínimo de 0,40% de aceite esencial, en cambio para la Farmacopea Helvética (7ª Ed.) se admite un mínimo del 0,30%.

HISTORIA

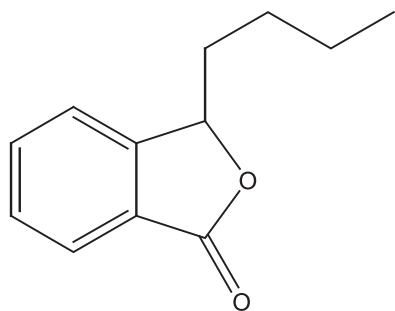
El levístico ha sido empleado durante siglos como especia y planta medicinal. El polvo de la raíz antiguamente se usaba como pimienta. Los griegos hacían uso de las semillas masticándolas para facilitar la digestión, aplicación que luego fuera recomendada por los monjes benedictinos en la Edad Media. En 1735 el herborista irlandés K'oogh recomendaba

el levístico para eliminar manchas en la piel y gases intestinales. El nombre científico *Ligusticum* hace mención a la ciudad italiana de Liguria, lugar donde era cultivado en abundancia. Durante la Revolución Cultural China el levístico fue empleado como sustituto de la angélica china (*Angelica sinensis*).

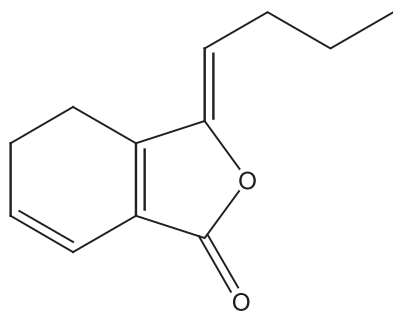
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite Esencial (0,4-1,7%): Constituido en un 70% por compuestos de tipo alquilfálideno que le brindan el fuerte aroma a la planta entre los que destacan: 3-butilfálido (32%), ligustilida (24%), ligusticulactona y sedanenólido. También contiene los monoterpenos α -felandreno, β -felandreno, α -pineno, β -pineno, α -terpineno, γ -terpineno, canfeno y mirceno. El aceite de las hojas contiene acetato de α -terpinilo (29%), cis y trans-ligustilida (18%), α -felandreno (17%) y α -terpineol (5%).

Otros: furanocumarinas (cumarina, bergapteno, apterina, psoraleno), hidroxycumarinas (umbeliferona), β -sitosterol, tanino, gomas, vitamina C, almidón, resinas, ligulina (pigmento), ácido angélico, ácido ferúlico, ácido benzoico, ácido isovalérico, faltarindiol (poliacetileno presente en un 0,06% en la raíz fresca).



3-butilfálido



ligustilida

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Destacan fundamentalmente sus propiedades diuréticas y carminativas. El levístico en la actualidad se emplea mucho más en el arte culinario que medicinalmente.

Actividad Diurética

El aceite esencial ha exhibido a través de diversas pruebas realizadas en conejos y ratas, una acción diurética suave sin eliminación de sales, muy útil en casos de edemas de diversas etiologías (List P. & Hörhammer L., 1990; Leung A. & Foster S., 1996).

Actividad Digestiva

Estudios en animales han determinado que la *ligusticolactona* y la *ligustilida* presentan efectos espasmolíticos (Gijbels M. et al., 1982; Freixa de Reynoso B., 1994). Las características amargas de los componentes alquilfálidos provocarían un incremento en las secreciones gástricas y en la salivación (Gruenwald J., 1998).

Otros

El 3-butilfálido y la *sedanenólido* han demostrado poseer efectos sedativos y anticonvulsivantes en animales (Bjeldanes L. et al., 1977; Gijbels M. et al., 1982). Respecto a este último, el mismo fue demostrado en ratas a través de epilepsia crónica experimental bajo inducción con lactona coriaria. Comparado con diazepam el resultado fue menor. No obstante, demostró disminuir la pérdida de memoria y aprendizaje causado por lactona coriaria en mayor grado que dicha benzodiazepina (Yu S. et al.,

1988). Sus *furanocumarinas* están siendo estudiadas para emplearlas en casos de vitiligo o enfermedades despigmentantes (Gijbels M. et al., 1982). En cuanto al *falcarindiol*, presente en ínfima cantidad en la droga vegetal, ha demostrado *in vitro*, efectos antibacterianos y fungicidas (Hansen L. et al., 1986).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Esta droga debe emplearse con precaución ya que su contenido en cumarinas puede provocar fotodermatitis (Buchniecek J., 1972; Ashwood Smith M. et al., 1992). No obstante, la forma de empleo como infusión no presenta efectos fototóxicos, cancerígenos ni mutagénicos debido a la baja hidrosolubilidad de las furanocumarinas (Schimmer O., 1983). Estudios para detectar fototoxicidad de furanocumarinas sobre *Artemia salina* determinaron que la *umbeliferona* no es fototóxica, en cambio el *psoraleno* y el *bergapteno* (en ese orden) sí lo son (Ojala T. et al., 1999). El *falcarindiol*, a diferencia del *falcarinol* presente en la hiedra, no genera dermatitis de contacto (Hansen L. et al., 1986). Por su parte el aceite esencial demostró experimentalmente ser irritativo sobre parénquima renal (Cañigüeral S. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Se desaconseja su empleo durante el embarazo y en casos de afecciones renales de carácter inflamatorio o que comprometan su funcionalidad (McGuffin M. et al. 1997; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La raíz de levístico se encuentra dentro del grupo de hierbas aprobadas como suplemento dietario en Norteamérica y aprobada para empleo humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (Blumenthal M. et al., 1998).

ADULTERACIONES

Generalmente con otras Umbelíferas. Puede encontrarse raíz de *angélica* (*Angelica archangelica*) mezclada con la droga o sustituyéndola. También raíz de *pimpinela* (*Pimpinella saxifraga* y *P. major*), raíz de *chirivía* (*Pastinaca sativa*). En China el levístico suele ser también sustituto de *Angelica sinensis*.

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se ha utilizado el levístico como diurético, digestivo, antiflatulento y antiespasmódico. También como expectorante, mucolítico y regulador del ciclo menstrual. En todos los casos se emplea la infusión. Hay que tener en cuenta que si se emplea en forma de decocción disminuye su eficacia. En forma de gárgaras o enjuague es empleado en casos de tonsilitis y aftas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Se hecha agua hirviendo a 1,5-3 g de droga finamente triturada (1 cucharadita de té es equivalente a 3 g de droga), recomendándose una taza dos a tres veces al día (como diurético) o 1 taza media hora antes de cada comida principal como digestivo.

USOS ALIMENTARIOS - OTROS USOS

Los antiguos egipcios solían agregar levístico a las salsas para aromatizar el pescado. Siguiendo con esa tradición, las hojas se emplean en la aromatización de sopas, salsas y ensaladas, mientras que las semillas se usan en tortas y confituras. Asimismo, los tallos pueden ser confitados

similar a la angélica, o blanqueados y ser consumidos igual que el apio. También se emplea el levístico como aromatizante de licores (hasta un 0,015%), bebidas no

alcohólicas y como fragancia de jabones, lociones y perfumes, con un máximo permitido del 0,2% (Leung A. & Foster S., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Ashwood Smith M.; Ceska O.; Yeoman A. and Kenny P.: *Photosensitivity from harvesting lovage (*Levisticum officinale*)*. *Contact Dermatitis*. 26 (5): 356-7 (1992).
- Bjeldanes L. and Kim I.: *J. Org. Chem.* 42: 2333 (1977).
- Blumenthal M. (Ed) et al.: *The Complete Commission E Monographs*. ABC Edition. USA. (1998).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Ed. Grjalbo. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Public. USA. (1998).
- Buchniecek J. *Planta Med.* 21: 89 (1972).
- Bylaite E.; Roozen J.; Legger A.; Venskutonis R. and Posthumus M.: *Dynamic Headspace-Gas-Chromatography-Olfactometry analysis of different anatomical parts of lovage (*Levisticum officinale* K.) at eight growing stages*. *J. Agric. Food Chem.* 48 (12): 6183-90 (2000).
- Cañigüeral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Chevallier A.: *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. A Dorling Kindersley Edit. London. (1996).
- Fang H.; Lu R.; Liu G. and Liu T.: *Studies on the components of essential oils*. II. *Comparison of the major constituents of the essential oil from two species of *Angelica sinensis* and *Levisticum officinale**. *Yao Xue Xue Bao*. 14 (10): 617-23 (1979).
- Freixa de Reynoso B.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Levístico*. Farmacia Profesional. Enero (1994).
- Gijbels M. et al.: *Planta Médica*. 44: 207-211. (1982).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).
- Guo R.; Lu J. and Xu Y.: *Phospholipid components of danggui (*Angelica sinensis* and *Levisticum officinale*)*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 16 (12): 741-2 (1991).
- Hansen L.; Hammersboj O. and Boll P.: *Contact Dermatitis*. 14: 91 (1986).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Herbs*. J. Wiley & Sons Inc. USA. (1996).
- Lipp F.: *Herborismo. Debate. Círculo de Lectores*. (1996).
- List P. and Hörhammer L.: *Monograph *Levistici radix**. N° 101. Bundesanzeiger. June. (1990).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Ojala T.; Vuorela P.; Kirivanta J.; Vuorela H. and Hiltunen R.: *A bioassay using *Artemia salina* for detecting phototoxicity of plant coumarins*. *Planta Med.* 65 (8): 715-8 (1999).
- Schaubenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega. 4ª Edic. (1980).
- Schimmer O.: *Planta Med.* 47: 79 (1983).
- Yu S. et al.: *Acta Pharmacol. Sin.* 9: 35 (1988).

LINO



NOMBRE CIENTÍFICO

Linum usitatissimum L.

Sinonimia: *Linum humile* Mill.

NOMBRES POPULARES

Español: lino, linaza.

Portugués: linho, linhaça.

Inglés: flax, linseed.

Otros: lin (Francés), lino (Italiano), Flachs, Lein (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual, perteneciente a la familia de las Lináceas, caracterizada por presentar una altura de entre 30 y 130 cm; tallos erectos, glabros; hojas estrechas, alternas, verde-glaucas, lineares o lanceoladas, con 3 nervaduras, pudiendo llegar a medir hasta 5 cm de largo. Las flores pueden presentar colores variados: azules (la mayoría), rojas o blancas, con 5 pétalos, dispuestas en panículas terminales erectas, haciendo su aparición en verano. Los pétalos suelen durar apenas unas horas, coincidente con la luz solar. El fruto asemeja una cápsula globulosa, de color amarronado, el cual cobija las semillas, brillantes y planas.

HÁBITAT

El lino es originario de Asia (posiblemente del Cáucaso) estando ampliamente distribuido en el resto del mundo. Crece sobre terrenos cultivados, terraplenes, taludes, bal-

díos, siendo en muchos países cultivado con fines industriales y medicinales. Entre los países productores de lino figuran Holanda, Inglaterra, Argentina, Marruecos, Turquía, Estados Unidos, Bélgica, Rusia, India y Oriente medio.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las semillas maduras desecadas, de las cuales se hace la harina de linaza y se extrae el aceite. El sabor es ligeramente oleoso o mucilaginoso si la droga se mastica. En caso de conservarse las semillas trituradas, la Farmacopea Alemana (DAB 1996) recomienda no sobrepasar las 24 hs.

HISTORIA

Entre las actuales plantas cultivadas, el lino es sin lugar a dudas una de las más antiguas, siendo empleada en Babilonia, Mesopotamia y Egipto desde hace 7.000 años aproximadamente. Existen registros que indican que los egipcios utilizaban el lino para confeccionar los lienzos con los que solían envolver sus momias. El término *Linum* deriva del latín *linea* = «fibra». La gran cantidad de empleos que proporcionaba el lino hizo que se le adicionara como nombre de especie *usitatissimum* = «muy usado».

El lino fue introducido posteriormente en el norte de Europa por los romanos y más tarde promocionado a través de las expediciones de Carlomagno. Hipócrates y Teofrasto recomendaban las semillas de lino como antiinflamatorias de mucosas. Plinio el Viejo había elaborado 30 remedios empleando en todos ellos al lino como ingrediente.

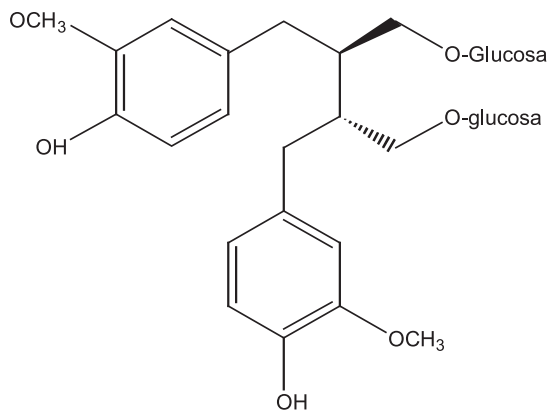
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite graso o aceite de linaza (30-40%): Compuesto principalmente por ácidos grasos esenciales poliinsaturados (oleico, linoléico cis-linoleico y alfa-linoleico) y fracciones del tipo Om

Otros: mucílago (3-10%), heterósidos cianogenéticos (0,1-1,5%); linustatina, neolinustatina (diglucósidos), lotaustralina y linamarina (monoglucósidos sólo presentes en partes vegetativas de la planta o semillas maduras); trazas de ácido prúsico, fibra soluble (pequeñas porciones de pectina), fibra insoluble (celulosa), provitamina A, vitaminas B, D y E, fitosteroles (stigmasterol, sitosterol, avenasterol, colestero), lignanos (seco-isolariciresinol-diglucósido y en menor

medida isolariciresinol, matairesinol y pinioresinol), fosfolípidos (0,7%), ciclinopéptidos y una enzima: linamarasa.

Análisis Proximal cada 100 g de semillas frescas (Duke J. & Atchley A., 1986): calorías 498; agua (6,3 g); proteínas (18 g); grasa (34 g); carbohidratos totales (37,2 g); fibra (8,8 g); ceniza (4,5 mg); calcio (271 mg); fósforo (462 mg); hierro (43,8 mg); tiamina (0,17 mg); riboflavina (0,16 mg) y niacina (1,4 mg).



secoisolariciresinol-diglucósido

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las semillas de lino son empleadas especialmente en casos de constipación habitual, gastritis, colitis y como hipolipemiantes. En la actualidad parecen jugar un importante papel en la prevención de cánceres ginecológicos e intestinales, como así también resultan un factor auxiliar paliativo en casos de lupus. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios realizados por áreas temáticas.

Actividad Laxante

El alto contenido en mucílagos, de naturaleza urónica, le confiere una acción laxante mecánica o de volumen (al igual que el *plantago* y el *psyllum*) lo cual actúa como formador de masa gracias a su poder expansor en contacto con líquido, conllevando a un incremento del peristaltismo intestinal (en especial el intestino grueso) y a una lubricación de la mucosa que genera una «senda resbaladiza» para el paso de la materia fecal. El mucílago está localizado en el episperma, y a su accionar se suma la celulosa (esta última ubicada en la testa seminal). En la constitución del mucílago intervienen los siguientes monosacáridos: xilosa, galactosa, ácido galacturónico, ramnosa y en menor medida arabinosa, fucosa y glucosa. Contiene una capacidad de absorción de agua de 1.600-3.000 g por cada 100 g. (Wichtl M., 1994).

En la conformación del mucílago hallamos una fracción ácida mayoritaria (15-65%) y una neutra (alrededor del 20%). La acción laxante (indicada en estreñimiento habitual, colon irritable, abuso de laxantes) es consecuencia de la estimulación del peristaltismo intestinal por aumento del volumen debido al reflejo de distensión. Los mucílagos brindan, a su vez, una acción protectora en mucosas dañadas (gastritis, enteritis).

Metabolismo de Carbohidratos y Grasas

Su alto contenido en fibra soluble lo hace apropiado en los regímenes de pacientes diabéticos. En la Universidad de Toronto se llevaron a cabo estudios en humanos a doble ciego versus placebo, observándose que los grupos que recibían aceite de semilla de lino presentaban un incremento

del 27% en los test de tolerancia a la glucosa respecto a los grupos control (Foster S., 1997).

A nivel lipídico estudios realizados en pacientes con hiperlipidemia de diferentes orígenes, la administración de semillas de lino en la ración alimenticia diaria a lo largo de tres meses demostró disminuir el riesgo de aterogénesis y la agregación plaquetaria vía trombina, de manera significativa (Bierenbaum M. et al., 1993). Asimismo, la administración de 30 g/día de semillas de lino a pacientes con nefritis lúpica demostró reducir la viscosidad sanguínea y los niveles de LDL colesterol de manera significativa, en tanto los niveles de HDL no mostraron variaciones (Clark W. et al., 1995).

En un estudio más reciente se pudo comprobar que las semillas de lino y girasol (38 g en cada caso) administradas a lo largo de 6 semanas, fueron efectivas en la reducción del colesterol total (6.9% y 5.5% respectivamente) en un estudio doble ciego realizado en 38 mujeres post-menopáusicas con hipercolesterolemia de diferente origen. En el caso de las semillas de lino, la reducción del LDL-colesterol fue mucho más marcada que en el grupo que recibió girasol. En ninguno de los dos grupos se observaron cambios en los niveles de HDL-colesterol y triglicéridos (Arjmandi B. et al., 1998). Asimismo, la inclusión de soja y semillas de lino como enriquecedores de alimentos demostró producir moderados descensos en los niveles de lípidos sanguíneos en mujeres postmenopáusicas con moderada hipercolesterolemia, luego de 4 semanas de tratamiento (Ridges L. et al., 2001).

Otro estudio clínico, randomizado a doble ciego, también efectuado en mujeres postmenopáusicas a quienes se les suministró 40 g/día de semillas de lino a lo largo de 3 meses de tratamiento, determinó un descenso de los parámetros lipídicos, pero sin afectar los biomarcadores indicadores de formación o reabsorción óseo (Lucas E. et al., 2002). Las semillas de lino administradas a 18 voluntarios sanos dentro de una dieta rica en fibras y ácidos grasos poliinsaturados, produjo luego de 4 semanas de tratamiento, un incremento en la concentración de enterolactonas en sangre (al doble respecto a cifras basales), como así también un incremento significativo de los ácidos α -linolénico, eicosapentanoico y docosapentanoico (Tarpila S. et al., 2002).

Un estudio determinó que el lignano *secoisolariciresinol-diglucósido* (0,97-3,07 %, presente en la fracción desgrasada del extracto) administrado a conejos con dieta hiperlipídica en una dosis de 15 mg/k diarios durante 8 semanas, demostró tras el examen anatómico-patológico, una reducción del 33% del colesterol total y un 73% de reducción de placas ateromatosas en aorta (Muir A. et al., 1997). Debido al alto valor calórico de las semillas de lino (100 g = 470 calorías) las personas con exceso de peso únicamente deben consumir (para obtener efectos laxantes mecánicos) las semillas enteras, ya que las mismas salen intactas por materia fecal. Ello se debe a que al no estar trituradas, no hay escisión o liberación de la fracción grasa.

Lógicamente, la semilla entera no brinda la acción lubricante adicional que genera el desprendimiento del aceite fijo. A nivel circulatorio, el tenor en ácidos grasos Omega-3 de las semillas de lino ha demostrado incrementar la compliance arterial en sujetos obesos (Nestel P. et al., 1997).

Área Oncológica

Varios estudios realizados en animales demostraron la utilidad de las semillas de lino en la reducción de incidencia de cáncer en ratas. En efecto, la suplementación de semillas de lino en una dieta rica en grasas demostró reducir la incidencia de cánceres mamarios (39-55%) y aberraciones nucleares (59-66%) en los animales (Serraino M. & Thompson L., 1991). Otro estudio, esta vez hecho con lignanos prove-

nientes del lino sobre 144 mujeres, determinó una menor incidencia de cáncer de mama en el grupo activo respecto al grupo control (Ingram D. et al., 1997).

En otros ensayos, la administración de los carcinógenos azoximetano y dimetil-benzantraceno en ratas alimentadas con 10% y 5% de semillas de lino y sus lignanos por separado, demostraron una disminución del 50% en la incidencia de cáncer de colon y de mama respectivamente (Rickard S. et al., 1999). En ratas tratadas con N-metil-N-nitrosourea, el aporte de semillas de lino en su dieta diaria (5%) o de su principal lignano (*secoisolariciresinol*) demostró reducir los niveles plasmáticos de IGF-1 (Insulina Growth Factor-1), uno de los factores relacionados con el incremento de riesgo de cáncer de mama (Rickard S. et al., 2000).

En el mecanismo de acción jugarían un papel muy importante los lignanos del lino, como el *secoisolariciresinol diglucósido*, el cual por acción de la flora intestinal se convierte en *enterodiol* y *enterolactona*. Se ha podido comprobar que ambos lignanos ácidos también pueden formarse a partir de fibra vegetal por intermedio de bacterias intestinales del género *Clostridium* (Setchell K. et al., 1980; Serraino M. & Thompson L., 1992). Los lignanos han demostrado contribuir a descender excesivos niveles de estrógenos circulantes a través de la estimulación de globulinas específicas coligantes de estrógenos, y por inhibición de la enzima aromatasas (Adlercreutz H. et al., 1993). A diferencia de otras especies del género *Linum*, del lino no se pudo aislar *podofilotoxinas*, las cuales son empleadas en terapia oncológica (Konuklugil B., 1996). Respecto a la concentración de lignanos en las semillas de lino, contienen entre 75-800 veces más cantidad de *secoisolariciresinol diglucósido* que cualquier otra fuente vegetal (Haggerty W., 1999).

Área Ginecológica

La presencia de precursores de lignanos en las semillas de lino parece influir sobre las disfunciones ováricas en la mujer debido a que estas sustancias tendrían relación, aunque débil, con las hormonas sexuales femeninas. En efecto, expertos de las Universidades de Rochester (New York) y Minnesota comprobaron que la baja cantidad de fibras y lignanos contenidos en las dietas occidentales, predisponen a las disfunciones ováricas, entre ellas los procesos anovulatorios y, por ende, un mayor riesgo de cáncer de mama como ya se ha visto. De ahí la importancia de una buena alimentación con isoflavonas de soja y lignanos de las semillas de lino (Phipps W., 1993; Arjmandi B., 2001).

En un estudio randomizado realizado sobre 31 mujeres postmenopáusicas sanas, el consumo de semillas de lino demostró incrementar de manera dosis-dependiente la eliminación urinaria de *enterodiol* y *enterolactona*, pero no de *metairesinol* (Hutchins A. et al., 2000). Asimismo, en otro grupo de 28 mujeres postmenopáusicas, la administración en la dieta diaria de semillas de lino (5-10 gr/día) demostró disminuir la tasa sérica de 17-beta-estradiol y estrona, en tanto incrementó los niveles de prolactina. No hubo modificaciones serológicas en los niveles de androsterona, progesterona, testosterona, testosterona libre, dehidroepiandrosterona, globulinas ligantes de hormonas sexuales y sulfato de dehidroepiandrosterona (Hutchins A. et al., 2001).

Actividad Antiinflamatoria

La infusión de las semillas por vía externa, debido a su riqueza en mucílagos, ha demostrado en varios tests realizados en distintas poblaciones (Italia, Guatemala) propiedades antiinflamatorias y antineurálgicas, con dosis de 750-1.000 mg/k (Capeletti E., 1982; Quiñonez A., 1990).

Vale la pena recordar que los ácidos grasos omega-3 se transforman dentro del organismo en prostaglandinas antiinflamatorias como ser el ácido eicosapentanoico (EPA). Estudios preliminares dan cuenta de los beneficios de las semillas de lino en pacientes con artritis reumatoidea, en cuanto a la reducción del dolor y síntomas asociados (30% aproximadamente). En efecto, las semillas de lino demostraron reducir dos citoquinas involucradas en el proceso de esta enfermedad: IL-1 β (interleuquina 1-beta) y el TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral-alfa). La reducción de ambas citoquinas fue del 74% y 80% respectivamente (Caughey G. et al., 1996).

Otros

Los ácidos grasos presentes en la semilla (*ácido araquidónico* y *ácido linoleico*) demostraron ejercer hepatoprotección en ratas luego de la administración de etanol en altas dosis (Handa S. et al., 1986). Asimismo, una dieta rica en semillas de lino y su aceite, demostró disminuir el peso y el contenido graso del hepatocito de gallinas con síndrome hemorrágico por hígado graso (Schuman B. et al., 2000). En relación al tenor en aceites Omega-3, varios estudios han confirmado el carácter antioxidante de los mismos. En ese sentido, el lignano *secoisolariciresinol* y sus metabolitos *enterodiol* y *enterolactona* demostraron inhibir la peroxidación del ácido linoleico *in vitro* (Kitts D. et al., 1999).

En otro orden de cosas un estudio efectuado en 9 pacientes portadores de nefritis lúpica, el empleo de semillas de lino a razón de 15, 30 y 45 g diarios logró disminuir y retrasar la evolución del proceso. De acuerdo al análisis de los diferentes parámetros hematológicos la dosis de 30 g diarios resultó ser la más efectiva. Tras realizar la experiencia en ratas, se pudo determinar que en el mecanismo de acción juegan un rol gravitante los lignanos del lino, en especial el *secoisolariciresinol*, como inhibidores del FAP (Factor de Agregación Plaquetaria) el cual es responsable de generar complicaciones en la evolución de la enfermedad (Clark W. et al., 1995; Clark W. et al., 2000). A su vez, los *ciclolinopéptidos* aislados de las semillas demostraron una significativa actividad inmunosupresora (Takeya K. et al., 2002).

Las semillas de lino constituyen un buen aporte de hierro en casos de anemia (Brinker F., 1998). El aceite hidrolizado proporciona, además de su valor nutricional, propiedades dermatológicas muy útiles en eczemas y psoriasis (existirían en estas patologías déficits de ácidos grasos poliinsaturados) y actividad antibacteriana en lesiones dérmicas debidas a *Staphylococcus aureus*. Dicha actividad antibacteriana reviste importancia ya que fue demostrada en casos de cepas resistentes a la metilina. Entre los principios activos inhibitorios del lino destacan el *ácido linoléico* y la *linatina* (Vidal Ortega C., 1995; De Smet P. et al., 1997). En cambio los extractos acuoso y etanólico han demostrado ser inactivos frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Planter, 1989).

El aporte de aceite de lino en la dieta de ratas con déficit de vitamina E demostró producir efectos antimutágenos, los cuales se deberían a la presencia del *ácido α -linoléico*. Esto coincide con la actual tendencia a administrarse ácidos Omega-3 de pescados en pacientes con paludismo (Levander O. & Ager (Jr) A., 1995). La administración de semillas de lino en la dieta diaria (15%) de ratas con trasplante renal se ha investigado como potencial auxiliar en la prevención de rechazos. Al finalizar el estudio se pudo observar que no hizo falta administrar drogas inmunosupresoras (Haggerty W., 1999). Finalmente, se pudo constatar que el suministro de *secoisolariciresinol* en ratas en período de amamantamiento, pasa a leche materna y promueve una mejor osificación

de la descendencia, la cual se mantiene hasta la aparición de las hormonas sexuales (Ward W. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las semillas de lino son por lo general bien toleradas. En caso de no tomarse con abundante líquido pueden generar flatulencias o dilataciones en tracto digestivo, con peligro de obstrucción. Por ello no se debe administrar en casos de disfagia o divertículos esofágicos. Las semillas de lino contienen heterósidos cianogénicos (tóxicos respiratorios) aunque en escasa cantidad (25-50 mg por cada 100 g). En condiciones normales, la administración de 100 g de semillas trituradas hace que por hidrólisis se liberen esos 25-50 mg de ácido cianhídrico por acción de las enzimas linustatinasa y linamarasa. Si bien esta cantidad de ácido cianhídrico es tóxica, el medio ácido estomacal inhibe la acción enzimática (Wichtl M., 1994).

Incluso en un medio relativamente ácido, sólo se hidrolizan menos del 1% de los heterósidos. Cabe señalar además que el tiempo de reacción es relativamente largo (cerca de 4 horas) y permite que el ácido cianhídrico liberado se metabolice por acción de la enzima mitocondrial rodanasa (transulfurasa) en tiocianato, compuesto mucho menos tóxico. (Schilcher H. et al., 1986).

Por todo ello la administración de semillas de lino se considera bastante segura para el organismo, más allá de que como medida precautoria muchos médicos aún recomiendan administrar las semillas enteras. Incluso 20 sujetos sanos a los cuales se les suministró 150-300 mg de semillas trituradas a lo largo de 4 semanas, no evidenciaron señales de intoxicación. Tampoco una dosis única de 100 g de semillas no produjo aumentos significativos de ácido cianhídrico o tiocianatos en sangre (Schulz V., 1983). Las semillas también contienen una proteína denominada *lineína*, que hace que la harina resulte tóxica por vía interna. Sin embargo esto no ocurre con las semillas enteras debido que al no digerirse, sólo actúan los mucílagos de la cubierta seminal, responsables de la acción laxante-demulcente (Peris J. et al., 1995). En caso de prescribir la harina (fresca), sólo se hará en uso externo.

Las semillas contienen *l-amino-d-prolina*, un antagonista de la piridoxina, encontrándose en forma de péptido con el ácido glutámico, dando lugar a un compuesto conocido como *linatina*. Administrada simultáneamente con piridoxina en gallinas, demostró inhibir en gran parte el efecto tóxico de la *l-amino-d-prolina*. Esta sustancia, *in vitro*, forma un complejo con la piridoxina denominado *hidrazona*, de manera tal que la vitamina no puede cumplir su función en el metabolismo de los aminoácidos. La calefacción intensa y la extracción con agua eliminan a la sustancia responsable (Klosterman H. et al., 1967; Liener I., 1980). A nivel veterinario la administración de semillas de lino a ovejas y ratones produce efectos goitrogénicos debido a la presencia de tiocianatos. Por otra parte se han señalado casos de necrosis en el hocico de animales de corral debido al consumo de mucílagos de la semilla de lino (De Smet P., 1987).

Las cantidades de *ácido prúsico* contenidas en el lino (presente también en el tabaco) son insignificantes como para generar toxicidad, pero no obstante se recomienda no excederse de las dosis recomendadas. A su vez, las semillas de lino suelen acumular cadmio, por lo que el Departamento Federal de Sanidad de Alemania ha fijado como límite tolerable hasta 0,3 mg/k. Los extractos acuoso y etanólico en dosis de 500 mg/ml demostraron escasa toxicidad en los tests realizados sobre peces del género *Mollinesia* (PLANTER 1989). En el test de Ames, no evidenciaron mutagenicidad sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-102, con

una CL50 > 1 g/ml. (Mahmoud I. et al., 1992).

En tests sobre ratas macho la exposición prenatal y postnatal con semillas de lino en la alimentación diaria a diferentes concentraciones no produjo alteraciones en la estructura testicular ni ha afectado la espermatogénesis (Sprando R. et al., 2000). Las alteraciones por enrarecimiento o rancidez de la harina o del aceite de linaza suelen provocar irritación cutánea, por tal motivo se recomienda su molienda rápida o emplear las semillas amarillas que no precisan molerse o trocearse previamente (Morales C., 1994).

Se han detectado casos de anafilaxia idiopática en algunos consumidores de lino, como así también casos de rinitis y asma alérgica en granjeros que durante la cosecha inhalaban polvo de lino. El suero mostró elevadas concentraciones de IL-1 α e IL-6, pero sin cambios en el TNF- α (De Smet P. et al., 1997; Skorska C. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Obstrucciones digestivas, ileo paralítico y niños menores de seis años (Blumenthal M. et al., 2000). Aunque aún no estén demostrados los efectos emenagogos de las semillas de lino, habrá que tener precaución en el empleo de las mismas, sobretodo en los primeros meses de embarazo (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El lino fue registrado en la 4ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina. Está incluido en las Farmacopeas China (para tratar constipación e inflamaciones de piel), Francesa, Belga, Británica (BHP, 1996), Ayurvédica (para afecciones cutáneas y como laxante), Comisión «E» de Monografías de Alemania, etc. Muchos de los suplementos dietarios elaborados en base a *L. usitatissimum* están estandarizados en un 58% de *ácido α -linolénico* (Omega-3). Los Ministerios de Sanidad de Bolivia y Colombia reconocen el empleo medicinal humano de las semillas de lino (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Al igual que sucede con todas las drogas mucilaginosas, la absorción de algunos medicamentos puede verse dificultada. Tal es el caso de preparados con hierro o litio. Entre estos medicamentos y las semillas de lino deben existir espacios o intervalos de 30-60 minutos. Los mucílagos de lino administrados simultáneamente con fármacos antidiarreicos (loperamida, difenoxilato, tintura de opio, etc) pueden generar oclusión intestinal. (Brinker F., 1998).

ADULTERACIONES

Cabe señalar que en algunas oportunidades los cultivos de lino, en Argentina, son invadidos por los de mostacilla (*Brassica campestris* L.) pudiéndose encontrar ambos productos en alguna de las bolsas que se venden comercialmente.

USOS ETNOMEDICINALES

Las semillas se suelen emplear en casos de constipación, gastritis, afecciones respiratorias, urinarias e hiperlipidemias. Se recomienda su uso en estreñimiento habitual, prescribiéndose 1 a 3 cucharas soperas diarias, ingeridas sin masticar, con bastante agua. En el resto de las patologías se puede realizar con ellas una tisana. También suele ser eficaz en casos de constipación, gastritis y hemorroides, el hecho de dejar las semillas en remojo unas ocho horas para luego beber el líquido resultante, el cual presentará un aspecto gelatinoso. Otra manera de obtener buenos resultados es incorporarlas en el muesli del desayuno. En cuanto al aceite, se prescribe a razón de 1 a 3 cucharadas soperas al día.

La decocción de las semillas suele ser aplicada en for-

ma de compresas o lavados (eccemas, forúnculos, absesos) o enemas (constipación). Asimismo el aceite puede ser aplicado localmente en procesos dermatológicos. En el noreste de México hacen una pasta con las semillas dejadas en remojo por la noche, aplicándose solas o con ajo como callicidas. En India emplean las semillas de lino tostadas y pulverizadas en casos de disentería, administrándose entre 20 y 25 g mezclados con igual cantidad de azúcar, 3 veces al día. En Marruecos hacen infusiones con las semillas para ser empleadas como vermífugo y en el caso de las mujeres, para incrementar la leche durante la lactancia.

También emplean la infusión en casos de dismenorreas, añadiendo un poco de aguardiente de higo. En la Medicina Tradicional de Jordania se emplean las semillas como afrodisíaco. Debe recordarse que la harina de lino es tóxica por vía interna, sin embargo se puede aplicar tópicamente en la preparación de sinapismos (especie de cataplasmas elaboradas con las harinas de mostaza y lino), para ser aplicadas en casos de forúnculos y absesos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: La ESCOP recomienda en adultos y niños mayores de 6 años, 5 g de droga entera, ligeramente partida o recién triturada, remojada en agua. Ingerir con un vaso lleno de agua, hasta 3 veces al día. Niños entre 6 y 12 años, se recomienda la mitad de la dosis de un adulto.

Uso tópico: La decocción de la semilla (30-50 g/l) puesta a hervir 3 minutos. Aplícase como cataplasma caliente.

Aceite: 5-30 ml del aceite en vehículo como purgante.

OTROS USOS

El lino es importante no sólo en la industria textil (se emplea la fibra de los tallos) sino también en la fabricación de pinturas y barnices por su elevado poder secante. La pulpa de las semillas, luego de extraído el aceite, sirve de forraje para el ganado vacuno. Existen cultivos que emplean semillas grandes con las cuales se obtiene aceite, mientras que otros emplean semillas pequeñas de las cuales se obtiene fibra textil de los tallos. Luego de la floración, se arrancan las plantas y se colocan en atados que se remojan en agua para que se descompongan parcialmente. Esto hace que resulte luego más sencillo separar las fibras de los tallos.

CURIOSIDADES

En la Francia del siglo VIII, Carlomagno dictó una serie de leyes entre las cuales imponía el consumo de semillas de lino a sus súbditos para que conservaran la salud. Asimismo, Mahatma Gandhi hacía referencia a las cualidades de esta planta en los siguientes términos: « ... *allá donde la linaza se convierta en un alimento habitual para el pueblo, mejorará la salud...* ».

Los antiguos israelíes secaban el lino echándolo sobre los techos de sus casas. Este hecho es mencionado en la Biblia (Josué 2,6) en donde Rahab pudo esconder a los espías que Josué mandó a Jericó en los techos abarrotados con tallos de lino, siendo buscados por el mismo rey de Jericó. Asimismo la Biblia señala la preparación del lino como una de las virtudes del ama de casa: « ... *ella se procura lana y lino y hace las labores con sus manos...* » (Proverbios 31, 13)

BIBLIOGRAFÍA

- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noreste Mexicana*. Ediciones Castilla. México. 1ª. Ed. (2000).
- Aldercreutz H.; Bannwart C.; Wabala K. et al.: *Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavanoid phytoestrogens*. J. Ster. Biochemistry. Mol. Biol. 44 (2): 147-53 (1993).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arjmandi B.; Khan D.; Juma S. et al.: *Whole flaxseed consumption lowers serum LDL-cholesterol and lipoprotein concentrations in postmenopausal women*. Nutrition Res. 18 (7): 1203-14 (1998).
- Arjmandi B.: *The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency*. J. Am. Coll. Nutr. 20 (5): S398-S402 (2001).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. Barcelona. (1998).
- Bierenbaum M.; Reichstein R.; Watkins T.: *Reducing atherogenic risk in hyperlipemic humans with flax seed supplementation. A preliminary report*. J. Amer. Coll. Nutr. 12 (5): 501-4 (1993).
- Blumenthal M.; Goldberg A.; Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. ABC Editions. U.S.A. (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Cappelletti E.: *External antirheumatic and antineuralgic herbal remedies in the traditional medicine of North-Eastern Italy*. J. Ethnopharmacol. 6: 161-190 (1982).
- Caughey G.; Mantzioris E.; Gibson R.; Cleland L. and James M.: *The effect on human tumour necrosis and interleukin-1. Production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil and fish oil*. Am. J. Clin. Nutr. 116: 221-8 (1996).
- Clark W. et al.: *Flaxseed: A potential treatment of lupus nephritis*. Kidney Int. 48 (2): 475-80 (1995).
- Clark W.; Muir A.; Westcott N. and Parbtani A.: *A novel treatment for lupus nephritis: lignan precursor derived from flax*. Lupus. 9 (6): 429-36 (2000).
- Degenhardt A.; Habben S. and Winterhalter P.: *Isolation of the lignan secoisolaricresinol diglucoside from flaxseed by high-speed-current chromatography*. J. Chromatogr. A. 943 (2): 299-302 (2002).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia*. Edit. Tikal. España. (1997).
- De Smet P.; Keller K.; Hänsel R. and Chandler R.: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. N° 3. Springer. (1997).
- Duke J. and Arbley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton, CRC Press. (1986).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1980).
- Foster S.: *The benefits of fiber*. Herbs for Health. Pp. 32. January-February (1997).
- Fox B. and Cameron A.: *Ciencia de los alimentos, nutrición y salud*. Limusa. Grupo Noriega Edit. (1992).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Golberg H.: *Fitoterapia de la constipación*. Fitociencia. 1 (2). 31-34 (1998).
- Haggerty W.: *Flax: Ancient Herb and Modern Medicine*. HerbalGram. 45: 51-7 (1999).
- Handa S.; Sharma A. and Chakraborti K.: *Natural products and plants as liver protecting drugs*. Fitoterapia. 57: 307-51 (1986).
- Hutchins A.; Martini M.; Olson B.; Thomas W. and Slavin J.: *Flaxseed influence urinary lignan excretion in a dose-dependent manner in postmenopausal women*. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 9 (10): 1113-18 (2000).
- Hutchins A.; Martini M.; Olson B.; Thomas W. and Slavin J.: *Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentrations in postmenopausal women*. Nutr. Cancer. 39 (1): 58-65 (2001).
- Ingram D.; Sanders K.; Kolybaba M. et al.: *Case-control study of phytoestrogens and breast cancer*. Lancet. 350: 990-94 (1997).
- Kitts D.; Yuan Y.; Wijewickreme A. and Thompson L.: *Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolaricresinol diglucoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone*. Mol. Cell. Biochem. 202(1-2): 91-100 (1999).
- Klosterman H.; Lamourenx G. and Parsons L.: *Isolation, characterization and synthesis of linatine, a Vit. B6, antagonist from flaxseed*. Biochemistry. 6: 170. (1967).
- Konaklugil B.: *Arylteralin lignans from genus Linum*. Fitoterapia. 67 (4): 379-381 (1996).
- Levander O. and Ager A. (Jr): *Antimalarial effects of flaxseed and flaxseed oil*. Cunnane S. and Thompson L. Eds. *Flaxseed in Human Nutrition*. Champaign, Illinois. AOCS Press. (1995).
- Liener I.: *Antimiacin factor*. In: *Toxic Constituents of Plant Foodstuffs*. Academic Press, N. York. Pp. 446. (1980).
- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos*. 2ª Edic. Edit. Acríbia. S. A. Zaragoza. (1995).
- Lucas E.; Wild R.; Hammond L.; Khalil D.; Juma S.; Daggy B.; Stoecker B. and Arjmandi B.: *Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women*. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 87 (4): 1527-32 (2002).
- Mahmoud I.; Alkofabi A.; Abdelaziz A.: *Mutagenic and toxic activities of several species and some Jordanian medicinal plants*. Int. J. Pharmacogn. 30: 81-5 (1992).
- Muir A.; Westcott N. and Prasad K.: *Extraction, purification and animal model testing of an antiatherosclerotic lignan secoisolaricresinol diglucoside from flaxseed*. WOCMAP IIª. Abstract p-135. Argentina. Noviembre (1997).
- Nájera M.: *La Herboristería en la República Argentina*. Ren. Farmacéutica Bs. Aires. Pp. 14-19. (1989).
- Nestel P. et al.: *Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability*. Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. 17 (6): 1163-70 (1997).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOF. Col. Farm. Valencia. (1995).
- Phipps W.: *Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle*. J. Clinical Endocrinology. 77 (5): 1215-1219 (1993).
- PLANTER: *Obtención y Aprovechamiento de Extractos Vegetales de la Flora Salvadoreña*. Univ. El Salvador. (1989).
- Quiñonez A. Tesis. Pp. 46. Facultad CCQQ y Farmacia. USAC, Guatemala. (1990).
- Rickard S.; Yuan Y.; Chen J. and Thompson L.: *Dose effects of flaxseed and its lignan on N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats*. Nutr. Cancer. 35 (1): 50-7 (1999).
- Rickard S.; Yuan Y.; Thompson L.: *Plasma insulin-like growth factor I levels in rats are reduced by dietary supplementation of flaxseed or its lignan secoisolaricresinol diglucoside*. Cancer Lett. 161(1): 47-55 (2000).
- Ridges L.; Sunderland R.; Moerman K.; Meyer B.; Astheimer L. and Howe P.: *Cholesterol lowering benefits of soy and linseed enriched foods*. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 10 (3): 204-11 (2001).
- Schilcher H.; Schulz V. and Nissler A. Z. *Phytother. 7: 113 (1986)*.
- Schulz V.; Gheorghiu T. and Vouder A.: *Resorption von Blausaure aus Leinsamen*. Beh. Magen. Dalm. 13: 10-14 (1983).
- Schuman B.; Squires E. and Leeson S.: *Effect of dietary flaxseed, flax oil and n-3 fatty acid supplement on hepatic and plasma characteristics relevant to fatty liver haemorrhagic syndrome in laying hens*. Br. Poult. Sci. 41 (4): 465-72 (2000).
- Serraino M. and Thompson L.: *The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis*. Cancer Lett. 60 (2): 135-142 (1991).

- Serraino M. and Thompson L.: Flaxseed supplementation and early markers of colon carcinogenesis. *Cancer Lett.* 63 (2): 159-165 (1992).
 - Setchell K. et al. *Nature.* 287: 740 (1980).
 - Siddiqui M. and Husain W.: Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia.* 67 (4): 325-329 (1991).
 - Skorska C.; Mackiewicz B. and Dutkiewicz J.: Effects of exposure to flax dust in Polish farmers: work-related symptoms and immunologic response to microbial antigens associated with dust. *Ann. Agric. Environ. Med.* 7 (2): 111-8 (2000).
 - Sprando R.; Collins T.; Wiesefeld P.; Babu U.; Rees C.; Black T.; Olejnik N and Rorie J.: Testing the potential of flaxseed to affect spermatogenesis: morphometry. *Food Chem. Toxicol.* 38 (10): 887-92 (2000).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega S. A. Barcelona.

(1981).
 - Takeya K.; Matsumoto T. and Morita H.: Cyclic peptides from seeds of *Linum usitatissimum*: their immunosuppressive activity and structures. *Abstract A-074.* 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, Spain. Sept. 8-12 (2002).
 - Tarpila S.; Aro A.; Salminen I.; Tarpila A.; Kleemola P.; Akekila J.; Adlercreutz H.: The effect of flaxseed supplementation in processed foods on serum fatty acids and enterolactone.

Eur. J. Clin. Nutr. 56 (2): 157-65 (2002).
 - Vidal Ortega C.: Las plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales. *Natura Medicatrix.* N° 37: 68- 71. (1995).
 - Ward W.; Yuan Y.; Cheung A. and Thompson L.: Exposure to purified lignan from flaxseed alters bone development in female rats. *Br. J. Nutr.* 86 (4): 499-505 (2001).
 - Wichtl M.: *Teedrogen: ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage.* Stuttgart, Germany. (1994).

LIQUEN DE ISLANDIA

NOMBRE CIENTÍFICO

Cetraria islandica (L.) Acharius.

NOMBRES POPULARES

Español: cetraria islándica, liquen de Islandia. liquen negro.

Portugués: musgo da Islândia, liquen de Islândia.

Inglés: Iceland moss.

Otros: lichene islandico (Italiano), cétraire d'Islande, lichen d'Islande (Francés); Isländisches Moos (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un liquen foliáceo rastrero, perteneciente a la familia de las Parmeliáceas, caracterizado por presentar un talo erecto, ramificado o recortado dicotómicamente, con una altura entre 4 y 12 cm; color verde-parduzco en la cara superior y blanco-grisáceo en la cara inferior, con manchas blancas hundidas; frutos apicales, redondeados, anaranjados, de 1 cm de diámetro.

HÁBITAT

El líquen de Islandia se desarrolla silvestre en los troncos de coníferas, turberas, rocas y brezales de las zonas árticas o septentrionales correspondientes a los países frío-templados de Europa, Asia y América del Norte. También existen ejemplares en la Antártida. Tiene importancia ecológica como alimento para los renos. Por ahora no se ha investigado la posibilidad de cultivar líquenes a partir de esporas.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el talo desecado. Es inodora, de sabor amargo y mucilaginoso. Se recoge la planta completa durante todo el año. La Farmacopea Alemana admite un máximo de 5% de materias extrañas como musgos o hierbas, en tanto las Farmacopeas de Austria y Suiza admiten hasta un máximo del 3%.

HISTORIA

Durante mucho tiempo *Cetraria islandica* ha representado ser un recurso alimenticio importante en los países septentrionales fríos de donde es oriunda. Por ejemplo entre 1807 y 1814 contribuyó a mitigar el hambre en Noruega. Fue muy apreciada por los lapones, quienes la emplearon además, como tintura y perfume. Asimismo durante la 2ª Guerra Mundial, el liquen de Islandia se consumía en Rusia en forma de melaza. Linneo en el siglo XVIII propulsó su empleo en las enfermedades pulmonares. Erróneamente, durante algunos años se le denominó *Muscus catharticus* debido a la creencia que tendría propiedades laxantes. También durante algún tiempo y de manera equívoca se le denominó *musgo (moss) de Islandia*, cuando en realidad es un liquen.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Mucilagos (50-70%): Compuestos fundamentalmente a base de glucosa, galactosa, manosa y ácido urónico. Abundan en sus glucanos: liquenina (64%) e isoliquenina. La liquenina es un polímero lineal de la β-D-glucosa, similar a la celulosa, siendo soluble únicamente en agua caliente. La isoliquenina es un polímero lineal de la α-D-glucosa, similar al almidón, siendo soluble en agua fría.

Ácidos liquénicos: Estos ácidos pueden dividirse en tres grupos:

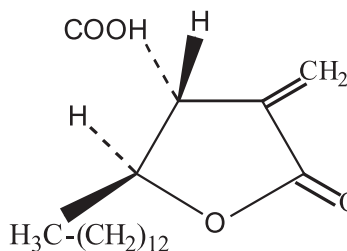
- **Depsidonas amargas:** ácido cetrárico, ácido protocetrárico, ácido fumaro-protocetrárico y ácido fisodálico.

Se especula que durante la manipulación el ácido cetrárico y el fumaro-protocetrárico se transforman en ácido protocetrárico y ácido fumárico.

- **Derivados furánicos:** ácido úsnico (dudoso).

- **Lactonas de ácidos grasos:** ácido protoliquésterico (durante el desecado se transforma en ácido liquésterico).

Otros: ácido fumárico, ácido fólico, triterpenos, trazas de aceite esencial (0,05%), sales de hierro, ácidos grasos.



ácido protoliquésterico

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La acción demulcente de los mucilagos le confiere propiedades protectoras de las mucosas orofaríngea y pulmonar. Asimismo resulta útil como orexígeno y en casos de gastroenteritis. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo al aparato o actividad terapéutica propuesta.

Aparato Respiratorio

El aceite esencial junto a los ácidos liquénicos y los mucilagos presentan propiedades expectorantes y antitusivas (Peris J. et al., 1995; Cañigual S. et al., 1998). Al respecto los ácidos liquénicos contribuirían con sus propiedades bacteriostáticas y los polisacáridos con propiedades inmunoestimulantes, en especial el galactomanano y α-D-glucanos (Kartnig T., 1987; Olafsdottir E., 1999). En un estudio clínico abierto que abarcó 100 pacientes afectados de bronquitis, laringitis y faringitis, se pudo comprobar la eficacia del extracto acuoso de liquen de Islandia en el 86% de los casos tratados con dosis orales de 160 mg, dos veces al día (ES COP 1997).

Actividad Antimicrobiana

Tanto el ácido úsnico y ácido protoliqueterínico han exhibido actividad antimicrobiana frente al bacilo de Koch, *Candida pulcherima* y *Trichophyton mentagrophytes* (Harmala P. et al., 1992). También se ha reportado actividad inhibitoria frente a *Salmonella sp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Trichomona vaginalis* (Bown D., 1996). La actividad antimicrobiana parece estar muy relacionada también con los glucanos *liquenina* e *isoliquenina*, así como al *galactomanano* (Kramer P. et al., 1995).

Debe considerarse que el ácido úsnico es componente habitual de varios líquenes, tal el caso de *Usnea barbata* (barba de capuchino). La mayor actividad inhibitoria sobre *Mycobacterium tuberculosis* está dada por el usnicato sódico de ácido úsnico levógiro (Font Quer P., 1980). Al respecto, el ácido protoliqueterínico demostró actividad inhibitoria frente a *Mycobacterium aurum* con una CIM = $6 > 125 \mu\text{g/ml}$ (Ingolfssdottir K. et al., 1998).

Oncología Experimental

La fracción polisacárida de *Cetraria islandica* var. *orientalis* ha demostrado *in vitro* actividad inhibitoria sobre el sarcoma 180 (Fukuoka F. et al., 1968). Asimismo, la fracción polisacárida de la especie emparentada *C. laevigata* evidenció actividad inhibitoria sobre diferentes tipos de tumores en ratas, tales como el sarcoma 180, tumor ascítico de Ehrlich y carcinoma cervical U-14. La dosis administrada por vía i.p. fue 200 mg/k, lo que equivale a 1/5 parte de la DL50. La función fagocítica del sistema retículo-endotelial fue incrementada en dosis i.p. de 50 mg/k y 100 mg/k, equivalentes a 1/10 y 1/20 de la DL50 (Wang G. et al., 1991).

El ácido protoliqueterínico demostró *in vitro* actividad antiproliferativa y citotóxica en cultivos de células T-47D y ZR-75-1 provenientes de carcinomas mamarios, y actividad citotóxica sobre cultivos de células leucémicas K-562. Dicho ácido demostró reducir significativamente la síntesis de ADN en todos los cultivos. En este sentido, tanto el ácido protoliqueterínico como el ácido liqueterínico han exhibido *in vitro*, actividad inhibitoria de la enzima 5-lipooxigenasa, lo cual potencia el efecto inhibitorio y promueve además, actividad antiinflamatoria (Ingolfssdottir K. et al., 1994; Ogmundsdottir H. et al., 1998). Un polisacárido aislado del extracto acuoso de este líquen (Ci-3), demostró *in vitro* efectos estimulantes de la fagocitosis y actividad anticomplementaria (Olafsdottir E. et al., 1999).

Las *isoliqueninas* de *Cetraria islandica* demostraron estimular la proliferación de células esplénicas de ratas *in vitro* (Omarsdottir S. et al., 2002). La pobre solubilidad de algunos componentes del líquen de Islandia suele ser un problema para la realización de ensayos farmacológicos. En principio, pudo establecerse que la 2-HO-propil- β -ciclodextrina (al 10%) resulta ser uno de los mejores solventes para la solubilización del ácido úsnico y de *atranorina* (metabolito), lográndose concentraciones máximas para ambas sustancias de 0,35 mg/ml y 0,37 mg/ml. Testeadas frente a células leucémicas humanas K-562, la *atranorina* y el ácido úsnico demostraron efectos antiproliferativos importantes. De igual modo el ácido úsnico demostró efectos inhibitorios en cultivos de células de cáncer de mama humano T-47D, con una ED50 = 4,2 $\mu\text{g/ml}$ (Kristmundsdóttir T. et al., 2002).

Actividad Digestiva

El ácido cetrárico junto al resto de dapsidonas amargas presentan propiedades amargo-eupépticas y antieméticas. Al ser soluble en agua se puede emplear en forma de tisanas o tinturas. En tanto, los mucílago proporcionan un efecto protector en mucosa digesta inflamada, ulcerada o irritada (Szturma W., 1979; Schulz V. et al., 2001). El ácido protoli-

queterínico ha demostrado *in vitro* su utilidad en el abordaje de úlceras gástricas (CIM = 16-64 $\mu\text{g/ml}$) debido a su efecto inhibitorio sobre *Helicobacter pylori* (Ingolfssdottir K. et al., 1997).

Otros

El ácido protoliqueterínico ha demostrado *in vitro* ejercer un efecto inhibitorio sobre la actividad de ADN polimerasa de la transcriptasa reversa del HIV-1, con una IC50 valuada en 24 microM (Pengsuparp T. et al., 1995). En un estudio clínico randomizado, extractos de líquen de Islandia demostraron prevenir la sequedad e inflamación de la cavidad oral en pacientes sometidos a cirugía del septum nasal que debían respirar por la boca durante tiempo prolongado luego del acto quirúrgico. Efectos emolientes fueron observados con el uso diario de pastillas en base a 0,48 g/día de extracto (Kempe C. et al., 1997).

El ácido protoliqueterínico demostró *in vitro* propiedades antiinflamatorias vía inhibición de la enzima 5-lipooxigenasa (Ogmundsdottir H. et al., 1998). Finalmente, el extracto acuoso de líquen de Islandia demostró efectos antioxidantes *in vitro* similares al α -tocoferol. La dosis más efectiva en inhibir la peroxidación del ácido linoleico (100%) fue de 250-500 μg para el extracto acuoso (Gulcin I. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La tolerancia del extracto acuoso de líquen de Islandia administrado por vía oral en base a 160 mg 2 veces al día, no produjo fenómenos de intolerancia o adversidad en 100 pacientes que consumieron el producto (ESCOPE, 1997). El ácido úsnico no es muy bien tolerado por vía interna, por lo que se recomienda su prescripción en forma discontinua (Arteche García y col., 1998). Se han reportado algunos casos de hemólisis en animales que consumieron *Cetraria islandica*, lo cual se relacionaría con los ácidos liquenicos (Kroeber L., 1948). Este líquen puede concentrar algunos metales pesados, los que sumados a algunos componentes ácidos, resultan perjudiciales para los riñones en la medida que sean consumidos como alimento durante largos períodos de tiempo (Airaksinen M. et al., 1986).

CONTRAINDICACIONES

El decocto de este líquen no debe emplearse en casos de úlceras gastroduodenales si no se le han apartado las *depsidonas* amargas (McGuffin M. et al., 1997). Hasta tanto se obtengan datos sobre su inocuidad durante el embarazo y la lactancia, se recomienda abstenerse de prescribir esta especie en esos casos puntuales.

STATUS LEGAL

Cetraria islandica se encuentra registrada por las Farmacopeas de Alemania, Argentina (2ª Ed.), Austria, España y Suiza (7ª Ed.), entre otras. La planta entera se encuentra aceptada para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Bolivia y Colombia (García González M., 2000). También se encuentra registrada como suplemento dietario por la FDA norteamericana en calidad de agente saborizante para bebidas alcohólicas (Mc Caleb R., 1993; McGuffin M. et al., 1997). La Comisión «E» de Alemania aprueba el uso de líquen de Islandia para tratar irritaciones mucosas del tracto orofaríngeo, tos seca y pérdida de apetito (Blumenthal M. et al., 2000).

ADULTERANTES

Rara vez se presentan con algunas especies del género *Cladonia sp.* Se recomienda constatar la ausencia de musgos, hierbas u otras materias extrañas en la droga vegetal.

USOS ETNOMEDICINALES

El líquen de Islandia es empleado popularmente en forma de decocción en casos de inapetencia, tos, infecciones de las vías respiratorias, úlcera gastroduodenal, gastritis, diarreas crónicas, tuberculosis, procesos tumorales, nefritis, cistitis, como galactógeno, fortificante y en hiperemesis gravídica. Por vía externa para facilitar la cicatrización de heridas. También se consume como alimento. A efectos de quitarle el amargor característico, se le extrae a la droga el ácido cetrárico (ver Formas Galénicas), lo cual hace que las decocciones se puedan hacer algo más concentradas y prevalear únicamente los mucílagos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 10-20 g/l. Tomar una taza antes de las comidas como aperitivo amargo.

Decocción: Según ESCOP: 3-8 g de droga, a razón de 2-3 tazas diarias. Al extraérsele con la decocción el ácido cetrárico, el preparado puede concentrarse aún más (5%). Una forma particular de quitarle amargor es aquella que realizan los pueblos nórdicos europeos, quienes proceden a un doble decocto: hacen hervir el líquen en un litro de agua durante un minuto. Se retira el agua (que habrá arrastrado las sustancias amargas), se lava el líquen y se vuelve a hervir en 1,5 litros de agua durante 30 minutos. Este procedimiento se realiza preferentemente para tratar afecciones respiratorias.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g= 31 gotas) se administra a razón de 15-30 gotas, 2-3 veces al día.

Jarabe: En base a 5 g del extracto fluido en jarabe simple 95 g. Dosis: 3-4 cucharadas soperas al día.

Tintura: Relación 1:10. Se emplea a razón de 20 gotas, 2-3 veces al día. Leclerc preconizaba una tintura antiemética en base a 10 g de líquen, 30 g de cardo mariano y 4 gotas de esencia de eneldo. Se prescribe a razón de 40-60 gotas (en un poco de agua) antes de las comidas.

Gelatina: 5-100 g diarios o aplicado tópicamente.

USOS ALIMENTARIOS

Este líquen puede ser convertido en harina para la elaboración de pan o ser hervido en leche. También se prepara una jalea hirviendo la planta previamente remojada (a efectos de quitarle en parte el sabor amargo). En ese sentido, la *liquenina* en contacto con el agua caliente forma una especie de jalea mucilaginosas que los islandeses emplean como alimento. Los extractos de líquen de Islandia han demostrado ser seguros como preservantes de alimentos, sin interferir con las propiedades de los ingredientes (Ingólfsdóttir K. et al, 1985).

OTROS USOS

Farmacéuticamente, el líquen de Islandia se emplea como corrector organoléptico de drogas con sabor nauseabundo, siendo añadido su extracto además en antisépticos y caramelos bucofaríngeos. Por otra parte, los líquenes como *Cetraria islandica* son empleados en medicina ambiental como captadores de trazas de elementos aéreos en grandes ciudades polucionadas (Cercasov V. et al., 2003).

BIBLIOGRAFÍA

- Airaksinen M.; Peura P.; Antere S.: Toxicity of Iceland lichen and reindeer lichen. *Arch. Toxicol. Suppl.* 9: 400-9 (1986).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Marzo-Junio (1980).
- Arteche García A.; Vanaeloch B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.: *Herbal Medicines. The Expanded Commission E Monographs*. ABC Ed. (2000).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo S. A. (1996).
- Cañigueral S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF S.R.L. España (1998).
- Cercasov V.; Pantelica A.; Salagean M.; Caniglia G. and Scarlat A.: Comparative study of the suitability of three lichen species to trace-element air monitoring. *Environ. Pollut.* 119 (1): 129-39 (2002).
- Chevallier A.: *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. Dorling Kindersley. (1996).
- ESCOP: *Lichen islandicus*. Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs. Exeter U.K. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. (1997).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª edic. Edit. Labor S. A. (1981).
- Fukuoka F.; Nakanishi M.; Shibata S.; Nishikawa Y.; Takeda T. and Tanaka M.: Polysaccharides in lichens and fungi. II. Anti-tumor activities on sarcoma-180 of the polysaccharide preparations from *Gyrophora esculenta* M., *Cetraria islandica* var. *orientalis*, Asahina, and some other lichens. *Gann.* 59 (5): 421-32 (1968).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.) CYTED. (2000).
- Harmala P. et al.: Isolation and in vitro cultivation of lichen algae and their antimicrobial properties. *Fitoterapia*. 43 (3): 217 (1992).
- Huoven K. et al.: *Cetraria islandica*. *Acta Pharm. Fenn.* 99: 94 (1985).
- Ingólfsdóttir K.; Breu W.; Huneck S.; Gudjonsdóttir G.; Müller Jakic B. and Wagner H.: Immunologically active polysaccharide from *Cetraria islandica*. *Planta Med.* 60 (6): 527-31 (1994).
- Ingólfsdóttir K.; Hjálmsdóttir M.; Sigurdsson A.; Gudjonsdóttir G.; Brynjólfsdóttir A. and Steingrímsson O.: In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to protolicheterinic acid from the lichen *Cetraria islandica*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 41 (1): 215-7 (1997).
- Ingólfsdóttir K.; Chung G.; Skulason V.; Gissurason S. and Vilhelmsdóttir M.: Antimycobacterial activity of lichen metabolites in vitro. *Enr. J. Pharm. Sci.* 6 (2): 141-4 (1998).
- Karting T.: Lichen's activities. *Z. Phytother.* 8: 127 (1987).
- Kempe C.; Gruning H.; Stasche N. and Hormann K.: Iceland moss lozenges in the prevention or treatment of oral mucosa irritation and dried out throat mucosa. *Laryngorhinootologie.* 76 (3): 186-8 (1997).
- Kramer P.; Wincierz U.; Grubler G.; Tschakert J.; Voelter W. and Mayer H.: Rational approach to fractionation, isolation and characterization of polysaccharides from the lichen *Cetraria islandica*. *Arzneimittelforschung.* 12 (6): 1722-31 (1995).
- Kroeber L.: *Das neuzeitliche Kräuterbuch, vierte neu bearbeitete Auflage*. Stuttgart. (1948).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. Boca Raton, CRC Press. USA. (1997).
- Ogmundsdóttir H.; Zoega G.; Gissurason S. and Ingólfsdóttir K.: Anti-proliferative effects of lichen-derived inhibitors of 5-lipoxygenase on malignant cell-lines and mitogen-stimulated lymphocytes. *J. Pharm. Pharmacol.* 50 (1): 107-115 (1998).
- Olafsdóttir E.; Ingólfsdóttir K.; Barsett H.; Paulsen B.; Juric K. and Wagner H.: Immunologically active (1->3) - (1->4) - alpha-D-glucan from *Cetraria islandica*. *Phytomedicine.* 6 (1): 33-9 (1999).
- Omarsdóttir S.; Freysdóttir J. and Olafsdóttir E.: The effect of lichen polysaccharides on rat spleen cell proliferation in vitro. Abstract A-122. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, Spain. Sept 8-12 (2002).
- Pengsuparp T.; Cai L.; Constant H.; Fong H. et al.: Mechanism evaluation of new plant-derived compounds that inhibit HIV-1 reverse transcriptase. *J. Nat. Prod.* 58 (7): 1024-1031 (1995).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmacéutico Valencia. Ed. Micof. (1995).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer-Verlag, Berlin. (2001).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Szturma W.: Method for treating gastro-intestinal ulcers with extract of herb *Cetraria*. US Patent 4.150.123. Issued April 17 (1979).
- Wren R.: *Nueva enciclopedia de medicina herbolaria y preparados botánicos*. Edit. Grijalbo S. A. (1994).

LIRIO AZUL



NOMBRE CIENTÍFICO

Iris versicolor L.

Sinonimia: Antigüamente *I. caroliniana* Watson; *I. virginica* L.

NOMBRES POPULARES

Español: lirio azul, lirio acuático, lirio multicolor, iris.

Portugués: lirio azul.

Inglés: blue flag, purple iris, sweet flag

Otros: iris multicolore, iris (Francés), ireos, iride (Italiano), Veilchenwurz, Schwertlilie (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Iridáceas, caracterizada por presentar una altura entre 30-110 cm; rizoma grueso reptante, subcilíndrico, ramificado y que se vuelve plano en la punta; tallo erecto, flexible y robusto; hojas lanceoladas, entre 20 cm y 1 metro de longitud; flores azul-violáceas (2-6 por planta) con pequeñas manchas amarillas y pedúnculos cortos, que aparecen en verano. El fruto es una cápsula coriácea globosa, con tres celdas en su interior y numerosas semillas planas.

HÁBITAT

El lirio azul es originario del noreste y centro de América del Norte. Crece silvestre sobre terrenos pantanosos, húmedos, turberas, etc, siendo cultivado en algunos países como planta ornamental y en otros como fuente de productos medicinales.

PARTE UTILIZADA

Rizoma. El mismo es de aroma suave y presenta una superficie externa anular, con marcas en el tallo y la raíz. Al romperse, se observa una sección transversal de color marrón con una endodermis amarilla y abultamientos vasculares blanquecinos.

HISTORIA

Los nativos norteamericanos (en especial los Creek) empleaban el lirio azul en el abordaje de enfermedades digestivas y cutáneas, práctica esta que también fue incorporada por los primeros colonizadores de la región. El nombre genérico *Iris* es en honor a la diosa griega del valor. Fue una de las primeras plantas en ser incorporada por la Farmacopea de Estados Unidos. Sus virtudes hepatodigestivas hicieron que en algunas regiones se la llamase «lirio del hígado».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Ácidos: ácido isoftálico (0,002%), ácido salicílico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico y l-triacontanol.

Aceite volátil (0,025%): Su principal componente es el furfural.

Otros: iridina o irisina (sustancia resinosa), β -sitosterol, iriversical, taninos, triterpenoides, goma, almidón, alcaloide (no identificado).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado muy pocos estudios científicos con esta especie. Entre las propiedades terapéuticas del lirio azul se mencionan actividades antiinflamatorias (por vía tópica), laxantes, diuréticas y anorexígenas (Wren C., 1994). En este último caso se realizó un estudio doble ciego en ratas, en las cuales el grupo que recibió extractos de lirio azul redujo su peso al cabo de varias semanas, a expensas de una disminución en la ingesta habitual de alimentos, lo que hace presuponer alguna aplicación futura en obesidad humana (Bambhole V. & Jiddewar G., 1985).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La raíz fresca del lirio azul puede causar náuseas y vómitos aún en pequeñas dosis (Mabey R., 1988) como así también neuralgias faciales y dermatitis por contacto (Stuart M., 1981). El compuesto iridina ha sido señalado como hepatotóxico en humanos (Duke J., 1985). El componente *furfural* del aceite esencial es irritativo de las membranas mucosas, lo cual se manifiesta a través lagrimeo, inyección conjuntival, irritación de garganta, vómitos y cefalea (McGuffin M. et al., 1997). La DL50 del furfural en ratas por vía oral es de 127 mg/k (Merck Index, 1989).

CONTRAINDICACIONES

En vista del efecto emético que puede provocar esta especie, se desaconseja su uso interno. Asimismo la seguridad durante el embarazo y la lactancia no ha sido documentada, por lo que se recomienda no prescribir extractos de esta especie en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

Especie registrada en la Farmacopea Herbal Británica (BHP, 1990). Su empleo medicinal humano está contemplado por las autoridades sanitarias de Bolivia (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular del lirio azul se centra en su empleo como colagogo, laxante, diurético, antiinflamatorio y depurativo dérmico. También para estimular la secreción de saliva. A tales fines se emplea la decocción del rizoma, tres veces al día. En forma de emplastro se aplica la decocción sobre esguinces, dolores reumáticos, psoriasis y dermatitis.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: A partir del rizoma (0,6-2 g), administrándose 3 veces al día.

Extracto Fluido: Relación 1:1 en 45% alcohol, se administran 1-2 ml, tres veces al día.

Tintura: Relación 1:10, se administran 15-30 gotas, 1-3 veces al día.

Homeopatía: En dosis infinitesimales es muy usado para el tratamiento de las cefaleas.

CURIOSIDADES

Los 3 pétalos interiores representaban la fe, la sabiduría y el valor. Precisamente Iris, dentro de la mitología griega, era la diosa del valor.

ESPECIES RELACIONADAS

Iris germanica var. *florentina* Dicks: Esta especie (para

algunos se trataría de un híbrido) es conocida popularmente como *lirio de Florencia* o *lirio alemán*, siendo el polvo de su raíz o rizoma muy empleado en perfumería desde los tiempos del antiguo Egipto y Grecia. Precisamente, en Florencia adquirió notoriedad a expensas de varios cultivos que allí se efectuaron en la Edad Media, estando representada en el escudo de armas de esa ciudad. En el siglo XII el rey Luis VII incluyó los lirios en su blasón (en época de las cruzadas), de ahí que se le denominó Flor de Luis y por extensión quedó Flor de Lis. Era creencia que este lirio ayudaba a mantener la fidelidad del ser amado. Su hábitat corresponde al sur de Europa, norte de India y Marruecos.

El tallo floral alcanza 90 cm de altura, con flores azules o azul-purpúreas. Entre los compuestos activos figuran el *aceite esencial* (0,1-0,2%) rico en *ironas* (*cetonas*), *ácido mirístico* y *miristato de metilo*; *ácido oleico*, *ionona*, *lectinas*, *isoflavonas* (*irisolidona*, *irisolidona-7- α -glucósido*, *irisolona*, *irilona*, *iriflogenina*, *irigenina*, *iriskashmirianina*, *tectoridina*, *homotectoridina*), *iridina*, *triterpenos* (*α -irigermanal*, *γ -irigermanal*, *δ -irigermanal*, *iridogermanal*, *iridal*, *iristectorona K*), *fitosteroles*, *C-glucosil-xantonas*, *resina*, *ácido tánico*, *almidón*, etc. Las *ironas* se forman durante el proceso de secado y conservación. El *γ -irigermanal* obtenido del extracto metanólico de la raíz, exhibió potente actividad antiulcerosa gástrica *in vitro* (Muto Y. et al., 1994).

Seis triterpenos extraídos de *Iris germanica* evidenciaron actividad inhibitoria en varias líneas de cultivo de células tumorales (A2780 y K562 entre otras) de manera superior a doxorubicina (Bonfils J. et al., 2001). En cambio 6 isoflavonas del rizoma no evidenciaron una significativa actividad inhibitoria frente a cultivos tumorales Hepa 1c1c7 (Wollenweber E. et al., 2003). El compuesto triterpenoide *iridal* demostró *in vitro* actividad inhibitoria (26 μ g/ml) frente a *Plasmodium falciparum* cloroquino-resistente e *in vivo* frente a *Plasmodium vivax* con una ED50 = 85 mg/k/día. La actividad antimalárica sería comparable a la evidenciada por *Azadirachta indica*. Asimismo, dicho compuesto evidenció actividad inhibitoria frente a *Candida albicans* y *C. parapsilosis* aunque de manera discreta (Benoit Vical F. et al., 2003). Por su parte los extractos etilacético y clorofórmico del rizoma demostraron *in vitro* propiedades bactericidas (Orhan I. et

al., 2003), en tanto nueve isoflavonas aisladas del rizoma demostraron experimentalmente efectos antiinflamatorios (Rahman A. et al., 2003).

Los usos tradicionales a bajas dosis son: expectorante suave, estomáquico, sialagogo, diurético y laxante (jugo fresco). En dosis altas es emético y purgante. En Marruecos emplean la infusión de la raíz para tratar migrañas y bronquitis, en tanto el polvo triturado de la raíz mezclado con hulla, se recomienda para el lavado de los dientes. En perfumería se emplea como fijador y como ingrediente en algunas pastas dentífricas. Su empleo medicinal está contemplado por las autoridades sanitarias de España (García González M., 2000).

La facilidad con la que puede conservar el agua y la humedad en épocas de sequía ha hecho que esta planta sea empleada en cosmética precisamente como regulador de la humedad de la piel. El polvo del rizoma fresco puede causar fenómenos alérgicos o dermatitis de contacto, mientras que dosis elevadas del mismo por vía interna pueden provocar vómitos y diarreas. En la década del '40 se informó de una epidemia de diarreas sanguinolentas ocurrida en el ganado vacuno de los Highlands (Escocia) debido al consumo de raíces de *I. foetidissima* (*lirio hediondo*), indicándose que el compuesto *iridina* (presente también en *I. germanica*) había sido el responsable (Forsyth A., 1968).

***Iris pseudoacorus* L.:** Conocido como *lirio amarillo*, *falso ácoro* o *lirio español*, esta especie oriunda del Mediterráneo se encuentra naturalizada en el noreste de Buenos Aires, siendo adventicia en Uruguay. Se cultiva como ornamental y sus semillas se han empleado como sucedáneas del café. Los rizomas se emplean como astringentes (ricas en taninos), diuréticos, aperitivos y expectorantes. En altas dosis es purgante y emetizante. Los rizomas secos y pulverizados se recomiendan como estornudatorio, habiendo sustituido en el pasado al rapé en casos de resfriados. El polvo se emplea para aromatizar jabones, perfumes y cosméticos, así también como fuente de tinta. Siguiendo algunas tradiciones europeas, el rizoma se hace morder a los niños pequeños para favorecer la dentición (Lahitte H. et al., 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amenta R.; Camarda L.; Di Stefano V.; Lentini F. and Venza F.: *Traditional medicine as a source of new therapeutic agents against psoriasis*. *Fitoterapia*. 71: S-13-S20 (2000).
- Benoit Vical F.; Imbert C.; Bonfils J. and Sawaire Y.: *Antiplasmodial and antifungal activities of iridal, a plant triterpenoid*. *Phytochemistry*. 62 (5): 747-51 (2003).
- Boddie G.: *Acute diarrhoea in bovine cattle: Iris foetidissima L.* *Veterin. Res.* 59: 475 (1947).
- Bonfils J.; Pinguet F.; Culine S. and Sawaire Y.: *Cytotoxicity of iridals, triterpenoids from Iris, on human tumor cell lines A2780 and K562*. *Planta Med.* 67 (1): 79-81 (2001).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. S. A. (1996).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton, Florida CRC. (1985).
- El Moghazy A. et al.: *Fitoterapia*. 5: 237 (1980).
- Ferens Steczkowska M. and Morawiecka B.: *GalNAc/Gal specific lectin from German iris (Iris germanica L.) rootstock*. *Acta Biochim. Pol.* 40 (1): 123-4 (1993).
- Forsyth A.: *Iniciación a la Toxicología Vegetal*. Edit. Acríbia. España. (1968).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Krück W. et al.: *Isolation and structural determination of a new methylated triterpenoid from rhizomes of Iris versicolor*. *Z. Naturforsch. Sect. C. Biosc.* 38 (9/10): 689-92 (1983).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Mohltreter K.: *Plantas de la Costa*. Edit. LOLA S. A. (1997).
- Mabey R. (Ed.): *The complete new herbal*. London. Elm Tree Books. (1988).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA (1997).
- Merck Index: *An Encyclopedia of Chemical, Drugs and Biologicals*. Rahway. N° 11° Edic. (1989).
- Merzouki A.; Ed-Deffoufi F. and Molero Mesa J.: *Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco)*. *Fitoterapia*. 71: 278-307 (2000).
- Morita N. et al.: *Chemistry Pharmac. Bulletin*. 21: 600 (1973).
- Muto Y.; Ichiikawa H.; Seiki M.; Yokoe I. and Komatsu M.: *Studies on antiulcer agents. II. Synthesis and antiulcer activity of phenylpropanol derivatives*. *Yakugaku Zasshi*. 114 (12): 995-1004 (1994).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
- Orhan I.; Sener B.; Hashimoto T.; Asakawa Y.; Özgüven M. and Ayanoglu F.: *Iristectorone K, a novel monocyclic triterpen ester from Iris germanica rhizomes growing in Turkey*. *Fitoterapia*. 73 (4): 316-9 (2002).
- Orhan I.; Nasim S.; Sener B.; Ayanoglu F.; Özgüven M.; Choudhary M. and Ür-Rabman A.: *Two isoflavones and bioactivity spectrum of the crude extracts of Iris germanica rhizomes*. *Phytother. Res.* 17 (5): 575-7 (2003).
- Rahman A.; Nasim S.; Baig I.; Jalil S.; Orhan I.; Sener B. and Choudhary M.: *Anti-inflammatory isoflavonoids from the rhizomes of Iris germanica*. *J. Ethnopharmacol.* 86 (2-3): 177-80 (2003).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Wollenweber E.; Stevens J.; Klimo K.; Knauf J.; Frank N. and Gerhauser C.: *Cancer chemopreventive in vitro activities of isoflavones isolated from Iris germanica*. *Planta Med.* 69 (1): 15-20 (2003).

LLANTÉN



NOMBRE CIENTÍFICO

Plantago major L. Sinonimias: Se citan seis para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: llantén, llantén mayor, plantaina, pan del camino, torraja cimarrona.

Portugués: tanchagem, plantago.

Inglés: plantain

Otros: plantaggine (Italiano), grand plantain (Francés), Spitz Wegerich (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual o perenne, perteneciente a la familia de las Plantagináceas, caracterizada por su baja altura (entre 10 y 50 cm) debido a su corto rizoma. Las hojas son glabras, de color verde, basales, con siete nervaduras y dispuestas en roseta. En medio de dicha roseta, surgen varios escapos florales simples y erectos, cada uno de los cuales lleva una espiga verde-amarillenta. La época de floración ocurre en primavera-verano, abarcando su recolección todo el año. El fruto es un píxido que contiene entre 4-6 granos ovoidales de color parduzco.

HÁBITAT

Oriunda de Europa, Asia y norte de África, crece en casi todos los terrenos, estando ampliamente distribuida en todo el mundo, siendo considerada como «mala hierba» o maleza invasora. Se conocen alrededor de 260 especies.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas aunque también son muy empleadas las semillas. La desecación se debe hacer lo más rápido posible para evitar que la droga cambie de color, lo cual es debido a un polímero marrón oscuro que forma la aucubina después de hidrolizarse. Para ello se aconseja su secado artificial a temperaturas no mayores a 50° C o utilizar secador solar.

HISTORIA

Planta muy utilizada desde la antigüedad, junto al llantén menor. La palabra *plantago* deriva del latín *planta* = «pie» y *ago* = «parecido», en alusión a la forma que presentan sus hojas. La denominación *psyllum* asignada a las semillas, proviene de la palabra griega *psylla* que significa «pulga», en alusión a la forma y tamaño de las mismas. En la antigüedad el llantén se utilizó sobretudo en casos de tos, diarreas

y heridas. Fue mencionado por Dioscórides quien lo recomendaba como comida en casos de asma y gota, mientras el jugo lo indicaba para tratamiento tópico de aftas. John Gerard mencionaba al llantén mayor como «el mejor de todos los llantenes». A partir de 1930 cobró gran popularidad en Estados Unidos como remedio para la constipación.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Mucílagos: presentes en las hojas y semillas (6,5%), compuestos por polisacáridos del tipo ramno-galacturonano, arabinogalactano y glucomanano.

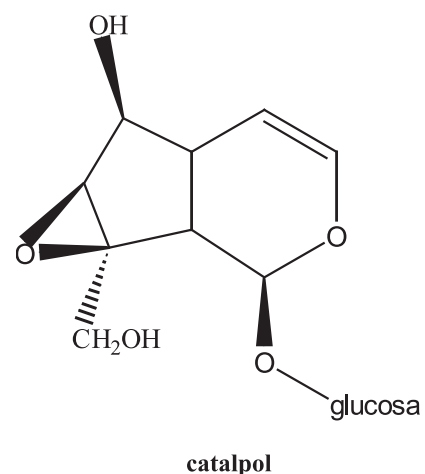
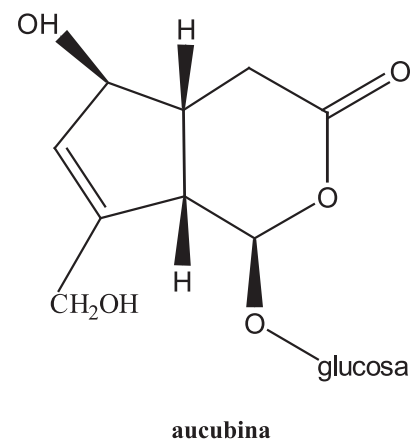
Flavonoides: apigenina, luteolina, escutelarina, baicaleina, hispidulina, nepetina y plantamajósido.

Iridoides (0,3-2,5%): aucubina (hojas), asperulina, catalpol.

Alcaloides: indicaína, plantagonina (hojas).

Otros: ácido fumárico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ursólico, ácidos hidroxicinámicos y fenilcarboxílicos (ácido clorogénico, neoclorogénico, gentísico, protocatéquico), triterpenos y monoterpenos, lignanos, beta-sitosterol, provitamina A y vitamina C, manitol, sorbitol, emulsina, sales minerales (sílice, zinc, potasio), invertina, saponinas (hoja y semilla), taninos (0,5-4% en hojas), esculetina, pectina, ésteres del ácido cafeico (acteósido, plantaniósido). En la semilla se hallan azúcares (galactosa, glucosa, xilosa, arabinosa, rhamnosa), ácidos grasos y ácidos volátiles y fijos.

Análisis Proximal de 100 g de la hoja fresca (Duke J. & Atchley A., 1986): calorías (61), agua (81,4 g), proteínas (2,5 g), grasas (0,3 g), carbohidratos (14,6 g), cenizas (1,2 g), calcio (184 mg), fósforo (52 mg), hierro (1,2 mg), sodio (16 mg), potasio (277 mg); caroteno (2520 µg); riboflavina (0,28 mg); niacina (0,8 mg); ácido ascórbico (8 mg). Las semillas secas contienen proteínas (19,1 g), fibra (19 g) y aceite (10-20 g).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales acciones farmacológicas del llantén están centradas en su capacidad como laxante volumétrico, antimicrobiano, hipolipemiente y antiinflamatorio. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Intestinal

Las semillas al ser indigeribles, le confieren una acción laxante suave volumétrica, debido a la capacidad de los mucílagos para atraer agua en el intestino. No obstante, este efecto es más marcado en otros plantagos (*Plantago psyllium* y *Plantago ovata*). A su vez, la actividad laxante es reforzada por la presencia de pectinas (Rumiantsev V., 1997). En cambio las hojas, debido a su contenido en taninos, le otorga efectos astringentes útiles en casos de diarrea (Inouye H. et al., 1974). En una prueba doble ciego realizada sobre 51 pacientes con hemorroides, el empleo oral de extractos de *P. major* ha demostrado disminuir síntomas tales como sangrado y dolor durante la evacuación. Usualmente se emplea en casos de hemorroides junto al rusco, hamamelis o vid roja. (Moesgaard F. et al., 1982).

Actividad Hipolipemiente

Extractos de llantén mayor exhibieron en animales, disminución de los niveles de colesterol VLDL, LDL y de triglicéridos, en comparación con los grupos placebo (Danielsson A. et al., 1979; Anderson J. et al., 1988). Los compuestos polifenólicos hallados en las hojas, demostraron poseer efecto hipolipemiente cuando fueron administrados a cobayos con arteriosclerosis, observándose una reducción en los niveles de colesterol, β -lipoproteínas, triglicéridos y lípidos totales en sangre, posiblemente a través de un mecanismo de interferencia en la reabsorción de sales biliares (Maksyutina N. et al., 1978). A su vez, la presencia de glucomananos permite reducir la absorción intestinal de lípidos. (Arteche García A. et al., 1998).

Actividad Antiinflamatoria

Los extractos acuosos de llantén mayor presentaron efectos antiinflamatorios cuando fueron administrados oralmente en cobayos con lesiones inflamatorias inducidas por agentes químicos (Lambev I. et al., 1981; Karpilovskaya E. et al., 1989). Los compuestos involucrados en esta acción serían flavonoides, alcaloides, saponinas y polifenoles, aunque para algunos autores la acción antiinflamatoria se debería en mayor parte a los ácidos hidroxicinámicos y al *plantamajósido* (Maksyutina N., 1971; Murai M. et al., 1995).

El mecanismo de acción fue determinado a través de la actividad inhibitoria sobre sistemas enzimáticos involucrados en la cascada del ácido araquidónico. Mediante un bioensayo por fraccionamiento guiado, componentes de los ácidos grasos de *Plantago major* (*ácido linoleico*, *ácido alfa-linolénico*, *ácido mirístico*, *ácido palmítico*) demostraron *in vitro* actividad inhibitoria sobre la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2). De igual modo se pudo comprobar con el *ácido ursólico* aislado del extracto hexánico de *Plantago major* (Ringbom T. et al., 2001).

Por su parte, la *aucubina* demostró *in vitro* inhibición de la lipooxigenasa leucocitaria, lo que se traduce en un descenso de la tasa de formación del leucotrieno B4 implicado en procesos tanto alérgicos como inflamatorios (Guo Y. et al., 1991). En pruebas de porcentaje de inhibición de prostaglandinas e inhibición de PAF exocitosis (Platelet Activating Factor), los resultados obtenidos por extractos de llantén mayor fueron considerados pobres (Tunón H. et al., 1995).

De manera similar en pruebas de inhibición de edema inflamatorio plantar bajo inducción por carragenina, los resultados arrojados por extractos acuosos de llantén mayor fueron poco significativos (Mascolo N. et al., 1987; Cambar P., 1989). Por el contrario, en el mismo test, el extracto metanólico administrado a los 30 minutos de la inyección de carragenina (1%), en dosis de 400-800 mg/k, produjo respuestas antiinflamatorias similares al diclofenac (Estacio M. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

Respecto al compuesto *plantamajósido*, se trata de una sustancia que ejerce en la planta una acción protectora frente a agentes patógenos externos. En pruebas *in vitro* ha demostrado este compuesto junto con la *aucubina*, actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium sp* y *Staphylococcus aureus* (Bérdy J. et al., 1982; Cáceres A. 1987; Ravn H. & Brimer L., 1988) La tintura de las hojas ha exhibido *in vitro* actividad inhibitoria frente a *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* y *Salmonella flexneri* (Cáceres A., 1995).

Por su parte, tanto los extractos acuosos como etanólicos elaborados a partir de las semillas, han demostrado acción bactericida frente *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus flavus*, *S. pyogenes* y antihelmíntica, careciendo de actividad las infusiones y decocciones (Naqvi S. et al., 1991). Sin embargo, en otro estudio *in vitro* no se halló actividad inhibitoria por parte de los extractos acuoso y etanólico de las hojas frente a *E. coli* y *S. aureus*, como así tampoco frente al Herpes simplex virus tipos 1 y 2 ni frente al retrovirus HIV (Pacheco P. et al., 1993).

Continuando con la actividad antiviral, otro estudio constató una muy débil actividad inhibitoria del extracto acuoso de las hojas frente a los virus HSV-1, HVS-2, ADV-8 (adenovirus 8) y ADV-11. Sin embargo, cuando se emplearon componentes polifenólicos aislados del mismo extracto, se pudo constatar una fuerte actividad inhibitoria especialmente del *ácido caféico* frente al HVS-1, HVS-2 y ADV-3, con una ED50 = 15.3 $\mu\text{g/ml}$, 87.3 $\mu\text{g/ml}$ y 14.2 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. El *ácido clorogénico*, en tanto, mostró una fuerte actividad inhibitoria frente al ADV-11 con una EC50 = 13.3 $\mu\text{g/ml}$ (Chiang L. et al., 2002). Se pudo constatar actividad antiinfecciosa de una decocción de *hojas de P. major*, en algunos agentes bacterianos aislados de secreciones de conjuntivitis humana (Alvarado S. & Torres M., 1987; Cáceres A. et al., 1987).

De acuerdo con una prueba de eficacia antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* (Test de Loch) se determinó que 1 ml de solución acuosa de *aucubina* al 2% (que contiene glucosidasa) presenta el mismo efecto que 600 U.I. de penicilina. La sustancia responsable del efecto antibacteriano estaría determinado por el aglicón de la *aucubina*, denominado *aucubigenina*, liberado por una β -glucosidasa. Esta sustancia se destruiría durante la infusión o decocción, evitándose así la hidrólisis de la *aucubina*. De ahí que las formas galénicas calientes carezcan del efecto antimicrobiano que pueda depender de la *aucubina* (Teedrogen M., 1989; Cañigüeral S. et al., 1998).

La fracción polisacárida pectínica soluble aislada de las hojas de *P. major* demostró actividad inhibitoria frente a infección sistémica por *Streptococcus pneumoniae* en ratas. Dicha actividad solamente fue puesta de manifiesto cuando el extracto con esa fracción fue administrado previamente a la inoculación del germen. En cambio, cuando la infección ya estaba establecida no demostró ser efectivo (Hetland G. et al., 2000).

En cuanto a actividad antiparasitaria, el extracto diclorometánico de las hojas resultó ser el extracto más activo

contra *Plasmodium falciparum* con una CI50 10-49 µg/ml. Con menor actividad resultó el extracto éter-petróleo (CI50 de 100-499 µg/ml), mientras tanto el extracto metanólico demostró ser inactivo (Weenen H. et al., 1990). En una evaluación realizada sobre plantas utilizadas popularmente en México como antidiarreicas y antiparasitarias, el extracto alcohólico de llantén mayor evidenció un 76% de actividad inhibitoria *in vitro* frente a trofozoitos de *Giardia duodenalis* (Ponce Macotela M. et al., 1994). Por último, a nivel fúngico se ha mencionado actividad inhibitoria *in vitro* de extractos de *P. major* frente a *Candida albicans* (Holetz F. et al., 2002).

Inmunología - Oncología Experimental

A través de diversos ensayos con extractos acuosos y metanólicos de las hojas de esta especie, administrados por vía oral e intraperitoneal a ratas, se pudo observar una actividad inmunoestimulante, determinada por incremento en el número y actividad fagocitaria granulocítica, incremento de leucocitos esplénicos, aumento del peso del bazo y disminución del título de anticuerpos hemaglutinantes, cuando previamente se realizó una inmunización a los animales con eritrocitos de oveja (Wagner H., 1987; Rezaeipoor R. et al., 2000; Gómez Flores R. et al., 2000).

En oncología experimental los compuestos polifenólicos de las hojas han evidenciado un papel protector frente a la acción carcinogénica de la nitrosodimetilamina (Karpilovskaya E. et al., 1989). En animales sometidos a diversos carcinógenos y radiaciones tóxicas la administración de llantén mayor en la dieta diaria redujo en forma significativa el índice de carcinogenicidad en hígado y mamas (Razina T., 1992; Lithander A., 1992). Al respecto, el extracto metanólico de *P. major* produjo efectos citotóxicos en cultivos de carcinoma hepático línea celular Hep-62 (Ruffa M. et al., 2002). A su vez el flavonoide luteolín-7-O-β-glucósido (presente en la mayoría de los plantagos) demostró efectos citotóxicos sobre 3 líneas de células tumorales humanas, actuando sobre la enzima topoisomerasa I (Gálvez M. et al., 2003).

Aparato Respiratorio

En estudios en cobayos y humanos, el extracto acuoso de llantén mayor ha sido reportado como agente broncodilatador, en especial contra la inducción constrictora de acetilcolina de manera más marcada que la observada con serotonina e histamina. Este efecto broncodilatador fue comparado como menos potente y de acción más corta que el producido por salbutamol o atropina (Marcov M. et al., 1980; Koichev A., 1983). En experiencias *in vivo* con humanos, la administración de infusiones de llantén mayor produjo una mejoría del 80% en pacientes afectados de bronquitis crónica, mejorando el transporte mucociliar del epitelio bronquial (Muller W. et al., 1980; Matev M. et al., 1982).

La actividad demulcente del *glucomanano* ha demostrado su utilidad en los procesos inflamatorios respiratorios (Arteche García A. et al., 1998). Un estudio efectuado con extractos alcohólicos de hojas de llantén mayor demostró inhibir la IgE dependiente de la síntesis de histamina, a partir de cultivos celulares de leucemia basofílica de ratas. Este modelo es comparable al de degranulación de células mastoideas, lo cual posiciona al llantén mayor como un agente potencialmente indicado en procesos de asma alérgica (Ikawati Z. et al., 2001).

Actividad Antiulcerosa Gástrica

Un ensayo clínico no controlado sobre pacientes con úlceras gástricas, evidenció la utilidad de la administración

de 1,5-3 g/día del extracto acuoso de llantén mayor, corroborado a través del estudio endoscópico de las lesiones (Ikram M. et al., 1978). Dos trabajos experimentales demostraron que tanto el extracto acuoso como el metanólico elaborado con las hojas de *P. major*, presentan actividad antisecretora y antiulcerogénica en lesiones de la mucosa gástrica inducidas por estrés (prueba de inmersión) en ratas. También la decocción de la planta fresca, en dosis entre 15-25 g/l, ha demostrado un efecto antiácido similar al hidróxido de aluminio, y un efecto analgésico sobre la mucosa del tracto urinario (Yesilada E. et al., 1993; Carballo A., 1994).

Área Dermatológica

Por vía externa, el uso de un extracto acuoso elaborado a partir de las hojas secas, en una concentración del 10%, produjo una mejor resolución de llagas producidas experimentalmente en conejos respecto a un grupo control (Mironov V. et al., 1983). Se ha evidenciado a través de la aplicación de extractos de llantén mayor por vía tópica, un efecto antipruriginoso y detoxificador en heridas producidas por *Rhus toxicodendron* o *hiedra venenosa* (Duckett S., 1980). También ha evidenciado buenos resultados el uso externo de hojas de llantén mayor en la resolución de úlceras varicosas (Benigni R. et al., 1991; Piñero Corpas J., 1988). De igual modo, pomadas elaboradas con tintura de llantén mayor en casos de piodermis por *Staphylococcus aureus* (Cáceres A., 1995).

Otros

La *aucubina* ha sido reportada como el principal agente hepatoprotector del llantén mayor durante ensayos con agentes inductores de hepatotoxicidad en ratas (Chang I. et al., 1985). El extracto acuoso de llantén mayor (en dosis de 125 mg/k) demostró provocar hipotensión arterial en perros normotensos anestesiados (Kyi K. et al., 1971). De forma similar, cuando fue administrado a cobayos por vía intragástrica en dosis acumulativas (80, 160, 320 y 640 mg/k); y por vía intravenosa (10, 20, 40 y 80 mg/k). En este último caso la hipotensión arterial fue bloqueada por difenhidramina (Rosa Pinto V. et al., 1986). La decocción de la hoja ha demostrado en seres humanos y en ratas, efecto diurético suave probablemente debido al *manitol* y las sales minerales (Chung H. et al., 1973; Cáceres A. 1987; Girón L. et al., 1987).

Un estudio a doble ciego controlado con placebo, demostró que un extracto concentrado del cocimiento de las semillas no produjo actividad diurética en 20 voluntarios sanos (Du Dat D. et al., 1992). A su vez, con dicha decocción se ha observado una mayor eliminación de urea y ácido úrico por vía urinaria (Ling. Y & Yan Z., 1984). Sin embargo, en un estudio a doble ciego *versus* placebo, efectuado en voluntarios humanos, no se observaron cambios significativos en el volumen urinario y en la excreción de sodio tanto a las 12 como a las 24 horas de administrado el extracto acuoso de llantén mayor (Doan D. et al., 1992).

Los extractos de la hoja y raíz de *P. major* han evidenciado una acción antiespasmódica (sobre íleon aislado de cobayo) y analgésica en modelos experimentales de dolor sobre lesiones de edema plantar en cobayos inducidos por carragenina. En dicho mecanismo estarían involucrados los flavonoides de la planta. (Queiroz I. & Reis S., 1989). El extracto hidroalcohólico crudo de las hojas no produjo efectos hipoglucémicos en ratas normoglucémicas (Cáceres A., 1995), en cambio la semilla ha sido reportada como agente hipoglucémico. En ese sentido el *glucomanano*, además de su acción saciante por hidratación en estómago, demostró reducir la absorción de glúcidos a nivel intestinal (Arteche García A. et al., 1998).

El extracto acuoso de las hojas del llantén mayor demostró *in vitro* propiedades antioxidantes en ensayos de fotoquimioluminiscencia, de manera superior a *Chamomilla recutita* y *Salvia officinalis*, pero de menor cuantía que *Hypericum perforatum*, *Potentilla erecta* y *Ledum palustre* (Bořshakova I. et al., 1998). Por último, a *pectina* y los *taninos* poseen acción hemostática y cicatrizante por vía externa (Samuelsen A., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El llantén mayor por lo general es muy bien tolerado por el ser humano. La decocción en dosis entre 15-25 g/l por vía oral cada 4-6 horas, o la aplicación de buches (hasta 50 g/l), no ha producido manifestaciones de intoxicación ni intolerancia en los pacientes evaluados (Carballo A., 1994). En cambio, el polen y la cáscara de la semilla del llantén mayor pueden originar reacciones anafilácticas o alérgicas (Morgan M. et al., 1995). Al respecto, han sido detectados antígenos en común entre el polen del llantén mayor y los del fruto del melón (García Ortiz J. et al., 1995).

Las partes aéreas que fueron incorporadas a un plan dietético en ratas (en un 40% del total) no arrojaron señales de daño nefrológico (Bergeron J. & Goulet M., 1980). No fueron observados efectos mutagénicos en el test de *Aspergillus nidulans* tanto con extractos acuosos como alcohólicos de *Plantago major* (Ramos Ruíz A. et al., 1996). La DL50 del extracto acuoso de la hoja en ratas por vía intravenosa fue de 175 mg/k (Germosén Robineau L., 1995).

La DL50 de extractos totales de llantén mayor administrados a ratas por vía intraperitoneal fue de 1 g/k y por vía oral mayor a 4 g/k. (Marcov M. et al., 1980). En tanto la DL50 del extracto metanólico administrado por vía i.p. a ratas fue calculado en 4 g/k (Estacio M. et al., 2002). En todos los casos el resultado es un indicador de muy baja toxicidad.

CONTRAINDICACIONES

Hipotensión arterial, obstrucción intestinal y embarazo. En este último caso, la infusión de las hojas administradas a conejos y cobayos en estado de gravidez, produjo efectos uteroestimulantes (Shipochliev T., 1981; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

Las hojas de *Plantago major* han sido aprobadas por el Ministerio de Salud Pública de Bulgaria, para uso interno en casos de gastritis crónica, úlcera gastroduodenal, diabetes y heridas. También está reconocida por las Farmacopeas de Argentina (3ª Ed.), Corea, Filipinas, Francia, Indonesia, Japón (semilla), Paraguay y Vietnam. La FDA norteamericana aún no la considera hierba segura (McCaleb R., 1993). Los Ministerios de Sanidad de Cuba (hoja) y Venezuela (hoja y planta entera) han aprobado el empleo medicinal humano del *Plantago major* (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El llantén mayor es utilizado popularmente de varias maneras. El jugo, por ejemplo, se obtiene tras la expresión de las hojas frescas, ingiriéndose en casos de cistitis, bronquitis, gastritis o diarreas (recordar el efecto mucoprotector). En casos de anginas, se puede emplear el mismo jugo pero en forma de gárgaras. En Perú son aplicadas sus hojas frescas junto a una pizca de sal, en forma de vendaje compresivo contra heridas o picaduras de insectos, a efectos de aprovechar las virtudes astringentes de los taninos. Los ungüentos en base a extractos de la hoja, constituyen la forma farmacéutica ideal en casos de dermatitis de pañal, quemaduras o hemorroides.

Por su parte los indígenas Mapuches (Argentina y Chile)

lo utilizaban externamente para lavar y cicatrizar heridas y también en casos de sífilis. Internamente en trastornos digestivos, anginas (gargarismos) o como colirio. En Cuba se emplea la decocción de las hojas para idénticos fines. El jugo puede emplearse en la elaboración de jarabes en casos de tos seca, laringitis y amigdalitis.

En Colombia, suelen emplear la infusión de las hojas en casos de hipertermia y paludismo, mientras que en Panamá la emplean en trastornos hepáticos y renales, heridas cutáneas, hemorroides, diarreas, cancer (coadyuvante) y cistitis. En Argentina y Paraguay suele emplearse la siguiente fórmula en forma de gárgaras para aliviar anginas y amigdalitis: llantén mayor 40 g, alumbre calcinado 20 g, miel 30 g. en agua hirviendo (1 litro). Se debe colar y se harán gárgaras cada 3 horas.

En casos de constipación, se utiliza la infusión de la semilla. Una vez que entibie, puede emplearse en forma de colirio en casos de conjuntivitis y blefaritis (muy empleado en el Caribe). En zonas rurales de Bahía (Brasil) se emplea el llantén mayor para el abordaje de lesiones ulcerosas de *Leishmania braziliensis*.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción - Infusión: De las hojas, al 2-5%. Tomar 2-3 tazas al día. De las semillas, 1 cucharada por taza.

Macerado: 30-60 g/l. Hervir un minuto y luego dejar macerar durante 8-12 horas. Se bebe durante el día.

Extracto seco: Relación 5-6:1, a razón de 0,3 a 2 g al día.

Jugo: Se administra en base a 10 ml, 3 veces al día. Para la elaboración de jarabes (30-60 g/día).

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g = 37 gotas) siendo muy útil cuando se emplea como astringente, colutorio o en ungüento dérmico para la cicatrización de heridas o quemaduras. La dosis es de 30-50 gotas, 2-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5. Se prepara con 20 g de hojas y 100 cc. de alcohol de 45°, tomándose una cucharadita 8 o 50 gotas) cada 3-6 horas, diluida en agua, mate o té.

OTROS USOS

Las hojas también son utilizadas comercialmente para dar apresto a las telas. Asimismo, forma parte de los ingredientes de ciertos preparados cosméticos, en especial, máscaras faciales. El escapo y las semillas se emplean como alimento para aves.

ESPECIES RELACIONADAS

***Plantago lanceolata* L.:** Conocida como *llantén menor*, *llantén de cinco nervios*, *siete venas*, *plantén*, *tanchagem menor* (Brasil). Caracteriza por presentar hojas más pequeñas con menor número de nervaduras que el llantén mayor, y diferentes tricomas. La droga está constituida por las partes aéreas, o a veces, únicamente por las hojas. Entre sus principios activos figuran los glucósidos iridoides *aucubina* (*rinatina*), *catalpol* y *asperulósido*; *mucilagos* (6,5%, conformados por 4 polisacáridos); *ácidos fenólicos* (*ácidos p-hidroxibenzoico*, *protocatequico*, *siringico*, *gentísico*, *cafeico*, *ferúlico* y *p-hidroxifenilacético*), *ésteres cafeilquinicos* (*ácidos clorogénico* y *neoclorogénico*), *taninos*, *flavonoides* (*rutina*, *apigenina*, *luteolina*, *esculetareína*), *ácido silícico* (> 1%), *cumarinas* (*esculetina*), *saponinas* (discutidas), *compuestos feniletanoides* (*acteosido*, *plantamajósido*), *sales minerales de potasio* y *zinc*.

El uso popular de esta especie es muy similar al de *Plantago major*, empleándose además como antidiarético, para estimular retardos del desarrollo en los niños, en dermatosis y picaduras de insectos. En algunas zonas queman sus hojas y aplican las cenizas molidas sobre heridas y quemaduras, para facilitar la cicatrización (Tolaba J., 1999).

El extracto seco de *P. lanceolata* demostró efectos an-

tiinflamatorios en ratas al disminuir los infiltrados leucocitarios en el sitio lesional por inducción de carragenina y PGE1 inyectable (Shipochliev T. et al., 1981). De los 5 compuestos feniletanoideos de *P. lanceolata*, 2 de ellos (*acteósido* y *plantamajósido*) presentaron actividad antiinflamatoria determinada por un efecto inhibitorio en el metabolismo del ácido araquidónico, comprobable en el test de edema auricular en ratas (Murai M. et al., 1995). A nivel inmunológico, la decocción de *P. lanceolata* administrado en forma i.v. en ratas demostró promover la producción de interferón (Plachcinska J. et al., 1984).

Por su parte, la fracción polisacárida soluble en agua de las hojas demostraron *in vitro* efectos inmunomoduladores (Ebringerová A. et al., 2003). A nivel infeccioso, los extractos obtenidos por maceración de hojas secas de *P. lanceolata* han demostrado actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Salmonella tify*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (Bustamante Z. et al., 1995). Cabe señalar que durante la infusión o la decocción existe un efecto destructor sobre la enzima β -glucosidasa, impidiendo así la hidrólisis de la *aucubina* y la liberación del principio activo. Por ello, sólo los extractos acuosos preparados en frío, los extractos fluidos y el zumo de la planta fresca, demostraron actividad bacteriostática y bactericida *in vitro* (Cañigual S. et al., 1998).

El extracto acuoso de *P. lanceolata* produjo en conejos y cobayos en estado de gravidez, efectos úteroestimulantes, lo cual desaconseja su empleo durante el embarazo (Shipochliev T., 1981). Tanto el extracto alcohólico como el



acuoso de *P. lanceolata* no evidenciaron efectos genotóxicos sobre *Aspergillus nidulans* (Ramos Ruíz A. et al., 1996). Esta especie se encuentra aprobada por la Comisión E de Alemania, recomendándose para el abordaje de catarros de las vías respiratorias altas, afecciones inflamatorias de la mucosa bucofaríngea y por vía externa en todo tipo de inflamaciones de la piel (Cañigual S. et al., 1998).

Asimismo, cuenta con la aprobación de uso medicinal humano por parte de las autoridades sanitarias de Cuba y España (García González M., 2000). Su eficacia en infecciones del tracto respiratorio alto en niños se debe a la acción emoliente de los mucílagos, y posiblemente también por efecto de los taninos (Wegener T. & Kraft K., 1999). Del polen de esta especie se han aislado 3 alérgenos causantes de cuadros alérgicos en humanos (especialmente en tracto respiratorio) y animales (Silny W. et al., 1999; Asero R. et al., 2000).

***Plantago ovata* L.:** Remitirse a la monografía de Ispagul.

***Plantago psyllium* L. (*Plantago afra* L.):** De esta especie anual de plantago originario de Europa y zona mediterránea, se emplean las semillas negras, como laxantes de masa o volumen. Deberán recogerse una vez maduras y se emplean popularmente en casi los mismos casos que *Plantago ovata*. Cuenta con reconocimiento de empleo medicinal humano por parte de las autoridades del Ministerio de Sanidad de Bolivia (García González M., 2000). La denominación de *psyllium* suele extenderse también a las semillas de *P. ovata*.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alvarado S. and Torres M.: Screening of Antimicrobial activity of Plants popularly used in Guatemala for Treatment of Dermatological Diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20 (2): 223-237 (1987).
- Anderson J. et al.: *Archivos de Medicina Interna*. 148: 292 - 4 (1982).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Ed. Masson. España. (1998).
- Asero R.; Mistrello G.; Roncarolo D. and Casarini M.: Detection of allergens in plantain (*Plantago lanceolata*) pollen. *Allergy*. 55 (11): 1059-62 (2000).
- Battista S. y Gurni A.: *Estudios de Epidermis en diferentes especies del género Plantago*. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Benigni R. et al.: *Plante Medicinali, Chimica, Farmacologia e Terapia*. Inverni della Beffa. pp.1100-3 (1991).
- Bérdy J.; Aszalo A.; Bostian M. and McNitt K.: *Handbook of Antibiotic Compounds*. Part 1: 410; Part 2: 429. CRC Press. Boca Raton, FL. (1982).
- Bergeron J. and Goulet M.: Etude des effets phytoestrogéniques de la végétation de milieux ouverts sur la souris de laboratoire. *Canad. J. Zool.* 58: 1575-1581 (1980).
- Bol'shakova I.; Lozovskaia E. and Sapezhinskii I.: Antioxidant properties of plant extracts. *Biofizika*. 43 (2): 186-8 (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Bustamante Z.; Montañó V.; Valdivia O. y Escalante A.: *Actividad antibacteriana de extractos de plantas medicinales de Valles Bajos*. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cochabamba, Bolivia. Congreso Mundial de Medicinas Alternativas, La Paz, Bolivia. (1995).
- Cáceres A.: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20 (3): 223-237 (1987).
- Cáceres A.; Girón L. y Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatments of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19 (3): 233-245 (1987).
- Cambar P.: *Trabajos Tramitil*. Tramitil IV. Tela, Univ. Nacional Autónoma de Honduras. Enda-Caribe. (1989).
- Cañigual S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional. España. (1998).
- Carballo A.: *Plantas Medicinales del Escambray cubano. Apuntes Científicos*. TRAMIL VII. Isla San Andrés. Colombia. Enda-Caribe. (1994).
- Chang I. and Yun H.: Plants with liver-protective activities: pharmacology and toxicology of aucubin. *Advan. Chin. Med. Mat. Res.* Singapore: World Scientific. 269 (1985).
- Chiang L., Chiang W, Chang M., Ng L., Lin C.: Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds *in vitro*. *Antiviral Res* 55(1):53-62 (2002).
- Chung H. and Hsuen T.: Traditional western combined treatment of 217 cases of tetanus. Kwangtung Prov. Hospit. *Trad. Chin. Kwangchow China*. 682:684. (1973).
- Danielsson A. et al.: *Acta Hepatogastroenterológica*. 26: 148 (1979).
- Doan D.; Nguyen N.; Doan H.; Nguyen T. et al.: Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies. *J. Ethnopharmacol.* 36 (3): 225-31 (1992).
- Duckett S.: Plantain leaf for poison ivy. *New England J. Med.* 303: 583 (1980).
- Du Dat D.; Ngoc Ham N.; Huy Khac D.; Thi Lam N.; Tong Son P. et al.: Studies on the individual and combined diuretic effect of four Vietnamese traditional herbal remedies. *J. Ethnopharmacol.* 36: 225-31 (1992).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton, Florida. CRC Press. (1986).
- Ebringerová A.; Kardosová A.; Hromádková Z. and Hribalová V.: Mitogenic and mitogenetic activities of polysaccharides from some European herbaceous plants. *Fitoterapia*. 74 (1-2): 52-61 (2003).
- Estacio M.; Gómez A.; Gómez Z.; Granda H.; Guerrero M. et al.: Estudio comparativo del efecto del plantago mayor (llantén) y diclofenac. IVº Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Abstract. Lima, Perú. 5-8 de noviembre (2002).
- Gálvez M.; Cordero C.; López Lázaro M.; Cortés F. and Ayuso M.: Cytotoxic effect of *Plantago sp.* on cancer cell lines. *J. Ethnopharmacol.* 88 (2-3): 125-30 (2003).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- García Ortiz J.; Cosmes M. and López Asunolo A.: Melon sensitivity shares allergens with Plantago and grass pollens. *Allergy*. 50 (3): 269-273. (1995).
- Gómez Flores R.; Calderón C.; Scheibel L.; Támez Guerra P.; Rodríguez Padilla C.; Támez Guerra R. and Weber R.: Immunoenhancing properties of *Plantago major* leaf extract. *Phytother. Res.* 14 (8): 617-22 (2000).
- Guo Y.; Cha M.; Chao A. et al.: Determination of aucubin in *Plantago asiatica* L., *Plantago major* L. and *Plantago depressa* W. by HPLC. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*. 16 (12): 743-4 (1991).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, UNESCO. Colombia, (1995).

- Hetland G.; Samuelsen A.; Lovik M.; Paulsen B.; Aaberge I.; Groeng E. and Michaelsen T.: Protective effect of *Plantago major* L. Pectin polysaccharide against systemic *Streptococcus pneumoniae* infection in rats. *Scand. J. Immunol.* 52 (4): 348-55 (2000).
- Holecz F., Pessini G., Sanches N., Cortez D., Nakamura C., Dias Filho B.: Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97(7):1027-31 (2002).
- Ikawati Z.; Wahyuono S. and Maeyama K.: Screening of several Indonesian medicinal plants for their inhibitory effect on histamine release from RBL-2H3 cells. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 249-56 (2001).
- Ikram M.; Fazal Hussain S.: Compendium of Medicinal Plants. Pp. 167. Pashawar. Pakistan Council of Scientific & Industrial Research. (1978).
- Karpilovskaya E.; Gorban G.; Pliss M.; Zakharenko L. and Gulich M.: Inhibitory action of the polyphenolic complex from *Plantago major* on the carcinogenic effect of endogenously synthesized nitrosodimethylamine. *Farmakol. Toksikol.* 52 (4): 64-67 (1989).
- Koichev A. et al.: Pharmacologic-clinical study of a preparation from *Plantago major*. *Probl. Pneumol. Fiziat.* 11: 68-74 (1983).
- Kyi K. et al.: Hypotensive property of *Plantago major*. *J. Life Sci.* 4: 167-71 (1971).
- Lambev I. et al.: Study of the anti-inflammatory and capillary restorative activity of a dispersed substance from *Plantago major*. *Probl. Vatr. Med.* 9: 162-9 (1981).
- Leung A.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics.* John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Ling Y. and Yan Z.: *Traditional Chinese Medicine.* Shanghai Scientific and Technical Publ. House. China. (1984).
- Lithander A.: Intracellular fluid of wheat bread (*Plantago major*) as a prophylactic for mammary cancer in mice. *Tumour Biol.* 13 (3): 138-41 (1992).
- Maksyutina N.: Hydroxycinnamic acids of *Plantago major* and *Plantago lanceolata*. *Khim. Prirodn. Soedin.* 7: 795 (1971).
- Maksyutina N.; Nikitina N.; Lipkan G.; Gorin A. et al.: Chemical composition and hypocholesterolemic action of some drugs from *Plantago major* leaves. Part. I. *Farmac. Zb.* 4: 56-61 (1978).
- Marcov M. et al.: Pharmacologic study of the influence of the disperse substance extracted from *Plantago major* on bronchial smooth muscles. *Probl. Vatr. Med.* 8: 132-9 (1980).
- Mascolo N. et al.: Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Res.* 1: 28-31 (1987).
- Matev M.; Angelova I.; Koichev A. et al.: Clinical trial of a *Plantago major* preparation in the treatment of chronic bronchitis. *Vutr. Boles.* 21 (2): 133-7 (1982).
- Mironov V.; Matrosov V.; Zamurrnko V. et al.: Physiologically active alcohols from great plantain. *Khim Farm Zb.* 17 (11): 1321-1324 (1983).
- Moesgaard F. et al.: *Dis. Colon Rectum.* 25: 454-7 (1982).
- Morgan M.; Arlian L.; Vyszanski M.; Deyo J. and Kawabata T.: English plantain and psyllum: lack of cross allergenicity by crossed immunoelectrophoresis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75: 351-9 (1995).
- Muller W.; Frohlich H.: Effect of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport. *Fortschr. Med.* 98 (3): 95-101 (1980).
- Murai M.; Yamayama Y. and Nishibe S.: Phenylethanoids in the herb of *P. lanceolata* and inhibitory effect on arachidonic acid induced mouse ear edema. *Planta Med.* 61 (5): 479-480. (1995).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press. London. (1995).
- Pacheco P.; Sierra J.; Schmeda Hirschmann G.; Potter C.; Jones B. and Moshel M.: Antiviral activity of Chilean medicinal plant extracts. *Phytother. Res.* 7: 415-8 (1993).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* Colegio Farmac. Valencia. Ed. Micof S. A. (1995).
- Plachcinska J. et al.: Influence of Medicinal herbs on the immune system. Induction on endogenous interferon. *Fitoterapia.* 55 (6): 346-348. (1984).
- Ponce Macotela M.; Navarro Alegría I.; Martínez Gordillo M. and Alvarez Chacón R.: In vitro effect against Giardia of 14 plant extracts. *Rev. Invest. Clin.* 46 (5): 343-7 (1994).
- Rai M.: *Herbal medicines in India: Retrospect and prospect.* *Fitoterapia.* 65 (6): 483-9 (1994).
- Ramos Ruiz A.; De la Torre R.; Alonso N.; Villaescusa A.; Betancourt J. and Vizoso A.: Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*. *J. Ethnopharmacol.* 52 (3): 123-7 (1996).
- Ravn H. and Brimer L.: Structure and antibacterial activity of plkantamajoside, a caffeic acid sugar ester from *P. major*. *Phytochemistry* 27 (2): 3433-3437. (1988).
- Razina T.; Zueva E.: The effect of a plantain preparation on the efficacy of the irradiation of experimental animals with tumors. *Radiobiologia.* 32 (2): 266-70 (1992).
- Ringbom T.; Huss U.; Stenholm A.; Flock S.; Skattebol L.; Perera P. and Bohlin L.: COX-2 inhibitory effects of naturally occurring and modified fatty acids. *J. Nat. Prod.* 64 (6): 745-9 (2001).
- Robineau L.: *Farmacopea Caribeña.* Ed. TRAMIL. (1996).
- Rosa Pinto V. and Varahona C.: *Estudio hipocrático de extractos acuosos de algunas plantas medicinales de Honduras. Sus efectos en ratas.* Tesis doctoral. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. (1986).
- Ruffa M., Ferraro G., Wagner M., Calcagno M., Campos R., Cavallaro L.: Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. *J. Ethnopharmacol* 79 (3): 335-9 (2002).
- Samuelsen A.: The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *J. Ethnopharmacol.* 71 (1-2): 1-21 (2000).
- Shipochliev T.: Uterotonic action of extracts from a group of medicinal plants. *Vet. Med. Nauki.* 18 (4): 94-8 (1981).
- Shipochliev T.; Dimitrov A. and Aleksandrova E.: Anti-inflammatory action of a group of plant extracts. *Vet. Med. Nauki.* 18 (6): 87-94 (1981).
- Silny W.; Kuchta D.; Siatecka D. and Silny P.: Antigen specific immunoglobulin E to grass and weed pollens in the plasma of patients with seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol. Pol.* 53 (1): 55-8 (1999).
- Tolaba J.: Las plantagináceas del Valle de Lerma. *Raíces.* 22 (9): 13-15 (1999).
- Wagner H.: *Immunostimulants from higher plants.* In Biologically active Natural Products. Oxford Science Publications. pp. 127-141 (1987).
- Wegener T. and Kraft K.: *Plantago lanceolata* L.: anti-inflammatory action in upper respiratory tract infections. *Wien. Med. Wochenschr.* 149 (8-10): 211-6 (1999).
- Weenen A.; Nkunya M.; Bray D.; Mwasumbi L.; Kinabo L. and Kilimali V.: Antimalarial activity of Tanzanian medicinal plants. *Planta Med.* 56: 368-70 (1990).
- Yesilada E.; Sezik E.; Fujita T.; Tanaka S.; Tabata M.: Screening of some Turkish medicinal plants for their antitumorogenic activities. *Phytother. Res.* 7: 263-5 (1993).

LOBELIA



DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perteneciente a la familia de las Campanuláceas, caracterizada por presentar un tallo erecto ramificado en la parte superior, de 20-70 cm de alto, con un látex ácido; hojas alternas, ovalado-lanceoladas y de margen sinuoso o dentado; flores pequeñas reunidas en racimos terminales de color azul agrisado o violetas, de 4-6 mm de largo, seguido de un fruto capsular, bivalvo, que se hincha hasta convertirse en una estructura ovalada de 1 cm de largo.

HÁBITAT

La lobelia es originaria del centro y este de América del Norte, desde Labrador hasta Georgia, siendo posteriormente introducida en otras regiones. En Asia existe una variedad denominada *Lobelia chinensis* que, junto con *L. inflata*, son cultivadas como ornamentales.

PARTES UTILIZADAS

Hojas y sumidades floridas. Según la 3ª Edición de la Farmacopea Brasileira, debe contener un mínimo de 0,4% de alcaloides solubles en éter, calculados en *lobelina*. La droga tiene olor débil, característico, sabor fuertemente acre, recordando el del tabaco.

HISTORIA

La lobelia fue muy empleada por los indios norteamericanos quienes la fumaban en oficios ceremoniales y para combatir dolencias bronquiales. Sus propiedades eméticas fueron señaladas en 1785, siendo la droga introducida para

NOMBRE CIENTÍFICO

Lobelia inflata L.

NOMBRES POPULARES

Español: lobelia, tabaco indio, mataballos.

Portugués: lobélia.

Inglés: lobelia, puke weed, Indian tobacco.

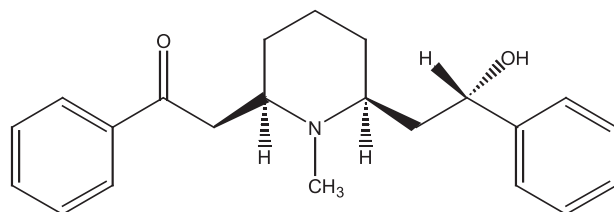
Otros: lobélie enflée (Francés), lobelia (Italiano), Lobe-lienkraut (Alemán).

uso médico en 1807. A principios del siglo XIX fue una de las principales plantas recomendadas por la escuela fisiomédica liderada por Samuel Thomson, quien fue acusado de asesinato a raíz de la intoxicación de uno de sus pacientes con esta planta. En 1813 Cutler estudió las propiedades antiasmáticas de la lobelia observando muy buenos resultados (especialmente en él mismo que era asmático), al punto que en 1829 fue incorporada en la medicina inglesa y en el resto de Europa. El nombre *lobelia* le fue conferido en honor al botánico flamenco Mathias de L' Obel (1538-1616) quien era médico del rey Jaime I° de Inglaterra; mientras que *inflata* hace alusión a la hinchazón que presenta el fruto por maduración de las semillas. El principal alcaloide (*lobelina*) fue obtenido por primera vez en forma cristalina en 1915 por el Dr. Wieland.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides (0,30 - 0,48%): Alrededor de veinte, los cuales se ubican en la planta entera y presentan núcleo piperidínico destacando: lobelina (principal), lobelidina, lobelanina, isolobelanina (norlobelina), lelolanidina, norlelobanidina, lobinina, isolobinina, lobelanidina, 8-metil-10-etilobelidol, 8-metil-10-fenilobelidol y norlobelanidina. Biosintéticamente la lobelina deriva de una molécula de lisina y dos moléculas de fenilalanina. El porcentaje de alcaloides varía según la parte de la planta de que se trate. En las hojas (0,42-0,43%), sumidad florida (0,90-1,10%), cápsula inmadura (0,88-1,04%), fruto (0,35-0,38%), raíz (0,54-0,56%) y en la planta entera (0,53-0,56%).

Otros: ácido lobélico, inflatina, principio amargo (lobelacrina), palmitato de β -amirina (hojas), ácido celidónico, resinas, grasas, gomas, aceite fijo, caucho.



(-) lobelina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Su principal alcaloide, la *lobelina*, presenta muchas de las mismas acciones de la nicotina aunque en menor potencia (ver monografía de Tabaco). Dentro de los usos médicos destaca sus propiedades eméticas, expectorantes y para deshabitación al tabaco. Su estrecho margen de seguridad y la falta de productos estandarizados en el mercado farmacéutico hacen poco recomendada su prescripción. Con esta planta se ha ensayado la poliploidización (multiplicación del número de cromosomas en plantas diploides) para obtener así ejemplares con mayor número de principios activos.

Actividad sobre S.N.C.

A dosis bajas la *lobelina* es estimulante de los receptores colinérgicos en los ganglios autónomos, facilitando la transmisión de impulsos; sin embargo a dosis mayores puede provocar bloqueo de los mismos (Goodman L. & Gilman A., 1990). Algunos estudios preliminares atribuyen actividad antidepressiva al palmitato de β -amirina obtenido de las hojas de *Lobelia inflata*. En efecto, sobre el test de natación forzada, el palmitato de β -amirina reduce la duración de la

inmovilidad de la rata de manera dosis-dependiente y en forma similar a los antidepressivos imipramina y mianserina. A diferencia de estas drogas, la *lobelina* antagoniza la estimulación locomotora inducida por meta-anfetamina. El mecanismo de acción estaría determinado por una estimulación en la liberación de noradrenalina, según lo observado en sinaptomas de cerebro de ratón (Subarnas A. et al., 1992; Subarnas A. et al., 1993).

De acuerdo con algunos estudios la *lobelina* no sería un agonista nicotínico específico, sino que parece actuar alterando el almacenamiento de dopamina a nivel presináptico, al potenciar la inhibición de la recaptación de dopamina en las vesículas sinápticas (Dwoskin L. & Crooks P., 2002). En ese sentido la *lobelina* ha demostrado desplazar a la dihidrotetrabenazina de su receptor. Esta sustancia es empleada rutinariamente para evaluar la alta afinidad de ligazón de monoaminas en receptores de vesículas sinápticas (Teng L. et al., 1998).

Por otra parte, una sal de *lobelina* ha sido propuesta para ser ensayada y patentada en la deshabitación de pacientes adictos a diferentes drogas (cocaína, anfetaminas, marihuana, etc), incluyendo también desórdenes alimentarios (Crooks P. & Dwoskin L., 1998). En lo atinente al abuso con anfetaminas, la *lobelina* demostró en ratas bloquear la síntesis de dopamina a partir de dichas drogas, como así también demostró reducir los fenómenos de hiperactividad (Dwoskin L. & Crooks P., 2002).

Aparato Respiratorio

La *lobelina* es una sustancia analéptica respiratoria por estimulación del centro bulbar, al punto de haber sido utilizado el clorhidrato de *lobelina* en la reanimación de neonatos. Asimismo ha sido empleada en la recuperación ventilatoria en intoxicaciones por depresores centrales o asfixias, aunque debido a sus propiedades excitatorias ganglionares se prefiere la respiración artificial. En estos casos sus efectos son transitorios, y en algunas ocasiones inciertos, presentando un estrecho margen terapéutico e incluso llegando a producir depresión respiratoria (Goodman L. & Gilman A., 1990; Villar del Fresno A., 1999). La *lobelina* es broncodilatadora y espasmolítica bronquial por efecto β -adrenérgico (liberación de adrenalina), mientras que la *isolobelanina* presenta además efecto balsámico y expectorante. Aquí también el estrecho margen terapéutico hace poco recomendable su empleo (Robbers J. & Tyler V., 2000).

Actividad Antitabaco

A raíz de su virtual mecanismo competitivo con la nicotina sobre los receptores ganglionares, el sulfato de *lobelina* en dosis de 10-15 mg diarios durante dos semanas, se preconizó como tratamiento de deshabitación al tabaco. El mejor resultado se observaba con dosis de 24 mg de sulfato de *lobelina*, siendo esa también la dosis tóxica, por lo que para paliar la disminución de la dosis de este alcaloide se elaboraron formulaciones magistrales acompañadas de un sedante benzodiacepínico y un anestésico de membrana. Diferentes estudios controlados demostraron que la *lobelina* no era más efectiva que el placebo en dichos tratamientos, lo cual hizo que fuera removida del circuito farmacéutico (Robbers J. et al., 1996).

Otros

La *lobelina* es también emetizante, por estimulación de la zona «gatillo» del quimiorreceptor emético en el área postrema bulbar. A nivel cardíaco aumenta la frecuencia y fuerza de los latidos, actuando como vasodilatadora coronaria. A nivel digestivo, disminuye el peristaltismo y aumenta el tono intestinal. Todo ello debido a su acción estimulante

adrenérgica (Ayer W. & Habgood T., 1968). El resto de los alcaloides presenta efecto hipertensor y depresor cardíaco por vía refleja, acción gangliopléjica y simpaticomimética. Otros efectos que provoca la *lobelina* están centrados en la liberación del glucógeno hepático, inhibición de la secreción biliar, disminución de la diuresis e hipertensión arterial (Arteche García A. y Col., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El escaso margen terapéutico de infusiones o decocciones con esta planta, no la hacen recomendable para uso humano. El exceso de dosificación de sus alcaloides provoca cuadros similares a los de la nicotina: náuseas, vómitos, sequedad bucal, diarreas, tos, hipotensión, taquicardia seguida de bradicardia, ardor miccional, temblores, y en casos extremos, parálisis medular y muerte por fallo respiratorio. La DL50 se ha calculado en 4 g. Los cuadros tóxicos se tratan con lavajes gástricos, respiración artificial, carbón activado y atropina (Reynolds J., 1989). Asimismo demostró ser tóxica para el ganado bovino y caprino (González Stuart A., 1989). La administración crónica de *sulfato de lobelina* i.p. a ratas durante 3 semanas no produjo al final de ese tiempo cambios en el peso, temperatura rectal y coordinación motora. En cambio, la actividad general fue incrementada y se observaron algunos cambios de frecuencia en las ondas electroencefalográficas de hipocampo (bajas) y amígdala (altas). (Sopranzi N. et al., 1991).

CONTRAINDICACIONES

Hipertensión arterial, embarazo, lactancia y todas aquellas relacionadas con la nicotina (Newall C. et al., 1996; McGuffin M. et al., 1997).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El *palmitato de β-amirina* aislado de las hojas de la lobelia ha demostrado en ratas potenciar el efecto narcótico del pentobarbital sódico de manera superior a imipramina pe-

ro inferior a mianserina. A su vez el *palmitato de β-amirina* no demostró efectos sobre la inducción de hipotermia por reserpina, no afectando tampoco la inducción de catalepsia por haloperidol, la ptosis inducida por tetrabenazina ni la estereotipia inducida por apomorfina (Subarnas A. et al., 1993). No debe suministrarse junto con neurolépticos ni otras drogas con alcaloides.

STATUS LEGAL

La lobelia ha sido inscripta en las Farmacopeas de Argentina (4ª Ed.), Austria, Brasil (3ª Ed.), Egipto, Francia, Gran Bretaña (BHP, 1983-1990), Martindale (30th) y China (*Lobelia chinensis*). La *lobelina* había sido autorizada hace varios años por la FDA norteamericana como agente antitabaco en tratamientos de deshabituación nicotínica, pero ese permiso caducó en 1993. Las autoridades de Canadá y de Argentina no autorizan su registro como alimento (Blackburn J. & Chair L., 1993; ANMAT, 2001). La lobelia sólo puede prescribirse a través de receta profesional presentando varias restricciones su venta en países como Australia, Norteamérica y Nueva Zelanda, entre otros.

USOS ETNOMEDICINALES

El empleo popular le confiere en uso interno propiedades contra el asma, tos convulsa, bronquitis, pleuresía, emesis y tétanos. En uso externo en casos de pleuresía, reumatismo, picaduras y luxaciones.

FORMAS GALÉNICAS

Polvo micronizado: A partir de las hojas en forma de cápsulas. Dosis: 0,05-0,3 g/día. Máximo: 1,5 g diarios.

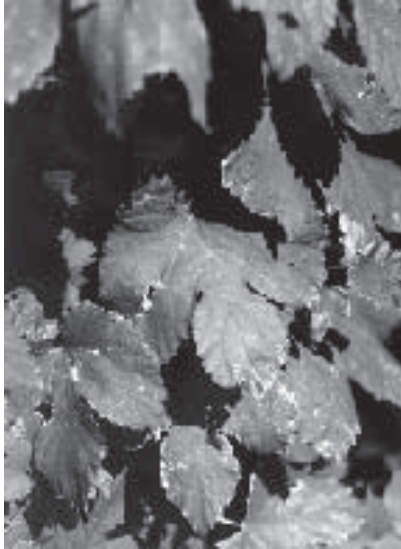
Tintura: Relación 1:10, dosis: 20-40 gotas, 2-3 veces/día ó 0,5 a 2,5 g diarios, siendo la dosis máxima de 3 g diarios. También la tintura ácida (1:10 diluida en ácido acético) a razón de 1-4 ml, tres veces al día.

Extracto fluido: (1 g = 50 gotas), se prescriben 5-20 gotas, 2-3 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- ANMAT. Disposición n° 1637. Suplementos Dietarios. 23 de marzo. (2001).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. Barcelona. 3ª Ed. (1998).
- Ayer W. and Habgood T.: *The Alkaloids*. Vol. XI. R. Manske Ed. Academic Press. (1968).
- Blackburn J. and Chair L.: 2º Report of the Expert Advisory Committee on Herbs and Botanical Preparations to the Health Protection Branch. Health Canada. (1993).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Crooks P. and Dwoskin L.: *Lobeline compounds as a treatment for psychostimulant abuse and withdrawal, and for eating disorders*. Kentucky Univ. Res. Foundation. (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- De Oliveira F.; Akisue G. and Akisue M.: *Farmacognosia*. Edit. Atheneu. Brasil. (1998).
- Dwoskin L. and Crooks P.: *A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for psychostimulant abuse*. *Biochem. Pharmacol.* 63 (2): 89-98 (2002).
- González Stuart A.: *Plantas Tóxicas Para el Ganado*. Limusa-Noriega Edit. México. 1ª Ed. (1989).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8ª Ed. Edit. Panamericana. (1990).
- Hoffmann A.: *Flora silvestre de Chile*. Zona Araucana. Edic. Fundación Claudio Gay. (1982).
- Mabblerley D.: *The plant book*. Cambridge Univ. Press. Cambridge. (1987).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. Boca Raton, Florida. U.S.A. (1997).
- Reynolds J.: *Martindale The Extra Pharmacopeia*. 29ª Ed. Reynolds J. Edit. London. The Pharmaceutical Press. (1989).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOF. Col. Farmac. Valencia. (1995).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*. Williams & Wilkins. U.S.A. (1996).
- Robbers J. and Tyler V.: *Herbs of Choice*. Haword Herbal Press. U.S.A. (2000).
- Scarafía M.; Galetto L.; Bernardello L. y Julián H.: *Metabolitos secundarios de Lobelia tupa*. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Schultes R. and Hofmann A.: *Plantas de los Dioses*. Fondo de Cultura Económica. México. (1993).
- Sopranzi N.; De Feo G.; Mazzanti G. and Braghieri L.: *The biological and electrophysiological parameters in the rat chronically treated with Lobelia inflata L.* *Clin. Ter.* 137 (4): 265-8 (1991).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Ed. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Subarnas A.; Oshima Y.; Sidiq J. et al.: *An antidepressant principle of Lobelia inflata L.* *J. Pharmac. Scien.* 81 (7): 620-1 (1992).
- Subarnas A.; Tadano T.; Oshima Y. et al.: *Pharmacological properties of beta - amyryn palmitate, a novel centrally acting compound, isolated from Lobelia inflata leaves*. *J. Pharmac. Pharmacol.* 45 (6): 545-50. (1993).
- Villar del Fresno A. (Ed) y Col.: *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).

LÚPULO



NOMBRE CIENTÍFICO

Humulus lupulus L.

NOMBRES POPULARES

Español: lúpulo, hombrecillo, betiguera

Portugués: lúpulo, pé de galo, vinha do norte

Inglés: hops

Otros: luppolo, lupari (Italiano), houblon, lupulin (Francés), Hopfen (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta trepadora perenne, dioica, perteneciente a la familia de las Cannabináceas, caracterizada por presentar una altura cercana a los seis metros; hojas opuestas de color verde pálido, tri-tetra-pentalobuladas, groseramente dentadas y con nerviación palmeada; flores amarillo-verdosas, las masculinas en inflorescencia ramosa y las femeninas en pequeñas cabezuelas globulosas o estrobiliformes, que se ensanchan a modo de conos al madurar el fruto (aquenio). La floración ocurre desde finales de verano hasta mediados de otoño.

HÁBITAT

El lúpulo es originario de las zonas templadas septentrionales de Europa, Asia y América, creciendo silvestre en bosques húmedos, setos, malezas, bosques de alisos, sauces o mimbrés. Se cultivan exclusivamente los pies femeninos en países de clima templado, principalmente en Alemania, República Checa, Europa septentrional, Norteamérica, China y Chile.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los conos o estróbilos femeninos, los cuales se recolectan en otoño y seguidamente se desecan bajo la acción del calor seco. Ocasionalmente se someten a la acción de gases de azufre, tratamiento que estabiliza los principios activos, conservándose así su aroma y color.

Por otra parte, las glándulas resinosas que recubren las brácteas de las inflorescencias femeninas forman otra droga vegetal denominada *lupulino*, obtenida por tamización de los estróbilos, presentándose como un polvo pegajoso entre amarillo-verdoso y amarillo-anaranjado que recubre los frutos, siendo su sabor amargo. El *lupulino* debe administrarse en fresco ya que durante la desecación pierde sus propiedades por autooxidación.

Las diferentes farmacopeas europeas indican un contenido de lúpulo no menor del 18% para extractivos solubles en agua y no menos de 25% en extractivos solubles en agua y metanol. En tanto la Farmacopea Ayurvédica requiere no menos del 13% de extractivo soluble en agua. La validación de flavonoides puede hacerse por TLC (Thin Layer Chromatography). Las autoridades sanitarias alemanas (Standardzulassung) exigen al material crudo para presentaciones en forma de infusión de lúpulo, un contenido en flavonoides no menor al 0,5%, calculados como rutina (Blumenthal M. et al., 2000). La detección de aminoácidos (asparagina) por TLC parece ser un buen método para el control de calidad del lúpulo, habida cuenta que los principios amargos demostraron poseer poca estabilidad durante tiempo prolongado (Lapke C. et al., 2002).

HISTORIA

El lúpulo fue cultivado en la antigüedad por los romanos, aunque recién en los siglos VIII (a través del rey francés Pipino el Breve), IX y X alcanzó mayor difusión, en especial en Francia, Dinamarca y Alemania. Plinio le asignó el nombre de *Lupus salictarius* (*lobo de los sauces*) debido a su afinidad por trepar sobre esos árboles. El término *Humulus* proviene de la palabra anglosajona *humele*, que hace referencia al hábitat húmedo donde normalmente crece; mientras *lupulus*, significa «lobo», ya que estos animales utilizan al lúpulo para estrangular a las ovejas. La palabra inglesa *hops* significa «trepar».

El crecimiento en su cultivo se debió a la posibilidad de elaborar cerveza con esta planta, lo cual aconteció en la Edad Media a través de trabajos de monjes, permitiendo que dicha bebida se conservara durante más tiempo. En ese sentido fue muy popular el lúpulo de Baviera, haciendo famosa a esta región desde el punto de vista «cervecero». Las tribus de América del Norte (en especial los Cherokee) utilizaban el lúpulo para combatir el insomnio, trastornos ginecológicos de la mujer, infecciones urinarias y reumatismo. A partir del siglo XVII se demostraron sus cualidades medicinales. Fue muy empleado para tratar problemas de ansiedad y la psicosis de guerra.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

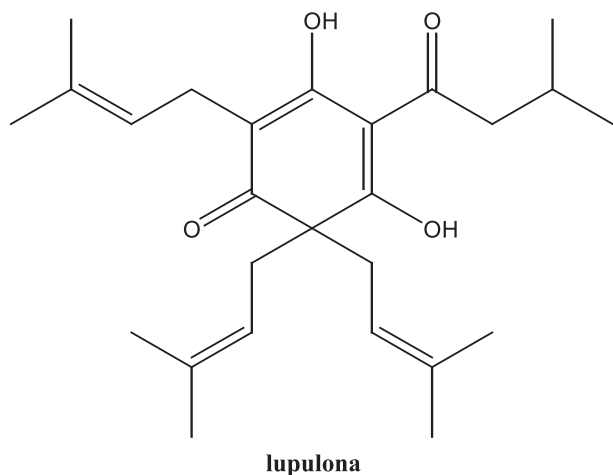
Aceite Esencial (0,3-1% en el lúpulo y 1-3% en el lupulino): Compuesto por sesquiterpenos (α -humuleno (50-60%), farneseno, β -cariofileno), monoterpenos (miraceno (30%), limoneno, β -pineno, cannabeno), ésteres terpénicos (acetato, isobutirato y propionato de geranilo), ésteres alifáticos (isobutirato de 2-metilpropilo, isobutiratos de 2 y 3-metilbutilo, geranato de metilo, decanoato de metilo, hepta, octa y nonanoato de metilo.), éster valerianico de borneol, cetonas (2-undecanona), etc.

Flavonoides: astragalina, quercetina, quercitrina, isoquercitrina, rutina, kaempferol-3-rutósido, leucocianidina, leucodelfinidina, etc. También se menciona la presencia de flavonoides prenilados de tipo estrogénico (8-prenil-naringenina, 6,8-diprenil-naringerina, 6 y 8-geranilnaringerina, xantohumol, isoxantohumol, xantogalenol, 6-isopentenilnaringenina, 3'-geranilchalconaringenina, 4'-O-metil-3'-prenilchalconaringenina).

Otros: taninos (2-5%), sales potásicas, histamina (trazas), principio antiestrogénico, ácidos clorogénico y ferúlico, aminoácidos, ácido gama-linoleico, aminoácidos, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las propiedades terapéuticas del lúpulo abarcan varios aparatos del organismo, estando involucrados principalmente su aceite esencial, las oleoresinas amargas y los flavonoides.



Destacan sus acciones hipnosedantes, espasmolíticas, amargo-aromáticas y hormonales. Para una mejor comprensión se describirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Propiedades Sedativas

El aceite esencial ha exhibido en animales propiedades sedantes (Caujolle F. et al., 1969; Bravo L. et al., 1974; Cartaña C., 1993), ligeramente hipnóticas y espasmolíticas, en este último caso en combinación con los flavonoides (Hänsel R. et al., 1982; Wohlfart R. et al., 1983). La acción sedante e hipnótica demostrada en ratas parece deberse a un alcohol de cinco átomos de carbono conocido como *2-metil-3-buten-2-ol* formado por oxidación a partir de la *humulona*, *colupulona* y *lupulona* durante el almacenamiento de la droga. A medida que este alcohol se acumula, al cabo de 2 años llega a constituir casi un 0,15% de la droga. Se ha comprobado que esta poca concentración de *2-metil-3-buten-2-ol* sumado a su carácter volátil no alcance a explicar la acción sedativa del lúpulo, lo que supone que en el organismo también se forme esta sustancia a partir de la *lupulona* (Hänsel R. et al., 1980; Wohlfart R. et al., 1983).

Una forma de aprovechar el *2-metil-3-buten-2-ol* es por medio del uso tradicional de incorporar los estróbilos de lúpulo en almohadones e inhalar su aroma durante el reposo nocturno. Por otra parte se ha demostrado que la *colupulona* es un potente inductor de la citocromo P450 hepática en ratas, sugiriéndose que el *2-metil-3-buten-2-ol* se formaría *in vivo* a través de la oxidación catalizada por dicha enzima (Mannering G. & Shoeman J., 1996).

En ensayos sobre humanos, los primeros estudios efectuados en la década del 60' no habían arrojado resultados positivos como sedativo, a partir de la administración de un concentrado lipofílico de lúpulo en dosis de 250 mg durante 5 días (Stoker H., 1967). Ello corroboraba de alguna manera experiencias también poco significativas realizadas en ratas con dosis orales de 10-500 mg/k con extractos etanólicos de *lupulona* (Hänsel R. & Wagener H., 1967). En cambio, la combinación de extractos de *H. lupulus* y *Valeriana officinalis* ha demostrado mejorar la calidad del sueño en personas que presentaban insomnio, lo cual hablaría de un efecto sinérgico entre ambas hierbas (Müller Limmroth W. et al., 1977; Kneipp S. 1996).

En estas circunstancias el empleo de material proveniente del *lupulino* resulta más efectivo que el del lúpulo, debido a su mayor riqueza en principios activos. En un estudio randomizado a doble ciego con control clínico, la combinación de extractos de valeriana y lúpulo evidenció una calidad del sueño en los pacientes similar a la demostrada por una benzodiacepina sintética (Schmitz M. & Jackel M., 1998). Si bien es inobjetable la actividad hipnosedante del

lúpulo, aún no pudo precisarse su mecanismo de acción íntimo (Bradley P., 1992; Blumenthal M. et al., 2000).

Actividad Hormonal

Los fitoestrógenos del lúpulo serían útiles en casos de insuficiencia ovárica hipoestrogénica, sobretodo en los denominados «calores» menopáusicos, aunque no con la intensidad y eficacia de las isoflavonas de la soja. El efecto estrogénico, de acuerdo a experiencias realizadas en la década del '50, parecía depender del flavonoide prenilado *xanthohumol* presente en los conos o inflorescencias femeninas y uno de los constituyentes de la cerveza (Koch W. & Heim G., 1953; Yilmazer M. et al., 2001). Sin embargo estudios recientes dan cuenta que el flavonoide *8-prenil-naringenina*, y en menor medida *6,8-diprenilnaringenina* y *8-geranil-naringenina*, son los que presentan la principal actividad estrogénica. La *8-prenil-naringenina* demostró ejercer una fuerte competencia por el receptor para el 17- β -estradiol. Estas sustancias no demostraron tener efectos androgénicos ni progestogénicos en modelos animales. Su presencia en la cerveza es muy pequeña como para tener dicha bebida potencial peligro (Milligan S. et al., 2000).

Se pudo observar a través de la administración de extractos de lúpulo, una disminución en la síntesis de estradiol inducido por la hormona FSH, supuestamente a través de un mecanismo vía AMP cíclico dependiente. La adición de extracto de lúpulo a un cultivo de células pituitarias de ratas ovariectomizadas, no alteró la secreción hormonal de LH (Kumai A. & Okamoto R., 1984). En ratas hembras la administración de extractos de lúpulo provocaron aumento de peso ovárico y mayor producción de estrógenos. Asimismo se observó una inhibición en la secreción de progesterona y una disminución en la cantidad de óvulos liberados, a la vez que la actividad de la enzima uterina timidina quinasa y la hormona luteinizante fueron virtualmente suprimidas (Okamoto R. & Kumai A., 1992).

Por otra parte se ha informado sobre una sustancia antiandrogénica (sería similar al acetato de ciproterona) la cual sumada a los compuestos fitoestrogénicos han demostrado su utilidad en casos de hiperexcitabilidad sexual masculina y, tópicamente, en acné juvenil (Fenselau C. et al., 1973). Recientemente se ha informado que el extracto metanólico de lúpulo presenta *in vitro* una alta afinidad (de tipo competitiva) con los receptores estrogénicos alfa y beta. En cultivos de células endometriales dicho extracto exhibió propiedades estrogénicas, mediada por una mayor actividad de la enzima fosfatasa alcalina y por una actividad reguladora sobre el receptor mRNA de progesterona (Liu J. et al., 2001).

Actividad Digestiva

En un ensayo realizado en animales en la década del 70' el aceite esencial de lúpulo había evidenciado una fuerte actividad espasmolítica (Cajouille F. et al., 1970). En combinación con extractos de *achicoria* (*Cichorium intybus*) y *menta piperita* (*Mentha x piperita*), el lúpulo ha demostrado disminuir el dolor espasmódico en pacientes afectados de colecistitis crónica con o sin litiasis (Chakarski I. et al., 1982). Los principios amargos le confieren una acción eupéptica y aperitiva, útil en casos de anorexia o inapetencia (Bezanger-Beauquesne L. et al., 1980; Krivenko V. et al., 1989; Bradley P., 1992). Experiencias con animales demostraron que extractos de lúpulo promueven la secreción ácida gástrica (Tamasdan S., 1985).

Actividad Antimicrobiana

A nivel bacteriano la presencia de fosfolípidos en las membranas externas de las bacterias Gram negativas parecen

inactivar a los principios amargos del lúpulo (Teuber M. et al., 1973). En cambio la combinación del aceite esencial, las flavononas y los principios amargos (en especial *lupulona* y *humulona*) han demostrado poder bacteriostático y bactericida sobre gérmenes Gram positivos. También poseen efectos fungistáticos sobre *Trichophyton mentagrophytes* y en menor medida sobre *Fusarium* y *Mucor sp* (Mizobuchi S., 1985; Langezaal C. et al., 1992). Las bacterias más sensibles demostraron ser *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*, a partir de una acción deletérea sobre sus membranas (Schmalreck A. et al., 1975; Langezaal C. et al., 1992).

Asimismo se ha podido observar que la actividad se incrementa cuando desciende el pH y en presencia de cationes monovalente como K⁺, Na⁺; NH₄⁺, Rb⁺ y Li⁺ (Simpson W. & Smith A., 1992). En un estudio llevado a cabo en China se han reportado resultados sintomatológicos positivos en pacientes afectados de tuberculosis, lepra, disentería bacilar aguda, silicosis y asbestosis (Chang H. & But P., 1986).

Otras

Tanto la *humulona* como la *lupulona* han evidenciado poseer propiedades hipoglucemiantes. Administradas a ratas diabéticas (por estreptozotocina) en dosis oral de 200 mg/k, han demostrado disminuir los niveles de glucemia en más de un 50% al cabo de 6 horas (Handa S. & Chawla-Maninder A., 1989). Por otra parte, un producto que contiene extractos de lúpulo en combinación con *ma-ursi* y *acetato a-tocoferol*, fue administrado a 915 pacientes afectados de irritación vesical e incontinencia urinaria, observándose mejoras significativas en 772 de ellos (Lennau H. et al., 1984). En tanto la *humulona* ha demostrado *in vitro* inhibir al promotor tumoral tetradecanoil-forbol en 2 estadios de carcinogénesis experimental en piel de ratones (Yasukawa K. et al., 1995).

Respecto a los flavonoides no prenilados, evidenciaron actividad antiinflamatoria y una ligera acción diurética en combinación con las sales potásicas (Leung A., 1996). Respecto a los flavonoides prenilados, 6 de ellos demostraron efectos antiproliferativos y citotóxicos en cultivos de células tumorales humanas de mama y de ovario (Miranda C. et al., 1999). Asimismo los flavonoides prenilados *xantobumol*, *isoxantobumol* y *8-prenilnaringenina* demostraron *in vitro* inhibir la enzima citocromo P450 lo cual tendría un carácter quimiopreventivo en aplicaciones humanas debido a la activación de sustancias carcinógenas que emplean la vía de dicha enzima (Henderson M. et al., 2000).

Por último, las proantocinidinas oligoméricas correspondientes a los taninos polifenólicos solubles en agua presentes en las inflorescencias femeninas del lúpulo, demostraron *in vitro* efectos antioxidantes e inhibitorios de la síntesis de óxido nítrico neuronal. La mayor actividad le correspondió a la procianidina B2 (Stevens J. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis usuales el lúpulo es bien tolerado. El principio amargo resinoso puede provocar náuseas y vómitos en altas dosis. El manipuleo de plantas de lúpulo puede causar alergias respiratorias (Newmark F., 1978). El *mirveno* contenido en el aceite fresco de lúpulo ha sido considerado como agente sensibilizante, en tanto el polen es causal de dermatitis de contacto (Mitchell J., 1979). En pacientes con antecedentes de angioedema urticariano a otras especies (banana, castañas, etc) se pudo constatar fenómenos de urticaria por contacto (Estrada J. et al., 2002).

En prácticas fumatorias, el lúpulo provoca efectos similares a la marihuana pero de menor intensidad (alegría, mareo, sueño). Altas dosis administradas por vía inyectable a ani-

males provoca efectos soporíferos intensos seguidos de muerte, mientras que la administración crónica provoca pérdida de peso seguida también de la muerte del animal (Hamon N., 1985). La DL₅₀ para la administración oral de un extracto de *lupulona* en ratas oscila entre 500-3500 mg/k (Hänsel R. et al., 1993).

CONTRAINDICACIONES

Tumores hormono-dependientes e hiperestrogenismo. Los pacientes con síndrome depresivo tampoco deben ingerir lúpulo ya que el efecto sedativo puede incrementar los síntomas (Lee K. et al., 1993). En cuanto a embarazo y lactancia se desconocen posibles interrelaciones.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El efecto sedativo del lúpulo puede incrementar la actividad de fármacos ansiolíticos o tranquilizantes. En ratas demostró incrementar el tiempo de sueño inducido por pentobarbital (Lee K. et al., 1993). Existe potenciación de efectos con la toma conjunta de alcohol (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

El lúpulo se encuentra registrado entre otras, por la Farmacopea Francesa (desde el año 1949), Belga, Británica (1990), Marthindale 28th Ed, Comisión «E» de Monografías de Alemania y Farmacopea Ayurvédica (1994). También se encuentra registrado por la FDA norteamericana como suplemento dietario, habiéndose inscripto antiguamente en el Formulario Nacional y en la Farmacopea de USA desde 1831 a 1910 (Mc Caleb R., 1993). Figuró en la 2ª Edición de la Farmacopea Argentina (Amorín J., 1980). Las autoridades sanitarias de Bolivia, Colombia, España y Venezuela han reconocido el empleo medicinal humano de los conos o estróbilos secos del lúpulo (García González M., 2000).

ADULTERACIONES

Prácticamente no existen. En la droga constituida por los estróbilos no deben estar presentes frutos maduros (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular de infusiones de estróbilos de lúpulo son recomendadas como sedantes, hipnóticas, antiespasmódicas digestivas, eupépticas, diuréticas, reguladoras menstruales, contra la cistitis, eyaculación precoz y el priapismo (erección permanente). Cocidos en leche de cabra, se empleaban para combatir herpes, escorbuto y parásitos. En digestiones muy lentas o dolorosas se preconiza el cocimiento de 15 g de flores en un litro de agua, durante dos minutos.

El jugo exprimido, a razón de 1-3 cucharadas diarias, es empleado como purgante. En uso externo en infecciones cutáneas de tipo eczematosas, herpéticas, forunculosis y ulcerogénicas. Las pomadas con lúpulo también tienen utilidad como analgésicas y antialérgicas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1% ó también 0,5 g por taza. Beber una taza antes de dormir.

Extracto seco: Relación 5:1, o polvo se dosifica a razón de 150-300 mg diarios.

Extracto fluido: (1 g = 52 gotas) se recomiendan 0,5-1 g, 2-3 veces al día, no sobrepasando la dosis de 6 g diarios.

Tintura: Relación 1:10, se administra a razón de 30 gotas, dos veces al día.

Fitocosmética: El extracto glicólico (1-2%) en forma de gel de baño, crema, champú, loción y productos para piel. Usos Alimentarios

Los estróbilos femeninos del lúpulo son el principal

aromatizante y preservante de las cervezas, aunque sus aceites destilados y extractos también se emplean para aromatizar alimentos, lociones astringentes y bebidas sin alcohol. Los conos femeninos maduros o estróbilos clarifican y dan un sabor más amargo a la cerveza, impidiendo el crecimiento bacteriano (bacilos del ácido láctico) en cerveza y mosto. Por otra parte, los retoños o brotes tiernos y las flores masculinas se consumen crudos o cocidos como espárragos en ensaladas. La planta silvestre no proporciona cantidades suficientes de *lupulino* para la fabricación de

cerveza. Por ello cuando se desea cultivarla se aprovecha la raíz principal o rizoma subterráneo, ramificado y perenne, de donde se forman tallos alargados que crecen rápido.

CURIOSIDADES

Enrique VI y Enrique VIII de Inglaterra prohibieron el lúpulo por considerarlo «maleza malsana» debido a que los cosechadores solían quedarse dormidos durante la recolección. En 1787 una almohadilla con lúpulo seco permitió al rey Jorge III de Inglaterra curar su insomnio pertinaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica de Plantas con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre. (1980).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y Col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
- Bezanger-Beauquesne L. y col.: *Plantes Médicinales des Régions Tempérées*. Pp. 78. Ed. Maloine. (1980).
- Blumenthal M. et al.: *Expanded Commission "E" Monographs*. USA. (2000).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Edit. Grijalbo. (1996).
- Bravo L.; Cobo J.; Fraile A.; Jiménez J. and Villar A.: Estudio farmacodinámico del lúpulo. Acción sedante. *Boll. Chim. Farmac.* 113: 310-5 (1974).
- Cajouille F.; Pham-Huu Ch.; Duch-Kan P. and Bravo-Díaz L.: Spasmolytic action of hop (*Humulus lupulus*). *Chem. Abstr.* 72: 41 (1970).
- Cañigueral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional S.R.L. España. (1998).
- Cartañá C.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Lúpulo*. *Farmacía Profesional*. Pp. 14. Agosto. (1993).
- Caujolle F. et al.: *Agressologie*. 10 (5): 405. (1969).
- Chakarski I. et al.: Clinical study of a herb combination consisting of *Humulus lupulus*, *Cichorium intybus*, *M. piperita* in patients with chronic calculous and non-calculous cholecystitis. *Prob. Vatr. Med.* 10: 65 (1982).
- Chang H. and But P.: *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*. Philadelphia: World Scientific. Pp. 1077-83 (1986).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Edition. Kuala Lumpur. Malaysia. (1990).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Ed. Strasbourg. (1981).
- Fenselau C.; Talalay P.: ¿Is oestrogenic activity present in hops?. *Food Cosmet. Toxic.* 11: 597-03 (1973).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Pro-*
- ductos Naturales*. Cáceres A (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Hamon N.; Blackburn J.: Herbal products, a factual appraisal for the health care professional. *Cantext*. (1985).
- Handa S. and Chawla-Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 206. (1989).
- Hänsel R. and Wagner H.: Versuche, sedativ-hipnotische Wirkstoffe im Hopfen nachzuweisen. *Arzneimittelforschung Drug Res.* 17: 79-81 (1967).
- Hänsel R.; Wohlfart R. et al.: Narcotic action of 2-methyl-3-butene-2-ol contained in the exhalation of hops. *Z. Naturforschung*. 35: 1096-7 (1980).
- Hänsel R. and Schultz J.: Valerensäuren und Valerenal als Leitstoffe des officinellen Baldrians. *Dtsch. Apoth. Z.* 122: 215-9 (1982).
- Hänsel R. and Schultz J.: Hopfenzapfen (*Lupuli strobulus*). *Dunnschichtchromatographische prüfung auf identität*. *Deutsche Apothek. Ztg.* 126: 2347-8. (1986).
- Hänsel R.; Keller K.; Rimpler H. and Schneider G.: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis Drogen E-O*. Auflage. Springer-Verlag, Berlin. (1993).
- Henderson M.; Miranda C.; Stevens J.; Deinzer M. and Buhler D.: In vitro inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*). *Xenobiotica*. 30(3): 235-51 (2000).
- Kneipp S. Lab. Wegweiser zu den Kneipp Mitteln. Würzburg. Gesundheitsmittel-Verlag. Pp. 88-89 (1996).
- Koch W. and Heim G.: *Müch. Medic. Waschr.* 31-32: 844. (1953).
- Krivenko V.; Potebnia G. and Loike V.: Experience in treating digestive organ diseases with medicinal plants. *Vrach Delo*. 3: 76-8 (1989).
- Kumai A. and Okamoto R.: Extraction of the hormonal substance from hops. *Toxicol. Lett.* 21 (2): 203-7. (1984).
- Langezaal C.; Chandra A. and Scheffer J.: Antimicrobial screening of essential oils and extracts of some *H. lupulus* L. cultivars. *Pharm. Weekbl. Scienc.* 14 (6): 353-6. (1992).
- Lee K.; Jung S.; Song D.; Krauter M. and Kim Y.: Effects of *Humulus lupulus* extract on the Central Nervous System in mice. *Planta Med.* 59 (Suppl.) A691 (1993).
- Lenau H. et al.: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cysto Fink bei Patienten mit Reizblase und/oder Harninkontinenz. *Therapiewoche*. 34: 6054 (1984).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. New York. J. Wiley & Sons. USA. (1980).
- Liu J.; Burdette J.; Xu H.; Gu C.; Van Breemen R.; Bhat K.; Booth N.; Constantinou A.; Pezzuto J.; Fong H.; Farnsworth N. and Bolton J.: Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J. Agric. Food Chem.* 49 (5): 2472-9 (2001).
- Mantering G. and Shoeman J. *Xenobiotica*. 26: 487-93 (1996).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herbalgram. May 25. USA. (1993).
- Milligan S.; Kalita J.; Pocock V.; Van de Kauter V.; Stevens J.; Deinzer M.; Rong H. and De Keukeleire D.: The endocrine activities of 8-prenylnaringenin and related hop (*Humulus lupulus*) flavonoids. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 85 (12): 4912-15 (2000).
- Mitchell J.; Rook A.: *Botanical dermatology plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver. (1979).
- Miranda C.; Stevens J.; Helmrich A.; Henderson M.; Rodríguez R.; Yang Y.; Deinzer M.; Barnes D. and Buhler D.: Antiproliferative and cytotoxic effects of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in human cancer cell lines. *Food Chem Toxicol.* 37 (4): 271-85 (1999).
- Mizobuchi S.; Sato Y. et al.: Antifungal activities of hop bitter resins and related compounds. *Agricult. Biolog. Chem.* 49: 399-405 (1985).
- Müller-Limmroth W.; Ehrenstein W.: Untersuchungen über die Wirkung von Seda-Kneipp auf den Schlaf schlafgestörter Menschen. *Med. Klin.* 72: 1119-25 (1977).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Newmark F.: Hops allergy and terpene sensitivity. An Occupational disease. *Ann. Allergy*. 41: 311-2 (1978).
- Okamoto R. and Kumai A.: Antigonadotropic activity of hop extract. *Acta Endocrin. Copenhagen*. 127 (4): 371-7. (1992).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOE. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- San Lin R.: *Phytochemicals and Antioxidants*. In: *Functional Foods*. Chapman & Hall Publish. N. Y. (1994).
- Schmalreck A. et al.: *Can. J. Microbiol.* 21: 205-6 (1975).
- Schmitz M. and Jackel M.: Comparative study for assessing quality of live of patients with exogenous sleep disorders treated with hops-valerian preparation and benzodiazepine drug. *Wien. Med. Wochenschr.* 148 (13): 291-8 (1998).
- Simpson W. and Smith A.: Factors affecting antibacterial activity of hop compounds and their derivatives. *J. Appl. Bacteriol.* 72 (4): 327-34 (1992).
- Stevens J.; Miranda C.; Wolthers K.; Schimerlik M.; Deinzer M. and Buhler D.: Identification and in vitro biological activities of hop proanthocyanidins: inhibition of nNOS activity and scavenging of reactive nitrogen species. *J. Agric. Food Chem.* 50 (12): 3435-43 (2002).
- Tamasdan S. *Farmacía (Bucharest)*. 29: 71 (1985).
- Teuber M.; Schmalreck A. et al.: Membrane leakage in *Bacillus subtilis* 168 induced by the hop constituents lupulone, humulone, isohumulone and humulinic acid. *Archiv. Mikrob.* 94: 159-71 (1973).
- Vanhoenacker G.; Van R.; De K. and Sandra P.: Chemotaxonomic features associated with flavonoids of cannabinoid-free cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *sativa* L.) in relation to hops (*Humulus lupulus* L.). *J. Nat. Prod. Lett.* 16 (1): 57-63 (2002).
- Wohlfart R.; Hansel R. and Schmidt H.: The sedative-hypnotic principle of hops. *Planta Med.* 48:120 (1983).
- Yasukawa K.; Takeuchi M. and Takido M.: Humulone, a bitter in the hop, inhibits tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two stage carcinogenesis in mouse skin. *Oncology*. 52 (2): 156-8 (1995).
- Yilmazer M.; Stevens J.; Deinzer M. and Buhler D.: *In vitro* biotransformation of xanthohumol, a flavonoid from hops (*Humulus lupulus*) by rat liver microsomes. *Drug Metabol. Dispos.* 29 (3): 223-31 (2001).

M MACA



NOMBRE CIENTÍFICO

Lepidium meyenii Walp.

Sinonimia: Se citan 8 sinonimias, entre ellas *Lepidium peruvianum* G. Chacón

NOMBRES POPULARES

Maca, ginseng peruano.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba bienal, glabra, perteneciente a la familia de las Brassicáceas, caracterizada por presentar una roseta de hojas en las plantas de fase vegetativa* y de una gran roseta de hojas y flores en las plantas de fase generativa o reproductiva**. La raíz es cónica de hasta 18 cm de longitud y 6.5 cm de diámetro, siendo la parte carnosa de la misma comestible. De acuerdo al color externo de la raíz existen diferentes ecotipos de maca: amarillas, negras, rojizas y moradas.

El tallo es muy pequeño y de él brotan las ramas secundarias postradas y recumbentes, con hojas compuestas dimorfas. El follaje arrosetado en las plantas de fase reproductiva es muy amplio y crece prácticamente adherido al suelo. Las flores se presentan en racimos de color blanquecino, en tanto los frutos son alargados y algo aplanados, midiendo entre 4-5 mm de largo por 2-3 mm de ancho. Respecto a la clasificación taxonómica, se ha sugerido que la maca cultivada no sería *Lepidium meyenii* sino una nueva especie conocida como *Lepidium peruvianum*, sustentado esto en diferentes muestras tomadas desde 1960 en el distrito de San Juan de la Larpa en la provincia de Huancayo (Perú).

*Se denomina *fase vegetativa* en el cultivo tradicional de la maca a todas las etapas de crecimiento de la planta a partir de la semilla hasta la cosecha, con producción de raíces (hipocótilos) y sin producción de semillas.

**La *fase reproductiva* o *generativa* está dada por todas las etapas del crecimiento de la planta a partir de raíces seleccionadas hasta la recolección de las semiullas, sin producción de raíces.

HÁBITAT

El género *Lepidium* es cosmopolita, con alrededor de 130 especies distribuidas en todo el mundo, de las cuales 15 habitan el territorio peruano. *Lepidium meyenii* es la única especie de este género domesticada en los Andes. Actualmente se halla como cultivo tradicional en los Andes Centrales del Perú, encontrándose distribuida principalmente en las regiones de Suni y Puna, pertenecientes a los

departamentos de Junín y Pasco, y en las riberas del Lago Chinchaycocha, logrando llegar a alturas cercanas a los 4.338 metros s.n.m. como en Villa de Pasco. La intensa demanda comercial ha extendido las áreas de cultivo a los departamentos de Ancash, Apurímac, Ayacucho, Huanuco, Huancavelica y Puno.

PARTE UTILIZADA

La raíz (hipocótilo).

HISTORIA

El término *Lepidium* proviene del griego *lepidion* = «pequeña escama», en alusión a la forma plana del fruto. En tanto *maca* deriva de dos voces de la lengua chibcha: *ma* = «de altura» y *ca* = «fuerte», «excelso», significando algo así como «alimento vigorizante que crece en la altura». Existen datos que hacen mención a la domesticación de esta especie por parte primero de los Pumpush y luego por los Incas hace unos 2.000 años. Incluso se han encontrado restos arqueológicos que datan de uno 1.600 años a. C. Culturas preincaicas como los Pumpush, Yaros y Ayamarca hacían uso de ella. Durante la época de la conquista y el virreinato, la maca se constituyó en elemento de tributo e intercambio. La primera descripción de la maca le correspondió al Dr. G. Walters en 1843, en base a un espécimen colectado por un lugareño del departamento de Puno llamado Meyenii. A partir de algunas controversias taxonómicas, en 1989 G. Chacón propone la denominación de *L. peruvianum* para ejemplares de maca cultivados en Perú que diferían de los descritos por Walters.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Glucosinolatos: isotiocianato de bencilo, isotiocianato de p-metoxibencilo, glucotropaeolina (bencilglucosinolato), metoxiglucotropaeolina. Abundan en hipocótilos (frescos y secos), semillas y hojas.

Aceite esencial: Por destilación de partes aéreas se ha obtenido: fenilacetónitrilo (85,9%), benzaldehído (3,1%), metoxifenilacetónitrilo (2,1%) y benciltiocianato.

Otros: aminas secundarias alifáticas, aminas terciarias, saponinas de tipo esteroideal, aminoácidos libres, uridina, ácido málico, taninos, cumarinas, flavonoides, compuestos fenólicos, triterpenos esteroidales, antocianinas, ácido metiltetra-HO- α -carbolina-3-carboxílico, ácido 5-oxo-octadecadienoico, macamidas o alcamididas benziladas (N-bencil-oxo-octadecadienamida, N-bencilhexadecanamida), macaenos, alcaloides (lepidilino A y B presentes en la raíz).

Composición Nutricional cada 100 g: Se ha tomado un promedio de los resultados arrojados por las variedades roja, amarilla y oscura de la raíz de maca: proteínas totales (10-14 g), grasas (2.2 g), fibra (5.30 g), glúcidos (63 g), sales minerales (potasio 1100 mg, calcio 210 mg, fósforo 300 mg, magnesio 77 mg, sodio 28 mg), vitaminas (niacina 40 mg, tiamina 0,48 mg, riboflavina 0,62 mg, ácido ascórbico 2.80 mg), oligoelementos (cobalto 6.60 ppm, zinc 31 ppm, manganeso 21 ppm, boro 20 ppm), aminoácidos (ácido glutámico, arginina, ácido aspártico, leucina, valina, glicina, alanina, fenilalanina, lisina, serina, isoleucina, treonina, tirosina, metionina, hidroxiprolina, histidina), agua (68.70%), cenizas (3.60%), kilocalorías 384. (Yllesca Gutiérrez M., 1994)

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han señalado en la maca propiedades estimulantes de la fecundidad, según lo observado en varios trabajos en animales y recientemente en humanos. A su vez, la raíz de maca proporciona importantes elementos nutritivos. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos

biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Reproductiva

Los primeros trabajos realizados sobre animales en la década del '60 habían demostrado un incremento en la fertilidad de las ratas, evidenciada a través de un aumento en el número de crías. Los primeros análisis dieron cuenta del papel importante que cumplirían en este sentido los glucosinolatos como el *bencil-isotiocianato* y el *p-metoxibencil-isotiocianato*, los cuales estimularían el desarrollo de los folículos de Graaf (Chacón G., 1961). Curiosamente esta última sustancia se ha encontrado en la *mashua* o *añu* (*Tropaeolum tuberosum*) especie reputada como antireproductiva o anafrodisíaco en machos, aunque reconocida como promotora de la fertilidad en hembras (Aliaga Cárdenas R. et al., 2000). La presencia de prostaglandinas y esteroides en los hipocótilos podrían contribuir a dicho efecto (Dini A., 1994).

En Perú se realizó un nuevo ensayo en ratas albinas ovariectomizadas utilizando el extracto hexánico de raíz de maca administrado intraperitonealmente, demostrando al finalizar la prueba propiedades estrogénicas similares a las observadas en ratas sexualmente maduras, aunque de menor cuantía que las evidenciadas en el grupo tratado con 17-estradiol (Look de Ugaz O. & Apumayta U., 1993). En otros trabajos sobre cobayos y borregos se pudo comprobar que el grupo de animales alimentados con maca presentaban altos índices de fertilidad, con aumento en el número y peso de las crías y el menor índice de mortalidad en los partos (Córdor Surichaqui D., 1991; Álvarez Medrano C., 1993; Balick M. & Lee R., 2002).

Con referencia a la reproducción de carneros en establos, se comprobó que el suministro de 80 g de maca en 300 cc diarios para cada animal durante 15 días, genera un aumento significativo en el volumen del semen eyaculado con aumento en la motilidad de los espermatozoides. Asimismo, la administración de 100-200 g de maca diarias a vacas durante 45 días incrementaba significativamente el celo en estos animales (Matos Tovar T., 1995). En un trabajo en animales se pudo demostrar que el extracto lipídico purificado de *Lepidium meyenii* aumenta el número de cópulas en ratas macho normales, a la vez que acorta el período de latencia intererecciones en ratas macho con disfunción eréctil (Zheng B. et al., 2000).

La administración del pulverizado de raíz de maca por vía oral a ratas macho, en dosis de 15-75 mg/k durante 15 días de tratamiento, produce (en ambas dosis) un incremento en los parámetros de comportamiento sexual de los animales (Cicero A. et al., 2001). De manera similar, el extracto hexánico de maca administrado por vía oral en dosis subagudas a ratas macho sin experiencia sexual, demostró un incremento significativo en los parámetros sexuales medidos (número de cópulas, tiempo de latencia interereccional, etc) respecto al extracto metanólico (Cicero A. et al., 2002).

Otro trabajo efectuado en ratas demostró que el suministro del extracto acuoso de raíz de maca (66.7 mg/ml) 2 veces al día por espacio de 2 semanas, produce un incremento de peso en testículos y epidídimo, no así en vesícula seminal. Del estudio efectuado en los túbulos seminíferos de los animales se pudo constatar un incremento en el número de mitosis correspondientes al estadio 9-14 de la espermatogénesis (González G. et al., 2001a). Recientemente se pudo constatar que el suministro de maca a ratas aumenta significativamente los niveles de progesterona y testosterona, pero no produce cambios importantes en la tasa sanguínea de 17- β -estradiol o en la tasa de embrio-implantación (Oshima M. et al., 2003).

Un primer trabajo clínico efectuado en 9 voluntarios sanos a lo largo de cuatro meses de tratamiento determinó que el suministro oral en forma de tabletas de extracto seco de maca (1.500-3.000 mg/día) proporciona un incremento en el volumen de semen, aumento en la movilidad y número de espermatozoides, pero sin alterar los niveles hormonales de prolactina, testosterona, estrógenos u hormona folículo-estimulante (González G. et al., 2001b).

Un año más tarde el mismo grupo de investigadores realizó un nuevo ensayo clínico, randomizado, a doble ciego y controlado con placebo, demostrando que la administración de 1500-300 mg de extracto seco de maca a varones comprendidos en edades entre 21-56 años, aumenta significativamente el deseo sexual en promedio, hacia la octava semana de tratamiento. El análisis serológico no demostró variaciones en los niveles de testosterona ni estradiol, al igual que el grupo placebo. Tampoco hubo variaciones en la escala de Hamilton que mide modificaciones en los niveles de ansiedad o depresión (González G. et al., 2002).

Aporte Nutricional

El hipocótilo es consumido fresco o cocido. Es conocida la deficiencia en aminoácidos esenciales en tubérculos y raíces alimenticias, sin embargo la maca ha presentado una buena concentración de cada uno de ellos con excepción del *triptofano*. Tampoco se halló *cisteína*, pero sabemos que la misma se puede formar a partir de *metionina* y *fenilalanina* que sí están presentes (Obregón Vilches L., 1997). En un reciente estudio efectuado sobre 3 grupos de ratas albinas (uno alimentado con maca cruda, otro con maca cocida y el tercero con un alimento balanceado), se pudo observar que el grupo alimentado con maca cocida evidenció una mejor curva de crecimiento ($p < 0.05$) y valores de albúmina y proteína también superiores a los otros grupos (Canales M. et al., 2000). En un estudio nutricional efectuado sobre la trucha *arcoiris juvenis* (*Oncorhynchus mykiss*), se pudo comprobar que aquellos peces alimentados con dietas de 10 y 15% de maca, tuvieron una tasa de crecimiento significativamente mayor, con aumento del apetito y mayor sobrevivencia al del grupo control (Lee K. et al., 2002).

Otros

El extracto etanólico de *Lepidium meyenii* administrado a células meristemáticas de *Allium cepa*, evidenció a las 12 horas de la administración, un decrecimiento del índice mitótico (IM=7.54 contra un IM=13 del grupo control) y un efecto citostático en las raíces tratadas con dicho extracto (Retuerto F. et al., 1996). El ácido *metiltetra-HO- β -carbolina-3-carboxílico* demostró experimentalmente ejercer algún tipo de actividad estimulante en SNC (Piacente S. et al., 2002). Por su parte, el aceite esencial (al 1%) de las partes aéreas, y principalmente sus componentes *3-metoxifenilacetoniitrilo* y *benciltiocianato*, demostraron ejercer efectos tóxicos frente a la cianobacteria *Oscillatoria perornata* y la termita subterránea *Coptotermis formosanus* (Téllez M. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Se evaluó el grado de toxicidad aguda de un micropulverizado de maca en el test de *Artemia salina* y la DL50 en ratones. En ambos casos se demostró que se requerían altísimas dosis para lograr toxicidad. La DL50 en ratones fue calculada en más de 15.000 mg/k (Beltrán S. et al., 1997). En pruebas de citotoxicidad se evaluó la viabilidad de dos líneas celulares en cultivo: RAW-264.7 (correspondiente a macrófagos murinos) y HT-29 (células intestinales murinas). En ambas se llegó a una concentración de 1000 μ g/ml de un extracto acuoso de *Lepidium meyenii*, sin observarse di-

ferencias significativas en la viabilidad respecto a un grupo control (Aguilar J., 1999).

CONTRAINDICACIONES

No existen suficientes datos científicos hasta el momento. A nivel popular algunos recomiendan no administrar maca en pacientes hipertensos, una recomendación similar a la que ocurre con el *Panax ginseng*.

USOS ETNOMEDICINALES

Se considera a la maca como una especie muy importante desde el punto de vista nutricional en la zona andina. Además son muy ponderadas a nivel popular sus cualidades energizantes e incrementadoras de la fertilidad, tanto en humanos como en animales. Otros usos recomendados están en relación con un incremento del rendimiento deportivo de atletas, regulador hormonal en la mujer, afrodisíaco, antianémico, estimulante intelectual, antituberculoso y paliativo en casos de síndrome de fatiga crónica y cáncer de estómago. La condición de planta caliente atribuida por algunos chamanes hace que sea prescrita en enfermedades respiratorias y reumáticas.

FORMAS GALÉNICAS

Si bien existen algunos productos comerciales en base a polvo de maca en cápsulas, la mayoría de los datos sobre empleos de la maca hacen mención al consumo crudo o cocido de los hipocótilos en diferentes formas (ver usos culinarios) o productos en base a la harina de maca.

Harina: En niños se recomienda 1-2 cucharadas diarias durante 15 días y descansar 1 semana. A partir de ahí puede tomarse intercaladamente todos los días. Puede agregarse a jugos, leche, sopas, etc. En adultos pueden consumirse 3-4 cucharadas diarias hasta un mes. Se descansa 1 semana y luego se vuelve a reiniciar un nuevo ciclo.

USOS CULINARIOS

Las raíces se suelen lavar y poner en remojo durante 12 horas. Al cabo de ese tiempo, se observarán hinchadas y se

sancocharán con la misma agua hasta que sean masticables (2-4 horas). Se puede agregar clavo de olor, canela y anís para usarse en platos dulces. Las raíces cocidas y licuadas con el mismo líquido en que se hirvieron forman una mezcla que puede usarse añadiéndose a la leche (se agrega también esencia de vainilla), a jugos de frutas, yogurt, o como un ingrediente más en mermeladas, mazamorras, ponches, cocteles y diversos dulces.

Con la maca se prepara una bebida fermentada conocida como *maca chicha* de agradable sabor. Los hipocótilos tostados y molidos se emplean para preparar café de maca. También se emplea como ingrediente en diversos potajes sean estos salados o dulces. La harina se prepara a partir de las raíces secas para la fabricación de panes y galletas, pudiendo ser mezclada con *chuño* (papa seca congelada), *oca*, *quinua* y *soja*. Se recomienda que cuando se quiera iniciar a consumir maca, se empleen pequeñas cantidades de la raíz cocinada, para ir educando el paladar.

CURIOSIDADES

Existe la creencia en algunos pobladores de Junín y Pasco (Perú) que esta planta no debe ser consumida por los adolescentes (hombres o mujeres) “pues los vuelve lujuriosos y desenfrenados”.

Durante la época de la conquista del Imperio Incaico, los españoles temían perder potencial bélico debido a las escasas pasturas de las altas cumbres que podían hacer mermar el número de caballos. Al enterarse de las propiedades nutritivas y energizantes de la maca, dieron orden de hacer pastar a los caballos en los campos de cultivo de esta especie.

La NASA ha adoptado incluir maca en la dieta de los astronautas, al comprobar una mayor lucidez, reflejos y resistencia en los mismos.

El equipo de fútbol Cienciano (Perú) obtuvo en 2003 el primer título internacional de la historia para su país. Gran parte del éxito, comentan los dirigentes del club, se debió a la ingesta de maca por parte de los jugadores los días previos a los partidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar J.: *Evaluación nutricional y evaluación de toxicidad de Lepidium meyenii (maca) en ratones albinos*. Curso taller internacional sobre maca. 20-24 de julio. U.N.A.L.M. (Univ. Nacional Agraria La Molina). (1999).
- Aliaga Cárdenas R. y Yesid Bernal H.: *Agrotecnología para el cultivo de maca o ginseng peruano*. En: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (2000).
- Álvarez Medrano C.: *Utilización de diferentes niveles de maca en la fertilidad de cobayos*. Tesis. Facultad de Cs. Agropecuarias. Univ. Nacional Daniel Alcides Carrión. Pasco, Perú (1993).
- Arellano P.: *Plantas Medicinales y Medicamentos Vegetales en el Perú*. 27-31 de octubre. UNMSM. (1996).
- Balick M., Lee R.: *Maca: from traditional food crop to energy and libido stimulant*. *Altern Ther Health Med* 8(2):96-8 (2002).
- Beltrán H.; Baldeón S.; Carrillo E.; Fuentes C.; Arroyo J.; Sandoval S. y Obregón L.: *Estudio Botánico y Químico de los ecotipos amarillo y morado de Lepidium peruvianum (maca)*. *Evaluación de su toxicidad aguda*. Univ. Nacional Mayor San Marcos e Instituto de Fito-terapia Americano. Pp. 9. (1997).
- Canales M.; Aguilar J.; Prada A.; Marcelo A., Huaman C. and Carbajal L.: *Nutritional evaluation of Lepidium meyenii (maca) in albino mice and their descendents*. *Arch. Latinoam. Nutr.* 50 (2): 126-33 (2000).
- Chacón G.: *Estudio Fitoquímico de Lepidium meyenii Walp.* Tesis Doctoral. Univ. Nac. Mayor. San Marcos. (1961).
- Cicero A., Bandieri E., Arletti R.: *Lepidium meyenii Walp. improves sexual behaviour in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity*. *J Ethnopharmacol* 75 (2-3):225-9 (2001).
- Cicero A., Piacente S, Plaza A, Sala E, Arletti R, Pizza C.: *Hexanic Maca extract improves rat sexual performance more effectively than methanolic and chloroformic Maca extracts*. *Andrologia* 34 (3):177-9 (2002).
- Cóndor Surichaqui D.: *Influencia de la maca (Lepidium meyenii) en el incremento de peso en la reproducción y descendencia de borregos*. Tesis. Fac. Cs. Agropecuarias. Univ. Nac. Daniel A. Carrión. Pasco, Perú (1991).
- Cui B.; Zheng B.; He K.; Zheng Q.: *Imidazole alkaloids from Lepidium meyenii*. *J. Nat. Prod.* 66 (8): 1101-3 (2003).
- Dini A. et al.: *Chemical composition of Lepidium meyenii*. *Food Chemistry*. 49: 347-9 (1994).
- Ganzera M, Zhao J, Muhammad I, Khan I.: *Chemical profiling and standardization of Lepidium meyenii (Maca) by reversed phase high performance liquid chromatography*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 50 (7):988-91 (2002).
- Gonzáles G., Ruíz A, Gonzáles C, Villegas L, Córdova A.: *Effect of Lepidium meyenii (maca) roots on spermatogenesis of male rats*. *Asian J Androl* 3 (3):231-3 (2001).
- Gonzáles G., Córdova A, Gonzáles C, Chung A, Vega K, Villena A.: *Lepidium meyenii (Maca) improved semen parameters in adult men*. *Asian J Androl* 3(4):301-3 (2001b).
- Gonzáles G., Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A, Gómez C, Castillo S.: *Effect of Lepidium meyenii (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men*. *Andrologia* 34(6):367-72 (2002).
- Lee K.; Dabrowski K.; Rinchar J.; Gómez C.; Vilchez C.: *Effects of "Maca" meal on growth and sex differentiation of juvenile rainbow trout *Oncorhynchus mykiss**. 2º Curso Internacional de Plantas Medicinales y Fito-terapia. Lima, Perú. 29 de julio-3 de agosto (2002).
- Li G.; Ammermann U.; Quirós C.: *Glucosinolate contents in Maca (Lepidium peruvianum Chacón)*. *Seeds, Sprouts, Mature Plants & Sev. Deriv. Comm. Prod.* 55 (2): 255-62 (2001).
- Look de Ugaz O. and Apumayta U.: *La Maca: importante especie vegetal peruana merece un mayor estudio*. P.U. Católica del Perú. *Revista de Química*. 7 (2): 214 (1993).
- Matos Tovar T.: *Efecto de la maca (Lepidium meyenii) en la presentación de celo en vaquillas Holstein*. Tesis. Facultad de Zootecnia. Univ. Nacional del Centro del Perú. Huancayo. (1995).
- Muhammad I, Zhao J, Dunbar D, Khan I.: *Constituents of Lepidium meyenii 'maca'*. *Phytochemistry* 59 (1):105-10 (2002).
- Obregón Vilches L.: *Maca: Planta Medicinal y Nutritiva del Perú*. Instituto de Fito-terapia Americano (Ed.). Perú. (1998).
- Oshima M.; Gu Y. and Tsukuda S.: *Effects of Lepidium meyenii Walp. and Jatropa macrantha on blood levels of estradiol-17-beta, progesterone, testosterone and the rate of embryo implantation in mice*. *J. Vet. Med. Sci.* 65 (10): 1145-6 (2003).
- Piacente S, Carbone V, Plaza A, Zampelli A, Pizza C.: *Investigation of the tuber constituents of maca (Lepidium meyenii Walp.)*. *J Agric Food Chem* 50 (20):5621-5 (2002).
- Retuerto F.; De los Santos M.; Barreto T.; Lezama M.: *Efectos citostáticos del extracto etanólico de Lepidium meyenii en células meristemáticas de Allium cepa*. Univ. Nacional Mayor San Marcos. (1996).
- Téllez M., Khan I., Kobaisy M, Schrader K., Dayan F., Osbrink W.: *Compo-*

sition of the essential oil of *Lepidium meyenii* (Walp). *Phytochemistry* 61(2):149-55 (2002).

- Yllesca Gutiérrez M.: *Estudio Químico*

y *Fitoquímico comparativo de tres ecotipos de Lepidium meyenii*. Cátedra de Bromatología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Univ. Nacional Mayor de San Marcos.

Lima (1994).

- Zheng B.; He K.; Kim C.; Rogers L.; Shao Y.; Huang Z.; Lu Y.; Yan S.; Qien L. and Zheng Q.: Effect of a lipidic extract

from *Lepidium meyenii* on sexual behaviour in mice and rats. *Urology*. 55(4): 598-602 (2000).

MADRESELVA

NOMBRE CIENTÍFICO

Lonicera japonica Thunb.

NOMBRES POPULARES

Español: madreselva, lonicerina

Portugués: madrissilva do Japão, madrissilva-dos-jardins, maravilha.

Inglés: honeysuckle.

Otros: jin yin hua (China), chèvrefeuille des jardins (francés), caprifoglio (italiano), wohlriechendes Geissblatt (alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una enredadera o liana perteneciente a la familia de las Caprifoliáceas, caracterizada por presentar tallos pubescentes; hojas opuestas simples, cortamente pecioladas y ovadas, glabras, de 5-8 cm de largo por 2-3,5 cm de ancho, con borde lobado las más jóvenes y borde entero las restantes; flores fragantes cigomorfas, gamopétalas y germinadas, dispuestas en pedúnculos axilares con corola de color blanco (al abrirse) o cremoso (al envejecer); fruto en forma de baya globosa, de 6-8 mm de diámetro, de color violeta o negruzco. La floración ocurre preferentemente en verano, en tanto la fructificación sucede en otoño.

HÁBITAT

Oriunda de Japón y China, fue posteriormente introducida en América. Habita suelos arenosos o arcillosos y en bosques mixtos. En el Delta de Argentina se cultiva desde hace más de un siglo.

HISTORIA

El nombre genérico *Lonicera* fue acuñado en honor al médico y naturalista alemán Adam Lonitzer (1528-86), en tanto *japonica* hace alusión al país de donde se presume procede. La denominación inglesa *honeysuckle* se refiere a la creencia que las abejas obtienen miel a partir de sus flores. En China existen referencias de su empleo a partir del 200 d.C. La madreselva fue empleada en occidente desde la época de los romanos, en especial para combatir problemas respiratorias. Dioscórides recomendaba tomar 1 dracma (3,88 g) de sus semillas en vino, en casos de ortopnea, astenia y acelerar el parto. Culpeper en el siglo XVII recomendaba la «conserva de madreselva» como ingrediente esencial del botiquín médico. Los herboristas europeos obtenían jugo por medio de la expresión de la planta, a efectos de tratar picaduras de insectos.

PARTE UTILIZADA

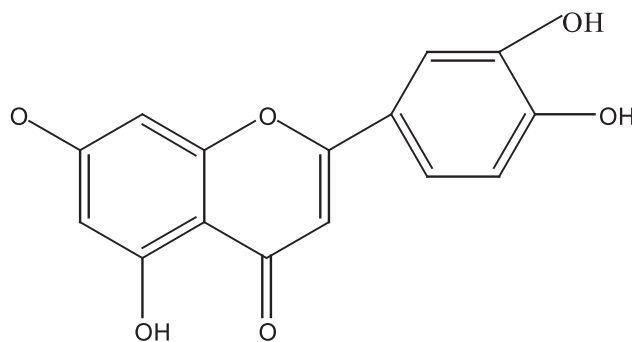
La droga está conformada por las flores y capullos florales. Presenta un delicado olor aromático y sabor amargo. Deben recolectarse ni bien se abren, en el momento en que tornan de color verde al blanco.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

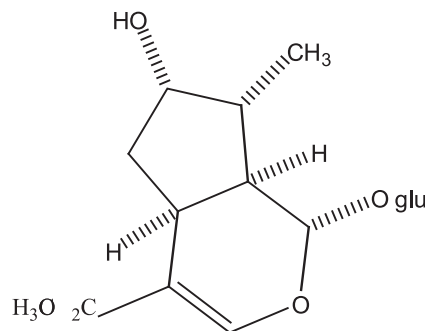
Áceite esencial: Compuesto por cerca de 50 compuestos diferentes, entre los que destacan: linalool, aromadendreno, etilpalmitato, ácido palmático, ácido linoleico y geraniol. La concentración es muy similar entre el tallo y las flores.

Otros: saponinas, flavonoides (luteolina, luteolin-7-glucósido,

do, ochnaflavona), lonicerina (flores), inositol, terpenoides, compuestos fenólicos, carotenos (criptoxantina, auroxantina, β -caroteno), iridoides (hojas, flores y tallos), taninos, ácidos cafeoilquínicos (flores y capullos florales), ácido clorogénico e isoclorogénico (flores), loganina y secologanina (hojas y tallo).



lonicerina



loganina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los extractos de madreselva presentan un buen perfil antimicrobiano, y una interesante actividad expectorante y anti-tusiva, la cual es sostenida a través de su uso ancestral de manera muy eficaz. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

La decocción de las flores y hojas, ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella shigae*, *Yersina pestis* y *Mycobacterium tuberculosis*. También resultó activo, pero en menor cuantía, frente a dermatofitos (Leung A. & Foster S., 1996; Truyen L. et al., 1999). Estudios *in vitro* demostraron actividad inhibitoria de los compuestos polifenólicos de las partes aéreas, sobre el virus de la influenza (Leung A. & Foster S., 1996) y sobre la enzima transcriptasa reversa del virus HIV (Chang S., 1992; Chang C. et al., 1995). Un producto chino que contiene extractos de *Lonicera japonica*, *Ophiopogon japonicus* y *Astragalus membranaceus* demostró experimentalmente proteger las fibras miocárdicas de ratas frente al virus *Coxsackie B3*, promotor de miocarditis (Yan H., 1991).

Actividad Antiinflamatoria

En modelos animales de edema bajo inducción de carragenina, los extractos acuosos elaborados con las flores de madreselva han demostrado propiedades antiinflamatorias. Al respecto, se pudo observar que dicho efecto está relacionado con la inhibición de la activación del factor nuclear kappa-B, por medio de la reducción de la degradación del factor I-kappa-B- α en hígado (Lee J. et al., 2001). Un estudio posterior en un modelo de edema inflamatorio en pata de ratón bajo inducción por tripsina, demostró que el extracto acuoso de las flores por vía oral (100 mg/k) administrado una hora antes, reduce la inflamación al actuar inhibiendo significativamente al receptor 2-proteínasa-activado, el cual demostró ser un mediador importante en el proceso inflamatorio (Tae J. et al., 2003). A su vez, en el test de edema auricular por aceite de crotón en ratas, la saponina *triterpenoide Lonicerósido C* demostró actividad antiinflamatoria significativa (Kwak W. et al., 2003).

Otros

A nivel inmunológico, se ha observado en ratones un incremento de la resistencia a infecciones e incremento del poder fagocitario de los leucocitos (Song G. et al., 1985). A su vez, un producto chino que contiene extractos de *Lonicera japonica*, *Ophiopogon japonicus* y *Astragalus membranaceus*, demostró en ratas promover un aumento de la tasa de interferón e incremento de las células *natural killers* (NK). Este mismo producto administrado a humanos con antecedentes de miocarditis, por medio de un estudio doble ciego randomizado, evidenció una mejoría del índice funcional cardíaco, luego de dos semanas de tratamiento (Yan H., 1991).

El ácido clorogénico presente en esta especie, ha demostrado inhibir, tanto *in vivo* como *in vitro*, los procesos de nitrosación que derivan en la formación de compuestos oncogénicos (Pignatelli B. et al., 1982). La administración por vía oral de extractos de partes aéreas de madreselva a ratones produjo efectos estimulantes centrales, equivalentes a 1/6 parte del efecto producido por cafeína (Wang Y. et al., 1983). Experiencias en ratas demostraron una fuerte actividad inhibitoria (no competitiva) de la *ochnaflavona* sobre la fosfolipasa A2 plaquetaria (Chang H. et al., 1994). En tracto intestinal de conejos se pudo observar una disminución en la absorción de colesterol luego de la administración de extractos de madreselva. Por otra parte, se pudo constatar un descenso de ésteres séricos en casos de hiperlipidemia (Leung A. & Foster S., 1996; Truynen L. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los diferentes extractos de madreselva son generalmente bien tolerados. Las semillas, en dosis elevadas, producen náuseas, vómitos y efectos purgantes. La DL50 por aplicación subcutánea de las partes aéreas en ratones fue de 53 g/k, lo cual habla de una muy baja toxicidad (Leung A. & Foster S., 1996). Los casos de dermatitis de contacto documentados fueron muy escasos (Webster R., 1993). Ocasionalmente se ha observado diarrea durante la toma de extractos de madreselva. La misma revierte al disminuir las dosis (Truynen L. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

No han sido reportadas. En vista de la falta de ensayos clínicos que ameriten una inocuidad de los extractos de esta especie en condiciones de embarazo y lactancia, se recomienda abstenerse de su consumo en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

Las flores de madreselva están categorizadas en clase 1 (hierba segura en dosis apropiadas) por la Asociación Norteamericana de Productos Herbales (McGuffin M. et al., 1997). Por otra parte las flores, tallos y hojas se encuentran aprobados para uso humano por el Ministerio de Sanidad de Vietnam. En Argentina figura aprobada como suplemento dietario (anexo 1, Resol. 1637/01) las flores secas de la especie *Lonicera caprifolium* L. (ANMAT, 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se ha reportado un caso de hemorragia en un paciente anticoagulado con warfarina, el cual tenía bajo control sus parámetros sanguíneos, hasta que comenzó a tomar simultáneamente una mezcla herbal denominada «quilinggao» compuesta por *L. japonica*, *Fritillaria cirrhosa*, *Paeonia rubra*, *Poncirus trifoliata* y *Fritillaria sp.* (Wong A. & Chan T., 2003).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de las flores se recomienda popularmente como depurativa, antitusiva, antiinfecciosa urinaria y cardiotónica. En algunas comunidades rioplatenses se cree que el consumo de la infusión de las flores «ahuyenta la maldad». Por vía externa, en forma de colirio en casos de ojos irritados. En China se recomienda la infusión de partes aéreas para episodios febriles epidémicos, resfríos, forunculosis, carbunco, disentería e inflamaciones diversas. Las flores en infusión contra cefaleas, diarrea y artritis.

Las semillas y flores hervidas y mezcladas con aceite, son aplicadas para curar heridas de piel. La planta entera también se emplea como regulador metabólico de la glucemia, como antimicótico, antitumoral y antibacteriano. Extractos acuosos e hidroalcohólicos son empleados en cosmética debido a sus propiedades astringentes y antimicrobianas. En la terapéutica de forunculosis y urticaria se prepara una decocción de 200 cc. de agua, en base a 6 g de flores de madreselva y 3 g de *Glycyrrhiza uralensis*. Se administran 2-3 tazas diarias por vía oral.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 4-8 g/día. Tomar 2-3 tazas al día.

Decocción: 10-20 g/día.

OTROS USOS

Cultivada en casi todos los países como ornamental, siendo ideal para formar cercos o glorietas.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Lonicera caprifolium* L.:** Conocida popularmente como *madreselva perfoliada* (debido a que sus hojas superiores rodean al tallo), esta especie es originaria de Europa central y meridional, y de Asia occidental. Las hojas y flores contienen un glucósido cianogénico (*mandelonitrilo*) el cual es tóxico. También se ha reportado pectina y una sustancia amarga (*xiloteína*). La planta en flor tiene indicación como diurética, antiséptica, diaforética, emética, antitusiva y expectorante. Las vainas, bayas o frutos son tóxicos (Stuart M., 1980; Bhattacharjee S., 1998). Los bereberes de Marruecos (monte Atlas) emplean las hojas y flores como antidiarreico (Cabexón Martín C., 1997). Las flores secas figuran en el anexo 1 (Resol. 1637/01) para el registro como suplemento dietario en la Argentina (ANMAT, 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología). Anexo I, Disposición n° 1637 (2001).
- Bhattacharjee S.: *Handbook of Medicinal Plants*. Jaipur, India (1998).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. Argentina (1997).
- Chang C.; Lin M.; Lee S.; Liu K.; Hsu F. and Lin Y.: Differential inhibition of reverse transcriptase and cellular DNA polymerase- α activities by lignans isolated from Chinese herbs, *Phyllanthus myrtifolius* Moon, and tannins from *Lonicera japonica* Thunb. and *Castanopsis hystrix*. *Antiviral Res.* 27 (4): 367-74 (1995).
- Chang H.; Baek S.; Chung K.; Son K.; Kim H. and Kang S.: Inactivation of phospholipase A2 by naturally occurring biflavonoid, ochnaflavone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 205 (1): 843-9 (1994).
- Chang S.: Sobre el tratamiento del SIDA con medicinas de hierbas chinas. En: *Estimular las Defensas de otra Forma*. Embid A. (Ed.). Edit. Medicinas Complementarias. España. (1992).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Edition. Kuala Lumpur. (1990).
- Dong X.: Contents of the active components in the *Lonicera japonica* leaf. *Zhong Yao Tong Bao.* 10 (5): 31-3 (1985).
- Ji L.; Pan J. and Xu Z.: GC-MS analysis of essential oil from flowers of *Lonicera japonica* Thunb. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 15 (11): 680-2/703 (1990).
- Kakuda R.; Imai M.; Yaoita Y.; Machida K. and Kikuchi M.: Secoiridoid glycosides from the flower buds of *Lonicera japonica*. *Phytochemistry.* 55 (8): 879-81 (2000).
- Kawai H.; Kuroyanagi M.; Umehara K.; Ueno A. and Satake M.: Studies on the saponins of *Lonicera japonica* Thunb. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 36 (12): 4769-75 (1988).
- Kwak W.; Han C.; Chang H.; Kim H.; Kang S. and Son K.: Loniceroside C, an antiinflammatory saponin from *Lonicera japonica*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 51 (3): 333-5 (2003).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano J.; Jankowski L.; Haloua P. and Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Edit. LOLA. Buenos Aires, Argentina. (1998).
- Lee J.; Ko W.; Kim Y.; Kang H.; Kim H.; Choi B.: Anti-inflammatory effect of the aqueous extract from *Lonicera japonica* flower is related to inhibition of NF- κ B activation through reducing I- κ B α degradation in rat liver. *Int. J. Mol. Med.* 7 (1): 79-83 (2001).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Ed. Pp. 536-7. John Wiley & Sons. (1996).
- Li H. and Zhang Z. and Li P.: Comparative study on volatile oils in flower and stem of *Lonicera japonica*. *Zhong Yao Cai.* 25 (7): 476-7 (2002).
- Machida K.; Sasaki H.; Iijima T. and Kikuchi M.: Studies on the constituents of *Lonicera* spp. XVII. New iridoid glycosides of the stems and leaves of *Lonicera japonica* Thunb. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 50 (8): 1041-4 (2002).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Peng L.; Mei S.; Jiang B.; Zhou H. and Sun H.: Constituents from *Lonicera japonica*. *Fitoterapia.* 71 (6): 713-5 (2000).
- Pignatelli B. et al.: Antitumoral activities of *Lonicera japonica*. *Carcinogenesis.* 3: 1045 (1982).
- Song G. et al.: Phytochemical components of *Lonicera japonica*. *Zhongyao.* 11 (8): 17 (1989).
- Song K.; Jung K.; Chang H.; Kim H. and Kang S.: Triterpenoid saponins from the aerial parts of *Lonicera japonica*. *Phytochemistry.* 35 (4): 1005-8 (1994).
- Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herboristería*. Edit. Omega S. A. España. (1980).
- Tae J.; Han S.; Yoo J.; Kim J.; Kang O.; Baek O.; Lim J.; Kim D.; Kim Y.; Bae K. and Lee Y.: Anti-inflammatory effect of *Lonicera japonica* in proteinase-activated receptor 2-mediated paw edema. *Clin. Chim. Acta.* 330 (1-2): 165-71 (2003).
- Truynen L.; Chan N.; Bich D.; Táp N. et al.: *Selected Medicinal Plants in Vietnam*. Science & Technology Publishing House, Hanoi. Vietnam. (1999).
- Wang Y. et al.: *Pharmacology and applications of Chinese Materia Medica*. People's Health Publications. Beijing. (1983).
- Webster R.: Honeysuckle contact dermatitis. *Cutis.* 51 (6): 424 (1993).
- Wong A. and Chan T.: Interaction between warfarin and the herbal product quilinggao. *Ann. Pharmacother.* 37 (6): 836-8 (2003).
- Yan H.: Clinical and experimental study of the effect of (KEX-1) on viral myocarditis. *Zhong Xi Yi Zie He Za Zhi.* 11 (8): 468-70 (452).
- Zhang E.; Qu F.; Zhang S.; Xie R.: *The Chinese Materia Medica*. Shanghai. Publishing House of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. Pp. 124 (1990).

MAITAKE

NOMBRE CIENTÍFICO

Grifola frondosa (Dicks. Fr.) S.F. Gray.

NOMBRES POPULARES

Español: maitake, grifola.

Portugués: maitake

Inglés: maitake, hen of the woods.

Otros: maitake (Japonés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un hongo comestible de gran porte, perteneciente a la familia Coriálceas, clase Basidiomicetes, caracterizado por presentar una coloración marronada, varias capas de márgenes ondulantes de 2-10 cm cada una, conformando abanicos arracimados similares a rosetas. El cuerpo fructífero posee un ancho de 15-60 cm (o más). Suele asentar sobre la base de postes de madera y ocasionalmente conviviendo con árboles.

HÁBITAT

El maitake es natural del oeste de Norteamérica (este de las Rocky Mountains), Europa y Asia (principalmente Japón y Corea). Hacia 1990 Japón producía unas 8.000 toneladas anuales de este hongo comestible.

PARTE UTILIZADA

Cuerpo fructífero y micelio cultivado sobre grano.

HISTORIA

Este hongo en Japón es consumido desde hace más de 3.000 años. No obstante ello, recién a partir de la década del '80 comenzaron a conocerse sus cualidades terapéuticas, especialmente en el área de la inmunidad. El nombre *maitake* significa "hongo bailarín", debido a que de acuerdo con antiguas tradiciones, quien lo encontraba "bailaba de alegría" porque podía cambiar su peso en plata. Otros le atribuyen el mismo nombre a la costumbre danzarina que tienen las mariposas cuando revolotean alrededor de él.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Polisacáridos: Se trata de β -glucanos hidrosolubles presentes en las células del cuerpo fructífero: 1,3- β -glucano, β -1,6-glucano (grifolano), fracción D (3-catene- β -1,6-glucano), fracción MD. Los β -glucanos pueden constituir entre el 10-50% de su peso seco. El grifolano fue obtenido inicialmente a partir del micelio cultivado.

Otros: ceramidas de tipo fitoesfingosina, aminopeptidasas, lectina N-acetilgalactosamina-específica (GFL), 5-nucleótidos (106-366 mg/100 g).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Al igual que sucede con otros hongos ricos en polisacáridos (*Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes*), el maitake destaca por sus cualidades inmunoestimulantes y coadyuvantes de procesos oncológicos. Es considerado por la mayoría de los investigadores, como especie adaptógena. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Inmunoestimulante - Citotóxica

Los β -glucanos son compuestos hidrosolubles de alto peso molecular (casi 1.000.000) que pueden desnaturalizarse hacia compuestos más ligeros y con mejor biodisponibilidad, por medio de procesos de digestión o por tratamiento con calor (100-121°C). Tratamientos mayores de 250°C pueden descomponer totalmente estas sustancias convirtiéndolas en subfracciones con peso molecular entre 6.400 y 250.000, y quitarles así gran cantidad de propiedades. Las fracciones polisacáridas "D" y "MD" del β -1,6-glucano demostraron poseer efectos inmunoestimulantes y una fuerte actividad citotóxica en cobayos (mayormente cuando se asocia a mitomicina C) sobre algunas líneas celulares tumorales (MM-46, IMC), mediante activación de la interleukina-1 (Borchers A. et al., 1999; Mayell M. et al., 2001). También han sido reportados efectos estimulantes de la apoptosis celular en cultivos de células carcinomatosas de próstata humanas (Fullerton S. et al., 2000).

La administración de extractos elaborados con la fracción D junto a extractos secos totales de ganoderma incrementaron entre 1,2 a 1,4 veces la capacidad de respuesta inmunocelular de pacientes con cánceres de hígado, pulmón y mama que recibían tratamiento quimioterápico. Asimismo,

hubo mejorías sintomáticas del orden del 63% (promedio) en los grupos de pacientes que recibían el suplemento de maitake en su tratamiento convencional (Kodama M. et al., 2002a).

La fracción D del β -1,6-glucano demostró *in vitro* incrementar entre 1,5-3 veces la actividad de los linfocitos NK (natural killer) y linfocitos T. Al respecto, evidenció promover la producción de IL-1, IL-12 e IL-18 (a partir de los macrófagos) e interferón gamma (IFN- γ) a partir de los esplenocitos (Inoue A. et al., 2002; Kodama M. et al., 2002b). Asimismo, la fracción D y el *grifolano* demostraron aumentar la actividad macrofágica por incremento de la producción de TNF- α (Ishibashi K. et al., 2001), estimular al factor de crecimiento endotelial vascular, facilitando así los mecanismos de angiogénesis (Matsui K. et al., 2001) y promover la expresión del ARNm de la enzima óxido-nítrico-sintetasa inducible (iNOS) involucrando de esta manera a la producción de óxido nítrico dentro de los mecanismos antitumorales (Sanzen I. et al., 2001). Los polisacáridos de maitake, en dosis de 50-150 mg/k vía oral, también demostraron incrementar la producción de IgM hemolisina en ratas con sarcoma trasplantado (Li X. et al., 2003).

Actividad Hipolipemiante - Hipoglucemiante

Ratas alimentadas con una dieta rica en lípidos evidenciaron, tras el agregado de maitake en su ración diaria, efectos antihiperlipémicos (Kubo K. et al., 1997). Dicha actividad estaría relacionada con una acción sobre la enzima glicerol-3-fosfato-deshidrogenasa, produciendo un efecto inhibitorio sobre la formación de adipocitos (Nakai R. et al., 1999), como así también por una mayor excreción fecal de colesterol y un incremento del ARNm del receptor de LDL hepático (Fukushima M. et al., 2001). Ratas diabéticas (bajo inducción con streptozotocina) demostraron luego de ser alimentadas con maitake en su ración diaria durante varias semanas, una mayor tolerancia a la sobrecarga de glucosa, con disminución en las cifras de glucemia, glucosuria y menor volumen urinario (Horio H. et al., 2001). Estudios *in vitro* mostraron una actividad inhibitoria de la enzima α -glucosidasa a partir del extracto hidrometanólico del cuerpo fructífero (Matssur H. et al., 2002).

Otros

En ensayos en animales hipertensos la administración parenteral de extractos de maitake ha evidenciado un discreto efecto hipotensor arterial (Kabir Y. et al., 1987; Adachi K. et al., 1988). En ratas, en el modelo de injuria hepática por tetracloruro de carbono, los polisacáridos de maitake demostraron efectos hepatoprotectores (Lee J. 1992). Estudios *in vitro* evidenciaron actividad anti-HIV a partir de un extracto proteoglucano-sulfatado de alto peso molecular aislado del maitake (Namba H. et al., 1992). Un estudio clínico efectuado en 32 pacientes portadores de hepatitis

B, pudo confirmar los efectos beneficiosos (desde el punto de vista clínico y serológico) del suministro de un extracto purificado obtenido a partir de la fracción polisacárida de *Grifola frondosa*. (Wu S. & Zou D., 1994).

En ratas sometidas a injuria hepática por *D-galactosamina*, el suministro previo de maitake (5% de la dieta diaria durante dos semanas), evidenció una disminución significativa en los niveles de transaminasas hepáticas. La fracción hidrosoluble de bajo peso molecular demostró ser la fracción más activa (Lee E. et al., 2000). Del cuerpo fructífero se han aislado aminopeptidasas, enzimas con propiedades proteolíticas a nivel digestivo (Nishiwaki T. et al., 2001).

Del extracto hexánico de ganoderma se ha obtenido una fracción que contiene ácidos grasos (palmítico, oleico y linoleico) y ergosterol, los cuales en conjunto, demostraron propiedades antioxidantes e inhibitorias *in vitro* sobre la vía de la ciclooxigenasa (COX1 y COX2) (Zhang Y. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El consumo alimentario de este hongo es normalmente bien tolerado. En muy pocas ocasiones se han reportado algunos efectos indeseables de tipo digestivo tras su consumo. No se han podido obtener datos toxicológicos, embriotóxicos o mutagénicos hasta el momento.

CONTRAINDICACIONES

No debe suministrarse junto con alcohol por la posibilidad de provocar hipotensión arterial. En ausencia de datos que confirmen la inocuidad de los extractos o fracciones polisacáridas del maitake durante el embarazo y la lactancia, no se recomienda su prescripción en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

Se encuentra enlistado en categoría 1 (hierba segura en las dosis indicadas) por la American Herbal Products Association (McGuffin M., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Generalmente el maitake se consume como alimento. Los extractos se recomiendan como suplemento dietario reforzador del sistema inmunológico.

FORMAS GALÉNICAS

Tradicionalmente se consume como alimento. Suele adicionarse al té o a sopas, a razón de 3-7 g/día. Existen productos en el comercio, ya sea solo o asociado a *Ganoderma lucidum* y/o *Lentinus edodes* y/o *Coriolus versicolor*.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Grifola umbellata* Pers. (*Polyporus umbellatus* Fries):**
Ver monografía de *agárico* (variedades).

BIBLIOGRAFÍA

- Adachi K; Namba H.; Otsuka M.: Blood pressure lowering activity in the fruit body of *Grifola frondosa*. *Chem. Pharm. Bull.* 36: 1000-6 (1988).
- Borchers A., Stern J., Hackman R., Keen C., Gershwin M.: Mushrooms, tumors, and immunity. *Proc Soc Exp Biol Med* 221(4):281-93 (1999).
- Fukushima M, Ohashi T, Fujiwara Y, Sonoyama K, Nakano M.: Cholesterol-lowering effects of maitake (*Grifola frondosa*) fiber, shiitake (*Lentinus edodes*) fiber and enokitake (*Flammulina velutipes*) fiber in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 226(8):758-65 (2001).
- Fullerton S; Samadi A.; Tortorelis D.: Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (Maitake mushroom polysaccharide). *Mol. Urol.* 4(1): 7-13 (2000).
- Hobbs C.: Medicinal Mushrooms. Health World on Line. www.healthy.net/library/articles/hfh/mushrooms.htm December 10. Hour: 22:12:10 (1998).
- Horio H, Ohtsuru M.: Maitake (*Grifola frondosa*) improve glucose tolerance of experimental diabetic rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 47(1):57-63 (2001).
- Inoue A, Kodama N, Namba H.: Effect of maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the control of the T-lymph node Th-1/Th-2 proportion. *Biol Pharm Bull* 25(4):536-40 (2002).
- Ishibashi K., Miura N., Adachi Y., Ohno N., Yadomae T.: Relationship between solubility of grifolan, a fungal 1,3-beta-D-glucan, and production of tumor necrosis factor by macrophages in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem* 65(9):1993-2000 (2001).
- Kabir Y.; Yamaguchi M.; Kimura S.: Effect of shiitake and maitake mushrooms on blood pressure and lipids of spontaneously hypertensive rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 33(5): 341-6 (1987).
- Kodama N, Komuta K, Namba H.: Can maitake MD-fraction aid cancer patients? *Altern Med Rev* 7(3): 236-9 (2002a).
- Kodama N, Komuta K, Sakai N, Namba H.: Effects of D-Fraction, a Polysaccharide from *Grifola frondosa* on Tumor Growth Involve Activation of NK Cells. *Biol Pharm Bull* 25(12):1647-50 (2002b).
- Kubo K, Namba H.: Anti-hyperlipoprotein effect of maitake fruit body (*Grifola frondosa*). I. *Biol Pharm Bull* 20(7): 781-5 (1997).
- Kuo M.: *Grifola frondosa*. The Hen of the Woods. Mushroom Expert Committee. Japan. July (2002).

- Lee E., He P, Kawagishi H, Sugiyama K.: Suppression of D-galactosamine-induced liver injury by mushrooms in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 64(9):2001-4 (2000).

- Lee J.: Screening of hepatoprotective substance from higher fungi by primary cultured rat hepatocytes intoxicated with carbon tetrachloride. *Korean J. Mycol.* 20: 347-53 (1992).

- Li X, Rong J, Wu M, Zeng X.: Antitumor effect of polysaccharide from *Grifola frondosa* and its influence on immunological function. *Zhong Yao Cai.* 26 (1):31-2 (2003).

- Matsui K, Kodama N, Nanba H.: Effects of maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the carcinoma angiogenesis. *Cancer Lett* 172(2):193-8 (2001).

- Matsuura H, Asakawa C, Kurimoto M, Mizutani J.: Alpha-glucosidase inhibitor from the seeds of balsam pear (*Momordica charantia*) and the fruit bodies of *Grifola frondosa*. *Biosci Biotechnol Biochem* 66(7):1576-8 (2002).

- Mayell M.: Maitake extracts and their therapeutic potential. *Altern Med Rev* 6(1):48-60 (2001).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. AHPA. CRC Press. Florida (1997).

- Nakai R, Masui H, Horio H, Ohtsuru M. Effect of maitake (*Grifola frondosa*) water extract on inhibition of adipocyte conversion of C3H10T1/2B2C1 cells. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 45(3):385-9 (1999).

- Namba H.: Immunostimulant activity in vivo and anti-HIV activity in vitro of 3-branched beta-1,6-glucans extracted from maitake mushroom (*Grifola frondosa*). Abstract. VIII^o Int. Conference AIDS. Amsterdam.(1992).

- Nishiwaki T, Hayashi K.: Purification and characterization of an aminopeptidase from the edible basidiomycete *Grifola frondosa*. *Biosci Biotechnol Biochem* 65 (2):424-7 (2001).

- Sanzen I, Imanishi N, Takamatsu N, Konosu S, Mantani N, Terasawa K, Tazawa K, Odaira Y, Watanabe M, Takeyama M, Ochiai H.: Nitric oxide-mediated antitumor activity induced by the extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in a macrophage cell line, RAW264.7. *J Exp Clin Cancer Res* 20 (4):591-7 (2001).

- Wu S. and Zou D.: Therapeutic effect of *Grifola* polysaccharides in chronic hepatitis B. In: Int. Symp. Prod. *Lentinus Mushr.* (Abstract). International Society of Mushrooms Sciences. Qingyuan (1994).

- Yaoita Y, Ishizuka T, Kakuda R, Machida K, Kikuchi M.: Structures of new ceramides from the fruit bodies of *Grifola frondosa*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 48(9):1356-8 (2000).

- Zhang Y, Mills G., Nair M.: Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from the mycelia of the edible mushroom *Grifola frondosa*. *J Agric Food Chem* 50 (26): 7581-5 (2002).

MAÍZ



NOMBRE CIENTÍFICO

Zea mays L.(Poaceae). Sinonimias: Se han citado 29 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: maíz, panizo, borona, barba de choclo, elote.

Portugués: milho, barba-de-milho.

Inglés: maize, corn silk.

Otros: granturco, mais (Italiano), mäis (Francés), mais (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea de alto porte (hasta 2,5 metros de altura), perteneciente a la familia de las Poáceas (Gramíneas), caracterizada por presentar tallos erectos provistos de hojas alternas, anchas, lanceoladas, envainantes, de margen áspero y cortante; flores masculinas reunidas en panículas terminales, y femeninas sésiles reunidas en espigas de gran tamaño, rodeadas por brácteas membranosas entre las que emergen numerosos estilos filiformes. El fruto aparece en cariósipide, redondo, brillante, de color amarillento, empotrado en el eje engrosado de la inflorescencia.

HÁBITAT

El maíz sería originario de América del Sur, aunque existen algunas dudas acerca de su origen real, debido a que no se conoció en estado silvestre. Algunos indicios indicarían que sería originario de Perú, otros indican Colombia y un tercer lugar sería Centroamérica. Incluso hubo algunos historiadores que hacían referencia a un origen asiático (Birmania o las colinas de Naga) aunque esta teoría tiene poco asidero.

Lo cierto es que el maíz es cultivado en la actualidad en todo el mundo, siendo Estados Unidos el principal productor. Junto al arroz, la soja y el trigo constituyen los principales alimentos vegetales para la humanidad.

PARTE UTILIZADA

Los estilos y estigmas (conocidos popularmente como *barba de choclo*) constituyen la droga vegetal.

Farmacéuticamente se emplea también la fracción insaponificable del aceite de germen de maíz. Los estilos y estigmas se recogen cuando el fruto madura. La separación del germen a partir de la trituración del grano permite, a través del mecanismo de presión y calor (previo lavado para eliminar restos de almidón y gluten), obtener el aceite de maíz crudo, el cual luego es clarificado por filtración y decantación y posteriormente refinado para eliminar los ácidos grasos por enfriamiento y filtración.

HISTORIA

El maíz constituyó el cereal más importante de América debido a la importancia de los almidones en la alimentación y la industria. Se han hallado en Colombia y México restos fósiles de polen de maíz que datan de 6.000 - 6.500 años de antigüedad. En Guatemala se han encontrado evidencias de hibridación que datan de 4.000 años a.C. En América, el maíz se empezó a cultivar a partir del siglo XV, existiendo algunas referencias de su conocimiento por los Aztecas.

A la llegada de Cortés a América, algunos historiadores citan que el conquistador tuvo su primer borrachera por la toma de grandes cantidades de *chicha* de maíz. Los nativos peruanos extraían alcaloides de esta planta, los cuales eran utilizados en ceremonias religiosas. Cristóbal Colón llevó en 1502, muestras de este cereal a España, y de allí logró una rápida expansión hacia el sur de Europa, norte de África y Oeste de Asia. A partir de su llegada a Norteamérica, el maíz se difundió finalmente a China durante el siglo XVI. En 1712 Lémery descubre la actividad diurética de los estigmas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Estilos y estigmas: Contienen saponinas (10%), fitoesteroles (sitosterol y estigmasterol), alantoína, betaína, taninos (11-13%), resinas, goma, fermentos, flavonoides, antocianidinas, abundantes sales minerales (potasio, calcio, magnesio, sodio y hierro), trazas de aceite esencial (0,1- 0,12% destacando entre sus componentes el carvacrol), ácido salicílico (0,3%), ácido maizérico, mucílagos, vitaminas C y K, etc.

Semillas: Abundantes ácidos grasos poliinsaturados: ácidos oleico (37%), linoleico (50%), palmítico (10%) y esteárico (3%); aminoácidos, almidón (abundante), carotenoides, dextrina, sustancias nitrogenadas (zeína, edestina, maicina), vitamina E (una de las principales fuentes para

su obtención), zeatina (citoquina), acetato de ciclosadol (triterpenoide).

Hoja: hordenina (alcaloide), ácidos orgánicos y heterósidos cianogénéticos.

Análisis proximal del grano de maíz por 100 g: calorías 334; proteínas 9,2 g; grasas totales 3,8g; hidratos de carbono 65,2g; agua 12,5 g; fibra 9,2 g; cenizas 0,4%; calcio 15 mg; flúor 0,06 mg; fósforo 256 mg; hierro 1,5 mg; magnesio 120 mg; potasio 330 mg; sodio 6 mg; retinol 90 mg; tiamina 0,36 mg; riboflavina 0,20 mg; niacina 1,5 mg; piridoxina 0,40 mg; ácido ascórbico (trazas), tocoferol 2,2 mg. (Elmadfa I. et al., 1994).

Nota: No se han detectado cambios importantes en la composición nutricional del maíz a lo largo de 6 meses de almacenaje a 10°C de temperatura, salvo un incremento del 10% en los azúcares solubles totales. En cambio, disminuye la digestibilidad de las proteínas (5 a 9 %) con temperaturas de 25 y 45°C, respectivamente. El contenido total de lisina y tiamina de los granos disminuye (13 y 9,26 %) a temperatura de 25°C. La pérdida es mayor (16 y 20,4%) a 45°C, respectivamente (Rehman Z. et al., 2002).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas están referidas principalmente a la actividad diurética de sus estilos y estigmas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Diurética

La actividad diurética de los estilos y estigmas, es ejercida a través de la acción conjunta entre flavonoides, goma y sales potásicas. De acuerdo con pruebas realizadas en ratas, tanto el extracto hidroalcohólico como la infusión de los estilos (este último en dosis de 40 ml/k por administración intragástrica), evidenciaron actividad diurética moderada, aunque no efecto antihipertensivo (Hahn S., 1973; Cáceres A. et al., 1987; Ribeiro R. et al., 1988). La dosis efectiva diurética por vía i.v. en conejos fue de 1,5 mg/k (Leung A. & Foster S., 1996).

Dicha actividad demostró ser de tipo acuarética, uricosúrica y fosfatúrica, complementada con una suave acción antiespasmódica sobre vías urinarias. Demostró además, no incrementar factores de riesgo litíasicos, como ser calciuria, citraturia o el pH urinario (Grases F. et al., 1993). Ello equivale a decir que los estilos de maíz pueden estar indicados en casos de gota, edemas, cistitis, uretritis y litiasis urinaria de tipo fosfatídica, oxálica y úrica (Revuelta M. et al., 1987; Grases F. et al., 1993).

Por su parte, la acción diurética de la decocción de los estigmas no pudo ser comprobada en ratas anestesiadas (Carbajal D. et al., 1991). En un estudio clínico, a doble ciego, controlado con placebo, tras el suministro de una infusión de estilos y estigmas de maíz, no se pudo verificar una mayor eliminación de orina a las 12-24 horas, como así tampoco una mayor excreción de sodio (Doan D. et al., 1992). Estudios comparativos frente a la droga de síntesis furosemida y al extracto acuoso de *Tribulus terrestris* (dosis oral 5 g/k), demostraron que el extracto acuoso de estilos de maíz (5 g/k vía oral) ejerce una actividad diurética muy inferior en ambos casos (Al Ali M. et al., 2003).

Actividad Antimicrobiana

La fracción insaponificable del maíz, ha demostrado poseer propiedades antibacterianas en hámsters, siendo empleada bajo la forma de pastas dentales en el abordaje de piorrea alveolodental (Chaput A. et al., 1972; Cáceres A. et al., 1987). Los extractos acuoso y etanólico de hoja y

raíz no evidenciaron actividad *in vitro* frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres A., 1996). En cuanto a la tintura elaborada con los estilos de maíz, demostró ser inactiva *in vitro* frente a *Neisseria gonorrhoeae*, lo cual fue puesto en evidencia por halos de inhibición menores a 6 mm. (Cáceres A., 1992). Los extractos acuosos de los estilos suelen ser utilizados como coadyuvantes de infecciones urinarias en pacientes con hiperplasia benigna prostática (Steenkamp V., 2003).

El aceite de maíz ha demostrado actividad nematicida frente al fitopatógeno *Pratylenchus penetrans*, y actividad insecticida contra *Chionaspis salicis-nigrae*, *Lepidosaphes ulmi*, *Pbenacoccus gossypii* y *Zabrotes subfasciatus*. Frente a otros hongos e insectos fitopatógenos, tanto el jugo como los residuos y las partes aéreas del maíz, evidenciaron actividad antifúngica y repelente (Grainge M. & Ahmed S., 1988).

Oncología experimental

Experimentalmente, el aceite de las semillas de maíz demostró incrementar la citotoxicidad de células NK en ratones (Sánchez C. et al., 2003). Las *antocianidinas* aisladas de la semilla de maíz demostraron inhibir en ratas pretratadas con el promotor tumoral 1,2-dimetilhidracina, a la sustancia 2-aminometil-fenilimidazol-pirideno, la cual está asociada con la etiología del carcinoma colorrectal (Hagiwara A. et al., 2001). Finalmente, se han aislado a partir de diferentes extractos de maíz algunas fracciones con actividad antígeno-tóxica. Entre ellas, el *ácido linoleico*, presente en las semillas, demostró *in vitro* actividad antimutagénica en el test de *Salmonella typhimurium* TA-100 y frente a aflatoxina B1 (Plewa M. et al., 2001; Burgos Hernández A. et al., 2001).

Otros

En cuanto al resto de los componentes se puede citar que los fermentos han demostrado poseer propiedades hipoglucemiantes (Bever B. & Zahnd G., 1979), los taninos actividad astringente y la *alantoína* acción demulcente, antiinflamatoria y reepitelizante (Peris J. et al., 1995; Cáceres A., 1996). Por su parte, el extracto acuoso de maíz administrado por vía intraperitoneal en ratones, ha demostrado poseer propiedades antialérgicas, evidenciadas por medio de una respuesta de tipo inmunomoduladora con presencia de interferón (Kojima Y., 1987). De igual modo sucede con las glicoproteínas aisladas del extracto acuoso de los estigmas, las cuales demostraron una actividad inhibitoria en la síntesis de IgE, luego de ser inoculadas en forma intraperitoneal o intranasal en ratones (Namba T. et al., 1993).

En un estudio clínico simple efectuado sobre 16 pacientes con síndrome de tensión premenstrual, la administración conjunta de extractos acuosos de *cola de caballo* (*Equisetum arvensis*) y *estigmas de maíz* demostró ser eficaz en aliviar los síntomas en el 79% de los casos (Piñeros Corpas J. et al., 1988). Respecto a la *alantoína*, su reconocida actividad reepitelizante ha demostrado, en ensayos en animales, ser de utilidad en casos de úlceras gástricas, probablemente a través de una acción estimulante sobre la síntesis prostaglandínica, por la vía enzimática prostaglandín-sintetasa (Krivenko V. et al., 1989).

El aceite del germen de maíz presenta abundantes ácidos grasos insaturados lo cual resulta útil en casos de hipercolesterolemia, debiéndose administrar preferentemente en crudo y sin calentar (Arteche García A. et al., 1998). En tanto, el extracto metanólico de estilos no demostró poseer actividad antiinflamatoria en el test de edema auricular inducido por acetato de tetradecanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1993). En cuanto a la fracción insaponificable del aceite del germen de maíz, la misma posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes actuando de manera similar a

las fracciones insaponificables de la palta y la soja. Suele emplearse además como ingrediente de dentífricos (Cáceres A., 1996).

La harina de maíz (*maizena*) posee cualidades nutritivas utilizadas para el tratamiento de personas convalescientes de enfermedades crónicas o también para aquellas personas alérgicas al gluten del trigo. Asimismo, las sales minerales obtenidas del jugo de maíz han demostrado ser un buen medio de rehidratación oral en el manejo hogareño de diarreas infantiles, según datos obtenidos de 6.180 casos registrados en África (Kenya P. et al., 2001). A sabiendas de la reconocida actividad antiinflamatoria prostática del polen de algunas especies, la Comisión E de Monografías de Alemania ha preconizado para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, una formulación basada en extractos de polen de *Secale cereale* (92%), polen de *Phleum pratense* (5%) y polen de *Zea mays* (5%). La extracción se realiza en una mezcla de agua y acetona, con una relación hierba/extracto de 2,5:1. Los estudios clínico-farmacológicos con dicho extracto han sido hasta el momento satisfactorios (Schulz V. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los frutos del maíz (granos y estigmas) constituyen un alimento de amplísimo consumo, carente de efectos adversos y/o tóxicos. En general, las distintas formas galénicas del maíz son muy bien toleradas, observándose algunos casos de hipotensión arterial debido a su actividad diurética, en especial durante el verano. Se han reportado muy pocos casos de dermatitis o urticaria por contacto con el polen o el almidón (Mitchell J., 1979). Los extractos acuoso y etanólico de hojas y raíces, en dosis de 500 mg/ml, no produjo toxicidad en peces del género *Mollinesia* (Cáceres A., 1996). La DL50 por vía endovenosa en conejos fue calculada en 250 mg/k (Leung A. & Foster S., 1996). Estudios de toxicidad aguda del extracto liofilizado en ratones por vía oral, en dosis de 1 g/k (considerada 100 veces la dosis de un humano adulto), no produjo muertes en los animales, ni alteraciones del peso corporal, cambios de conducta o alteraciones microscópicas en los riñones, bazo, hígado y pulmones (Gorzalczany S. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

No administrar durante el embarazo, extractos acuosos de los estilos de maíz, ya que el suministro de los mismos por vía intravenosa en conejos, demostró poseer efectos oxitócicos, presumiblemente a través de un mecanismo colinérgico (Hahn S., 1973). Esta contraindicación queda sin efecto en las formas comestibles del maíz. Salvo indicación facultativa, se recomienda no suministrar infusiones de estilos de maíz en el curso de insuficiencia renal o cardíaca.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Excesivas dosis de estilos y estigmas de maíz pueden interferir con terapias hipoglucemiantes y antihipertensivas, debiéndose controlar en este último caso la exfoliación excesiva de potasio (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

El maíz se encuentra registrado por las Farmacopeas de Argentina (6ª Ed.), Alemania, Bulgaria, Corea, China, Egipto, España (incluye el aceite refinado), Europea (4a. Ed.), Francia, Gran Bretaña (BHP, 1983-1990), Holanda, India, Italia, Japón, México, Reino Unido, Suiza, USA, Vietnam y ex-Yugoslavia entre otras. En Estados Unidos figura dentro del listado GRAS, es decir, especie segura para uso humano, pudiéndose incorporar como ingrediente en alimentos en un rango entre 4-30 ppm (Leung A. & Foster S., 1996).

El maíz figura en todos los códigos alimentarios de los principales países. Asimismo, se encuentra autorizado por los Ministerios de Sanidad de Cuba y España para uso medicinal humano (García González M., 2000). La Farmacopea Francesa especifica que el contenido en potasio de la droga vegetal no debe ser inferior al 1,5% (Farmacopea Francesa, Suplem. 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplean los estilos o estigmas de maíz en infusión, por sus propiedades diuréticas en casos de edema, oliguria, hipertensión arterial, infecciones urinarias, hiperuricemia, gota. También se lo emplea como abortivo y emenagogo. En algunos países de Centroamérica se prepara una decocción con la cubierta de marzoca (*tusa*) tostada, y se aplica tópicamente para detener hemorragias. Los estilos inhalados en forma de vapor, se emplean como estupefacientes. Tópicamente se emplea el cocimiento de hojas verdes de maíz en vino blanco, para lavar heridas y llagas.

En Haití utilizan la semilla molida en aplicación local para la consolidación de fracturas. En Martinica emplean la decocción o infusión de los estilos en casos de sarampión. En República Dominicana recomiendan la decocción de los estilos y/o semillas junto a *Spermacoce assurgens*, en casos de dolores cólicos de riñón. En Trinidad y Tobago se preconiza el uso de las semillas como antidiarreico. En Cuba emplean la semillas molidas aplicadas como cataplasma en casos de golpes, torceduras y fracturas.

En China recomiendan la vaina o cubierta del grano para tratar diarreas en los chicos y el grano entero en casos de metrorragias. La decocción de los granos se emplea además como antidiabético. Comunidades albanesas asentadas en Italia emplean las semillas finamente trituradas junto a los estigmas, en aplicación tópica intraanal (con aceite de oliva) como purgante.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5-10% (estilos), a razón de 2-3 tazas al día. El gobierno de China preconiza el consumo de 2 g/día (estilos o estigmas).

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g= 40 gotas), se administran 150-300 gotas diarias repartidas en 3-4 tomas.

Extracto seco: Relación 5:1, se prescribe a razón de 300 mg por cápsula, 2-3 veces al día.

Jarabe: Se prepara con el 10% del extracto acuoso, a razón de 1-5 cucharadas soperas diarias.

Tintura: Relación 1:5, en alcohol de 25%. Se administran 30 gotas, 3 veces al día.

USOS ALIMENTARIOS

El almidón de maíz o la *maizena* se puede emplear como alimento nutricional y a la vez, como antídoto de intoxicaciones por yodo y bromo. La *maizena* está conformada por los gránulos separados del grano de maíz, siendo así que la *dextrina* (procedente de la hidrólisis parcial del almidón) tiene aplicaciones alimentarias o dietéticas. Con el grano se preparan tortillas, atoles y tamales, muy comunes en la dieta Centroamericana (Cáceres A., 1996).

Si bien los hollejos no son comestibles, en algunos pueblos de América Central y del Sur los emplean como condimento para endulzar los alimentos. Las plantas verdes son empleadas como forraje y ensilaje para consumo animal. El grano de maíz fermentado es la base de la bebida alcohólica conocida como *chicha*, muy popular en América. El aceite cuando es hidrogenado, presenta una textura semisólida útil para su empleo como margarina (Robbers J. et al., 1996).

OTROS USOS

Industrialmente el maíz presenta propiedades desecantes y lubricantes (por ejemplo en guantes quirúrgicos). Del germen de maíz se extrae el aceite que sirve como materia prima para la obtención de *vitamina E*. En farmacia es empleado el aceite de maíz como solvente de inyectables. Por su parte la *zeína* (una proteína constituyente del maíz) es utilizada por sus propiedades desintegrantes y diluyentes

en la elaboración de comprimidos o tabletas.

En forma de glicerito se utiliza como emoliente base para la fabricación de supositorios. Los tallos y follaje se aprovechan como material de construcción precadero. El jugo del grano de maíz se usa como base para la fermentación de hongos, utilizados en la producción de antibióticos (Cáceres A., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Ed. Científico-Técnica de La Habana, Cuba. (1993).
- Al George D.: The antiallergic action of some bioactive maize extracts and their possible effects on the immune response. *Med. Interne.* 27 (3): 237-40 (1989).
- Al Ali M.; Wahbi S.; Twajj H. and Al Badr. A.: *Tribulus terrestris*: preliminary study of its diuretic and contractile effects and comparison with *Zea mays*. *J. Ethnopharmacol.* 85 (2-3): 257-60 (2003).
- Arteche García A.; Vanacllocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. (1998).
- Bever B. and Zahnd G.: Plants with oral hypoglycaemic action. *Quart. J. Crude Drug Res.* 17: 139-96 (1979).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Burgos Hernández A.; López garcía R.; Njapau H.; Park D.: Partial chemical structural elucidation of anti-mutagenic compounds from corn. *Toxicology.* 166 (3): 161-70 (2001).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S. et al.: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal disease. *J. Ethnopharmacol.* 19 (3):223-37 (1987).
- Cáceres A.; Girón L.; Martínez M.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45 (1987).
- Cáceres A.; Menéndez H.; Méndez E.; Cohobon E.; Samayoa B.: Antigonorrhoal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. TRAMIL VI, Guadalupe, U.A.G. Enda-Caribe (1992).
- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. Univ. San Carlos, Guatemala. (1996).
- Carbajal D.; Casaco A.; Arruzazabala L.; González R.; Fuentes V.: Pharmacological screening of plant decoctions commonly used in Cuban folk medicine. *J. Ethnopharmacol.* 33: 21-4 (1991).
- Chaput A. et al.: Action of *Zea mays* L. unsaponifiable titre extract on experimental periodontolysis in hamsters. *Med. Hyg. (Geneve)*. 30: 1470-1 (1972).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur. Malaysia. (1990).
- Doan D.; Nguyen N.; Doan H.; Nguyen T.; Phan T. et al.: Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies. *J. Ethnopharmacol.* 36 (3): 225-31 (1992).
- Elmadfa I. et al.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. Edit. Integral S. A. (1994).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. Tramil.Santo Domingo (1996).
- Gorzalczy S.; Rojo A.; Rondina R.; Debenedetti S. y Acevedo C.: Estudio de Toxicidad Aguda por Vía Oral de Plantas Medicinales Argentinas. *Acta Farm. Bonaer.* 18 (3): 221-4 (1999).
- Grainge M. and Ahmed S.: Handbook of plants with pest-control properties. John Wiley & Sons. New York, USA. (1989).
- Grases F.; March J.; Ramis M.; Costa Bauzá A.: The influence of *Zea mays* on urinary risk factors for kidney stones in rats. *Phytother. Res.* 7: 146-9 (1993)
- Hagiwara A.; Miyashita K.; Nakanishi T.; Sano M.; Tamano S. et al.: Pronounced inhibition by a natural anthocyanin, purple corn color, of pHIP, associated colorectal carcinogenesis in male F344 rats pretreated with 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Lett.* 17 (1): 17-25 (2001).
- Hahn S.: Pharmacological action of Mays stigma. *K' At' Ollik Taebak Ubiakpu Nonmunjip.* 25: 127 (1973).
- Kenya P.; Muttunga J.; Mwenesi H.; Molla A.; Bari A.; Juma R.; Were B.; Molla AS and Sharma P.: Comparison of safety of glucosa oral rehydration solution and maize oral rehydration therapy for home management of diarrhoea in Kenya. *J. Trop. Pediatr.* 47 (4): 206-9 (2001).
- Kojima Y.; Tanamura S.: Interferon-inducing glycoprotein from *Zea mays* L. and pharmaceuticals containing the substance. *Brevet Japan Kokai Tokyo Kobo.* 6219 (13): 525 (1987).
- Krivenko V.; Potebnia G. and Loiko V.: Experience in treating digestive organ diseases with medicinal plants. *Vrach. Delo.* 3: 76-8 (1989).
- Leung A.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. New York. (1996).
- Mitchell J.; Rook A.: Botanical dermatology plants and plant products injurious to the skin. Vancouver. (1979).
- Namba T.; Xu H.; Kadota S.; Hattori M.; Takahashi T.; Kojima Y.: Inhibition of IgE formation in mice by glycoproteins from corn silk. *Phytother. Res.* 7: 227-30 (1993).
- Peris J.; Stübing G. y Vanacllocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. Micof S. A. (1995).
- Pieroní A.; Quave C.; Nebel S. and Heinrich M.: Ethnopharmacy of the ethnic Albanians of northern Basilicata, Italy. *Fitoterapia.* 73 (3): 217-241 (2002).
- Piñeros Corpas J.; García H.; Montaña E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Fondo Edit. Universitario. Bogotá, Colombia. (1988).
- Plewa M.; Berthow M.; Vaughn S.; Woocas E.; Rundell M. et al.: Isolation antige-
- notoxic components and cancer growth suppressors from agricultured products. *Mutation Res.* 480-1: 109-20 (2001).
- Priotti Z.; Zunino M. and Zygadlo J.: Sterols and sterol esters composition from maize roots treated with 1,8-cineole. Abstract P-187. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. (1997).
- Rehman Z.; Habib F. and Zafar S.: Nutritional changes in maize (*Zea mays*) during storage at three temperatures. *Food Chem.* 77 (2): 197-201 (2002).
- Revuelta M.; Vivas J.; Díaz M. et al.: Study of the diuretic effect of different preparations of the stigma of *Zea mays* L. *Plant Med. Phytoth.* 3: 267-75 (1987).
- Ribeiro R.; De Melo M.; Barros F.; Gomes C.; Trolin G.: Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the State of São Paulo, Brasil. *J. Ethnopharmacol.* 24 (1): 19-29 (1988).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Pharmacognosy and Biotechnology*. Williams & Wilkins Company. (1996).
- Sánchez C.; Gupta M. and Santana A.: Actividad inmunomoduladora de las plantas. III. *Rev. de Fitoterapia.* 3 (1): 45-60 (2003).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Ed. Springer-Verlag. (2001).
- Sosa A.; De Ruiz R.; Fusco M. y Ruiz Sohar O.: Flavonoides y saponinas de estilos y estigmas de *Zea mays* L. *Acta Farmacéutica Bonaerense.* 16: 215-8 (1997).
- Steenkamp V.: Phytomedicines for the prostate. *Fitoterapia.* 74 (6): 545-52 (2003).
- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A.; Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytother. Res.* 7: 185-9 (1993).

MALVA



NOMBRE CIENTÍFICO

Malva sylvestris L. (Malvaceae). Sinonimia: *Malva grossheimrii* Ljin.

NOMBRES POPULARES

Español: malva, malva grande.

Portugués: malva, malva maior.

Inglés: mallow

Otros: mauve (Francés), malva (Italiano), Malven (Aleman).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual o bienal, ligeramente leñosa en la base, perteneciente a la familia de las Malvaceas. Presenta tallos erguidos, pilosos y ramificados, que le otorgan un porte de hasta un metro de alto; hojas alternas y vellosas, largamente pecioladas, con bordes dentados y nervaduras palmeadas; flores grandes (2,5 a 4 cm de diá-

metro), azuladas o liláceas, con cinco pétalos estrechos que se disponen en forma de ramillete en la axila de las hojas. La época de floración ocurre entre primavera y verano. El fruto es un poliaquenio amarillento

HÁBITAT

La malva crece en forma espontánea en casi toda Europa, norte de Asia y África, sobre bordes de caminos, terraplenes, taludes, claros de bosque, muros y suelos modificados, debido al poder de penetración de sus delgadas raíces. Requiere para su desarrollo un clima templado-cálido o montañoso. Es adventicia en América (desde México hasta Argentina y Chile), siendo los países de Centroeuropa los principales productores.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por las flores y hojas. La hoja fresca es inodora y al masticarse presenta sabor mucilaginoso. Las hojas se recolectan durante la primavera-verano, cuando la planta se ha desarrollado por completo; en cambio las flores son recolectadas durante la plena floración de la planta. Las hojas secas suelen desprender un olor similar al de orina de ratón. Es importante señalar que deben descartarse las hojas que contengan más de un 5% de infestación con el hongo *Puccinia malvacearum*, reconocible por las pústulas de color rojo-anaranjado o marrón claro.

HISTORIA

Su empleo se remonta a épocas muy antiguas. El nombre genérico *Malva* proviene del griego *malakos* = «blando», en alusión al carácter emoliente de esta planta. En tanto *sylvestris* procede del latín *silva* = «bosque», en referencia al hábitat donde suele crecer. Los romanos la cultivaban en jardines y la empleaban en las comidas para aprovechar sus efectos laxantes. En el siglo VIII a.C. los árabes utilizaban la malva como alimento, costumbre aún vigente sobretodo en Marruecos. Acerca de las malvas, decía Plinio en el año 77 d.C. «... quien quiera que beba a diario medio cyathus (medida equivalente a 100 cc.) del jugo de cualquier malva, será inmune a todas las enfermedades...». Dioscórides preconizaba su uso en infecciones de las vías urinarias e intestinales. En el siglo XVI es denominada *omnimorbia*, algo así como un «curalotodo», en la creencia que su efecto laxante limpiaba o eliminaba las enfermedades del cuerpo. En 1882 Hyeronimus hizo mención de propiedades sedantes e hipotensoras para esta especie.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Mucílagos (15-20%): Presentes en las flores (10-16%) y hojas (7-8%). De naturaleza urónica, generan por hidrólisis ácido D-galacturónico, D-glucosa, D-galactosa, L-ramnosa y L-arabinosa.

Aceite Graso: Presente como trazas en las flores, está compuesto principalmente por los ácidos oleico, palmítico y esteárico. Las semillas lo contienen en una proporción del 7-8%.

Otros: ácidos *p*-cumarínico, clorogénico y cafeico; flavonoides (derivados de la gosipetina e hipoletina), taninos (abundantes en las flores), derivados antraquinónicos, antocianósidos: malvina y su genina, malvidina (flores).

Análisis Proximal de 100 g de Hojas Frescas: calorías (36); agua (86,3 g); proteínas (4,8 g); grasas (0,2 g); carbohidratos totales (6,4 g); fibra (1,5 g); cenizas (2,3 g); calcio (324 mg); fósforo (67 mg); ácido ascórbico (65-117 mg). Nutrientes sin determinar: calcio, hierro, caroteno, tiamina, niacina. (Duke J. & Atchley A., 1986).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los mucílagos de las flores y hojas presentan una acción antiinflamatoria y protectora en las mucosas digestiva, respiratoria, orofaríngea y cutánea. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Aparato Respiratorio

La administración del extracto acuoso de malva en forma conjunta con extracto de romero (*Rosmarinus officinalis*) en infecciones crónicas del tracto bronquial, fue ensayada en un estudio clínico no controlado que abarcó 120 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 11 y 76 años. En el 77% de los casos dicha combinación resultó efectiva respecto a la facilitación de la expectoración mucosa y disminución de su contenido infeccioso (Piñeros Corpas J. et al., 1988).

Actividad Hipoglucemiante

En ensayos *in vitro*, los mucílagos (principales constituyentes de la familia Malvaceas) han demostrado una significativa actividad hipoglucemiante. Dicha actividad ha sido observada en plantas como *Malva sylvestris*, *Abelmoschus esculentus* y *Althaea officinalis*, debido a la particular conformación química que presentan sus mucílagos (ramnósidos y galactósidos unidos a la cadena principal), lo cual le confiere dicha propiedad (Handa S. & Chandla Maninder A., 1989). Cabe destacar que las semillas de la especie relacionada *M. verticillata* también contienen glicanos con actividad hipoglucemiante (Tomoda M. et al., 1990).

Actividad Laxante

Los derivados antraquinónicos le confieren un efecto laxante suave (en sinergia con los mucílagos) ya que se encuentran en mucho menor medida respecto a especies ricas en ellos, como las del género *Rhamnus* o en el *Aloe vera* (Vidal Ortega C., 1995). La presencia de mucílagos le confiere, en casos de gastroenteritis, un efecto laxante de tipo mecánico, y a la vez, adsorbente y astringente suave (reforzado por la presencia de taninos). (Alonso J., 1998; Cañigual S. et al., 1998).

Otros

En estudios *in vitro*, la tintura elaborada con las hojas de malva no demostró actividad antimicrobiana frente a gérmenes causantes de infecciones de la piel y mucosas, como por ejemplo *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres A. et al., 1987a). Estudios farmacológicos realizados en ratas demostraron que la decocción de las hojas de la especie relacionada *M. parviflora*, produce un marcado incremento del volumen urinario (Cáceres A. et al., 1987b). Los extractos etanólicos de las flores de malva presentaron en ratones infectados con *Escherichia coli*, una acción estimulante de la actividad fagocitaria del sistema retículo endotelial, al igual que extractos de las semillas de *Malva verticillata*. Esta actividad tendría relación con la presencia de antocianósidos (Gonda R. et al., 1990a). Por su parte, la fracción polisacárida ácida demostró *in vitro* actividad anticomplementaria significativa (Gonda R. et al., 1990b).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La malva por lo general es muy bien tolerada. Algunos casos de intoxicación por gargarismos ocurrido hace varios años en la provincia de Buenos Aires, no se debieron a *M. sylvestris* como erróneamente se había señalado, sino a la invasión de *Datura ferox* (*chamico*), la cual a menudo aparece como maleza invasora (Amorín J. et al., 1975). A la fami-

lia Malváceas le atribuyeron, en la década del '30, algunas muertes por vértigo en ovejas australianas (Gordon H., 1936). También se han descrito algunos casos de espasmos musculares en animales de pastura (Muñoz F., 1987). Estudios de toxicidad aguda y subaguda efectuados en ratas por vía oral con el polvo de la planta total, resultaron negativos hasta la dosis de 2 g/k (Van Ginkel A., 1999).

CONTRAINDICACIONES

Debido a la presencia de compuestos oxitócicos (no identificados) en las hojas, no se recomienda la toma de extractos con malva durante el embarazo (Van Ginkel A., 1999). Se desconoce un eventual pasaje de principios activos de malva a leche materna (Fetrow C. & Avila J., 2001).

STATUS LEGAL

Las flores y hojas de malva se encuentran registradas por las siguientes Farmacopeas: Argentina (4ª Ed.), Alemania (DAB 7ª), Austria (ÖAB, 1990), Bélgica (5ª), Brasil (Fascículo 2/2001), España (2ª Ed.), Europea (4ª Ed.), Italia (10ª Ed.) y Suiza (7ª Ed.), entre otras. En cambio, la Farmacopea de Francia (10ª Ed.) sólo reconoce las flores. La Comisión «E» de Alemania ha aprobado el uso en humanos de la flor y hojas, recomendándose en procesos irritativos orofaríngeos y tos seca asociada (Van Ginkel A., 1999). A su vez tiene el reconocimiento para uso humano por las autoridades sanitarias de Bolivia, Colombia, España y Venezuela. (García González M., 2000). En Argentina se ha aceptado en la categoría de suplemento dietario (ANMAT, 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

A pesar que no han sido señaladas interacciones con otros fármacos, cabe señalar que el efecto laxante de sus mucílagos puede interferir con la absorción de algunas drogas, especialmente vitaminas o minerales. En dichas circunstancias conviene separar la toma de malva respecto a otros productos, en una hora aproximadamente.

ADULTERACIONES

Ocasionalmente pueden existir confusiones con otras especies. Por ejemplo, en Argentina se conoce con el nombre de malva a *Althaea rosea*, *Malva parviflora*, *M. moschata*, *M. rotundifolia*, *M. crispa* y *M. nicaensis*. En Europa se observaron algunas sustituciones con hojas de *Althaea rosea*, aunque por lo general no son muy frecuentes (Cañigueral S. et al., 1998). En Estados Unidos han ocurrido confusiones con *Sida cordifolia*, especie conocida en ese país con el nombre popular de «country mallow» (Fetrow C. & Avila J., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas son muy empleadas por la medicina folclórica debido a sus propiedades antiinflamatorias, especialmente en forma de cataplasmas, compresas, lavados, gargarismos, enemas, baños oculares y baños de asiento sobre heridas de piel, hemorroides y forúnculos. A menudo, suele combinarse las hojas de malva con *barina de lino* para realizar cataplasmas. En forma oral se emplea la decocción de las hojas como hipoglucemiante y laxante. Por lo general el efecto laxante se obtiene con altas dosis, o combinando la malva con otras especies.

Las flores en forma de infusión se emplean solas o combinadas con *eucalipto*, *borraja* o *melisa*, para el tratamiento de catarros bronquiales, tos y como diuréticas. En algunas regiones suelen agregar unas cucharaditas de extracto acuoso de malva al biberón, para calmar la tos de los lactantes. En Europa recomiendan emplear la decocción de la planta en-

tera junto a *hinojo* y semillas de *anis*, solos o mezclados con vino, en el tratamiento de los dolores cólicos de intestino y vejiga. La decocción de malva mezclada con leche, suele recomendarse para el tratamiento de úlceras de estómago. Los húngaros utilizan popularmente la decocción de la raíz para inducir abortos. En Asia emplean la infusión de las semillas como febrífugas. En cuanto a la raíz, se elabora con ella una crema para friccionar suavemente sobre las encías, a efectos de favorecer la dentición de los bebés.

El jugo de la planta fresca es recomendado en algunas regiones de Europa para combatir las picaduras de avispa. En el noroeste argentino y en la zona del altiplano boliviano se usa el cocimiento de malva administrado en enemas para combatir el «empacho» de los niños. Esa misma población emplea las hojas, flores, raíces y semillas para combatir fiebres, hemorroides y para el lavado de heridas. Los baños calientes con agua de malva se aconsejan para tratar los dolores de vejiga. Di Lullo señaló que la población de Santiago del Estero (Argentina) realizaba lavajes y aplicaciones locales de malva en casos de ántrax.

FORMAS GALÉNICAS

La Comisión «E» de Alemania recomienda 5 g/día de droga vegetal (o la cantidad equivalente de sus preparaciones), ya sea para las hojas o para las flores.

Decocción: De las hojas (30-50 g/l). Se hierven unos 15 minutos, y luego de coladas, se emplean como laxante e hipoglucemiante. Para absesos dentales recomiendan decoccionar 50 g de hojas en 300 cc de agua. Dejar las hojas en remojo breve tiempo, y luego aplicarla entre mandíbula y encía, alternando con enjuagues de la misma decocción.

Infusión: La dosis es de 3-5 g/taza. Se administran 2-3 tazas al día.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1g=40 gotas), se prescribe una cucharadita (de café) 3 veces al día.

Jarabe: Al 2%. Se puede elaborar a partir del extracto fluido. La dosis es de 2-5 ml.

Tintura: Relación 1:8 en etanol 35%. Dosis: 2-5 ml.

Uso externo: Se emplea la decocción de las hojas (30-50 g/l) para realizar compresas, lavajes, gargarismos, etc. También puede emplearse la decocción de la raíz (60 g/l) o la infusión de las flores (1,5%)

Fitocosmético: El extracto glicólico al 5-10%, en forma de lociones y cremas.

OTROS USOS

La malva suele ingerirse como alimento en ensaladas o sopas, debido a su rico contenido en vitaminas y minerales. La presencia de antocianos hace que se emplee, además, como colorante en la industria alimenticia.

CURIOSIDADES

Una antigua creencia en Hungría relata que para conocer la fertilidad de una mujer, debía ella derramar su orina sobre una malva. Si al cabo de tres días la planta se marchitaba, entonces se consideraba a la mujer infértil.

Un viejo adagio español refiere «...malva en el jardín y vegetales en la cocina, para la casa ya es suficiente medicina...»

ESPECIES RELACIONADAS

Malva arborea V. (Malva rosea B.), (Alcea rosea L.); (Althaea rosea Cav.): Esta especie procedente de China, es muy utilizada como ornamental, habiendo sido introducida en Europa hacia el siglo XVI. Conocida también como *malva real*, *malva rosa* o *malva arbórea*, caracteriza por presentar una altura cercana a los 3 metros, con flores cuyas tonalidades varían entre el rosado, amarillo pálido y púrpura oscuro. Su composición química y su aplicación medicinal es bas-

tante similar a la de *Malva sylvestris*, empleándose también en la industria vitivinícola para darle color al vino.

***Malva rotundifolia* L. (*Malva neglecta* W.), (*Malva vulgaris* F.):** De origen europeo al igual que las demás malvas (excepto *M. arborea*), esta especie es utilizada como planta comestible a partir de sus sabrosos tallos. En Argentina se la encuentra como adventicia y ruderal. Frecuentemente es una de las plantas más recolectadas para su dispendio en

farmacias, siendo característico la pérdida de sus flores durante el proceso de desecado. Un estudio *in vitro* realizado con el extracto acuoso de esta especie ha demostrado poseer actividad inhibitoria frente a *Streptococcus pyogenes* (Naqvi S. et al., 1991).

***Malva officinalis* L. (*Althaea officinalis* L.):** Ver monografía de malvavisco a continuación.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Facultad de Química, Montevideo, Uruguay. Edit. Fin de Siglo. (1992).
- Amorín J.; Michans de Sabatini S. y Xifreda C.: *Rev. Farmacéutica (Bs. As)*. 117: 77-81 (1975).
- ANMAT: Boletín Oficial de Argentina. Disposición n° 1637. Anexo 1. Suplementos Dietarios. Abril 3 (2001).
- Batllori Fabrega L.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Malva. Farmacia Profesional*. Junio (1991).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S.; Torres M.: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20: 223-37 (1987).
- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45 (1987b).
- Cañigüeral S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Pp. 389. Boca Raton, CRC Press (1986).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. Pp. 291. C.R.C. Press II., USA. (1987).
- Fariás G.; Brutti O.; Maidana A. y Marinetto M.: *Contribución al conocimiento de especies del género Malva. Características morfológicas y germinativas*. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-483. (1997).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines*. 2nd. Ed. Springhouse. USA (2001).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Gonda R.; Tomoda M.; Shimizu N. et al.: Characterization of an acidic polysaccharide from the seeds of *Malva verticillata* stimulating the phagocytic activity of cells of the RES. *Planta Med.* 56 (1): 73-6 (1990).
- Gonda R.; Tomoda M.; Shimizu N. and Yamada H.: Structure and anticomplementary activity of an acidic polysaccharide from the leaves of *Malva sylvestris* var. *mauritiana*. *Carbohydr. Res.* 198 (2): 323-9 (1990).
- Gordon H.: *Austr Veterinary J.* 12: 29-31 (1936).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia*. 60 (3): 195-201 (1989).
- Lipp E.: *Living Wisdom: Herbalism*. Macmillan & Duncan Baird Publishers. Great Britain. (1996).
- Mandrile E. and Bongiorno de Pfrirter G.: *Farmoplasmas: Malva. Bifase*. 7 (2): 29-33 (1993).
- Masségué M.: *Hombres, Plantas y Salud*. Edit. Plaza & Janés. Barcelona. (1975).
- Muñoz M.: *Plantas Medicinales y Aromáticas. Estudio, Cultivo y Procesado*. Edit. Mundi-Prensa, Madrid (1987).
- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: Anti-bacterial, anti-fungal and anti-helminthic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*. 62 (3): 221-228 (1991).
- Pérez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino*. Ediciones del Sol. Buenos Aires. (1988).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOE. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).
- Piñeros Corpas J.; Montaña Barrera E. y García Barriga H.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Fdo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan Corpas. Colombia. (1988).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. S. A. 1^a Ed. (1980).
- Saravia A.: *Validación del Uso Popular de Plantas Medicinales en Guatemala*. Primer Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. Noviembre (1995).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. Barcelona. (1981).
- Tomoda M.; Shimizu N.; Gonda R. et al.: Anti-complementary and hypoglycemic activities of the glycans of *Malva verticillata*. *Planta Med.* 56 (2): 168-70 (1990).
- Van Ginkel A.: *Monografía: Malva. Fitomedica*. 23: 64-73 (1999).
- Vidal Ortega C.: *Las Plantas Medicinales: una Ayuda para las Dietas Especiales. Natura Medicatrix*. 37: 68-71 (1995).

MALVAVISCO



NOMBRE CIENTÍFICO

Althaea officinalis L.

NOMBRES POPULARES

Español: malvavisco, altea, bismalva, hierba cañamera.

Portugués: alteia, malvaisco.

Inglés: marshmallow, althea, mortification root.

Otros: guimauve, althée (Francés), malvavisco, altea, malvacioni (Italiano), Altheeblätter, Eibisch, Malve (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Planta perenne, perteneciente a la familia de las Malváceas, de aproximadamente un metro y medio de altura. Presen-

ta tallos pilosos y hojas anchas, acorazonadas y aterciopeladas, con 3 a 5 lóbulos y pecíolos cortos. Las flores, grandes y agrupadas en las axilas de las hojas, miden unos 2,5 cm de diámetro; presentan tonalidades que van desde el blanco al rosa (con predominio de éste). Aparecen a fines del verano y principio de otoño. El fruto es un poliaqueno aplanado, con numerosos carpelos capsulares y una sola semilla en su interior.

HÁBITAT

A menudo silvestre, el malvavisco crece por lo general en terrenos frescos y húmedos de las llanuras o salinosos lindantes al mar, principalmente en Europa y Asia occidental de donde es oriunda. En Estados Unidos se encuentra naturalizada. Los principales cultivos se encuentran en Francia, Italia, Bélgica, España, Holanda y Alemania.

PARTE UTILIZADA

La raíz (principalmente), las hojas y las flores. La raíz suele arrancarse en el segundo año de vida de la planta. El color debe ser blanco. Cuando es amarillo, indica un proceso de desecación incorrecto. La droga proviene de cultivos de Bulgaria, ex-Yugoslavia, ex-URSS, Hungría y Bélgica.

HISTORIA

Planta conocida desde antiguo utilizada como alimento y medicinal. El emperador Carlomagno favoreció su cultivo en Europa a partir del siglo IX. El nombre *Althaea*, deriva del griego y significa «medicar» (en virtud de sus bondades terapéuticas). El hecho de recolectarse silvestre derivó en su denominación *ibiscus* = «salvaje», lo cual por añadidura, determinó su actual denominación: *malvavisco*. El nombre de familia *Malvaceae* deriva del griego *malake* = «suave». Dioscórides preconizaba el uso del cocimiento de la raíz endulzado con miel para mitigar la tos y mejorar las infec-

ciones bronquiales. Plinio recomendaba su uso para aliviar todo tipo de enfermedades. Antigüamente los veterinarios empleaban el mucílago de esta planta para alisar el corte de las pezuñas de los caballos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Raíces: mucílago (6-12%), pectina (10-20%), asparagina (1-2%), taninos (10%), agua (10-12%), betaína, lecitina, esencia, oxalato de calcio, fitosteroles, sucrosa, compuestos fenólicos (ácidos málico, cafeico, ferúlico, *p*-cumárico, síringico, *p*-hidroxi-fenilacético) y flavonoides (hipolaetina-8-glucósido, isoescutellarina, escopoletol, quercetol, kempferol). Los mucílago están constituidos principalmente por tres fracciones de polisacáridos: glucanos (fracción neutra), arabinogalactanos (fracción neutra) y ramnogalacturonos (fracción ácida y principio activo a la vez). La hidrólisis del mucílago produce diversos monosacáridos: D-galactosa, ácido glucurónico, ácido D-galacturónico y L-ramnosa.

Hojas: mucílago (10%), flavonoides (kempferol, quercetina, 8-HO-luteolina, 8- β -gentiobiosido), almidón, cumarina (escopoletina), ácidos polifenólicos (ácidos síringico, cafeico, salicílico, vanílico, *p*-cumárico), taninos y trazas de aceite esencial. El mucílago está constituido principalmente por arabinogalactanos y ramnogalacturonanos. El mayor tenor de los mismos se encuentra en las hojas recolectadas poco antes de la floración.

Flores: mucílago (5-8%), asparagina y trazas de aceite esencial.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La rica constitución en mucílago sería responsable de las actividades antiinflamatorias, demulcentes, pectorales y ligeramente laxantes que presenta el malvavisco. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Aparato Respiratorio

El empleo en Europa del malvavisco prevalece sobre cualquier otra Malvácea, debido a que es la especie que mayor concentración de mucílago presenta. Es particularmente beneficiosa su actividad antitusiva y expectorante que presentan estos principios activos, lo cual ha sido ampliamente demostrado en varios ensayos (Kantee H., 1973; Müller W. & Frohlich H., 1980). La administración intragástrica a gatos de la fracción polisacárida de malvavisco obtenida a partir del extracto acuoso de la raíz (50 mg/k) demostró suprimir la intensidad y frecuencia de accesos de tos inducidos bajo irritación mecánica de la mucosa traqueobronquial y laringofaríngea. En administración bajo la forma de jarabe de la misma fracción, evidenció una efectividad mayor a 30 mg/k de prenoxidiazina Nosalova G. et al., 1992).

Actividad Antiinflamatoria

Los ácidos fenólicos, cumarinas y flavonoides componentes del malvavisco, evidenciaron una actividad antiinflamatoria *in vitro* a través de modelos de edema plantar inducidos por carragenina. Dicha actividad ha demostrado potenciar la acción antiinflamatoria de la dexametasona (Mascolo N. et al., 1987; Gudej J., 1991). Por otra parte, los polisacáridos aislados de la raíz (en concentración de 500 μ g/ml), presentaron *in vitro* (suero humano) actividad anticomplementaria (Yamada H. et al., 1985).

Actividad Antimicrobiana

Diferentes extractos de malvavisco demostraron una actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* y *Staphylococcus aureus* (Recio M. et al., 1989). Sin embargo, años más tarde los extractos etanólico, acuoso y

hexánico ensayados *in vitro* no habían demostrado actividad antibacteriana, antifúngica ni antihelmíntica frente a los gérmenes: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella typhi*, entre otros (Naqvi S. et al., 1991; Ahmad I. et al., 1998). Tampoco demostró actividad *in vitro* la decocción o infusión de malvavisco frente a *Vibrio cholerae* (Guevara J. et al., 1994).

Otros

La reconocida actividad hipoglucemiante del malvavisco se encuentra directamente relacionada a la estructura química de sus mucílago, especialmente a los residuos galactósidos y ramnósidos unidos a la cadena principal, característica compartida por las distintas especies componentes de la familia Malváceas. El compuesto responsable de dicha actividad fue identificado como *altea-mucílago O* (Tomoda M., 1987; Handa S. & Chawla Maninder A., 1989). A nivel inmunológico estudios realizados con polisacáridos de la raíz de malvavisco, determinaron un aumento en la actividad fagocitaria de los leucocitos del S.R.E., demostrado en modelos de quimioluminiscencia *in vitro* (Wagner H. et al., 1985; Duke J., 1991).

Por su parte, los mucílago por vía externa proporcionan una actividad emoliente, suavizante y antipruriginosa, útil en cuadros de dermatitis y quemaduras (Kuklinski C., 2000). Finalmente, un extracto de *Althaea officinalis* demostró, tanto en cultivos de queratinocitos como de melanocitos humanos, inhibición de la endotelina-1, sustancia activadora de los melanocitos posterior a irradiación UVA. Este ensayo sugiere un posible empleo futuro de extractos de malvavisco como agente blanqueador dérmico (Kobayashi A. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No han sido reportados (Blumenthal M. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

No han sido reportadas (Blumenthal M. et al., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a la riqueza de mucílago de esta especie, la toma conjunta con otros medicamentos puede hacer reducir la absorción de los mismos (Brinker F. et al., 1998). De igual modo, los pacientes que estén con tratamiento hipoglucemiante deberán consultar con su médico de cabecera a efectos de ajustar la dosis de sus medicamentos (Blumenthal M. et al., 1998).

STATUS LEGAL

El malvavisco se encuentra registrado por las Farmacopeas de Argentina (3ª Ed.), Ayurvédica, Austria (1981), Alemania (DAB 1997), Bélgica, Estados Unidos (USP y NF), Francia, Gran Bretaña (BHP 1996), Italia (10ª Ed.) y Suiza (7ª Ed), entre otras (Blumenthal M. et al., 2000). Reviste en categoría N2 como suplemento dietario en el Consejo Europeo de Productos Naturales (Council of Europe, 1981); como suplemento alimentario en Argentina (ANMAT 2001) y por la FDA norteamericana bajo el código 21 CFR 172.510 (Leung A., 1996).

Las hojas y la raíz se encuentran aprobadas por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, recomendándose el empleo de ambas en casos de irritaciones de la mucosa orofaríngea, acompañado de tos, en tanto la raíz sola se recomienda en casos de irritación de la mucosa gástrica (Blumenthal M., 2000). El malvavisco se encuentra aprobado para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Venezuela y España (García González M., 2000).

ADULTERANTES

La raíz de *Althaea officinalis* es frecuentemente sustituida, tanto

en Argentina como en Europa, por la raíz de *Althaea rosea* (malva real o escarapela). En Europa suelen ser menos frecuentes las adulteraciones o sustituciones, y por lo general corresponden a otras plantas de la familia Malvaceas, como acontece con las hojas de *Lavatera thuringiaca* (Cañigueral S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Esta planta es empleada popularmente en todo tipo de inflamaciones de las mucosas respiratorias, urinarias y digestivas: laringitis, faringitis, bronquitis, gastritis, cistitis y enteritis. Por su acción demulcente, se emplea sobre la piel tanto en Europa como en Sudamérica, para el tratamiento de quemaduras, absesos, úlceras y forúnculos. En este último caso, puede agregarse al agua de baño para hacer baños de inmersión. En Europa suele emplearse una infusión antitusiva y laxante a la vez, empleando en partes iguales malvavisco, tusilago, gordolobo y regaliz, a razón de tres tazas diarias. La misma infusión puede aplicarse por vía externa, en casos de hemorroides.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 5 g/taza, a partir de las hojas y flores. Infundir 10 minutos. Tomar 2-3 tazas diarias.

Decocción: A partir de la raíz. Se realiza con 10 a 20 g/litro, a razón de 3 tazas diarias. Organolépticamente es más agradable que tomar la infusión de las hojas y flores.

Extracto seco: Relación 5:1. Se administran 0,5-1 g/día, dividido en 2-3 tomas.

Jarabe: A partir del extracto fluido (5%). Dosis: 4-6 cucharadas al día. El jarabe de malvavisco es reconocido en Europa desde 1949. Tanto ESCOP como la OMS precinizan 8 ml de jarabe (repetiendo su suministro hasta una dosis diaria equivalente a 15 g de droga). La Comisión «E» de Alemania recomienda 10 g por dosis de jarabe.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Se administran 30-50 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10. Se administran 40-50 gotas, 3 veces al día.

Uso Externo: Para aplicación de compresas, colutorios o gargarismos se emplea la decocción de hojas y flores en base a 20-30 g/litro, ó la infusión de hojas y flores en base a 50 g/l.

OTROS USOS

El malvavisco es empleado con frecuencia en la preperación de golosinas y como saborizante de alimentos y bebidas. También se utiliza la raíz para la mezcla de los ingredientes que conforman pastillas o píldoras. En el arte culinario, los brotes tiernos forman parte de ensaladas de primavera. La clara actividad emoliente e hidratante del malvavisco hace que numerosas preparaciones cosméticas lo empleen con frecuencia (Leung A. & Foster S., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad I.; Mehmood Z. and Mohammad F.: Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 183-93 (1998).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. INFYB. (1981).
- ANMAT: Boletín Oficial. Disposición n° 1637 de Suplementos Dietarios. Anexo I. Abril 3 (2001).
- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S.A. Barcelona, 3ª Ed. (1994).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinkmann J.: *Herbal Medicines*. Expanded German Commission E Monographs. American Botanical Council Ed. (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Sandy, Oregon. (1998).
- Cañigueral S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF International S.R.L. España. (1998).
- Duke J.: Hierbas con Potencial AntiSIDA. Dossier. *Medicina Holística*. 28: 39-43 (1991).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª Edición. Editorial Labor S.A. Barcelona. (1981).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.) CYTED. (2000).
- Gudej J.: Flavonoids, phenolic acids and coumarins from roots of *Althaea officinalis*. *Planta Medica*. 57: 284-285 (1991).
- Guarnieri A.; Chiarini A.; Burnelli S. and Amorosa M.: Mucilage of *Althaea officinalis*. *Farmaco (Prat)*. 29 (2): 83-91 (1974).
- Guevara J.; Chumpitaz J. and Valencia E.: The in vitro action of plants on *Vibrio cholerae*. *Rev. Gastroenterol. Perú*. 14 (1): 27-31 (1994).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. *Fitoterapia*, 60 (3): 195-220 (1989).
- Kantee H.: *Althaea, ipecac, senega and thyme as cough medicines*. *Sairanboitaja*. 49 (5): 32 (1973).
- Kobayashi A.; Hachiya A.; Ohuchi A.; Kitahara T. and Takema Y.: Inhibitory mechanism of an extract of *Althaea officinalis* L. on endothelin-1-induced melanocyte activation. *Biol. Pharm. Bull.* 25 (2): 229-34 (2002).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia General*. Edic. Omega S. A. (2000).
- Lawrence Review of Natural Products. *Marshmallow: Facts & Comparisons*. St. Louis, USA. (1991).
- Leung A.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. John Wiley & Sons. N. York. (1996).
- Mandrile E. y Bongiorno de Pfrter G.: Farmoplasmas: *Altea* (malvavisco). *Bifase*. 7 (2): 34 (1993).
- Mascolo N. et al.: Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Res.* 1: 28-31 (1987).
- Müller W. and Frohlich H.: Effect of various phytotherapeutic exponents on mucociliary transport. *Fortsch. Medic.* 98 (3): 95-101 (1980).
- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: Anti-bacterial, anti-fungal and anti-helminthic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*. 62 (3): 221-228 (1991).
- Nosalova G.; Strapkova A.; Kardosova A. et al.: Antitussive action of extracts and polysaccharides of *Althaea officinalis* var. *robusta*. *Pharmazie*. 47 (3): 224-6. (1992).
- OMS: *WHO Monographs Selected Medicinal Plants*. Vol. 2. Pp. 5-11. Geneva. (2001).
- Recio M. et al.: Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish Mediterranean area. Part II. *Phytotherapy Res.* 3: 77-80 (1989).
- San Lin I.: *Phytochemicals and Antioxidants*. Functional Foods. Chapman & Hall Publ., New York. (1994).
- Saravia A.: *Validación del Uso Popular de Plantas Medicinales en Guatemala*. Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. Noviembre. (1995).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega S.A., España. (1980).
- Tomodo M. et al.: Hypoglycaemic activity of twenty plant mucilages and three modified products. *Planta Med.* 53: 8-12 (1987).
- Velasco Negeruela A.; Perez Alonso M. and Esenaro Abarca G.: Medicinal Plants from Pampallakta: an andean community in Cuzco (Perú). *Fitoterapia*, 66 (5): 447-461 (1995).
- Wagner H.; Proksch A.; Vollmar A.; Kreuzkamp B. and Bauer J.: In vitro phagocytosis stimulation by means of isolated plant compounds measured in the phagocytosis chemoluminescence model. *Planta Med.* 52: 139-144. (1985).
- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos*. Edit. Grijalbo. México. (1994).
- Yamada H. et al.: Relationship between chemical structure and anti-complementary activity of plant polysaccharides. *Carbohydrate Res.* 144: 101-11 (1985).

MANDIOCA



NOMBRE CIENTÍFICO

Manihot esculenta Crantz. Sinonimias: Se citan 19 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: mandioca, tapioca, arrurruz, yuca.

Portugués: mandioca, yuca, manioc, aipim, macaxeira, carimã.

Inglés: cassava, manioc.

Otros: manyok (Haití, Martinica), manioc amer (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta comestible monoica, perteneciente a la familia de las Euforbiáceas, caracterizada por presentar una altura entre 1-2 metros, abundantes ramas cuyas hojas contienen entre 3 y 7 lóbulos, de formas espatuladas lanceoladas y una serie de raíces tuberosas de gran tamaño (pueden alcanzar hasta 15 kg de peso), las cuales una vez molidas constituyen el alimento denominado *tapioca*. La inflorescencia terminal también es ramificada presentando un cáliz estaminado. El fruto es de tipo globoso o triangular, con semillas pequeñas y elípticas en su interior.

HÁBITAT

El género *Manihot* contiene más de 150 especies. La mandioca sería originaria del Amazonas brasileño (para otros provendría de África), encontrándose muy difundida en las zonas tropicales de América y África.

PARTES UTILIZADAS

La raíz y en menor medida las hojas.

HISTORIA

La mandioca fue conocida por los españoles durante la conquista de América siendo luego llevada al África. Los Guaraníes le llamaban *mandiog*; mientras que a la raíz pulverizada y lavada le llamaron *típiog*, derivando de allí *tapioca*. El nombre inglés *cassava* deriva de *cazabe*, nombre con que se conoce en América del Sur a un pan o torta de tapioca cocida. Spix y Martius en 1817 narran el caso ocurrido en Minas Gerais con esclavos negros intoxicados con raíz de mandioca fresca, a quienes les administraron jugo de las hojas como antídoto.

CONSTITUCIÓN QUÍMICA

Partes aéreas: Se han aislado los glucósidos cianogénicos lotaustalina y linamarina (faseolunatina). Esta última también se encuentra en las judías y el lino.

Hojas: Las hojas frescas contienen hasta 1,80 g del flavonoide quercetina en forma libre.

Raíz: almidón (30% en la raíz fresca y 70% en la raíz seca), ácido cianhídrico (amigdalina), carbohidratos (20-25%), tanino (ácido yucatánico), magnesio, calcio y fósforo (cenizas). Muy bajo tenor en proteínas, lípidos y vitaminas.

Otros: Se ha reportado en diferentes partes de la planta la presencia de acetona, ácido oxálico, saponina y triptofano.

Análisis Nutricional por cada 100 g de hoja: calorías (60), proteínas (6,9 g); grasas (1,3 g); agua (81 g); hidratos de carbono (9,2 g); fibras (2,1 g); cenizas (1,6 g); calcio (144 mg); fósforo (68 mg); hierro (2,8 mg); sodio (4 mg); potasio (409 mg); beta-caroteno (8.280 µg); tiamina (0,16 mg); riboflavina (0,32 mg); niacina (1,80 mg) y ácido ascórbico (82 mg). (Duke J. & Atchley A., 1986).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Su fácil digestibilidad hace de la mandioca un excelente complemento nutricional en varias regiones de América. Hasta el momento no se realizaron estudios en humanos y son muy pocos los ensayos *in vitro* o en animales. El extracto etanólico de las hojas ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* (CIM= 1 mg/ml), *Microrosporum canis*, *M. fulvum*, *M. gypseum*, *Sindbis virus* (CIM=5,2 µg/ml) y *Trichophytum gallinae* (CIM=0,13 mg/ml). En tanto, el extracto acuoso también ha resultado activo, *in vitro*, frente al *Citomegalovirus* alcanzando una CIM = 0,18 µg/ml (Mac Rae W. et al., 1988).

La hoja fresca *in vitro* inhibe la síntesis de proteínas con una CI50 = 0.75 µg/ml (Gasperi Campani A. et al., 1985). El extracto acuoso de la raíz seca ha demostrado poseer actividad antineoplásica en modelos experimentales de sarcoma en ratones, en dosis de 100 mg/kg (Itokawa H., 1990). En bioensayos de toxicidad frente a larvas del mosquito *Aedes aegypti*, el extracto acuoso de mandioca resultó ser tan efectivo como *Justicia pectoralis* y *Stachytarpheta jamaicensis* (Chariandy C. et al., 1999). Finalmente, el suministro de mandioca en la dieta diaria de ratas sometidas a intoxicación alcohólica, demostró incrementar la producción hepática de SOD, catalasa y glutatión-reductasa, disminuyendo significativamente el estrés oxidativo por lipoperoxidación causado por el alcohol (Boby R. & Indira M., 2003).

FARMACOCINETICA

La *linamarina* demostró ser convertida a *cianuro* bajo la acción de la enzima β-glucosidasa, liberada por bacterias intestinales. En tanto la *linamarina* no metabolizada puede ser hallada en orina luego de unas pocas horas de haberse consumido mandioca. En casos de neurotoxicidad se ha postulado que la *linamarina* no transformada es transportada hacia cerebro por carriers glucosídicos (Sreeja V. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El consumo de la planta entera en estado fresco o el jugo de la raíz es tóxica para el hombre, debiéndose siempre cocerla o hervirla para su consumo. Teniendo en cuenta la alta concentración de ácido cianhídrico presente en la raíz, se recomienda pelarla y tenerla largo rato en agua corriente antes de cocerla. La cocción permite destruir a la enzima β-glucosidasa encargada de hidrolizar a dicho ácido. Respecto a los compuestos cianogénicos (*linamarina* por ejemplo), no siempre constituyen peligro de toxicidad en esta especie ya que muchos de ellos son metabolizados y transformados en el organismo de los mamíferos, e hacia compuestos atóxicos (Padmaja G. & Panikkar K., 1989; Germosén Robineau L., 1995).

Es difícil medir el grado de envenenamiento de la mandioca atento la distinta susceptibilidad de cada individuo a este vegetal. Se calcula entre 1 y 30 mg/kg el contenido en ácido cianhídrico capaz de intoxicar a una persona. Se ha de tener en cuenta además, que la β-glucosidasa puede ser inactivada por la saliva, la celulosa, la glucosa y los jugos gástricos (Frakes R. et al., 1985). La intoxicación aguda cursa con un elevado grado de cianosis, nerviosismo, alteraciones visuales, letargo y muerte por anoxia. Sin embargo, el principal peligro de esta planta radica en la intoxicación crónica resultante de ingestas subletales de ácido cianhídrico («síndrome cianhídrico»). Los síntomas más corrientes son: trastornos nerviosos, alteraciones degenerativas del nervio óptico, trastornos gastrointestinales e hipoxemia crónica (Abreu Matos J., 2000). Existen métodos enzimáticos y espectrofotométricos para detectar tiocianatos en sangre y orina de personas intoxicadas (Okafor P. et al., 2002).

La paraparesia espástica observada en varios países tropicales y producida por altos consumos de mandioca estaría determinada por una acción citotóxica directa de la *linamarina*, la cual llega al cerebro transportada por carriers glucosídicos (Sreeja V. et al., 2003). En caso de intoxicación se tratará con tiosulfato sódico y si ello no es suficiente se aplicará cobalthistadina de acción más rápida. Se ha mencionado también que los pigmentos del *achiote* (*Bixa orellana*) se comportan como un antídoto frente al envenenamiento por ácido prúsico provocado por la ingestión de mandioca (Bown D., 1996). Como los compuestos cianhídricos tienen gran afinidad por la metahemoglobina, ello hace que

se empleen inyecciones de sustancias que induzcan su formación tales como el *p*-dimetil-aminofenol o la inhalación de amilonitrilo (Schwarzkopf H. & Friedberg K., 1971; Lindner E., 1995).

El alto consumo de mandioca en África occidental ha acarreado muchos casos de ambliopía, lo cual ya había sido observado en campos de concentración alemanes durante la 2ª Guerra Mundial. Estos cuadros normalmente se acompañan de otros trastornos neurológicos, tales como ataxia sensitiva, espasticidad muscular y trastornos de la sensibilidad (Lessell S., 1971). Asimismo, la presencia de aflatoxinas en muestras de harina de mandioca (en el 40% de los tests), sumado a la presencia de aminos secundarias (dietilamina y dimetilamina), generan graves problemas de salud en Nigeria derivados de la falta de controles de calidad sanitarios (Ibeh I. et al., 1991; Uhegbu F., 1997).

En algunas regiones de Brasil, como es el caso de Marañón, la alimentación parece jugar un papel muy importante en la generación de zonas endémicas de bocio. En ese sentido, tanto el consumo de *babaçu* (*Orbignya phalerata*) como de mandioca (principales fuentes alimenticias de esa región) durante largos períodos de tiempo, generan compuestos antitiroideos, los cuales ha podido ser demostrados en estudios *in vivo* en ratas e *in vitro* en tiroides de porcino. Para tener una idea del problema, casi el 38% de los niños de Marañón en el año 1986, presentaban bocio tiroideo (Gaitán E. et al., 1994).

Durante el proceso de preparación artesanal de harina de mandioca en Brasil, se produce una sustancia líquida denominada «manipueira», que contiene una alta cantidad de ácido cianhídrico, siendo responsable de varias intoxicaciones en los cultivadores de esta especie. En el caso de mandiocas amargas, apenas 1 kg de tubérculo puede liberar cerca de medio gramo de ácido cianhídrico, cantidad suficiente para matar tres personas por intoxicación aguda (Abreu Matos F., 2000). Se ha observado en algunos jóvenes de países tropicales una subclase de diabetes no insulino dependiente, denominada tipo III, la cual se produce por problemas de malnutrición, en este caso por abuso de mandioca, ya que contiene abundante cantidad de carbohidratos (Marles R. & Farnsworth N., 1995). El consumo de tiocianatos en algunos animales ha provocado anemia normocítica y normocrómica, acompañada de alteraciones tiroideas tales como ausencia de conversión de la hormona T4 a T3 y alteraciones foliculares (Soto Blanco B. et al., 2001). Se han hallado varios casos de polineuropatía atáxica en individuos nigerianos consumidores de mandioca. Sin embargo, los estudios serológicos no revelaron cantidades importantes de ácido cianhídrico o tiocianatos que pudieran justificar el cuadro (Oluwole O. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

Al igual que con otros vegetales, como el col y sus variedades, la mandioca no debe ser consumida por personas con trastornos hipotiroideos, estando involucrados los compuestos tioglucosídicos como sustancias potencialmente bociógenas (Gaitán E. et al., 1994; Lindner E., 1995). La riqueza en hidratos de carbono de la raíz hace contraproducente su empleo en pacientes diabéticos.

STATUS LEGAL

La mandioca se encuentra reconocida por distintas Far-

macopeas, entre ellas: Francesa (9ª Ed.), Indonesia (1965), Vietnam (1971), Inglaterra (1973) y por el Directorio de Drogas del Japón (Penso G., 1980).

USOS ETNOMEDICINALES

En República Dominicana se emplea la decocción de la raíz triturada para aplicar en forma de cataplasmas en heridas sangrantes. En México por vía interna en la convalecencia del post-parto. En cambio, la hoja machacada y aplicada como cataplasma se recomienda en Haití y Venezuela contra los dolores de cabeza, en Venezuela contra odontalgias y anginas, y en Martinica contra las micosis interdigitales. En la región norte del Amazonas, los nativos emplean el jugo de los tubérculos para lavar heridas, combatir sarna; y por vía interna y mezclado con agua, para tratar diarreas. El almidón de la raíz junto con ron o aguardiente aplicado externamente, se emplea en problemas de piel. En Camerún con las hojas maceradas en agua hacen una pasta, a la cual agregan una mezcla de jugo de toronja, huevo y leche agria, dándolo a ingerir a pacientes hipertensos (150 ml, 3 veces al día durante 3 días).

FORMAS GALÉNICAS

Vía externa: Dependerá del área o superficie a tratar. Se emplea comúnmente 8-10 g de hoja en aplicación externa.

USOS ALIMENTARIOS

En las regiones tropicales son muy empleados los tubérculos como alimento. La maceración acuosa de la raíz permite separar el ácido cianhídrico, evitando así su potencial toxicidad. La *tapioca* está elaborada con la fécula de la mandioca, esto es, el producto que se obtiene tras el lavado del polvo de la raíz sometida previamente al calor. Otro subproducto que se elabora a partir de la mandioca es la *farina*, aunque es menos popular que la tapioca. Con la harina de mandioca, miel de abeja y agua elaboran en Brasil una bebida refrescante conocida como «keinrima» o «carimâ-caú» (Lemos de Arruda Camargo M., 1999).

La mandioca es muy empleada en Paraguay, al punto que en muchas regiones reemplaza al pan de trigo. Con la harina de la raíz preparaban un pan conocido como «pan de tierra» o «cazabe». Con el almidón de mandioca, huevos, grasa y algo de leche, se elaboran unos panecillos muy sabrosos llamados «chipá». Con la harina de mandioca también preparan otros platos regionales, como el «mbeyú» y el «typyraty». En algunas regiones costeñas de Centroamérica se elabora un licor muy embriagador, en base a jugo de raíz de tapioca mezclado con melaza y puesto a fermentar. Una variedad de bebida alcohólica similar al anterior es el «masato» el cual se elabora a partir del masticado y escupido de la raíz en recipientes, debido a que la propia saliva inicia el proceso fermentativo (Castner J. et al., 1998).

CURIOSIDADES

Existe una mariposa nocturna especializada en la polinización de la mandioca. Más allá de cumplir su tarea, deposita sus huevos en la flor, donde crecerán las larvas que se alimentarán de la planta. Ello les permitirá, en la fase de crisálidas, defenderse de sus predadores, lo cual constituye un claro ejemplo de interrelación entre especies, ya que la extinción de una de ellas significa el fin de la otra.

BIBLIOGRAFÍA

- Abreu Matos F. de: *Plantas Medicinai Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil*. Imprensa Universitaria. 2ª Ed. Brasil. (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Boby R. and Indira M.: The impact of cyanoglycoside rich fraction isolated from Cassava (*Manihot esculenta*) on alcohol induced oxidative stress. *Toxicol.* 42 (4): 367-72 (2003).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Castner J.; Timme S. and Duke J.: *A field guide to medicinal and useful plants of the upper Amazon*. Feline Press. (1998).
- Chariandy C.; Seaforth C.; Phelps R.; Pollard G and Khambay B.: Screening of medicinal plants from Trinidad and Tobago for antimicrobial and insecticidal properties. *J. Ethnopharmacol.* 64 (3): 265-70 (1999).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton, Florida. CRS. Press. Pp. 389. (1986).
- Frakes R.; Sharma R. and Willhite C.: Developmental toxicity of the cyanogenic glycoside linamarin in the golden hamster. *Teratology.* 31: 241 (1985).
- Gaitán E.; Cooksey R.; Legan J.; Lindsay R.; Ingbar S. and Medeiros Neto G.: Antithyroid effects in vivo and in vitro of babassu and mandioca: a staple food in goiter areas of Brazil. *Eur. J. Endocrinol.* 131 (2): 138-44 (1994).
- Gasperi Campani A.; Barbieri L.; Batelli M. et al.: On the distribution of ribosome inactivating proteins amongst plants. *J. Nat. Prod.* 48 (3): 446-54 (1985).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. Tramil. Santo Domingo, Enda-Caribe. (1996).
- Ibeh I.; Uraih N. and Ogonor J.: Dietary exposure to aflatoxin in Benin City, Nigeria: a possible public health concern. *Int. J. Food Microbiol.* 14 (2): 171-4 (1991).
- Itokawa H.: Screening test for antitumor activity of crude drugs. III. Study on antitumor activity of Indonesian Medicinal Plants. *Shoyakugaku Zasshi.* 44 (1): 58-62 (1990).
- Ketiku A. and Oyenuga V.: Changes in the carbohydrate constituents of cassava root-tuber (*Manihot utilissima*) during growth. *J. Sci. Food Agric.* 23 (12): 1451-6 (1972).
- Kumar A. and Sanwal G.: Starch phosphorylase from tapioca (*Manihot utilissima*) tuber: isolation and some physicochemical properties. *Indian J. Biochem. Biophys.* 21 (4): 241-7 (1984).
- Lemos de Arruda Camargo M.: *Herbário Etnobotánico. As plantas do Catimbó em Meleagro de Luis da Câmara Cascudo*. Humanitas Public. Brasil (1999).
- Lessell S.: *Experimental cyanide optic neuropathy*. *Archiv. Ophthalmol.* 86: 174 (1971).
- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos*. Edit. Acribia S. A. España. 4ª edic. (1995).
- McRae W.; Hudson J. and Towers G.: Studies on the pharmacological activity of Amazonas Euphorbiaceae. *J. Ethnopharmacol.* 22 (2): 143-172. (1988).
- Marles R. and Farnsworth N.: Antidiabetic drugs and their active constituents. *Phytomedicine.* 2 (2): 93-102. (1995).
- Nicol B. and Phillips P.: The utilization of proteins and amino acids in diets based on cassava (*Manihot utilissima*), rice or sorghum (*Sorghum sativa*) by young Nigerian men of low income. *Br. J. Nutr.* 39 (2): 271-87 (1978).
- Noumi E.; Houngue F. and Lontsi D.: Traditional medicines in primary health care: plants used for the treatment of hypertension in Bafia, Cameroon. *Fitoterapia.* 70: 134-9 (1999).
- Okafor P., Okorokwo C., Maduagwu E.: Occupational and dietary exposures of humans to cyanide poisoning from large-scale cassava processing and ingestion of cassava foods. *Food Chem Toxicol.* 40(7):1001-5 (2002).
- Oluwole O.; Onabolu A.; Cotgrave I.; Rosling H.; Persson A. and Link H.: Incidence of endemic ataxic polyneuropathy and its relation to exposure to cyanide in a Nigerian community. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 74 (10): 1417-22 (2003).
- Padmaja G. and Panikkar K.: Intermediary metabolic changes in rabbits administered linamarin or potassium cyanide. *Indian J. Exper. Biol.* 27 (7): 635-639 (1989).
- Penso G.: *Inventory of medicinal plants used in the different countries*. (OMS). (1980).
- Plotkin M.: *Aprender de Chamán*. Editorial Emecé. Buenos Aires. (1997).
- Schwarzkopf H and Friedberg K.: Zur beurteilung der blausäure-antidote. *Arch. Toxicol.* 27: 111 (1971).
- Soto-Blanco B, Gorniak S., Kimura E.: Physiopathological effects of the administration of chronic cyanide to growing goats—a model for ingestion of cyanogenic plants. *Vet Res Commun* 25(5):379-89 (2001).
- Srećja V.; Nagahara N.; Li Q and Minami M.: New aspects in pathogenesis of konzo: neural cell damage directly caused by linamarin contained in *Manihot esculenta* Crantz. *Br. J. Nutr.* 90 (2): 467-72 (2003).
- Uhegbu F.: Dietary secondary amines and liver hepatoma in Port Harcourt, Nigeria. *Plant Foods Hum Nutr.* 51 (3): 257-63 (1997).
- Valdés Castrillón B.: *La Flora Iberoamericana*. Edit. Anaya. S. A. España. (1988).

MANGO



NOMBRE CIENTÍFICO

Mangifera indica L. Sinonimias: *M. austro-yunnanensis* Hu.; *Rhus laurina* Nutt.

NOMBRES POPULARES

Español: mango

Portugués: manga.

Inglés: mango

Otros: manguier (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Anacardiáceas, caracterizado por presentar una altura entre 10-15 metros; copa extendida; corteza negra, rugosa y resinosa; hojas perennes, agudas o acuminadas, subcoriáceas, oblongo-lanceoladas; flores amarillentas, blanco-rosadas o verde pálidas, fragantes, con 5 sépalos y 5 pétalos glabros de 5 mm, agrupadas en racimos múltiples. El fruto, cubierto por un epicarpo no comestible, es una drupa elipsoidal o

reniforme, de 5-15 cm de longitud y de color variable (verde, anaranjado, rojizo-oscuro) según el diferente grado de maduración

HÁBITAT

El mango es originario de la India. Actualmente se cultiva en la mayoría de los países tropicales. Existen gran cantidad de variedades, exportándose desde la India alrededor de 20 de ellas. Si bien la India es el principal país exportador, sólo el 0,2% del total cultivado es exportado debido a las dificultades de transporte.

PARTE UTILIZADA

Se emplea la corteza, hojas, raíz y frutos.

HISTORIA

Este árbol se cultiva en la India desde hace 4.000 años (región indobirmana), en las costas fértiles que bordean al río Ganges. En ese país es considerado árbol nacional, atribuyéndosele múltiples virtudes. La flor del mango se asocia a ciertas divinidades hindúes, en tanto la madera (junto a la del sándalo) se emplea para incinear a los muertos. Incluso aparecen numerosas ilustraciones con el Buda recostado al pie de uno de estos árboles. Malasia fue el primer país que logró importar mangos desde la India, y hacia el año 1400, misioneros islámicos y corsarios piratas llevaron este fruto hacia Filipinas.

A principios del siglo XVI los portugueses introdujeron su cultivo en Goa, ciudad del este africano, y posteriormente lo hicieron en sus colonias del Brasil. Desde Río de Janeiro fueron exportadas sus semillas hacia Barbados, Jamaica, México, Florida y Hawai (USA). Cuando las plantaciones de café fueron abandonadas en Jamaica a raíz de la emancipación de los esclavos, los negros (quienes comían abundantemente este fruto) esparcieron por todos lados las semillas, lo que dio origen a verdaderos bosques que en poco tiempo cambiaron el paisaje de la isla.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hoja: ácido cuxantínico (45%), cuxantona, ácido hipúrico,

ácido benzoico, bufadienólidos, cardenólidos, esteroides insaturados, flavonoides (mangiferina, kaempferol, quercetina, etc), leucoantocianinas, antocianidinas (delfinidina, petunidina, poconidina, cianidina), polifenoles, taninos gálicos y catéquicos (hasta 10%), taraxerona, taraxerol, friedelina, lupeol y β -sitosterol.

Corteza: En el extracto acuoso de la corteza se han identificado una serie de polifenoles, destacando: mangiferina, ácido benzoico, ácido 3-4-dihidroxi-benzoico, ácido benzoico-propiléster, ácido gálico, ácido gálico-metiléster, ácido gálico-propiléster, catequina, epicatequina, etc.

Otras Partes: En la flor se han identificado: aceite esencial (hasta 0,04%) y benzenoides derivados del galato y ácido gálico. En el fruto: ácidos volátiles destacando ácido 5-HO-7-decenoico (2 mg/k) y ácido 3-HO-octanoico (1,1 mg/k). También se hallaron (sin mencionar ubicación) saponinas triterpénicas: indicósidos A y B.

Análisis Proximal de 100 g de hojas y pulpa frutal, respectivamente: calorías (66-60), agua (81,7-83) g; proteínas (0,7-0,5) g; grasas (0,4-0,3) g; carbohidratos (16,8-12,8) g; fibras (0,09-1,7) g; cenizas (0,4-0,5) g; calcio (10-10) mg; fósforo (14-13) mg; hierro (0,4-0,5) mg; sodio (7-7) mg; potasio (189-190) mg; β -caroteno (2880-4900) μ g; tiamina (0,05-0,05) mg; riboflavina (0,05-0,04) mg; niacina (1,1-0,7) mg; ácido ascórbico (35-70) mg; vitamina E (n/c-1) mg. (Duke J. & Atchley A., 1986; Martínez Alfaro N., 1999).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El mango ha demostrado a lo largo de varios ensayos, numerosas propiedades nutritivas y terapéuticas (antimicrobianas, antiinflamatorias, hipoglucemiantes, antidiarreicas y antioxidantes). Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

El extracto acuoso de la hoja demostró propiedades antibacterianas tanto *in vivo* como *in vitro*, frente a gérmenes productores de periodontopatías: *Actinomices sp.*, *Bacterioides gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Pseudomonas saccharophila*, *Streptococcus salivarius* y *Streptococcus viridans* (Patel V. et al., 1988; Bairy I. et al., 2002). El extracto etanólico (80%) de la corteza de mango no demostró actividad inhibitoria frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus subtilis*. En tanto fue considerada débil (25 mg/ml) la actividad frente a *Staphylococcus aureus* (Valsaraj R. et al., 1997). El extracto etanólico de la semilla (compuesto por un 79,5% de polifenoles y un 21,7% de carbohidratos) demostró una interesante actividad inhibitoria frente a gérmenes Gram positivos y en menor medida frente a gérmenes Gram negativos (Kabuki T. et al., 2000).

De los gérmenes testeados, *Aerobacterium tumefaciens* resultó ser el más sensible frente a extractos alcohólicos totales de semillas de mango (Das P. et al., 1989). A su vez, extractos de las semillas son utilizados en la preparación de tests de aglutininas para la identificación de diferentes cepas de *Yersinia enterocolitica* (Kaluzewski S. et al., 1997). En el abordaje terapéutico de fiebre tifoidea, una patología muy común en África, se pudo constatar la actividad inhibitoria *in vitro* del extracto metanólico de una mezcla herbal compuesta por hojas de *Mangifera indica*, raíz de *Carica papaya*, frutos de *Citrus limonium* y hojas de *Citrus citratus*. Al respecto, dicho extracto evidenció una CIM de 0,06 mg/ml y una CBM de 0,25 mg/ml (Nkuo Akenji T. et al., 2001). Por su parte, los extractos acuoso y metanólico de semillas de mango demostraron actividad inhibitoria *in vitro* sobre

Staphylococcus aureus y *Proteus vulgaris*. En cambio, ambos extractos no demostraron ser activos frente a *Klebsiella sp.* y *Escherichia coli* (Sairam K. et al., 2003).

A nivel micótico, el extracto alcohólico total de la semilla (5 mg/ml) no evidenció actividad inhibitoria frente a *Candida albicans*. En cambio, logró halos de inhibición en la misma concentración, frente a *Candida lusata* y *Trichophyton mentagrophytes* (Das P. et al., 1989). Se ha constatado actividad inhibitoria *in vitro* de extractos crudos de mango frente a *Mycobacterium tuberculosis*, aunque dicha actividad fue considerada inferior a la demostrada por extractos de *Mammea americana* (Frame A. et al., 1998).

A nivel viral la mangiferina demostró actividad antiherpética *in vitro* frente al HVS-2 (Zhu X. et al., 1993). Dicha actividad (presente en extractos acuosos de corteza) demostró ser sinérgica con la evidenciada por asiaticoside, un polifenol presente en *Centella asiatica* (Yoosook C. et al., 2000). En medicina veterinaria extractos de corteza de esta planta han sido ensayados con éxito en casos de parasitosis animales (*Haemonchus contortus*) y frente al segundo estadio juvenil del nematodo *Meloidogyne incognita* (Sharma L. et al., 1971; Vijayalakshimi K. et al., 1979). Por su parte, los polifenoles presentes en extractos de corteza de mango demostraron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Entamoeba histolytica* (Tona L. et al., 2000).

Aporte Nutricional

El fruto del mango tiene gran valor nutricional. Cuando se halla maduro es muy rico en pro-vitamina A, y cuando está semimaduro, alcanza un alto tenor en vitamina C, similar al limón. En Senegal se realizó una prueba piloto exitosa con niños que padecían deficiencia marcada de vitamina A, a quienes se les administró altas dosis de retinil palmitato y jugo de mango (Carlier C. et al., 1992). La dosis diaria necesaria para cubrir las necesidades de vitamina C en una persona adulta se corresponden con la ingesta de 100 g, equivalente a 1 fruto aproximadamente (Abreu Matos F., 2000).

Estudios realizados en mujeres determinó que el jugo del fruto de mango incrementa en forma moderada la absorción de hierro lo cual estaría en relación a la concentración de vitamina C del jugo (Ballot D. et al., 1987). El aporte de fibra y minerales (calcio, hierro, potasio y magnesio) constituye un buen suplemento dietario para todo tipo de edad (Martínez Alfaro N., 1999).

Actividad Hipoglucemiante

En conejos, el extracto acuoso de hojas de mango redujo de manera significativa, el área bajo la curva de tolerancia a la sobrecarga de glucosa, respecto al control con agua, en forma similar a tolbutamida y clorpropamida. Dicha actividad se centra en una reducción en la absorción de glucosa a nivel intestinal (Alarcón Aguilar F. et al., 1996; Adenbigbe A. et al., 2001). Sin embargo, las hojas de mango en infusión no demostraron actividad hipoglucemiante en ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina, como así tampoco en pacientes normoglucémicos y en pacientes con diabetes tipo II (Coimbra Teixeira G. et al., 1998; Adenbigbe A. et al., 2001). En tanto, el extracto etanólico elaborado con la corteza de mango demostró *in vitro* una importante acción inhibitoria en la actividad de las enzimas α -amilasa (84%) y α -glucosidasa (64,9 %). Dichas actividades resultan potencialmente útiles para evaluar futuros estudios clínicos en el abordaje de diabetes y obesidad (Prashanth D. et al., 2001a; Prashanth D. et al., 2001b).

Actividad Antiinflamatoria - Analgésica

El extracto alcohólico total de las semillas de mango pre-

sentó una significativa actividad antiinflamatoria en el test de edema plantar en ratas por carragenina. A su vez, demostró ejercer una actividad inhibitoria frente a inductores de inflamación como el dextrán y la bradiquinina. En cambio, no demostró poseer propiedades antagonistas frente a histamina. En modelos subagudos de inflamación en animales, se pudo constatar una apreciable actividad antiinflamatoria en el test de granuloma de algodón (debido a la actividad antiquinina). En modelos de artritis inducida por formaldehído, el extracto presentó escasa actividad. Se estima que el extracto alcohólico total de semillas de mango actúa como antiinflamatorio a través de dos vías: antibradiquinina y anti-5-hidrotriptamina (Das P. et al., 1989). Por otra parte, el extracto acuoso de la corteza de mango demostró poseer en ratas propiedades analgésicas, en el test de contracciones dolorosas por formalina y ácido acético. La máxima actividad alcanzada fue del 94,4%, siendo la DE₅₀ = 54,5 mg/k. A su vez, el mismo extracto demostró propiedades antiinflamatorias en el test de carragenina. Esta última actividad fue considerada equivalente a las producidas por las drogas naproxeno sódico e indometacina, en similares condiciones (Garrido G. et al., 2001).

Actividad Inmunológica

La administración a ratas del extracto alcohólico de la corteza de mango (con una concentración del 2,6% en *mangiferina*) produjo aumento en el título de anticuerpos humorales, con retraso en la aparición de hipersensibilidad al extracto, de lo cual se deduce una actividad inmunoestimulante de la *mangiferina* (Makare N. et al., 2001). Tanto la *mangiferina* como el extracto acuoso de la corteza de mango, evidenciaron una actividad inhibitoria de la actividad macrofágica en exudado peritoneal de ratas, a la vez que redujeron la producción de radicales libres. Por consiguiente, se infiere de este estudio una eventual utilidad tanto de la *mangiferina* como del extracto acuoso de hojas, en procesos relacionados con autoinmunidad o por hiperactividad de células fagocíticas (García D. et al., 2002).

Finalmente la *mangiferina* demostró *in vitro* inhibir el gen de expresión del TNF- α e iNOS, a la vez que incrementa el gen de expresión del TGF- β (factor de crecimiento tumoral beta). Teniendo en cuenta la actividad antirradicalar de la *mangiferina* y sus efectos sobre los genes de expresión antedichos, se puede deducir que este polifenol jugaría un papel muy importante en procesos inflamatorios y/o neurodegenerativos. El hallazgo del incremento en la expresión del ARNm del TGF- β , podría tener implicancia en el abordaje de patologías oncológicas, aterosclerosis, coronariopatías y procesos autoinmunes (Alvarez E. et al., 2002).

Actividad Antidiarreica

Tanto la decocción de las hojas como la maceración de 30 g/l de la corteza, demostraron en humanos propiedades antidiarreicas (Pousset J., 1989). De igual modo los extractos acuoso y metanólico de semillas de mango, administrados por vía oral a ratas en dosis de 250 mg/k, demostraron inhibir el efecto diarreico inducido por aceite de ricino o sulfato de magnesio. La actividad fue comparable a la demostrada por loperamida (Sairam K. et al., 2003).

Otras

La decocción de 30 g/l de hojas demostró en humanos propiedades diuréticas, probablemente debido a la presencia de flavonoides, en especial la *mangiferina*. Esta flavona, además, demostró *in vitro* actividad protectora capilar (Kerharo J. & Adam J., 1974; Pousset J., 1989). Un extracto purificado de corteza de mango fue ensayado en Cuba en diferentes modelos de investigación. Dicho extracto demostró

en cerebro de ratas, actividad antioxidante *in vitro* sobre la peroxidación lipídica de fosfolípidos de membrana celular, como así también protegió contra el daño oxidativo inducido por bleomicina y cobre. A su vez, en dosis de 50-100 y 250 mg/k, demostró reducir el daño inducido por oclusión arterial en lóbulo derecho de hígado de ratas. Por otra parte, el extracto no inhibió al NADPH dependiente del sistema enzimático citocromo P-450 reductasa (Sánchez G. et al., 2001; Sánchez G. et al., 2003).

Un extracto elaborado con polifenoles de la corteza de mango (en concentración de 80 μ g/ml) evidenció actividad relajante (cerca al 70%) frente a las contracciones inducidas por acetilcolina y cloruro de potasio en íleon aislado de cobayos (Tona L. et al., 2000). De igual modo el extracto acuoso de la corteza de mango, en concentración de 1-2-4 mg/ml, demostró ejercer un efecto relajante en tiras de músculo liso de tráquea de ratas previamente contraídas con acetilcolina (0,055 mmol/l). Este trabajo de alguna manera confirma el empleo popular del mango en afecciones broncoespasmódicas del árbol pulmonar (Agbonon A. et al., 2002).

Estudios en ratas demostraron el efecto antiulcerogénico de un extracto hidroalcohólico de flores de mango en modelos de úlcera bajo inducción por etanol (1 ml/animal), piroxicam (30 mg/k), frío e inmovilización. Las dosis efectivas oscilaron entre 500-1.000 mg/k (Lima Z. et al., 2003).

En un estudio efectuado en ratas alimentadas con un alto porcentaje de flavonoides provenientes de hojas y frutos de *Mangifera indica*, se constató una actividad hipolipemiente significativa. A la hora de evaluar el mecanismo de acción, se pudo comprobar que los niveles de HMG-CoA reductasa hepática se incrementaban (contrariamente a lo que ocurrió con los flavonoides de *Emblia officinalis*), en tanto los niveles de la enzima LCAT mostraban incrementos. Los porcentajes de degradación y eliminación del colesterol sérico fueron altos, no encontrándose factores de inhibición de colesterogénesis (Anila L. & Vijayalakshmi N., 2002).

Este mismo grupo de investigadores demostró que la administración oral de flavonoides de mango y *E. officinalis* (10 mg/k) a ratas con hipercolesterolemia experimental, produce un efecto antioxidante al inhibir la peroxidación lipídica por producción de SOD, catalasa, glutatión reductasa y glutatión peroxidasa (Anila L. & Vijayalakshmi N., 2003). Dentro de la actividad antioxidante, se han identificado en el extracto acuoso de la corteza una serie de polifenoles responsables de dicha actividad, siendo la *mangiferina* el principal constituyente (Núñez Selles A. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis indicadas los extractos de mango, así como el consumo del fruto son bien tolerados. Se ha observado que el uso continuo o altas dosis de extractos de mango pueden ocasionar irritación de las mucosas gástrica y renal (Oliver Bever B., 1982). Se han confirmado varios casos de alergias y dermatitis de contacto con la cáscara de los frutos, como así también en cercanías de árboles de mango (Calvert M. et al., 1996). La administración del extracto acuoso de las hojas por vía intraperitoneal en ratas (10-20 ml/k) produjo irritación peritoneal, taquipnea, ataxia, contorsiones y depresión, lo cual no aconteció cuando se administró el mismo extracto por vía endovenosa. Según los autores del ensayo, esta diferencia toxicológica estaría determinada por el diferente comportamiento de los taninos en relación a la vía de administración (Kerharo J. & Adam J., 1974).

Los estudios de toxicidad subcrónica efectuados en ratones a través de la administración de la decocción de la hoja por vía oral e intraperitoneal durante 14 días y control

durante 60 días posteriores a la administración, determinaron una DL₀ de 25 g/k para la vía oral, en tanto la DL₅₀ de la vía intraperitoneal fue estimada en 2,32 g/k (+/- 0,35 g). Estos resultados sugieren una tasa de seguridad amplia para extractos de mango elaborados a partir de la hoja (Herrera J., 1992). El extracto etanólico de la corteza en concentraciones de 200-400 y 800 µg/ml demostró una concreta toxicidad en el test de letalidad del camarón salino (*Artemia salina*) mostrando una CL₅₀ de 576.9 a 24 horas (Padmaja R. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No han sido documentadas. Ante la falta de evidencias que constaten la inocuidad de productos farmacéuticos o extractos de mango durante el embarazo y lactancia, se evitará su prescripción en estos casos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios realizados en mujeres determinó que el jugo del fruto de mango incrementa en forma moderada la absorción de hierro lo cual estaría en relación a la presencia de vitamina C del jugo (Ballot D. et al., 1987).

STATUS LEGAL

El mango como alimento se encuentra en varios Códigos Alimentarios. Cuenta además, con el reconocimiento de la Farmacopea de Medicina Oriental (1969), por el Formulario Nacional Filipino (1978), por el listado de drogas sugerido por el Ministerio de Sanidad de Filipinas (1977) y por la Farmacopea Asiática (Penso G., 1980). En Senegal es considerada planta para Atención Primaria de la Salud (Le Grand A., 1989). La Farmacopea del Caribe avala el uso interno de la decocción de la flor en casos de bronquitis (Germosén Robineau L., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

En líneas generales, las hojas en infusión se emplean por vía interna como expectorante y anticatarral, y por vía externa en forma de enjuagues bucales. Las semillas y el polvo de la raíz se recomiendan como vermífugos. La corteza es astringente, siendo por ello indicada en casos de secreciones vaginales, bronquiales y hemorragias. La resina fue empleada en la antigüedad como tratamiento de la sífilis. Las flores se emplean en forma de infusión en Brasil para tratar infecciones urinarias y asma bronquial; mientras que la infusión de las hojas se recomienda como hipoglucemiante. En Guatemala emplean la decocción de la hoja por vía oral en casos de tos ferina y la decocción de la flor en procesos bronquiales. En cambio, utilizan la infusión de

la hoja como tónico.

En Haití recomiendan las hojas en decocción oral para tratar neumonías. En Santa Lucía (Caribe) emplean la hoja en infusión en casos de indigestiones. En Honduras y Nicaragua es común el empleo de las hojas en infusión como béquico. En Aruba, México, Cuba, Venezuela y Nicaragua utilizan las hojas en infusión en casos de asma bronquial. En Cuba emplean las hojas para la higiene bucal y curar pequeñas llagas de la mucosa oral. En Trinidad y en la isla de Curazao emplean la misma infusión como antidiabética. En el noreste de México emplean la cáscara del fruto en decocción como pectoral. A su vez, recomiendan ingerir frutos de mango como tranquilizante.

Las semillas en decocción se indican en Guatemala y Rep. Dominicana como antiparasitarias. La piel u hollejo del fruto se aplica en Cuba contra el dolor de muelas. En México y Trinidad emplean la decocción de las hojas como antidiarreico y antitérmico. En Seychelles utilizan las hojas secas mezcladas con musgo de rocas para aplicar externamente en casos de heridas. El consumo de los frutos tiene fama como antidiabético. En las Islas Reunión (Pacífico) ingieren la infusión de las hojas mezcladas con miel como hipotensor arterial. La decocción de hojas (amarillentas) y corteza es recomendada en casos de bronquitis, diarrea y disentería.

En India, además de los usos generales citados al comienzo de este ítem, emplean la corteza de mango junto con las cortezas de *Artocarpus integrifolia* y semillas de *Trigonella foenum graecum* en el abordaje de disenterías y dispepsias del embarazo. De igual modo, las hojas secas de mango trituradas a polvo son empleadas en zonas rurales de la India en casos de diarrea y disentería. A su vez, preparan una tisana antidiabética preparada con hojas de *Zanthoxylum armatum* junto a las cortezas de *Acacia nilotica*, *Syzygium cumini* y *Mangifera indica*.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: A partir de las hojas o corteza. Dos cucharadas del tamaño de té por taza. Agregar agua. Calentar 5-7 minutos. Reposar. Tomar 2-3 tazas diarias.

Polvo: 1-2 g/día a partir de las hojas o corteza, en casos de diarrea y disentería.

CURIOSIDADES

En la India existe un remedio tradicional a base de orina desecada de vacas previamente alimentadas con hojas de mango. La intensidad del color amarillo de este preparado se debería a una mayor excreción de bilis del animal.

BIBLIOGRAFÍA

- Abreu Matos F. de: *Plantas Medicinales Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil*. Imprensa Universitaria. UFC. 2ª Ed. Brasil. (2000).
- Aderibigbe A., Emudianughe T., Lawal B.: Evaluation of the antidiabetic action of *Mangifera indica* in mice. *Phytother Res* 15(5):456-8 (2001).
- Agbonon A., Ekl-Gadegbeku K., Aklikokou K., Essien K., Akpagana K., Gbeassor M.: The effect of *Mangifera indica* stem bark and *Pluchea ovalis* roots on tracheal smooth muscle in vitro. *Fitoterapia* 73(7-8):619-22 (2002).
- Alarcón Aguilar F., Ramos R.; Flores Sáenz J.; Contreras Weber C. y Balderas Barajas R.: Efecto antihiper glucémico de 24 plantas usadas como antidiabéticas. 1º Congreso Nacional de Plantas Medicinales de México. Abstract P-96. Tlaxcala, Mexico. 24-30 de junio (1996).
- Alvarez E.; Leiro J.; Arranz J.; Rivadulla E. and Orallo F.: Superoxide scavenging properties and modulatory activity of mangiferin on inducible nitric-oxide synthase, TNF-alpha and TGF-beta gene expression. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-041. Barcelona, Spain. Sept. 8-12 (2002).
- Anila L. and Vijayalakshmi N.: Flavonoids from *Emblica officinalis* and *Mangifera indica*-effectiveness for dyslipidemia. *J. Ethnopharmacol.* 79 (1): 81-7 (2002).
- Anila L. and Vijayalakshmi N.: Antioxidant action of flavonoids from *Mangifera indica* and *Emblica officinalis* in hypercholesterolemic rats. *Food Chemistry*. 83 (4): 569-74 (2003).
- Bairy I.; Recea S.; Siddharth S.; Rao P.; Bhat M. and Shivananda P.: Evaluation of antibacterial activity of *Mangifera indica* on anaerobic dental microflora based on in vivo studies. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 45 (3): 307-10 (2002).
- Ballot D, Baynes R., Bothwell T., Gillooly M., MacFarlane B., MacPhail A., Lyons G., Derman D., Bezwoda W., Torrance J., et al.: The effects of fruit juices and fruits on the absorption of iron from a rice meal. *Br J Nutr* 57(3):331-43 (1987).
- Calvert M., Robertson I, Samarutunga H.: Mango dermatitis: allergic contact dermatitis to *Mangifera indica*. *Australas J Dermatol* 37 (1):59-60 (1996).
- Carlier C, Etchepare M, Ceccon J., Mourey M., Amedee-Manesme O.: Efficacy of massive oral doses of retinyl palmitate and mango (*Mangifera indica* L.) consumption to correct an existing vitamin A deficiency in Senegalese children. *Br J Nutr* 68(2):529-40 (1992).
- Coimbra Teixeira G.; Pilla Pinto L.; Paim Kessler F.; Quadros da Paixao L. et al.: ¿Is the decoction of mango leaves an antihyperglycemic tea?. *Fitoterapia*. 69 (2): 165-9 (1998).
- Das P.; Das A.; Mandal S.; Islam C.; Dutta M.; Patra B.; Sikdar S. and Chakrabarty P.: Anti-inflammatory and antimicrobial activities of the seed kernel of *Mangifera indica*. *Fitoterapia*. 60 (3): 235-40 (1989).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. CRC Press, Boca Raton, Florida. USA. (1986).
- El-Sissi H., Saleh N.: Phenolic components of *Mangifera indica*. IV. *Planta Med* 18(1):73-8 (1970).
- Frame A., Ríos-Olivares E, De Jesús L., Ortiz D, Pagan J, Méndez S.: Plants from Puerto Rico with anti-*Mycobacterium*

- tuberculosis* properties. *P. R. Health Sci. J.* 17(3):243-52 (1998).
- García D, Delgado R., Ubeira F, Leiro J.: Modulation of rat macrophage function by the *Mangifera indica* L. extracts Vimang and mangiferin. *Int Immunopharmacol* 2(6):797-806 (2002).
- Garrido G., González D., Delporte C., Backhouse N., Quintero G., Núñez-Selles A., Morales M.: Analgesic and anti-inflammatory effects of *Mangifera indica* L. extract (Vimang). *Phytother Res* 15(1):18-21 (2001).
- Germosen Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Edición Tramil VII. Santo Domingo. Enda-Caribe (1995).
- Harsha V; Hebbar S; Hedge G. and Shripathi V.: Ethnomedical knowledge of plants used by Kunabi Tribe of Karnataka in India. *Fitoterapia*. 73 (4): 281-7 (2002).
- Herrera J.: *Determinación de parámetros farmacológicos usados en Medicina Tradicional Popular en la Cuenca del Caribe*. TRAMIL VI. Guadalupe, UAG/Enda-Caribe (1992).
- Idstein H, Bauer C, Schreier P.: Volatile acids in tropical fruits: cherimoya (*Annona cherimolia*, Mill.), guava (*Psidium guajava*, L.), mango (*Mangifera indica*, L., var. Alphonso), papaya (*Carica papaya*, L.). *Z Lebensm Unters Forsch* 180 (5):394-7 (1985).
- Kabuki T.; Nakajima H.; Arai M.; Ueda S.; Kuwabara Y. and Dosako S.: Characterization of novel antimicrobial compounds from mango (*Mangifera indica* L.) kernel seeds. *Food Chem*. 71 (1): 61-66 (2000).
- Kaluzewski S, Gierczynski R, Szych J, Jagielski M.: Evaluation of the usefulness of the agglutination test with *Mangifera indica* extract for the identification of pathogenic *Yersinia enterocolitica* strains. *Med Dosw Mikrobiol* 49(3-4):177-86 (1997).
- Kerharo J. and Adam J.: *La Pharmacopée Sénégalaise Traditionnelle*. Ed. Vigot Frères. Paris, France (1974).
- Khan M., Nizami S., Khan M., Ahmed Z.: New saponins from *Mangifera indica*. *J Nat Prod* 56(5):767-70 (1993).
- Le Grand A.: Anti-infective phytotherapies of the tree-savannah, Senegal (occidental Africa). III: A review of phytochemical substances and the antimicrobial activity of 43 species. *J Ethnopharmacol* 25 (3):315-38 (1989).
- Lima, Z.; Hiruma Lima, C.; Souza Brito, A.: *Mangifera indica* (flores): efeitos antitumorogénicos. FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Abstract 12.068. Brazil (2003).
- Makare N, Bodhankar S, Rangari V.: Immunomodulatory activity of alcoholic extract of *Mangifera indica* L. in mice. *J Ethnopharmacol* 78 (2-3):133-7 (2001).
- Martínez Alfaro N.: El Mango. *Fitomedica*. España. 22: 18-22 (1999).
- Nkuo-Akenji T, Ndiop R, McThomas A, Fru E.: Anti-Salmonella activity of medicinal plants from Cameroon. *Cent Afr J Med* 47 (6):155-8 (2001).
- Núñez Selles A., Vélez Castro H., Agüero-Aguero J., González-González J, Naddeo F, De Simone F, Rastrelli L.: Isolation and quantitative analysis of phenolic antioxidants, free sugars, and polyols from mango (*Mangifera indica* L.) stem bark aqueous decoction used in Cuba as a nutritional supplement. *J Agric Food Chem* 50 (4):762-6 (2002).
- Oliver Bever B.: Medicinal plants in tropical West Africa. *J. Ethnopharmacol*. 1-71 (1982).
- Padmaja R.; Arun P.; Prashanth D.; Deepak M.; Amit A and Anjana M.: Brine shrimp lethality bioassay of selected Indian medicinal plants. *Fitoterapia*. 73 (6): 508-10 (2002).
- Patel V.; Venkatakrishna Bhatt H.: Folklore therapeutic indigenous plants in periodontal disorders in India (review, experimental and clinical approach). *Indian J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 26 (4): 176-84 (1988).
- Penso G.: *Inventory of medicinal plants used in the different countries*. World Health Organization. (1980).
- Pousset J.: *Plantes médicinales africaines. Utilisation pratique*. Paris, France. ACCT. I: 156 (1989).
- Prashanth D.; Padmaja R. and Samiulla D.: Effect of certain plant extracts on alfa-amylase activity. *Fitoterapia*. 72 (2): 179-181 (2001a).
- Prashanth D.; Amit A.; Samiulla D.; Asha M. and Padmaja R.: Alfa-glucosidase inhibitory activity of *Mangifera indica* bark. *Fitoterapia*. 72 (6): 686-8 (2001).
- Rosalie M.: *Medicinal Plants of Seychelles*. Series One. Ministry of Education and Culture (National Heritage). Seychelles. (1994).
- Sairam K, Hemalatha S, Kumar A, Srinivasan T, Ganesh J, Shankar M, Venkataraman S.: Evaluation of anti-diarrhoeal activity in seed extracts of *Mangifera indica*. *J Ethnopharmacol* 84(1):11-15 (2003).
- Saleh N., El-Ansari M.: Polyphenolics of twenty local varieties of *Mangifera indica*. *Planta Med* 28 (2):124-30 (1975).
- Sánchez G.; Delgado R.; Giuliani A.; Núñez Selles A.; León Fernández O. y Re L.: Actividad biológica del extracto QF-808 obtenido de corteza de *Mangifera indica* L. Abstract P-20. 1º Simposio Internacional de Plantas Medicinales. La Habana, Cuba. Setiembre (2001).
- Sánchez G.; Rodríguez H.; Giuliani A.; Núñez Selles A.; Rodríguez N.; León Fernández O. and Re L.: Protective effect of *Mangifera indica* L. extract on the injury associated with hepatic ischaemia reperfusion. *Phytother. Res.* 17 (3): 197-201 (2003).
- Sharma L.; Bahga H. and Srivastava P.: In vitro antihelminthic screening of indigenous medicinal plants against *Haemonchus contortus*. *Indian J. Animal Res.* 5: 33-8 (1971).
- Siddiqui M. and Husain W.: Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia*. 62 (4): 325-9 (1991).
- Subbarayan C, Cama H.: Isolation and characterization of a carotenoid-protein complex from *Mangifera indica* (mango). *Indian J Biochem* 3(4):225-7 (1966).
- Tona L, Kambu K, Ngimbi N, Mesia K, Penge O, Lusakibanza M, Cimanga K, De Bruyne T, Apers S, Totte J, Pieters L, Vlietinck A.: Antiamoebic and spasmolytic activities of extracts from some anti-diarrhoeal traditional preparations used in Kinshasa, Congo. *Phytomedicine* 7(1):31-8 (2000).
- Valsaraj R.; Pushpangadan P.; Smitt U.; Adrsersen A. and Nyman U.: Antimicrobial screening of selected medicinal plants from India. *J. Ethnopharmacol.* 58: 75-83 (1997).
- Vijayalakshmi K.; Mishra S. and Prasad S.: Nematicidal properties of some indigenous plant materials against second stage juveniles of *Meloidogyne incognita* chitwood. *Indian J. Entomol.* 41 (4): 326-331 (1979).
- Yoosook C, Bunyapraphatsara N, Boonyakiat Y, Kantasuk C.: Anti-herpes simplex virus activities of crude water extracts of Thai medicinal plants. *Phytomedicine* 6 (6):411-9 (2000).
- Zhu X., Song J, Huang Z., Wu Y., Yu M.: Antiviral activity of mangiferin against herpes simplex virus type 2 in vitro. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 14(5):452-4 (1993).

MANZANILLA



NOMBRE CIENTÍFICO

Matricaria recutita Rauch. (Compositae).

Sinonimias: *M. chamomilla* L.; *M. courrantiana* DC.; *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert.

NOMBRES POPULARES

Español: manzanilla, manzanilla de Aragón, manzanilla alemana.

Portugués: camomila, matricária, camomila dos alemães, manzanilha comum.

Inglés: chamomile, common chamomile, wild chamomile.

Otros: camomilla (Italiano), camomille, matricaire (Francés), Kamillen, Deutsche Kamille (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual perteneciente a la familia de las Compuestas, caracterizada por presentar una altura de 30 cm aproximadamente; tallo cilíndrico erguido, ramoso, de color verde blanquecino; hojas alternas divididas en pequeños segmentos lineales muy finos. Cada ramita presenta en su extremo el botón floral de color amarillo-dorado y lígulas de color blanco. Estas últimas corresponden a la parte unisexuada de la flor, mientras que la amarilla, ubicada en la zona central, es la parte hermafrodita. Los frutos son pequeños, elipsoidales y de color pardo. Florece a partir del mes de abril y continúa su floración hasta la primavera.

HÁBITAT

El género *Matricaria* comprende unas 50 especies originarias del hemisferio norte y de África. La manzanilla es oriunda de Europa (zona de los Balcanes), norte de África y Asia occidental, siendo cultivada en toda América. Es común de encontrar en terrenos baldíos y jardines, lugares donde tiende a diseminarse rápidamente como planta invasora. No tolera muy bien los excesos de calor, las sequías prolongadas ni las temperaturas gélidas durante su período vegetativo. Se halla industrializada en varios países como Argentina, Alemania, Hungría y Yugoslavia.

HISTORIA

El nombre *manzanilla* proviene del griego *chamaimelon* que significa "manzana enana", de ahí la costumbre de llamarla por su diminutivo. El hecho de emparentarla con una

manzana proviene de las observaciones de Plinio quien encontró muy similar la forma que tiene el botón floral de esta planta y el perfume que desprende parecido a dicho fruto. En cambio, la denominación *Matricaria* se origina de la palabra “matriz” y hace referencia a su uso popular en los trastornos menstruales femeninos.

Esta planta es conocida desde la antigüedad y fue culto de ofrenda al sol por parte de los egipcios. De sus virtudes nos refiere un viejo adagio: “...en todo jardín o huerto donde hubiera plantas enfermas, plantar cerca de ellas manzanilla y se curarán...”. Para la antigua cultura anglosajona, la manzanilla se denominaba “maythen” y era una de las nueve hierbas sagradas que ofrendaba el dios Woden al mundo. La especie fue llevada a México en épocas de la conquista y rápidamente fue extendiéndose al resto del continente.

PARTE UTILIZADA

La droga está compuesta por las inflorescencias secas. Presenta sabor levemente amargo y olor aromático característico. Se recomienda iniciar la recolección a partir de los 60-70 días de efectuada la siembra. Se elegirán los capítulos florales que aparecen con los pétalos completamente desplegados, lo cual sucede en forma escalonada, debiéndose cosechar a intervalos de 7 días. Si se hace a los 10 días (cuando los pétalos están decayendo) el contenido de aceites esenciales es mucho menor. La mayor concentración de aceite esencial se alcanza generalmente por la noche o en la primeras horas del amanecer (Mann C. & Staba E., 1986).

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,3%-1,5%): Es el componente más importante que se obtiene de las cabezuelas de la planta y constituyen el grupo lipofílico de la droga. De acuerdo con la Farmacopea Argentina, la droga no debe contener más de 10% de otras partes de la planta, ni más de 2% de materia orgánica extraña. La Farmacopea Británica exige un contenido de aceite esencial entre 0,25-0,70%. La Farmacopea Brasileira al igual que la Española, Alemana y Europea, exige un tenor de aceite esencial no menor al 0,4%. (Sharapin N., 2000). Más del 50% del total de la esencia se compone de la siguiente manera:

- **Azulenos (26-46%):** Principalmente camazuleno (6-15%) y en menor medida guajazuleno. Se trata de un aceite volátil que le brinda el color azulado a la esencia y que aparece por acción del calor durante el proceso de extracción. Por ello no están presentes en las infusiones tradicionales. El camazuleno no está preformado en la planta sino que deriva (por saponificación, deshidratación y descarboxilación) de un proazuleno incoloro e hidrosoluble denominado matricina, la cual es una lactona sesquiterpénica del grupo de los guayanólidos.

- **Sesquiterpenos:** α -bisabolol (10-25%) y derivados (bisabolóxidos A, B y C, bisabonlonóxido A). También se identificó el antecotúlido (trazas).

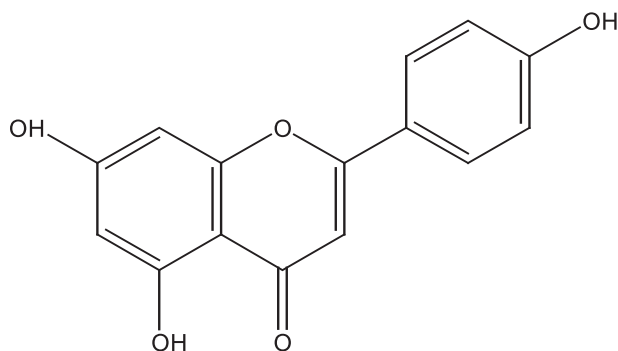
- **Lactonas sesquiterpénicas:** matricina, matricarina y desacetilmatricarina. La matricina sería también precursora del camazuleno.

- **Carburos terpénicos:** farneseno, cadineno, cis-espiroéter y trans-espiroéter.

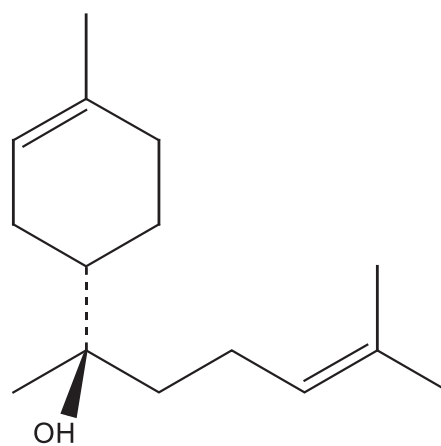
Flavonoides (1-3%): Constituyen junto a los mucílagos el grupo hidrofílico de la droga. Fueron identificadas numerosas flavonas y flavonoles metoxilados, entre ellos apigenina (mayoritaria) y quercetina, con sus correspondientes glucósidos (7-glucosil-apigenina y 7-glucosil-quercetina). Otros: luteolina, patuletina, lisorhamnetol, apiína, rutina, etc.

Cumarinas: dioxicumarina, umbeliferona y herniarina

Otros: ácido valeriánico, taninos, ácido ascórbico, ácidos grasos, mucílagos urónicos (10%), ácido salicílico, esteroides derivados del estigmasterol, ácidos fenólicos, ácido angélico, mucopolisacáridos, principio amargo (ácido antémico), xiloglucuronos, sales minerales (8-10%), triacontano y fitosterina (resinas).



apigenina



α -bisabolol

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El aceite esencial y los flavonoides serían los compuestos responsables prácticamente de todos los efectos farmacológicos de la manzanilla, destacando su actividad sedante, antiespasmódica, antiinflamatoria y digestiva. Su aceite esencial está siendo investigado como un importante agente inmunoestimulante. Habrá de tenerse en cuenta la escasa cantidad de aceite esencial presente en las infusiones, para corroborar los efectos farmacológicos de las tisanas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Efectos sobre S.N.C.

La administración a ratas del aceite esencial demostró generar depresión de la actividad del SNC con dosis superiores a 500 mg/k. (Mann C. & Staba E., 1986). El extracto acuoso de manzanilla demostró un efecto inhibitorio parcial sobre las convulsiones inducidas por picrotoxina (6 ml/k) inoculada intraperitonealmente a ratones, disminuyendo a su vez el índice de mortalidad por esa droga (Abdul Ghani A. et al., 1988). El efecto ansiolítico que presenta la manzanilla estaría en relación al flavonoide *apigenina*, el cual es capaz de ligarse a los receptores GABA-A cerebrales (de manera similar a las benzodiazepinas) sin que sea reconocida por anticuerpos antibenzodiazepínicos (Paladini A., 1996; Avallone R. et al., 2000).

La *apigenina* demostró una acción reductora de la actividad locomotriz, cuando fue administrada intraperitonealmente en ratas en una dosis de 25 mg/k. Sin embargo por esta vía no se evidenciaron efectos miorrelajantes, anticonvulsivantes ni ansiolíticos. Esto indicaría que la actividad locomotriz reducida no tendría relación con la vía de los receptores GABA-A (Avallone R. et al., 2000). Experiencias en animales determinaron que su acción sedante es diez veces menor a la demostrada por diazepam, sin provocar relajación muscular. En dosis de 1 mg/k no demuestra efectos ansiolíticos, comparado al resultado positivo de *crisina* presente en *Passiflora incarnata* y *P. coerulea*. La actividad ansiolítica de la *apigenina* no genera el inconveniente de provocar depresión central como el demostrado por diazepam (Zanoli P. et al., 2000).

Cabe consignar que la concentración de *apigenina* libre en especies de Argentina y países limítrofes es superior a la observada en ejemplares de otras partes del mundo (Wolfman C. et al., 1994). Tanto *apigenina* como *crisina* presentan efectos similares al flavonoide *kempferol* del *tilo*, aunque éste conserva la acción sedante que es el principal efecto indeseado de las benzodiacepinas a la hora de generar ansiólisis. Ambos flavonoides en dosis de 50 mg/k vía intraperitoneal, no demostraron prolongar el sueño inducido por pentobarbital (Zanoli P. et al., 2000). Comparada con *Valeriana officinalis*, esta última tendría la mayor afinidad por los receptores GABA-A. Para comprender el mecanismo de acción de los receptores GABA sírvase el lector dirigirse a la monografía de *Valeriana officinalis* (Paladini A., 1996).

A diferencia del diazepam, los flavonoides *apigenina* y *crisina* no afectan la actividad mnésica de ratas sometidas a diferentes tareas (Salgueiro J. et al., 1997). Se ha comprobado experimentalmente que la adición de un átomo electronegativo en el núcleo flavónico de *apigenina* o *crisina* incrementa notablemente la afinidad con el receptor GABA-A (Wasowski C. et al., 1997). En un estudio realizado sobre 13 mujeres sanas, las inhalaciones de extractos de manzanilla produjeron una disminución de las ondas α -1 del EEG (Masago R. et al., 2000). En un estudio clínico simple efectuado en 12 pacientes cardíacos, la administración de un té de manzanilla 10 minutos antes de una catecterización, produjo efectos ansiolíticos y relajantes en 10 de ellos (Gould L. et al., 1973).

En otro estudio clínico simple no controlado con placebo, sobre 22 pacientes con síntomas de ansiedad y nerviosismo, se administró una mezcla de extractos estandarizados de manzanilla y *Melissa officinalis*, observándose en el 68% de los casos una respuesta satisfactoria, en el 14% la respuesta fue considerada regular y en el 9% restante el efecto fue nulo (Piñeros Corpas J., 1988). Estudios estadísticos realizados por la Universidad de Rio Grande do Sul (Brasil) sobre 104 pacientes, comprobó que a la hora de tomar una tisana para calmar la ansiedad o combatir el insomnio, elegían principalmente las hierbas *Aloysia triphylla* y *Cymbopogon citratus* en mucha mayor medida que *Matricaria chamomilla* (Wannmacher L. et al., 1990).

Actividad Antiinflamatoria

En los tests de edema inflamatorio plantar bajo inducción por carragenina realizados en ratas, ratones y conejos, se ha podido establecer que la actividad antiinflamatoria de la manzanilla comprende la interacción de flavonoides (fundamentalmente) y componentes del aceite esencial, en especial la fracción sesquiterpénica conformada por *alfa-bisabolol* y los *bisabolóxidos A y B* (Ríos Cañavate J., 1995). Asimismo, los esteroides tendrían un papel importante dentro del proceso antiinflamatorio ya que favorecerían la liberación de ACTH a nivel suprarrenal (Mann C. & Staba

E., 1986). La actividad antiinflamatoria de extractos etanólicos de manzanilla en ratas resultó ser superior al mismo extracto de *Myrtus communis*, pero inferior a los extractos etanólicos de *Withania somnifera*, *Apium graveolens* y *Achillea santolina* (Al-Hindawi M. et al., 1989).

Al respecto, el flavonoide *apigenina* ha demostrado en animales, un efecto antiinflamatorio *in vitro* superior al evidenciado por indometacina, persistiendo luego de 18 hs. de su administración. Esta actividad resultó diez veces superior a la observada con *matricina*, y veinte veces superior a la demostrada por *camazuleno*. Debido al proceso de extracción, los azulenos prácticamente están ausentes en las infusiones (Retamar J., 1988).

En principio existiría un efecto sinérgico entre *apigenina* y *quercetina*, postulándose como mecanismo de acción una actividad inhibitoria sobre las enzimas 5-lipooxigenasa y ciclooxigenasa. (Della Loggia A. et al., 1990; Schulz V. et al., 2001). En este sentido, la *apigenina* demostró *in vitro* un claro efecto inhibitorio de la activación transcripcional de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) con una IC50 < 15 microM. Además demostró un marcado efecto inhibitorio de la activación transcripcional de la óxido nítrico sintasa inducible en lipopolisacáridos activados por macrófagos. La importancia de estos resultados radica en la relación existente en los procesos de inflamación y la carcinogénesis (Liang Y. et al., 1999).

Cuando se aplican extractos de manzanilla tópicamente, el papel demulcente de los mucílagos favorece la actividad antiinflamatoria de otros principios activos tales como: flavonoides, taninos y compuestos fenólicos captadores de radicales libres (Tubaro A. et al., 1984). La administración tópica de extractos frescos de manzanilla en solución hidroalcohólica demostró mayores porcentajes de inhibición en lesiones inflamatorias en orejas de ratón inducidas por aceite de croton, que los demostrados por extractos secos. El poder antiinflamatorio tópico resultó de igual magnitud que el demostrado por benzidamida. La DE50 de la fracción lipofílica fue de 374 μ g/oreja y la de la fracción flavónica alcanzó 193 μ g/oreja (Tubaro A. et al., 1984; Della Loggia R. et al., 1990). La elaboración de cremas con aceite esencial de manzanilla al 0,5% resulta útil en inflamaciones venosas tanto flebológicas como proctológicas. Las cremas elaboradas con extractos de *apigenina* han revelado una excelente penetración del principio activo en los estratos profundos del tejido dérmico (Merfort I. et al., 1994).

Oncología Experimental - Inmunidad

Los polisacáridos de la manzanilla han demostrado una acción inmunoestimulante en cultivos celulares *in vitro* (Wagner H., 1987) y en pruebas *in vivo* sobre ratas (Laskova I. & Uteshev B., 1992), observándose como mecanismo de acción, un incremento de la fagocitosis celular y la activación de linfocitos T, lo cual podría (en teoría) tener implicancias positivas en el SIDA (Duke J., 1991). La administración de *apigenina* en animales sometidos a inductores carcinogénicos como el DMBA (dimetil-benzaantraceno) produjo una menor tasa de carcinomas y una menor transformación de papilomas a carcinomas (Wei H. et al., 1990).

La *apigenina* también demostró propiedades antimutagénicas al inhibir, de manera dosis-dependiente, el efecto genotóxico de los nitropirenos en diversos tests sobre *Salmonella sp.* y células ováricas de hamsters (Kuo M. et al., 1992). Al respecto, el aceite esencial demostró en ratones inhibir la mutagénesis experimental producida por daunorubicina y metanosulfonato, de manera dosis-dependiente. Ambas sustancias demostraron producir alteraciones en las cromátides hermanas en células de médula ósea (Hernández Ceruelos A. et al., 2002).

Otro estudio realizado en ratas bajo inducción oncogénica con promotores tumorales de piel (acetato de 12-O-tetradecanoil-forbol) revelaron una actividad inhibitoria sobre la enzima proteinquinasa-C, a través de un mecanismo competitivo con el adenosín trifosfato (ATP), de manera similar al observado con *curcumina* (Huang Y. et al., 1996; Lin J et al., 1997; Chaumontet C. et al., 1997). Por su parte la aplicación tópica de extractos con *apigenina* en ratones demostró una significativa inhibición de la tumorigénesis de piel inducida por altas exposiciones a la luz ultravioleta. En su mecanismo de acción se pudo observar una importante actividad inhibitoria sobre las fases G1 (demostrada también en cultivos sobre fibroblastos) y G2/M, bloqueando la actividad de la enzima CDK-2 (cyclin-dependent kinase-2) posiblemente por inducción del inhibidor enzimático p21 (Sato F. et al., 1994; Lepley D. & Pelling J., 1997; Birt D. et al., 1997).

Área Dermatológica

El *a-bisabolol* natural ha demostrado ser mucho más efectivo que su equivalente sintético en la curación de quemaduras, como así también en la reducción de la temperatura de la piel expuesta a radiación ultravioleta (Isaac O., 1979). La acción conjunta de flavonoides, taninos y compuestos fenólicos presentes en un preparado dermatológico con manzanilla (Kamillosan®), ha demostrado un efecto benéfico similar al demostrado por hidrocortisona (0,25%), y superior a bufexamac (5%) y fluocortina butiléster (0,75%) en procesos de eczemas simples y dermatitis de diferente etiología, presentes en 161 pacientes evaluados a lo largo de 3-4 semanas de tratamiento (Aertgeerts P. et al., 1985; Mann C. & Staba E., 1986; Hörmann H. & Korting H., 1994). En un posterior ensayo clínico a doble ciego, el producto Kamillosan® resultó superior a hidrocortisona (0,50%) en pacientes con eczema atópico de grado medio o moderado (Patzelt Wenzler R., 2000). Estudios *in vivo* sobre 9 voluntarios sanos determinaron que los flavonoides de la manzanilla presentan una rápida absorción por piel a una velocidad de 10,3 ng/min/cm² (Heilmann J. et al., 1993; Merfort I. et al., 1994).

En un estudio doble ciego sobre 14 pacientes que realizaron tratamientos dermoabrasivos para eliminar tatuajes, la aplicación de extractos de manzanilla en forma tópica demostró acelerar el proceso de reepitelización de las heridas de manera significativa respecto al grupo control (Glowania H. et al., 1987). En cuanto a la aplicación de colutorios en base a manzanilla, para la prevención de lesiones inflamatorias de la mucosa oral provocadas por aplicación de 5-fluoracilo, un estudio doble-cego sobre 164 pacientes reveló una escasa actividad (Fidler P. et al., 1996).

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial demostró *in vitro* efectividad antibacteriana, en especial sobre *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus epidermidis* (Aggag M. et al., 1972; Bustamante et al., 1995; Lemberkovic E. et al., 1998); y fungicida frente a *Candida albicans* (CIM = 25 mg/ml), lo cual se debería principalmente a la presencia de *camazuleno*, *herniarina* y *umbeliferona* (Isaac O., 1979; Trovato A. et al., 2000). La CIM del *camazuleno* frente a *Candida albicans* fue estimada en 0,1-1,0 mg/ml (García Fernández I., 2003).

El *a-bisabolol* por separado demostró efectos inhibitorios frente a *Staphylococcus aureus* (CIM=64 mg/ml), *Mycobacterium tuberculosis* (CIM= 5 mg/ml) y *Candida albicans* (CIM=3 mg/ml). (Bérdy J. et al., 1982). En tanto el *camazuleno*, en una concentración de 1/200 demostró actividad inhibitoria frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus-β-hemolítico* y *Proteus*

vulgaris (Carbonnel F., 1998).

Otro estudio realizado en Cuba determinó la utilidad del aceite esencial de manzanilla empleándose a tal efecto aromagramas que evaluaron muestras de lesiones orofaríngeas. El estudio determinó una alta sensibilidad del *Streptococcus a-hemolítico* y *Staphylococcus aureus* al aceite esencial, con una CIM=0,15 mg/ml en ambos casos (García Fernández I., 2003). Los componentes responsables de dicha actividad estarían centrados en los compuestos mayoritarios *a-bisabolol* y *procamazuleno* presentes en un 8 y 4% (respectivamente), según reportes de análisis por cromato-masa-espectrometría (García Martín J., 1998). Recientemente se pudo comprobar el efecto inhibitorio *in vitro* del aceite esencial de las flores de manzanilla sobre cultivos de *Helicobacter pylori*, hallándose efecto bactericida en dilución 1:8. A su vez se pudo observar acción inhibitoria sobre la producción de ureasa y sobre la adhesión de la bacteria a fosfolípidos de membrana (Makarov V. et al., 2002).

Los flavonoides de las inflorescencias de manzanilla serían responsables de la actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Leptospira icterohaemorrhagiae* y al protozoo *Trichomonas vaginalis* (Cinco M. et al., 1983). En tanto la tintura de hojas resultó inactiva frente a agentes responsables de infecciones cutáneas como *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres A. et al., 1987a). La incorporación de *farnesol* en productos cosméticos demostró inhibir el crecimiento de las bacterias que descomponen el sudor (Retamar J., 1988). Por su parte, el extracto hidroalcohólico de las flores presentó actividad contra organismos fitopatógenos. En ese sentido demostró actividad insecticida frente a *Blatta orientalis* y *Spodoptera litura*; y actividad nematocida frente a *Meloidogyne incognita* (Grainge M. & Ahmed S., 1988).

La actividad antiviral del *camazuleno* fue constatada *in vitro* frente al Herpes simplex virus (HSV) y el poliovirus (Habersang S., 1979). La exposición de determinados virus frente a extractos de manzanilla determinó una inhibición *in vitro* de la síntesis de ADN lo que podría explicar en parte el mecanismo antiviral (Vilagines P. et al., 1985). La aplicación de extractos con *apigenina*, *quercetina* o *quercitrina* (*quercetina-3-L-rhamnósido*) en forma simultánea con el agente antiviral aciclovir, demostró un efecto sinergizante para inhibir la multiplicación del HVS tipo I-II en pruebas *in vitro* (Mucsi I. et al., 1992).

Actividad Antiespasmódica

La actividad antiespasmódica que presentan los extractos de manzanilla genera una potencia equivalente al 87% de *papaverina* y *N-metilbromuro de escopolamina*; y del 50-60% de *atropina*, según revelan algunos ensayos en fleón aislado de cobayo bajo inducción contráctil de cloruro de bario y acetilcolina (Isaac O., 1979; Morón Rodríguez F. et al., 1996; Lemus I. et al., 1999). A través de los mismos se pudo determinar que la decocción de manzanilla incrementa las dosis necesarias de histamina o acetilcolina para producir contracción del músculo liso. Esta actividad parece obedecer a la presencia de *apigenina*, pero estudios posteriores confirmaron que dicha actividad depende tanto de los componentes del aceite esencial (*a-bisabolol* principalmente) y en menor medida los *bisabolóxidos* como de los flavonoides, *ais-espiroéteres* y *cumarinas* (Achtterath U. et al., 1980; Krivenko V. et al., 1989; Cañigual S. et al., 1998).

Esto explicaría el efecto antiespasmódico de la infusión, la cual prácticamente no registra la presencia de *apigenina*. El mecanismo de acción antiespasmódico de la *apigenina*, demostrado en aorta torácica aislada de rata, es debido a su actividad sobre la bomba de calcio responsable del mecanismo contráctil. Su potencia antiespasmódica es equiva-

lente a 1 mg de *papaverina* (Ko F. et al., 1991). En un estudio doble ciego, controlado con placebo, la administración oral a lo largo de 7 días de una fórmula herbal conteniendo extractos en partes iguales de manzanilla, junto a *Glycyrrhiza glabra*, *Foeniculum vulgare*, *Melissa officinalis* y *Verbena officinalis*, demostró efectos beneficiosos y superiores al grupo placebo, en 33 niños (sobre un total de 69) que padecían cólicos intestinales a repetición. La dosis efectiva fue de 150 ml, 3 veces al día (Weizman Z. et al., 1993).

En otro estudio doble ciego, multicéntrico, randomizado, efectuado en 79 niños de 6 meses a 5,5 años de edad con episodios de diarrea aguda no complicada, la adición de un extracto mixto de manzanilla y pectina de manzana por vía oral demostró mejores resultados en la resolución del cuadro respecto al grupo que sólo fue tratado con rehidratación oral y placebo (De la Motte S. et al., 1997).

Otros

En cuanto a las propiedades digestivas, aperitivas y coleréticas de la manzanilla, las mismas serían atributo del principio amargo (*ácido antémico*) localizado en las inflorescencias secas. La administración en ratas del extracto acuoso de las inflorescencias, en proporción del 1,5% de la dieta diaria, demostró actividad regeneradora hepática (Ger S. & Bein L., 1977). El suministro a ratas por vía oral de la decocción de hojas de manzanilla demostró incrementar el volumen urinario (Cáceres A. et al., 1987b). El *a-bisabolol* presenta un efecto preventivo y reparador ante la formación de úlceras gástricas provocadas por indometacina y alcohol (Szelenyi I. et al., 1979; Khayyal M. et al., 2001).

Por su parte, el extracto acuoso de la flor también presentó efecto gastroprotector en modelos ulcerogénicos en ratas (Carle R. & Isacc O., 1987). En oncología experimental, el aceite esencial de manzanilla demostró poseer efectos antígeno-tóxicos, al impedir los cambios de cromátides hermanas inducidos por daunorrubicina en ratones. También demostró efectos antígeno-tóxicos en células de médula ósea frente a la misma droga (Hernández Ceruelos A. et al., 2002).

Extractos de manzanilla han demostrado *in vitro* actividad antioxidante, a través de procesos de inhibición de la peroxidación lipídica e inhibición de la síntesis de leucotrienos, considerándose al *camazuleno* como el principal componente responsable de dicha actividad (Rekka E. et al., 1996; Desmarchelier C. & Ciccía G., 1998). En ese sentido la *matricina* se ha revelado inactiva (Safayhi H. et al., 1994). La inyección endovenosa de extractos alcohólicos de las flores provoca un descenso severo y persistente de la presión sanguínea en animales de laboratorio (Acosta L., 1993). Estudios llevados a cabo en Argentina demostraron un efecto cronotrope positivo del flavonoide *apigenina* en el atrio aislado de rata, posiblemente a través de un mecanismo reductor sobre niveles altos de noradrenalina (Lorenzo P. et al., 1996).

A nivel respiratorio, un estudio clínico sobre 47 sujetos de ambos sexos, reveló los beneficios de la inhalación de extractos alcohólicos de manzanilla, en procesos de resfriados comunes. Los mayores beneficios fueron reportados con 39 ml del extracto en 1 litro de agua, inhalando el vapor suave y lentamente durante 10 minutos, cubriendo la cabeza con una toalla (Saller R. et al., 1990). La *apigenina* demostró en ensayos *in vitro*, una actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria en el orden del 80-97%, de igual modo que el flavonoide *quercetina*. Sin embargo en estudios doble ciego *versus* placebo llevados a cabo en humanos, se demostró que la ingesta de 220 g de cebollas (provee 114 mg de *quercetina*) junto con 5 g de *perejil* (provee 84 mg de *apigenina*) durante dos semanas no produce ningún cambio

significativo en los niveles de tromboxano B₂, factor VII y plaquetas (Janssen K. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: La DL50 del *camazuleno* por vía oral en ratas fue de 10g/kg. Por vía intramuscular alcanzó a 3 g/kg. La DL50 del *a-bisabolol* en ratas por vía oral es de 14,8 g/k., en tanto la del aceite esencial fue superior a 5 g/k. La DL50 del extracto etanólico (80%) administrado por vía intraperitoneal a ratas resultó ser superior a 4 g/k. (Lewis R. et al., 1980; Mann C. & Staba E., 1986). La DL50 aguda dérmica (extracto etanólico) en conejos demostró superar los 5 g/k (Jakovlev V. et al., 1983). La DL50 del extracto crudo de las inflorescencias por vía oral en ratón fue de 670 mg/k (Jackson B. & Snowdon D., 1990). La administración de *alfa-bisabolol* y *camazuleno* a ratas gestantes demostró carecer de teratogenicidad. La inyección endovenosa de extractos alcohólicos de las flores provoca un descenso severo y persistente de la presión sanguínea en animales de experimentación (Acosta L., 1993).

Estudios experimentales sobre cultivos celulares normales con los extractos etanólico, acuoso y éter-petrólico de manzanilla no arrojaron efectos citotóxicos (Trovato A. et al., 1996). Asimismo no fueron observados efectos mutagénicos en el test sobre cepas *TA-97*, *TA-98*, *TA-100* y *TA-104* de *Salmonella typhimurium*, ya sea con o sin activación metabólica (Rivera I. et al., 1994). El aceite esencial no demostró toxicidad aguda en dosis de 5.000 mg/k en ratones (no se constataron muertes de los animales) ni generó cambios en cromátides hermanas hasta dosis de 1.000 mg/k (Hernández Ceruelos A., 2002).

Estudios en Humanos: La manzanilla por lo general es muy bien tolerada. El empleo de las infusiones de hojas y flores secas no registra ningún riesgo en las dosis usuales de 240 ml. cada 6 u 8 horas. Sólo las infusiones muy concentradas pueden provocar un efecto emetizante (Carballo A., 1994). En casos de sobredosis en humanos se ha observado náuseas, excitación nerviosa e insomnio (Benigni R. et al., 1971). La literatura médica ha registrado varios casos de reacciones alérgicas o anafilácticas a esta especie, aunque ninguna de gran magnitud (Benner M., 1973; Subiza J. et al., 1989; Thien F., 2001). El uso de lavativas oculares con infusiones de manzanilla ha provocado algunos casos de angioedema y conjuntivitis alérgica testeados por incrementos de Ig E bajo test de ELISA, deduciéndose que el polen contenido en dichas infusiones sería responsable de estos cuadros (Subiza J. et al., 1990; Reider N. et al., 2000). Se han documentado dos casos de alergia urente en mucosa respiratoria de niños que inhalaban infusiones de manzanilla como tratamiento antibronquítico (Balslev T. & Moller A., 1990).

Por ello algunos médicos recomiendan tomar recaudos en individuos hipersensibles antes de la ingesta o aplicación tópica de manzanilla, para lo cual se han creado unos parches (Kamillosan®) que ofician como test de hipersensibilidad (Rudzki E. & Rebandel P., 1998). Las preparaciones dermatológicas y cosméticas con base de petrolato (contienen hasta un 4% de aceite esencial) no demostraron ser irritativas para la piel (Opdyke D., 1974).

Estos problemas alérgicos no son infrecuentes en la familia de las Compuestas, ya que presentan en común lactonas sesquiterpénicas responsables de dichos cuadros. En el caso específico de la manzanilla la lactona en cuestión podría ser el *antecotólido*, aunque su presencia es muy escasa en la droga para justificar dichos cuadros (a diferencia de *Anthemis cotula* que la concentra en mucho mayor cantidad). No habría que descartar la cumarina *herniarina* en la aparición de los fenómenos alérgicos (Cañigual S.

et al., 1998; Capasso R. et al., 2000). Este tipo de alergias es común en floristas y consumidores de preparados medicinales y cosméticos, presentándose bajo la forma de rinoconjuntivitis, asma y/o urticaria (De Jong N. et al., 1998; Paulsen E., 2002).

CONTRAINDICACIONES

De acuerdo con la monografía redactada por la Comisión E de Alemania, la infusión oral de manzanilla no poseería contraindicaciones durante su empleo en el embarazo y lactancia (Blumenthal M. et al., 2000). En cambio se recomienda no administrar el aceite esencial puro por vía oral durante embarazo, lactancia y niños menores de 6 años (Shipochliev T., 1981). Tampoco es recomendable su empleo en pacientes con historias de alergias respiratorias e hipersensibilidad a la familia Asteráceas (Compuestas).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Altas dosis pueden interferir con la administración de terapias anticoagulantes, debido a la presencia de compuestos cumarínicos (Newall C. et al., 1996). De acuerdo con los reportes sobre actividad farmacológica en S.N.C. los diferentes extractos de manzanilla podrían potenciar la actividad de drogas ansiolíticas.

ADULTERANTES

Principalmente con inflorescencias de *Anthemis arvensis* y *Anthemis cotula*. Esta última es la más alergénica, y en ocasiones fue responsable de efectos adversos atribuidos erróneamente a *Matricaria recutita*. (Cañigueral S. et al., 1998).

STATUS LEGAL

Las inflorescencias de la manzanilla se encuentran reconocidas, entre otras, por las Farmacopeas de Alemania (DAB 10, 1991), Argentina (6ª Ed.), Brasil (Fasc. 1, 1996), Chile (3ª Ed.), Egipto (1953); ESCOP (Fasc. 6), España (2a. Ed.), Europea (4a. Ed.), Francia (10ª Ed.), Gran Bretaña (BHP, 1996), Holanda, Hungría, India, Indonesia, Italia (10ª Ed.), Japón (1973), Polonia, Rumania (9ª Ed.), Suiza, ex-URSS (10ª Ed.) y ex-Yugoslavia entre otras (Germosén Robineau L., 1996). También se encuentra aprobada por la FDA norteamericana como suplemento dietario, figurando en el listado GRAS de hierbas seguras para uso humano (Schulz V. et al., 2001). Aprobada por los Ministerios de Sanidad de Bulgaria (Germosén Robineau L., 1996), Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Venezuela, Costa Rica, Cuba y España (García González M., 2000).

Usos Etnomedicinales

La manzanilla es reconocida popularmente a través de diversos usos: ligeramente diurética, antiespasmódica, digestiva (eupéptica y antiflatulenta), antiinflamatoria, antiséptica, descongestiva ocular y emenagoga en la mujer. En casos de inflamaciones oculares se emplea embebiendo la infusión en una gasa o pañuelo, aplicándose directamente sobre los ojos (conviene isotonzar el preparado). La misma infusión puede ser utilizada para enjuagues bucales en casos de aftas, gingivitis, etc. En procesos inflamatorios bronquiales se emplea bajo la forma de inhalaciones.

El aceite esencial es utilizado en forma tópica en casos de eczemas. Asimismo el aceite también suele usarse en procesos de catarro bronquial, tos y asma, recomendándose 2-3 gotas en agua templada la cual se deja en la habitación del enfermo durante toda la noche. En casos de picadura de insectos o eczemas pruriginosos puede utilizarse la manzanilla en forma de pomada. Como hierba antiinflamatoria posee una acción aceptable, aunque en asociación con otras hierbas antiinflamatorias sinergizan el efecto.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: De acuerdo con la Comisión E de Alemania se colocan 3 g de las inflorescencias secas en 150 ml de agua en ebullición. Se espera unos 10 minutos con el recipiente tapado para evitar que el aceite esencial se evapore. Se filtra y se toman 2-3 tazas después de las comidas principales.

Tintura: Relación 1:10, en 45% de alcohol. Se administra en base a 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto seco: Relación 5:1, se administran 0,3-1 g/día, en tres tomas.

Polvo: 300-500 mg, 1-3 veces al día.

Jarabe: Se prepara con el 5-10% del extracto fluido, administrándose 10-50 gotas al día.

Fitocosmética: Se emplea el extracto glicólico (2-5%) para la elaboración de champúes, jabones y baños de espuma. En productos para aclarar el cabello se emplean concentraciones mayores (5-12%).

Aceite esencial: Se utilizan 5 gotas del aceite en 50 ml de *hamamelis* destilado. Por vía oral se emplean 2-3 gotas, 1-3 veces al día (no sobrepasar la dosis de 5 gotas por toma).

Baños y Lavajes: Se echan 50 g de la droga en 10 litros de agua.

Inhalaciones: Se emplean 6 g de droga o 0,8 g/l de agua caliente del extracto alcohólico.

OTROS USOS

La manzanilla es usada en la aromatización de vermouths y en la elaboración de champúes (aclarar el color del cabello por la presencia de *apigenina*, aunque en menor medida que la manzanilla romana). Los aceites se utilizan además, para darle fragancia a cremas, detergentes, lociones, perfumes y jabones. El *farnesol* en concentración del 0,3% ayuda al efecto fijador de la fragancia. Los *azulenos* se emplean en pastas dentífricas por sus propiedades antiinflamatorias de encías.

ESPECIES RELACIONADAS

***Anthemis cotula* L.:** Se trata de una especie ruderal de origen europeo y adventicia en Sudamérica. Crece en Argentina, Chile, Brasil y Uruguay, siendo conocida popularmente como *manzanilla cimarrona*, *manzanilla bedionda*, *amargaza*, *manzanilla bastarda* o *manzanilla fétida*, en alusión a su aroma desagradable proveniente principalmente de sus hojas. Un rasgo característico que la diferencia de la manzanilla común radica en su receptáculo floral macizo, diferente al receptáculo hueco de aquella, la ausencia de escamas membranosas en la base y la falta de estilos en las florecillas exteriores (Hoffmann A. et al., 1992).

El tamizaje fitoquímico hasta el momento ha sido escaso en esta especie, revelándose la presencia de *lactonas sesquiterpénicas*, *antecotilido* y sus múltiples derivados del tipo dehidro y dihidro, como así también *flavonoides* (Baruah R. et al., 1985). En el noroeste argentino se emplea la infusión mezclada con anís, en ayunas, para el tratamiento de las diarreas de los adultos. En la diarrea del lactante se agrega la infusión mezclada con leche en partes iguales. Asimismo, la infusión se emplea en los trastornos digestivos, gota, fiebre y en cólicos intestinales, en cuyo caso se aplica también en forma de fomento caliente sobre la zona dolorida (Pérez de Nucci A., 1988).

El efecto antimicrobiano de esta especie (contra bacterias Gram (+) y micobacterias) fue testeado positivamente hace muchos años (Nickel C., 1959). Se debe tener en cuenta que esta variedad no presenta los mismos márgenes de seguridad farmacológica que *Matricaria chamomilla* (Pérez de Nucci A., 1988), en especial debido a la presencia de *antecotilido*, un alérgeno muy potente (Capasso R. et al., 2000). En Turquía se emplea popularmente una especie muy emparentada: *Anthemis pseudocotula* Boiss. Los capítulos frescos

de ésta son ingeridos como digestivo, en tanto la infusión de los capítulos desecados por vía oral se emplean como antidiarreico y antitúxico, mientras que para combatir el dolor de muelas se aplica por vía externa. La decocción de los capítulos por vía interna se recomiendan como antihemorroidal y protector hepático (Tuzlaci E. & Erol M., 1999).

***Anthemis nobilis* L.; (*Chamaemelum nobile* L.):** Esta especie es conocida popularmente como *manzanilla romana*, *camomila romana* (portugués) o *manzanilla inglesa*, siendo reconocida como oficial en Europa desde el siglo XVI, de donde es originaria. A diferencia de *M. recutita*, es especie perenne, algo postrada, presenta un aroma más fragante y contiene capítulos mayores (Hoffmann A. et al., 1992). Sus principios activos son similares a la manzanilla común: *aceite volátil* (0,40-2,5%) rico en azulenos (*amazuleno*) y ésteres del *ácido isobutírico* y *metilacrilico*; *ácido angélico* y *ácido tiglico*, lactonas sesquiterpénicas (*nobilina*, *3-epinobilina*, *1,10-epoxinobilina*, *3-dehidronobilina*), *antemal*, *antemeno*, flavonoides (*apigenina*), *cumarinas*, *ácido cafeico* y sus ésteres con glucosa y un glicósido denominado *ácido antémico* (Newall C. et al., 1996).

Sus usos populares están relacionados con los procesos dispépticos y flatulentos, alteraciones menstruales, ansiedad, jaquecas (asociado a *Chrysanthemum parthenium*), estados inflamatorios, espasmódicos, etc; en cuyos casos se emplea la tisana en forma de infusión. Las lactonas sesquiterpénicas han sido ensayadas *in vitro* en cultivos de células tumorales humanas, con respuestas inhibitorias (Leung A., 1996). Los azulenos del aceite esencial han demostrado *in vitro* propiedades antialérgicas y antiinflamatorias, por inhibición en la

liberación de histamina. En tanto el aceite esencial administrado por vía intraperitoneal en ratas (350 mg/k) demostró actividad antiinflamatoria (test de carragenina), sedante y antidiurética (Newall C. et al., 1996).

Estudios microbiológicos realizados en Brasil dan cuenta que extractos de esta especie inhiben la actividad de enterotoxinas productoras de diarrea en niños (Lanna M. et al., 1997). Las dosis excesivas provocan alergia, vértigo y náuseas, lo cual se debería al *ácido antémico*. También se han detectado algunos casos de dermatitis de contacto por presencia de lactonas sesquiterpénicas, como ser la *nobilina* (Alonso Paz et al., 1992; Capasso R. et al., 2000).

La toxicidad aguda en animales ha sido reportada como baja. La DL50 en conejos (a través de piel) y en ratas (por vía oral) es mayor a 5 g/k (Opdyke D., 1974). Al igual que con la manzanilla alemana, altas dosis no deben ser prescriptas a mujeres embarazadas (es abortifaciente en ratas) ni a niños menores de 6 años (McGuffin M. et al., 1997). Esta especie se encuentra registrada en las Farmacopeas de Argentina (6ª Ed.), Alemania, Austria, Brasil, Francia, Grecia, Holanda, Italia y Suiza entre otras (Newall C. et al., 1996).

***Anthemis altissima* L.:** Se trata de una hierba anual del sur de Europa empleada con propiedades similares a la manzanilla, especialmente en cuanto a sus virtudes digestivas. Las sesquiterpenolactonas de las partes aéreas demostraron *in vitro* actividad inhibitoria frente al *Helicobacter pylori* (Konsantinopoulou M. et al., 2002).

BIBLIOGRAFÍA

- Abdul Ghani A.; El-Lati S.; Sacca A.; Suleiman M. and Amin R.: Anticonvulsant effects of some Arab medicinal plants. *Int. J. Crude Drug Res.* 25: 39-43 (1987).
- Achterrath Tuckermann U.; Kunde R.; Flaskamp E.; Isaac O. et Thiemer K.: Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-Inhaltsstoffen. V. Untersuchungen über die spasmolytische Wirkung von Kamillen-Inhaltsstoffen und von Kamillosan am isolierten. *Planta Med.* 39: 38-50 (1980).
- Acosta de La Luz, L.: Cultivo de Plantas Medicinales. Edic. Científico-Técnica. La Habana, Cuba. (1993).
- Aertgeerts P.; Albring M.; Klasczka F. et al.: Comparative testing of Kamillosan® cream and steroidal and non-steroidal dermatological agents. *Z. Hautkr.* 60 (3): 270-7 (1985).
- Aggag M. et al.: Study of antimicrobial activity of chamomile. *Planta Med.* 22 (2):140-144 (1972).
- Al-Hindawi M.; Al-Deen I.; Nabi M. and Ismail M.: Anti-inflammatory activity of some Iraqi plants using intact rats. *J. Ethnopharmacol.* 26 (2): 163-8 (1989).
- Almeida E.: Plantas medicinais brasileiras: conhecimentos populares e científicos. São Paulo. Hemus. (1993).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. ISIS Edic. Bs. Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: Yuyos: Uso racional de las plantas medicinales. Edic. Fin de Siglo. Uruguay. (1992).
- Avallone R.; Zanoli P.; Puia G.; Kleinschnitz M.; Schreiber P. and Baraldi M.: Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem. Pharmacol.* 59 (11): 1387-94 (2000).
- Balslev T. et Moller A.: Forbraendinger hos børn forarsaget af kamille. *Ugeskr. Laeg.* 152: 1384 (1990).
- Barnab R. et al.: *Matricaria recutita* L. *Planta Med.* 6: 531 (1985).
- Benigni R. et al.: *Camomila volgare*. In: *Pianti medicinali: chimica, farmacologia e terapia*. Milano: Inverni della Befia. Pp. 191-203 (1971).
- Benner M. and Lee H.: Anaphylactic reaction to chamomile tea. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 52: 307-308 (1973).
- Bérty J.; Aszalo A.; Bostian M. and McNitt K.: CRC Handbook of Antibiotic Compounds. Boca Raton. CRC Press. (1982).
- Birt D.; Mitchell D.; Gold B.; Pour P. and Pinch H.: Inhibition of ultraviolet light induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice by apigenin, a plant flavonoid. *Anticancer Res.* 17 (1*): 85-91 (1997).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: Herbal Medicines. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council (2000).
- Bustamante Z.; Montaña V.; Valdivia O. y Escalante A.: Actividad antibacteriana de extractos de plantas medicinales de valles bajos (Bolivia). Congreso Internacional de Medicina Alternativa, La Paz, Bolivia. (1995).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S. and Torres M.: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20: 223-37 (1987a).
- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45 (1987).
- Cañigueral S.; Vela R. y Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEMF SRL. Internacional. España. (1998).
- Capasso R.; Izzo A.; Pinto L.; Bifulco T.; Vitobello C. and Mascolo N.: Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia.* 71 (S-1): 58-65 (2000).
- Carballo A.: Plantas Medicinales del Escambray Cubano. Apuntes Científicos. Tramil VII. Colombia. Enda Caribe. (1994).
- Carboneel F.: Introducción a la Aromaterapia. Martorell Edic. España. (1998).
- Carle R. et Isaac O.: Die Kamille Wirkung und Wirksamkeit. Ein Kommentar zur Monographie *Matricariae* Z. Fur Phytotherapie. 8: 67-77 (1987).
- Chaumontet C.; Droumaguet C.; Bex V.; Heberden C.; Gaillard Sánchez I. and Martel P.: Flavonoids (apigenin, tangeretin) counteract tumor promoter-induced inhibition of intercellular communication of rat liver epithelial cells. *Cancer Letters.* 114 (1-2): 207-10 (1997).
- Cinco M. et al. *Int. J. Crude Drug Res.* 21: 145 (1983).
- De Jong N.; Vermeulen A.; Van Wijk R. and Groot H.: Occupational allergy caused by flowers. *Allergy.* 53 (2): 204-9 (1998).
- De la Motte S.; Bose O'Reilly S.; Heinisch M. and Harrison F.: Doppelblind-vergleich zwischen einem apfelpektin/kamillenextraktpräparat und placebo bei Kindern mit Diarrhoe. *Arzneim. Forsch.* 47 (11): 1247-9 (1997).
- Della Loggia A.; Tubaro A.; Drill P.; Zilli C. y Negro P.: Antiinflammatory effects of apigenin: a flavonoid from *Matricaria recutita*. *Progr. Clin. Biol Res.* 213: 481 (1986).
- Dellamea A.: Anisólitos naturales. *Farmacia Profesional.* pp. 19. Mayo (1994).
- Desmarbellier C. y Caccia G.: Antioxidantes de origen vegetal. *Ciencia Hoy.* 8 (44): 32-41 (1998).
- Duke J.: Hierbas con potencial antisida. *Medicina Holística.* 28: 39-43 (1991).
- Fidler P.; Loprinzi C.; O'Fallon J.; Leitch J. et al.: Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer.* 77 (3): 522-5 (1996).
- García Fernández L.: Estudio *in vitro* de la acción fungicida y bactericida del aceite esencial de *amazuleno* frente a microorganismos aislados de lesiones buco-faríngeas. Centro de Estomatología. Municipio Viñales. Pinar del Río, Cuba. Trabajo Inédito. Colaborador: García Martín J. (2003).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitoármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- García Martín J. and Bello Glez A.: Caracterización fitoquímica del aceite esencial de *P. racemosa* Mill. IIIª Simposio Internacional de Plantas Medicinales. La Habana, Cuba (1998).
- Ger S. and Bein L.: Regeneration of rat liver in the presence of essential oils and their components. *Food Cosmet. Toxicol.* 15: 173-82 (1977).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Edic. Tramil. Santo Domingo. Enda-Caribe. (1996).
- Glowania H.; Raulin C. and Svoboda M.: Effect of chamomile on wound healing: a clinical double-blind study. *Z. Hautkr.* 62 (17): 1262 y 1267-71 (1987).
- Gould L.; Reddy C.; Gomprecht R.: Cardiac effects of chamomile tea. *J. Clin. Pharmacol.* 13 (11/12): 475-9 (1973).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plants with Pest Control Properties*. John Wiley & Sons. New York. (1988).
- Habersang S.: *Planta Med.* 37 (2): 115 (1979).
- Heilmann J.; Merfort I.; Hagedorn U. and Lippold B.: *In vivo* skin penetration studies of chamomile flavonoids. *Planta Med.* 59: A638 (1993).
- Hernández Ceruelos A.; Madrigal Bujaidar E. and De la Cruz C.: Inhibitory effect of chamomile essential oil on the sister chromatid exchanges induced by daunorubicin and methyl methanesulfonate in mouse bone marrow. *Toxicol. Letters.* 135 (1-2): 103-10 (2002).
- Hoffmann A.; Furga C.; Lastra J. y Veghási E.: Plantas Medicinales de Uso Común en Chile. Edic. Fundación Claudio Gay. Chile. (1992).
- Hörmann H. and Korting H.: Evidence for the efficacy and safety of topical herbal drugs in dermatology. Part I. Anti-inflammatory agents. *Phytomedicine.* 1: 161-71 (1994).
- Huang Y.; Kuo M.; Liu J.; Huang S. and Lin J.: Inhibitions of protein kinase C and proto-oncogene expressions in NIH 3TC cells

by apigenin. *Eur. J. Cancer.* 32-A (1): 146-51 (1996).

- Isaac O.: *Pharmacological investigations with compounds of chamomile. On the pharmacology of alfa-bisabolol and bisabolol oxides.* *Review. Planta Med.* 35: 118-124 (1979).

- Jackson B. and Snowdon D.: *Atlas of Microscopy of Medicinal Plants. Culinary Herbs and Spices.* Boca Raton. CRC Press. (1990).

- Jakovlev V.; Isaac O. and Flaskamp E.: *Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-Inhaltsstoffen.* IV. *Planta Med.* 49: 67-73 (1983).

- Janssen K.; Mensink R.; Cox F.; Harryvan J. et al.: *Effects of the flavonoids quercetin and apigenin on homeostasis in healthy volunteers.* *Amer. J. Clin. Nutr.* 67 (2): 255-62 (1998).

- Khayyal M.; El-Ghazali M.; Kenany S.; Seif El Nasr M.; Mabrouk L. and Kafaji Y.: *Antitumorogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination.* *Arzneim. Forsch.* 51 (7): 545-53 (2001).

- Ko F.; Huang T. and Teng C.: *Vasodilatory action mechanisms of apigenin isolated from *Apium graveolens* in rat thoracic aorta.* *Biochim. Biophys. Acta.* 1115 (1): 69-74 (1991).

- Konstantinopoulou M.; Karioti A.; Skaltsas S. and Skaltsas H.: *Sesquiterpene lactones from the aerial parts of *Anthemisi altissima*. In vitro anti-Helicobacter pylori activity.* 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-254. Barcelona, Spain. 8-12 Sept. (2002).

- Krivenko V.; Potebnia G. and Loiko V.: *Experience in treating digestive organ diseases with medicinal plants.* *Vrach. Delo.* 3: 76-8 (1989).

- Kuo M.; Lee K. and Lin J.: *Genotoxicities of nitropyrenes and their modulation by apigenin, tannic acid, ellagic acid and indole-3-carbinol in the Salmonella and CHO systems.* *Mutation Res.* 270 (2): 87-95 (1992).

- Labitte H.; Hurrel J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Halona P. y Mehlreiter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses.* Ed. L.O.L.A. (1998).

- Lanna M.; Fonseca Reis E.; Silva G. and Vieira Filho S.: *Antibacterial and antiviral activity of Brazilian folk medicinal plants used against infant diarrhea.* WOCMAP II^o. Abstract P-354. II^o Congreso Internacional de Plantas Medicinales y Aromáticas. Mendoza, Argentina. 10-15 de noviembre (1997).

- Laskova I.; Uteshev B.: *Immunomodulating action of heteropolysaccharides isolated from chamomile flowers.* *Antibiotic Khimioter.* 37 (6): 15-8 (1992).

- Leigh Broadhurst C.: *Season's wheezings. Soothing allergies with herbs.* *Herbs for Health.* May/June (1998).

- Lepley D. and Pelling J.: *Induction of p21/Waf1 and G1 cell-cycle arrest by the chemopreventive agent apigenin.* *Mol. Carcinogen.* 19 (2): 74-82 (1997).

- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics.* John Wiley & Sons. New York. (1996).

- Lemberkovic E.; Kery A.; Marczal G.; Simandi B. and Szoke E.: *Phytochemical evaluation of essential oils, medicinal plants and their preparations.* *Acta Pharm. Hung.* 68 (3): 141-9 (1998).

- Lemus I.; García R.; Jabsa Z. and Knop G.: *Análisis de la actividad antiespasmódica de especies usadas en medicina popular chilena.* 3^o Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Abstract P-51. 23-26 de octubre. Chile. (1999).

- Lewis R.; Tatken R.: *Registry of toxic effects of chemical substances.* Vol. 1. Cincinnati. Natl. Inst. Occupational Health. (1980).

- Lin J.; Chen Y.; Huang Y.; Lin-Shiau S.: *Suppression of protein kinase C and nuclear oncogene expression as possible molecular mechanisms of cancer chemoprevention by apigenin and curcumin.* *J. Cell. Biochem. Suppl.* 28/29: 39-48 (1997).

- Lorenzo P.; Rubio M.; Medina J. and Adler Gruschinsky E.: *Involvement of monoamine oxidase and noradrenaline uptake in the positive chronotropic effects of apigenin in rat atria.* *Eur. J. Pharmacol.* 312 (2): 203-7 (1996).

- Makarov V.; Shikov A.; Pozharitskaya O.; Krel'maya A.: *Study of antibacterial activity of chamomile oil extract to Helicobacter pylori.* 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A.044. Barcelona, Spain. 8-12 Sept. (2002).

- Mandrile E. y Bongiorno de Pfrirer G.: *Farmoplantas: Manzanilla.* *Bifase.* 6 (4): 29-31 (1991).

- Mann C. and Staba E.: *The chemistry, pharmacology and commercial formulations of chamomile.* *Herbs, Spices Med. Plants.* 1: 2325-80 (1986).

- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales.* Orientación Gráfica Editora. Bs. Aires. (1998).

- Masago R.; Matsuda T.; Kikuchi Y.; Miyazaki Y.; Iwanaga K.; Harada H. and Katsura T.: *Effects of inhalation of essential oils on EEG activity and sensory evaluation.* *J. Physiol. Anthropol. Appl. Human Sci.* 19 (1): 35-42 (2000).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. U.S.A. (1997).

- Merfort I.; Heilmann J.; Hagedorn Leveke U. and Lippold B.: *In vivo skin penetration studies of chamomile flavones.* *Pharmazie.* 49 (7): 509-11 (1994).

- Morón Rodríguez F.; Furonos Mourelle J.; Pinedo Gutiérrez Z.: *Actividad espasmolítica del extracto fluido de Matricaria recutita en órganos aislados.* *Rev. Cubana Plant. Med.* 1 (1): 19-24 (1996).

- Muci L.; Gylulai Z. and Beladi I.: *Combined effects of flavonoids and acyclovir against herpesviruses in cell cultures.* *Acta Microbiol. Hung.* 39 (2): 137-47 (1992).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press.* (1996).

- Nickell L.: *Antimicrobial activity of vascular plants.* *Economic Botany.* 13 (4): 281-318 (1959).

- Opdyke D.: *Monographs on fragrance raw materials. Chamomille oil German and Roman.* *Food Cosmet. Toxicol.* 12: 851-3 (1974).

- Paladini A.: *Como se descubre o inventa un medicamento.* *Ciencia Hoy.* 34 (6): 32-41 (1996).

- Pathak D.; Pathak K and Singla A.: *Flavonoids as medicinal agents. Recent advances.* *Fitoterapia.* 62 (5): 371-387 (1991).

- Patzelt Wenzler R. and Ponce Poschl E.: *Prof of efficacy of Kamillosan (R) cream in atopic eczema.* *Eur. J. Med. Res.* 5 (4): 171-5 (2000).

- Paulsen E.: *Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics.* *Contact Dermatitis.* 47 (4): 189-98 (2002).

- Pérez de Nucí A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino. Historia y Presente.* Ediciones del Sol S. A. Buenos Aires (1988).

- Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales.* Escuela de Medicina Juan N. Corpas. Fondo Editorial Universitario, Colombia. (1988).

- Reider N.; Sepp N.; Fritsch P.; Weinlich G. and Jensen Jarolim E.: *Anaphylaxis to chamomile: clinical features and allergen cross-reactivity.* *Clin. Exp. Allergy.* 30 (10): 1436-43 (2000).

- Rejka E.; Kourounakis A. and Kourounakis P.: *Investigation of the effect of chamazulene on lipid peroxidation and free radical processes.* *Res Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 92 (3): 361-4 (1996).

- Retamar J.: *Química y Tecnología de los aromas naturales y sintéticos.* Monografía. Química de los Productos Naturales. III. Acad. Nac. Cs. Ex. Fis. Nat. Buenos Aires 3: 55-69 (1988).

- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la inflamación.* *Natura Medicatrix.* 37/38: 80-85 (1995).

- Rivera I. et al.: *Genotoxicity assessment through the Ames test of medicinal plants commonly used in Brazil.* *Environm. Toxicol. Water Quality.* 9: 87-93 (1994).

- Rudzki E. and Rebandel P.: *Positive patch test with Kamillosan® in a patient with hypersensitivity to chamomile.* *Contact Dermatitis.* 38 (3): 164 (1998).

- Safayhi H.; Sabieraj J.; Sailer E. and Ammon H.: *Chamazulene: an antioxidant-type inhibitor of leukotriene B-4 formation.* *Planta Med.* 60 (5): 410-3 (1994).

- Salgueiro J.; Ardenghi P.; Dias M.; Ferreira M.; Izquierdo I. and Medina J.: *Anxiolytic natural and synthetic flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats.* *Pharmacol. Biochem. Behav.* 58 (4): 887-91 (1997).

- Saller R.; Beschoner M.; Hellenbrecht D. et al.: *Dose-dependancy of symptomatic relief of complaints by chamomile steam inhalation in patients with common cold.* *Eur J. Pharmacol.* 183: 728-9 (1990).

- Sato F.; Matsukawa Y.; Matsumoto K.; Nishino H. and Sakai T.: *Apigenin induces morphological differentiation and G2-M arrest in rat neuronal cells.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 204 (2): 578-84 (1994).

- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy.* Springer-Verlag. (2001).

- Sbarapin N.: *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterápicos.* Pinzón R. (Ed.). CYTED. Convenio Andrés Bello. (2000).

- Shipochliev T.: *Uterotonic action of extracts from a group of medicinal plants.* *Vet. Med. Nauki.* 18 (4): 94-8 (1981).

- Souza M. et al.: *Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras.* *Fortaleza.* Pp. 416. UFC, Brasil (1991).

- Subiza J.; Subiza JL.; Hinojosa M.; García R.; Jerez M.; Valdiveiro R. and Subiza E.: *Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross-reactivity with other composite pollens.* *J. Allerg. Clin. Immunol.* 84 (3): 353-8 (1989).

- Subiza J.; Subiza JL.; Alonso M.; Hinojosa M.; García R.; Jerez M. and Subiza E.: *Allergic conjunctivitis to chamomile tea.* *Ann. Allergy.* 65 (2): 127-32 (1990).

- Szelenyi I.; Issac O. and Thiemer K.: *Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-haltsstoffen.* III. *Planta Med.* 35 (3): 218-27 (1979).

- Thien F.: *Chamomile tea enema anaphylaxis.* *Med. J. Aust.* 175 (1): 54 (2001).

- Trovato A.; Monforte M.; Rossitto A. and Forestieri A.: *In vitro cytotoxic effect of some medicinal plants containing flavonoids.* *Boll. Chim. Farm.* 135 (4): 263-6 (1996).

- Trovato A.; Monforte M.; Forestieri A. and Pizzimenti F.: *In vitro anti-mycotic activity of some medicinal plants containing flavonoids.* *Boll. Chim. Farm.* 139 (5): 225-7 (2000).

- Tubaro A.; Zilli C.; Redaelli C. et al.: *Evaluation of antiinflammatory activity by an extract of Matricaria chamomilla topical application.* *Planta Med.* 50 (4): 359 (1984).

- Tuzlaci E. and Erol M.: *Turkish folk medicinal plants. Part II. Egridir (Isparta).* *Fitoterapia.* 70 (6): 593-610 (1999).

- Vilagines P.; Delaven P. and Vilagines R.: *Inhibition of poliovirus replication by an extract of Matricaria chamomilla.* *C. R. Acad. Sciences III.* 301 (6): 289-94 (1985).

- Wagner H.: *Innmunostimulants from higher plants (Recents Advances).* En: Hostetmann K. & Lea P. (Editors) *Biologically Active Natural Products.* Clarendon, Press Oxford, pp. 146. (1987).

- Wammacher L.; Fuchs F.; Paoli C.; Gianlupi A. et al.: *Plants employed in the treatment of anxiety and insomnia.* *Fitoterapia.* 61 (5): 445-8. (1990).

- Wasowski C.; Marder M.; Viola H.; Wolfman C.; Ruveda E.; Paladini A. and Medina J.: *Anxiolytic flavonoids are ligands for the GABA-A receptors.* WOPMAC II. Abstract P-309-310. 10-15 de Noviembre. Mendoza, Argentina (1997).

- Wei H.; Tye L.; Bresnick E. and Birt D.: *Inhibitory effect of apigenin, a plant flavonoid, on epidermal ornithine decarboxylase and skin tumor promotion in mice.* *Cancer Res.* 50 (3): 499-502 (1990).

- Weizman Z.; Alkranawi S.; Goldfarb D. et al.: *Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic.* *J. Pediatr.* 122: 650-2 (1993).

- Zanolli P.; Avallone R. and Baraldi M.: *Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin.* *Fitoterapia.* 71 (Suppl. 1): 117-23 (2000).

MARCELA



NOMBRE CIENTÍFICO
Achyrocline satureioides (Lam.) DC.
 Sinonimia: Se citan 8 para esta especie.

NOMBRES POPULARES
Español: marcela, marcela de campo, marcela hembra, macela, vira vira, marcela blanca (Uruguay), pirayu o yatei

caa (Paraguay), huirá huirá (Guatemala, Bolivia), yerba del chivo (Colombia), viravilona (Venezuela).

Portugués: macela, macela-do-campo, alecrim de parede.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un subarbusto perenne, perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteráceas), caracterizado por presentar una altura cercana a los 80 cm, tallo erecto cubierto por una pilosidad corta y lanosa de color blanquecino; hojas oblongas o lanceoladas, alternas, sésiles y densamente tomentosas en el envés; numerosos capítulos florales cilíndricos, dispuestos en glomérulos terminales de coloración grisácea, con tres o cuatro flores pistiladas marginales y una o dos centrales. El fruto es un aquenio provisto de un papus blanco o vilano. La floración ocurre al final del verano.

HÁBITAT

El género *Achyrocline* contiene unas 20 especies, la mayoría distribuidas en las zonas tropicales y subtropicales de América, y en menor medida en el África tropical y Madagascar. La marcela es oriunda del sudeste de América del Sur, abarcando preferentemente los territorios de Venezuela, Colombia, Perú, Bolivia (centro y sur), Uruguay, Paraguay, Brasil (desde Minas Gerais hasta el sur) y Argentina (hasta la provincia de Buenos Aires). Crece sobre arenales, sierras de poca altura (salvo en Bolivia donde crece hasta los 3.500 metros s.n.m.) y campos pedregosos.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la parte aérea (en especial inflorescencias y tallos florales). Presenta olor herbáceo, terroso y especiado (con algunas semejanzas al apio o al fenogreco); y sabor amargo (el del extracto acuoso o el del hidroalcohólico).

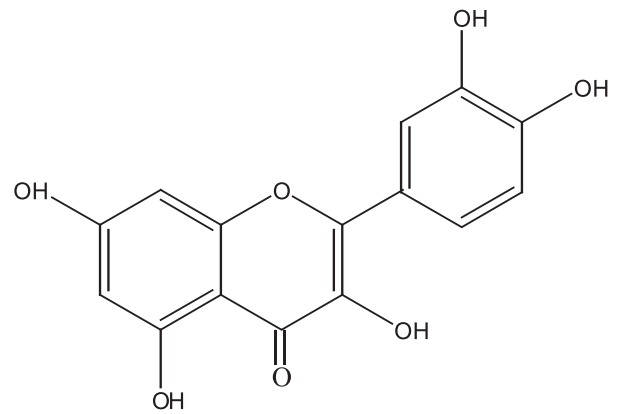
Historia

La marcela fue una planta muy empleada por los indígenas sudamericanos (en especial los Kaingang de Rio Grande do Sul), quienes la empleaban como tisana digestiva, antiinflamatoria, emenagoga y antiséptica. La planta entera macedada en agua fría era utilizada por los indios Tobas como adelgazante. La denominación *Achyrocline* deriva del griego *Achyros* = «broza», «relleno» y *kline* = «cama», en alusión al receptáculo más o menos fimbriado. El término *satureioides* significa «similar a la satureja» (género *Labiadas*). Es tradición uruguaya y brasilera que la marcela debe ser cosechada en viernes santo para lograr sus máximos beneficios terapéuticos. D'Ávila en 1910 fue quien dio las primeras referencias terapéuticas testeadas con pacientes, atribuyéndole propiedades antigástricas. El farmacéutico Rodolpho Dias da Silva, en 1926, describe en la 1ª Ed. de la Farmacopea Brasileira su empleo medicinal como especie amarga. El 1º de setiembre de 2001 la marcela fue instituida como planta medicinal símbolo del Estado de Rio Grande do Sul.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides: En las hojas: alnustina, tetrametoxiflavonas, trimetoxiflavonas. En las inflorescencias: luteolina, quercetina, dimetoxiflavona. En partes aéreas totales: quercetina, 3,7-dimetoxiquercetina, quercetín-3-metiléter, quercetina, caryatina, galangina, galangín-3-metiléter, isognafalina, gnafalina, 4-metoxiquercetina, tamarixetina y derivados.

Aceite Esencial: El correspondiente a las hojas contiene 1,8-cineol, β -cariofileno, *cis*- β -ocimeno, *trans*- β -ocimeno y α -pineno. El correspondiente a las inflorescencias contiene: α -pineno, β -pineno, limoneno, *cis*- β -ocimeno, *trans*-



quercetina

β -ocimeno, oxicariofileno, β -cariofileno y α -humuleno. Los ejemplares de Uruguay son los que presentan mayor variabilidad en la composición química de sus aceites comparado con ejemplares de Brasil.

Polifenoles: En las partes aéreas: ácido cafeico, cafeoil-callerianina, protocatequil-callerianina, ácido clorogénico e isoclorogénico

Otros: cumarinas (scoparona en toda la planta), oligoelementos (planta entera), lactonas (auricepironas, italidipirona, α -pirona en partes aéreas), polisacáridos (ramnogalacturanos AS-3 y AS-4 en partes aéreas), sesquiterpenos en partes aéreas (δ -cadineno, β -cariofileno, óxido de cariofileno, germacreno D), compuestos acetilénicos (raíz).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien no existen estudios en humanos con esta especie, popularmente se le atribuyen propiedades digestivas, hepatoprotectoras, antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

La acción antibacteriana de la marcela resultó ser significativa sobre la flora patógena que afecta la piel (fundamentalmente sobre *Staphylococcus aureus*), siendo responsables de dicha actividad el ácido cafeico y el flavonoide quercetina, presentes en los extractos acuosos (Schmeda Hirschmann G., 1982; Lemos G. & Oliveira L., 1997). La decocción de marcela frente a *Staphylococcus aureus* presenta una CIM = 6,25 μ g/ml, una cifra bastante similar a la que muestran algunas quinolonas, como ciprofloxacina (5 μ g/ml), enrofloxacin (5 μ g/ml) o balofloxacin (5 μ g/ml). Una posterior purificación de los compuestos bioactivos de la decocción podría elevar aún más la CIM de la marcela frente a este germen, que muy a menudo genera cepas multirresistentes (Oliva M. et al., 2001).

Otro germen que demostró ser sensible al extracto acuoso de marcela fue *Micrococcus luteus*. En tanto sobre *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y hongos patógenos humanos no hubo buena respuesta inhibitoria (Gutkind G. et al., 1981; Pérez C. & Anesini C., 1994). Por su parte, los extractos etanólico (95%) y hexano-acetato de etilo de la planta entera, han demostrado *in vitro* actividad molusquicida frente a huevos de *Biomphalaria glabrata* en una concentración de 100 ppm (De Souza C. et al., 1984).

Con referencia a actividad antiviral, el extracto etanólico al 80% de las partes aéreas desecadas de marcela (concentración de 25 mg/ml) no presentó actividad inhibitoria frente a cultivos de células infectadas con el virus Herpes simplex 1 (García G. et al., 1990). En cambio, el extracto hidroalcohólico elaborado con las flores demostró actividad antiviral

frente al Herpes simplex 1 y 2, poliovirus, rinovirus tipo 14, HIV-1 y virus de la estomatitis vesicular. En dicha actividad jugarían un papel muy importante los ácidos polifenólicos y las saponinas triterpénicas. Al respecto, las saponinas del grupo oleano demostraron inhibir la síntesis del ADN viral del HSV-1 (Van den Berghe D. et al., 1985; Navarrete E., 1989; Simoes C., 1994).

El extracto acuoso de las flores (concentración 50 mg/ml) demostró actividad antirretroviral *in vitro* frente al HIV. Al respecto, ha podido ser aislado e identificado el componente responsable, al cual se lo conoce con la sigla DCQA (ácido 1-MO-3,5-dicafeoilquinico). Esta sustancia, en concentraciones de 0,06-0,66 µg/ml, demostró inhibir la enzima integrasa acoplada al sistema de replicación viral (Robinson W. et al., 1996).

En la especie emparentada *Achyrocline alata* el principal compuesto antiherpético resultó ser la *3-metoxiflavona*, con una actividad inhibitoria *in vitro* del 99,8%; en tanto en la especie *Achyrocline flaccida* se hallaron tres compuestos con actividad antiviral y antibacteriana: *quercetina-3-metiléter*, *4,2,4-tri-HO-6-metoxichalcona* y el *7,4 di-HO- 5-metoxiflavona* (García G. et al., 1990). El extracto acetato-etílico de marcela no demostró actividad antimalárica frente a *Plasmodium berghei* cuando fue administrado en ratones infectados, en dosis de 100 mg/k vía intragástrica (Brandão M. et al., 1985). El extracto etanólico de las flores y hojas de marcela en una concentración de 250 mg/ml desarrolló *in vitro* efectos líticos frente a *Trypanosoma cruzi*. Por su parte, el extracto hexánico de las flores evidenció una actividad insecticida (45% de mortalidad) sobre el *Triatoma infestans*, vector del *Trypanosoma cruzi* (Rojas de Arias A. et al., 1995).

Actividad Antiinflamatoria - Analgésica

Los extractos etanólico (95%) y acuoso de marcela han demostrado en ratones, actividad antiinflamatoria local, en dosis de 75 mg/oreja, la cual se debería a la acción conjunta de los flavonoides *quercetina-3-metiléter*, *luteolina* y *quercetina* (Simoes C., 1988a; Wagner H., 1991; Handa S., 1992). De igual modo los extractos alcohólico (200 mg/k) y acuoso (75 mg/k) administrados en forma intraperitoneal, también demostraron dicha propiedad (Simões C., 1988a). A su vez, el extracto etanólico (95%) de las inflorescencias (200 mg/k vía i.p.), como así también el extracto acuoso (75 mg/k vía i.p.) de marcela, presentaron actividad analgésica en ratones (Simões C. et al., 1988b). Tanto los extractos metanólico, acuoso, acetato de etilo y bencénico de marcela no presentaron efecto inhibitorio sobre la enzima 5-lipooxigenasa, relacionada con las vías de inflamación y formación de leucotrienos (Matsunaga K. et al., 2000).

Otros

La fracción polisacárida administrada por vía intraperitoneal en ratones, en dosis de 10 mg/k, ha exhibido actividad inmunoestimulante, demostrado fundamentalmente a través de un incremento en la actividad fagocitaria de leucocitos polimorfonucleares (Wagner H. et al., 1985). Los extractos acuoso y etanólico (95%) de las flores demostraron poseer actividad antiespasmódica en yeyuno aislado de ratas bajo inducción contráctil de ácido acético y bario (De Souza C. et al., 1984; Pilot da Silva L. & Langeloh A., 1994) y propiedades sedativas por potenciación de la actividad barbitúrica (Simões C. et al., 1986).

Los extractos etanólico (95%) y acuoso de las flores de marcela, administrados por vía intragástrica a ratas en dosis de 200 mg/k, no evidenciaron actividad inhibitoria sobre la motilidad intestinal (Simões C. et al., 1988b). El extracto acuoso de marcela demostró inhibir *in vitro* la formación de compuestos glicantes (como el metilglioxal), involucrados

en los cuadros de complicación diabética (Gugliucci A. & Menini T., 2002a).

En cuanto al tenor en *ácido caféico* y sus derivados, el mismo sería suficiente para producir efectos colagogos y coleréticos (Broussalis A. et al., 1996). No han sido observadas depleciones de potasio en la excreción urinaria de ratas a las cuales se les administró extracto hidroalcohólico de marcela en dosis de 400 mg/k vía intragástrica (Rocha M. et al., 1994). A nivel cardiovascular, el extracto acuoso de marcela (10% P/V liofilizado) produjo hipotensión arterial (concentración-dependiente) en ratas anestesiadas (Vecchio G. et al., 2002).

La infusión de las partes aéreas de marcela en concentración de 0,1 mg/ml demostró en ratas actividad antioxidante y hepatoprotectora, debidas a inhibición de la peroxidación lipídica y por efecto colerético, respectivamente (Desmarchelier C. et al., 1997; Kadianian C. et al., 2001). De igual modo, en concentración de 5 µg/ml (equivalente a una dilución 1/100 de una infusión normal) el extracto acuoso de marcela demostró efectos antioxidantes (similares al *ácido ascórbico* y a extractos de *Ilex paraguayensis*) en los tests oxidativos bajo inducción de cobre, peroxinitrito y oxidación de LDL (Gugliucci A. & Menini T., 2002b). La actividad antioxidante de la fracción flavonoide (*luteolina*, *quercetina* y *3-O-metilquercetina*), comprobada incluso en infusiones, demostró efectos citoprotectores en cultivos neuronales. El rango de citoprotección para *luteolina* fue de 50-250 µM y para *quercetina* de 25-50 µM (Arredondo M. et al., 2003)..

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

A las dosis recomendadas no se conocen (Alonso Paz E., 1992). No fueron observados efectos tóxicos en ratones a partir de la administración del extracto etanólico (95%) por vía intravenosa en dosis de 500 mg/k; como así tampoco con la administración del extracto acuoso por igual vía y dosis (Simoes C. et al., 1988b). No han sido señalados efectos negativos sobre la reproducción en ratas (Krein A. et al., 1996).

El extracto acuoso ha exhibido actividad genotóxica sobre *Escherichia coli* PQ37 (concentración = 10 mg/placa) y mutagénica para *Salmonella typhimurium* TA-98 (concentración = 50 mg/placa), TA-100 (concentración 200 mg/placa), TA-102 (concentración = 50 mg/placa) y sobre *Aspergillus nidulans* (Vargas V. et al., 1990; González A. et al., 1993; Ferrari N. et al., 1993). El extracto acuoso en caliente de las inflorescencias y los tallos desecados de marcela, resultaron activos en el test de Ames, en concentración del 1%. Dicho extracto además, inhibió el crecimiento de las raíces de *Triticum aestivum* a una concentración del 5%. En concentraciones menores (0,5%) los resultados fueron considerados dudosos (González A. et al., 1993). El extracto etanólico de flores y hojas de marcela en una concentración de 250 mg/ml también desarrolló mutagenicidad frente a *Trypanosoma cruzi* (Rojas de Arias A. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

No se han reportado hasta el momento.

STATUS LEGAL

La marcela se encuentra dentro del Código Alimentario Argentino desde 1995 (empleada en bebidas amargas aperitivas) y reconocida dentro del listado de hierbas aprobadas para uso humano (Resol. 2673/99). Inscripta en la Farmacopea del Brasil (Fascículo III, 2001) e incluida en la lista de especies de venta libre en herboristerías del Uruguay, bajo ordenanza n° 445.

ADULTERANTES

En general ocurren con otras especies del género *Achyrocline*, como así también del género *Gnaphallium*. En Uruguay se emplean indistintamente *A. saturoioides* (*marcela blanca*) y *A. flaccida* (*marcela amarilla*).

USOS ETNOMEDICINALES

Las inflorescencias, hojas y en ocasiones los tallos desecados se emplean por vía interna como infusión digestiva, antiespasmódica, emenagoga, antiarteriosclerótica, sedante, antiséptica, diurética y antiinflamatoria. En Bolivia, Perú y Argentina se emplea además, como antiasmática y antitúsciva. En uso externo para lavajes vaginales. En Brasil tiene empleo como antidiarreico, hipoglucemiante y antiséptic-

rico. Bajo la forma de jarabe es recomendada en casos de estados gripales y resfríos. En Colombia utilizan la infusión de la planta entera por vía externa en casos de tumores.

Formas Galénicas

Infusión: 10 g/l a partir de las flores. Se administran 2-3 tazas diarias.

Tintura: En base a 20 g de inflorescencias en 100 cc de alcohol de 60°. Se administran 30-40 gotas, 2-3 veces al día.

Uso Externo: Se emplea la infusión de 30 g de flores en un litro de agua. Se aplica como compresa, 1-3 veces al día.

Fitocosmético: Se emplea el extracto glicólico (2-5%) para la elaboración de champúes y jabones. Como enjuague para aclarar cabelos se usa la infusión al 5%

BIBLIOGRAFÍA

- Akisue M.: Analysis of the essential oil of *Achyrocline saturoioides* DC Compositae. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo.* 9 (1): 107-114 (1971).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira E.: *Yayos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Ed. Fin de Siglo. Facultad de Química, Montevideo, Uruguay. (1992).
- Arredondo M.; Blasina F.; Echeverry C.; Morquio A.; Ferreira M.; Abin-Carrquiry J.; Lafon L. and Dajas F.: Cytoprotection by *Achyrocline saturoioides* (Lam) DC. ("marcela"). Departamento de Neuroquímica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Uruguay. Informe personal (2003).
- Basualdo I. y Soría N.: Plantas Aromáticas de la Medicina Folklorica Paraguaya. *Anales de Saipa.* 14: 57- 62 (1996).
- Brandao M.; Botelho M. y Krettl E.: Antitumoral experimental chemotherapy using natural products. *Cienc. Cult.* 37 (7): 1152-63 (1985).
- Broussalis A.; López GP; Wilson E; Coussio J y Ferraro G.: *Estudio comparativo del contenido en ácidos fenilpropiónicos en especies argentinas del género Achyrocline*. 8º Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica, Montevideo, Uruguay. Marzo (1996).
- De Souza C.; Lima de Azevedo M.; Lopes M. et al.: Chemoprophylaxis of schistosomiasis. Molluscicidal activity of natural products. *Annals Acad. Brasil Cienc.* 56 (3): 333-8 (1984).
- Desmarchelier C.; Novoa M.; Coussio J.; Nadinic S.; Debenedetti S.; Ciccía G. y Boveris A.: Búsqueda de nuevos antioxidantes naturales. *Anales de Saipa.* 15: 315-9 (1997).
- Ferrari N.; Giusti S.; Carneiro M.: Mutagenic activity of *Achyrocline saturoioides* detected by the bimeth system in *Aspergillus nidulans*. *Rev. Bras. Genet.* 16 (2): 275-82 (1993).
- Filot da Silva L. and Langeloh A.: A comparative study of antispasmodic activity of hydroalcoholic 80% extracts of *Achyrocline saturoioides* with papaverine and atropine on rat isolated jejunum. *Acta Farm. Bonaer.* 13 (1): 35-40 (1994).
- García G.; Campos R.; De Torres R.; Broussalis A. et al.: Antihyperthermic activity of some Argentine medicinal plants. *Fitoterapia.* 61: 542-6 (1990).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, Colombia. (1996).
- Gonzalez A.; Ferreira F.; Vásquez A.; Moyna P. and Alonso Paz E.: Biological screening of Uruguay medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 39: 217- 220 (1993).
- Gugliucci A. and Menini T.: Three different pathways for human LDL oxidation are inhibited i.v. by water extract of medicinal herb *Achyrocline saturoioides*. *Lífe Sci.* 71 (6): 693-705 (2002a).
- Gugliucci A. and Menini T.: The botanical extracts of *Achyrocline saturoioides* and *Ilex paraguariensis* prevent methylglyoxal-induced inhibition of plasminogen and antithrombin III. *Lífe Sci.* 72 (3): 279-92 (2002b).
- Gutkind G.; Martino V.; Graña N.; Coussio J. and De Torres R.: Screening of South American plants for biological activity. *Fitoterapia.* 52 (5): 213-8 (1981).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia.* 63 (1): 3- 31 (1992).
- Hansel R. and Ohlendorf D.: A new flavone from *Achyrocline saturoioides* unsubstituted in ring B. *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* 304 (12): 893-6 (1971).
- Kadianian C.; Broussalis A.; Miño J.; López P.; Gorzalczany S. et al.: Hepatoprotective activity of *Achyrocline saturoioides* (Lam.) DC. *Pharmacol. Res.* 45 (1): 57-61 (2002).
- Krein A.; Amaral K.; Bassan V. and Langeloh A.: Estudio dos efeitos de extratos de *Achyrocline saturoioides* sobre a reprodução em ratas. Resumos do XIVº Congreso de Plantas Mediciniais do Brasil. P-115. Florianópolis, SC. (1996).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. and Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Edit. LOLA. Buenos Aires. (1998).
- Lamaty G.; Menut C.; Bessiere J. et al.: The chemical composition of some *Achyrocline saturoioides* and *Achyrocline alata* oils from Brazil. *J. Essential Oils Res.* 32 (5): 317-321 (1991).
- Lemos G. and Oliveira L.: Antimicrobial activities of crude extracts of *Achyrocline saturoioides* and of *Piper aduncum*. WOC-MAP II. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Matsunaga K.; Takahashi A. and Ohizumi Y.: Inhibitory action of Paraguayan Medicinal Plants on 5-lipoxygenase. *Nat. Med.* 54 (3): 151-4 (2000).
- Navarrete E.: Plantas medicinales revelan su poder contra el herpes. *Rev. Dosis.* Noviembre. Año 1 (1989).
- Oliva M.; Will I.; Ordoñez L.; García Ovando H. y Demo M.: Estudio comparativo del efecto antimicrobiano de extractos crudos vegetales y quinolonas. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. P-115. Comodoro Rivadavia. Chubut, Argentina. 8-11 abril. (2001).
- Paiva M.: Contribución al estudio de *Achyrocline alata* DC. (yatei caa). Revista del Centro de Estudiantes de Farmacia y Bioquímica. Pp. 34-45 (1929).
- Pérez C. and Anesini C.: Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* by argentinean medicinal plants. *Fitoterapia.* 55 (2): 169-72 (1994).
- Pérez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino*. Edic. Del Sol S. A. Bs. Aires. (1988).
- Puhlmann J.; Knaus U.; Tubaro L.; Schaefer W. and Wagner H.: Immunological active metallic ion-containing polysaccharides of *Achyrocline saturoioides*. *Phytochemistry.* 31 (8): 2617-21 (1992).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur S. A. Buenos Aires, Argentina. (1980).
- Robinson W.; Reinecke M.; Abdel Malek S.; Jia Q. and Chow S.: Inhibitors of HIV-1 replication that inhibit HIV integrase. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 93 (13): 6326-31 (1996).
- Rocha M.; Fulgencio S.; Rabetti A.; Nicolau M. et al.: Effects of hydroalcoholic extracts of *Portulaca pilosa* and *Achyrocline saturoioides* on urinary sodium and potassium excretion. *J. Ethnopharmacol.* 43 (3): 179-83 (1994).
- Rojas de Arias A.; Ferro E.; Inchausti A. et al.: *Mutagenicity*, insecticidal and Trypanocidal activity of some paraguayen Asteraceae. ORSTOM, Facultad de Ciencias Químicas de Asunción, Paraguay. Abstract P- 217. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. (1995).
- Ruffa M.; Ferraro G.; Wagner M.; Calzagno M.; Campos R. and Cavallaro L.: Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. *J. Ethnopharmacol.* 79: 335-9 (2002).
- Santos A.; Frizzo C.; Lorenzo D.; Deillacasa E. et al.: Aceites esenciales de *Achyrocline saturoioides* del sur de Brasil y del Uruguay. WOCMAP IIº, Mendoza, Argentina. 10-15 de noviembre. (1997).
- Schmeda Hirschmann G. y Silva M.: Actividad antibacteriana de *Achyrocline saturoioides* DC. Publicación de la Facultad de Ciencias Químicas de Paraguay. N° 4. (1982).
- Simões C.; Auler Mentz L.; Schenkel E. et al.: Plantas de la Medicina Popular no Rio Grande do Sul. Editora da Universidade. Univ. Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. (1986).
- Simoes C.: Antiinflammatory action of *Achyrocline saturoioides* extract applied topically. *Fitoterapia.* 59 (5): 419-21 (1988a).
- Simoes C.; Schenkel E.; Bauer L. and Langeloh A.: Pharmacological investigations on *Achyrocline saturoioides* (Lam) DC. *J. Ethnopharmacol.* 22 (3): 281-93 (1988b).
- Simoes C.: Estudo da atividade antiviral e das relações estrutura-atividade de substancias naturais no sul de Brasil. Saponinas triterpénicas. Tesis Doctoral. *Caderno de Farmacia.* 10 (1): 31-2 (1994).
- Towers G.; Wat Ch.; Graham E.; Bandoni R.; Chan G.; Mitchell J. and Lam J.: Ultraviolet mediated antibiotic activity of species of Compositae caused by polyacetylenic compounds. *J. Natural Prod.* 40 (5): 487 (1977).
- Van den Berghe D.; Vlietnick A. and Van Hoof L.: *Advances in Medical Plant Research*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart. Pp. 47 (1985).
- Vargas V.; Motta V.; Leitão A. and Henriques J.: Mutagenic and genotoxic effects of aqueous extracts of *Achyrocline saturoioides* in prokaryotic organisms. *Mutation Res.* 240 (1): 13-18 (1990).
- Vecchio G.; Moscatelli V.; Castro J.; Ferraro G. and Acevedo C.: Efectos de *Achyroclines saturoioides* sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca de rata. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Abstract 3. Buenos Aires, Argentina. 8-10 de mayo (2002).
- Wagner H.; Proksch A.; Riesmaurer I.; Vollmar A. et al.: Immunostimulating polysaccharides of higher plants. *Arzneimittelforschung.* 35 (7): 1069-75 (1985).
- Wagner H. and Ott H.: *Preparation of antiproliferative polysaccharides from Achyrocline plants*. European Path. Appl. EP. 422.618. N° 116: 2328 v. (1991).
- Zardini E.: Etnobotánica de Compuestas Argentinas con Especial Referencia a su Uso Farmacológico. *Acta Farmac. Bonaerense.* 3 (1): 77-99 (1984).

MARIHUANA



NOMBRE CIENTÍFICO

Cannabis sativa L. Sinonimia: *Cannabis indica* Lam.

NOMBRES POPULARES

Español: cáñamo de la India, marihuana, marijuana, cáñamo indio, cannabis.

Portugués: maconha, cânhamo-da-Índia.

Inglés: indian hemp, marijuana.

Otros: bhang, charas, ganja (India), ta ma (China), chàmvyre commun (Francés), Indischer Hanf (Aleman), canapa indiana (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual dioica (a veces monoica), perteneciente a la familia de las Cannabináceas (algunos autores la incluyen como Moráceas), caracterizada por presentar una altura entre 1 y 5 metros. Sus hojas son finas, de intenso aroma, largamente pecioladas, alternas y palmadas; con 3 a 11 folíolos dentados, de 7-12 cm de largo. Las flores masculinas se disponen en panículas de 23 - 40 cm de largo y las femeninas en espigas de alrededor de 2 cm de longitud. En ambos casos son de color verdoso. Las semillas, globulares, miden aproximadamente 2 mm de diámetro y por lo general están cubiertas por brácteas. La resina puede cubrir totalmente la planta, siendo dura y quebradiza.

Nota: La mayoría de los autores consideran a *Canabis indica* L. como sinónimo de *Cannabis sativa* L., aunque para algunos botánicos se trataría de una especie con diferencias taxonómicas y farmacológicas. Una tercera especie (menos importante que las anteriores) crece en la zona norte de la ex-URSS, principalmente en Siberia, siendo su nombre científico *Cannabis ruderalis* L.

HÁBITAT

Su origen es asiático, siendo posteriormente introducida en muchos países de clima tropical, encontrándose ejemplares hasta los 3.000 metros de altitud. En algunos países se cultiva para obtener aceite de sus semillas y fibra (Rusia, Ucrania, Hungría, Rumania, Polonia, Inglaterra, Francia y España). En cambio, en otros países se cultiva para extraer la droga en forma clandestina (Sudeste Asiático, Fidji, Polonia, India).

PARTES UTILIZADAS

La sumidad florida de las plantas femeninas desecadas (conocidas como *cogollos*). Aunque todas las partes de las plantas de ambos sexos contienen sustancias psicoactivas, las

mayores concentraciones de estos compuestos se encuentran en los brotes florecidos de plantas femeninas. La droga presenta olor y sabor fuerte y característico.

HISTORIA

La utilización de la marihuana data de tiempos remotos, siendo un claro ejemplo las anotaciones aparecidas en el herbario chino Rh-Ya correspondiente al siglo V a.C donde se hacía mención a sus efectos narcóticos. Las mismas propiedades mencionaba Herodoto en Grecia, en el 500 a.C. Galeno decía del *cannabis* que proporcionaba hilaridad y goce. En el antiguo texto del Arthavaveda de India, se mencionaba al cáñamo como una planta útil contra la ansiedad. Los antiguos judíos usaban las fibras del tallo para hacer telas, aunque con el advenimiento del lino y el algodón, esta práctica dejó de implementarse.

La fortaleza de sus fibras fue en cambio aprovechada para la confección de sogas y tapetes. Al parecer, estas últimas fueron empleadas por Moisés para construir su santuario (Éxodo 35, 10 y 17-18). Es probable que el cultivo del cáñamo se haya originado en el noreste de Asia. Fue descrita por primera vez como *cáñamo indio* por John Gerard en el siglo XVI. En 1545 los españoles llevaron las semillas para realizar cultivos en la zona chilena y nueve años más tarde en Perú. En 1606 es introducida en territorio canadiense por los colonos franceses mientras que 4 años más tarde fue cultivada por los colonos ingleses en el territorio de Virginia.

El historiador americano Alzate menciona el uso del cáñamo de la India por parte de indígenas mexicanos en 1772. El francés J. Moreau en 1845 describe por primera vez los efectos cerebrales (en especial sobre el área cognitiva, la memoria, la sensopercepción y la euforia) que produce el consumo de cáñamo de la India. En 1896 las empresas farmacéuticas Ely Lilly y Parke Davis desarrollaron los primeros medicamentos en base a *Cannabis indica*. En la década del 30' es introducida por los mexicanos en el sur de Estados Unidos y en 1937 es registrada por la Farmacopea Oficial de Estados Unidos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

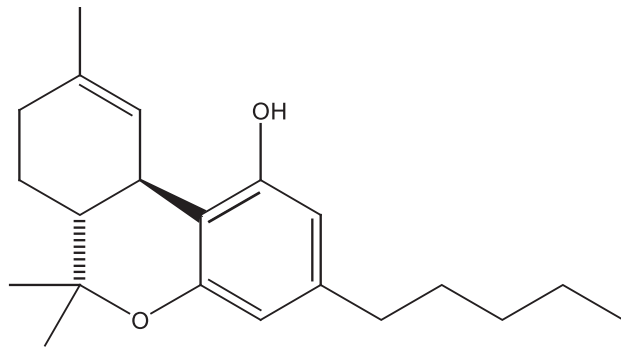
Cannabinoides: Se trata de compuestos de naturaleza terpenfénolica, de los cuales se han aislado cerca de 60 destacando entre los más importantes el delta-9-tetrahidrocannabinol ó Δ^9 THC (1-2%), isómeros del Δ^9 THC (Δ^8 -THC, Δ^9 THC-C3), cannabinol, cannabidiol (CBD), cannabigerol, cannabícromena, cannabipinol, cannabidivarina, cannabicitol, etc, y sus ácidos carboxílicos correspondientes (ácido cannabinólico) que se descarboxilan a altas temperaturas como la lograda por la combustión del cigarrillo. Se encuentran mayormente en los pies de plantas femeninas, en especial en la resina secretada por los tricomas presentes en las brácteas y bracteolas que envuelven el ovario.

Flavonoides: flavocannabísimo, flavosativásido, glicósidos de vitexina e isovitexina, etc.

Otros: derivados del estilbeno, colina, carbonato de calcio, alcaloides (cannabisativina, trigonelina), aceite esencial compuesto principalmente por olivetol y canabena (sesquiterpeno). La composición del aceite obtenido por prensado de las semillas demuestra un muy bajo tenor en ácidos grasos saturados (8%), con alto contenido en ácido linoleico (51-62%), ácido linolénico (19-25%) y ácido γ -linolénico (0-3%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien el uso de la marihuana es ilegal en la mayoría de los países, actualmente se está revalorizando su empleo con



tetrahidrocannabinol

fines medicinales. En el año 1981 aparece en la revista *The Lancet* la utilidad del Δ^9 THC en casos de vómitos durante tratamiento citostático, lo cual fue punto de partida para revalorizar sus efectos medicinales. Así se encontraron efectos analgésicos, antiespasmódicos (útiles en esclerosis múltiple), orexígenos (indicados en pacientes con Sida), relajantes y antiglaucosmáticos, aunque en la mayoría de los casos no han justificado plenamente su empleo en virtud de una relación costo/beneficio, y de una mayor actividad que la que puedan ofrecer otros compuestos vegetales indicados para los mismos fines. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad en S.N.C.

El Δ^9 THC es una sustancia que presenta gran afinidad por las membranas neuronales, modificando la síntesis y liberación de neurotransmisores como el GABA, noradrenalina y acetilcolina. Recientemente se ha descubierto en una experiencia *in vivo* con un paciente fumador de marihuana, que los *cannabinoides* pueden interactuar con receptores dopaminérgicos, incrementando la liberación de dopamina de las terminales nerviosas (Voruganti L. et al., 2001).

Cuando una persona fuma un cigarrillo de marihuana ingiere aproximadamente un 2% de Δ^9 THC los cuales son suficientes para provocar cambios en el estado de ánimo, memoria, coordinación motora, capacidad cognitiva, sensorio y ubicación témporo-espacial. Comúnmente se menciona un estado inicial de euforia, hilaridad, tendencia a la sociabilidad y bienestar general, acompañado de relajación y sueño. Existe con el tiempo una despersonalización y estados confusionales, tendientes a mezclar el pasado con el presente y el futuro. El discurso puede resultar confuso, risueño y hasta inverosímil. Puede predominar un cuadro de desmotivación, apatía y desinterés por el futuro.

La fuerza muscular disminuye y la bipedestación se altera cuando se cierran los ojos. Dosis mayores pueden ocasionar efectos alucinatorios, refuerzo en la percepción de los colores y sonidos, delirios y comportamientos paranoides. Se han mencionado algunos casos paradójales donde predomina la angustia, depresión y ocasionalmente sensación de pánico. Sólo bastan 1-2 cigarrillos para alterar la coordinación de órdenes simples o situaciones que requieran prestar atención como lo es el manejar un vehículo terrestre o aéreo. La duración de estos efectos puede durar desde cuatro hasta ocho horas (Goodman & Gilman A., 1986; Page C. et al., 1998).

Al contrario de lo que sucede con otras sustancias tóxicas, los *cannabinoides* no son hidrosolubles sino solubles en grasas y disolventes orgánicos. Ello hizo pensar durante un tiempo que los *cannabinoides* sólo llegaban a la fracción lipídica de las membranas celulares y recién allí alteraban la organización de las proteínas responsables de la comunicación intercelular. No obstante y con el paso del tiempo,

los cambios a nivel químico que experimenta el cerebro del fumador de marihuana conllevan paulatinamente a la atrofia cerebral (Goodman & Gilman A., 1986).

La administración a monos de Δ^9 THC produce sedación, disminución del comportamiento agresivo, pérdida de la capacidad para la realización de tareas complejas y probables alucinaciones. Por otra parte el Δ^9 THC y varios de sus análogos sintéticos, presentan un comportamiento similar a los barbitúricos, es decir, prolongan el sueño por hexobarbital, presentan acción anticonvulsivante, deprimen reflejos polisinápticos y disminuyen el umbral para el EEG. También prolongan la acción de las anfetaminas (Harris L. et al., 1977).

Los trastornos en la memoria reciente que produce el Δ^9 THC fueron suficientemente estudiados. Normalmente la recuperación de la información es adecuada cuando es inmediata, es decir, cuando no hay un lapso entre el dato a memorizar y su repetición. La alteración se presenta cuando hay un intervalo entre la presentación y la recuperación de la información, por lo que se deduce que la marihuana afecta selectivamente el proceso de almacenamiento. Uno de los sistemas colinérgicos del encéfalo relacionado con los procesos cognitivos y de memoria, es el sistema *septum-hipocampo*, el cual presenta receptores muscarínicos, los cuales son antagonizados por el Δ^9 THC (Díaz J., 1992; Nava F. et al., 2001). En cuanto a patologías neurológicas, un reciente estudio a doble ciego controlado con placebo efectuado en 12 pacientes, ha demostrado la utilidad del Δ^9 THC en reducir de manera significativa, los tics observados durante el transcurso del síndrome de Tourette (Mueller V., 2002).

Hasta el momento se han identificado dos tipos de receptores para los *cannabinoides*: Cb1 y Cb2, lo cual es indicativo que existen en el organismo sustancias de tipo *cannabinoide* endógenas. Los receptores Cb1 se encuentran principalmente en el cerebro, siendo responsables de la mayoría de los efectos característicos del cáñamo: relajación, incremento de sensopercepciones visuales y auditivas, analgesia, depresión de la actividad motora, catalepsia, etc. En menor medida se encuentran presinápticamente en el sistema nervioso periférico, pudiendo su activación suprimir la liberación de determinados neurotransmisores. La estimulación del apetito, vasodilatación en pequeñas arterias del ojo, taquicardia e inhibición de la motilidad intestinal, son signos característicos de la estimulación autonómica periférica (Pertwee R., 1995). Los receptores Cb2 se encuentran fuera del SNC, principalmente en células del sistema inmune que intermedian en los procesos de inmunosupresión, inflamación y analgesia (Mechoulam R. et al., 1998).

Con el descubrimiento de los receptores para *cannabinoides* se pudo profundizar aún más el rol que juega la marihuana, al punto que se descubrió un gen responsable de la síntesis de estos receptores, el cual se encuentra también en células de la mosca del vinagre (*Drosophila melanogaster*). Se trata de un gen ancestral presente desde las primeras fases de la evolución humana. Por otro lado, entre los *cannabinoides* endógenos se pudo descubrir una sustancia constituyente del tejido cerebral derivada del ácido araquidónico, la cual se conoce con el nombre de *anandamida* (araquidonil-etanolamina). Su denominación deriva del sánscrito *ananda*, que significa «felicidad» (Matsuda J., 1995; Perwoe R., 1995).

Este eicosanoide puede mimetizar los efectos del Δ^9 THC, pero es altamente susceptible a la hidrólisis enzimática. De ahí que se haya sintetizado un análogo mucho más estable llamado *metanandamida*, empleado precisamente en ensayos experimentales de actividad de *cannabinoides* internos. Posteriormente se descubrió un segundo eicosanoide, aislado primeramente del intestino del perro y luego del cerebro de ratas, llamado *2-araquidonil-glicerol*, capaz de unirse a dichos

receptores (Nocerino E. et al., 2000). También fueron hallados en el chocolate tres N-aciletanolaminas insaturadas que actuarían como *cannabinoides*, uniéndose a receptores para la *anandamida*, o de manera indirecta, inhibiendo su hidrólisis enzimática (Bruinsma K. et al., 1999).

Se pudo constatar que la actividad de los *cannabinoides* endógenos sobre los receptores, contribuye al desarrollo de actividades cerebrales relacionadas con el conocimiento, aprendizaje, memoria, estado de ánimo, movimientos, apetito y demás procesos autonómicos (Romero J. et al., 1995). El mecanismo de acción de las *anandamidas* explica de qué modo actúan los receptores para los *cannabinoides*. El mecanismo es a través de la proteína Gi encargada de inhibir la adenilciclasa y la entrada de calcio a través de los canales tipo N. La alteración en la entrada del calcio al interior de la neurona genera una alteración en la liberación de ciertos neurotransmisores como el glutamato (Munro S. et al., 1993; Villar del Fresno A., 1999).

Un derivado de la marihuana, el *dexanabinol* (HU 211), podría constituirse en el primer agente neuroprotector apto para uso humano, ya que demostró en ensayos animales no comportarse como un psicotrópico. Esta sustancia ha demostrado actuar por un triple mecanismo: bloqueando la neurotoxicidad producida por glutamato, inhibiendo la actividad de radicales libres tipo peróxido y produciendo una acción antiinflamatoria sobre las citoquinas productoras de necrosis tumoral. Las pruebas en fase I sobre animales ha demostrado ausencia de efectos adversos y/o tóxicos (Mechoulam R., 1996).

Área Endócrina

Dosis elevadas de marihuana administradas por vía parenteral a animales de laboratorio, causan depresión de la función ovárica (dosis-dependiente), disminución de las hormonas LH (luteinizante) y FSH (foliculo estimulante), y producen también ciclos anovulatorios. En los animales machos se ha observado menor espermatogénesis (Harris L. et al., 1977). En pruebas realizadas en conejas tratadas con extractos de cannabis durante nueve semanas, se evidenció un aumento en la respuesta hipoglucémica a la insulina. Fumar marihuana no presenta cambios en los niveles de glucemia en los fumadores novatos, aunque los niveles de ácido láctico comienzan a disminuir inmediatamente después de fumar. Se ha reportado luego de siete días de fumar entre medio y un cigarrillo diario (conteniendo 1% de $\Delta^9\text{THC}$), que si bien los niveles de glucemia no sufrían alteraciones, sí se evidenciaba un empeoramiento o descenso en los tests de tolerancia a la glucosa, sin que se vea afectada la liberación de insulina (Handa S. & Ch. Maninder 1989).

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

Las investigaciones más recientes sugieren que en el campo de la analgesia y la inflamación existiría una interacción entre los distintos componentes de la marihuana (en especial el *canabigerol*, *canabidiol*, *olivetol* y *flavonoides*) y las enzimas involucradas en el proceso de la inflamación: ciclooxigenasa, lipooxigenasa y fosfolipasa A2 (Evans A. et al., 1987). En lo que respecta a la actividad analgésica, diferentes investigadores de las Universidades de California, Michigan y Brown (USA), en pruebas realizadas en animales de laboratorio, llegaron a la conclusión que el $\Delta^9\text{THC}$ y sus derivados (en especial el *canabidiol*) serían útiles en casos de hiperalgesias y dolores artríticos, bloqueando la transmisión del dolor hacia los centros superiores a nivel premedular. El efecto mayor se observó en aplicación directa intralesional (Hargreaves K., 1997).

En 1942 (un año después que *Cannabis sativa* fuera eliminada de la Farmacopea Norteamericana) el director de

la revista médica JAMA propiciaba el empleo de la marihuana en el control sintomático de las cefaleas menstruales. Ya en 1913 en el Hospital John Hopkins de Baltimore, se propiciaba su uso al inicio de las jaquecas. Las propiedades analgésicas y antiespasmódicas comprobadas en pacientes oncológicos han hecho volver a investigar el papel que jugaría el $\Delta^9\text{THC}$ en casos de migrañas y jaquecas (Russo E., 1998). Últimamente se han desarrollado productos comerciales con *cannabinoides* en aerosol, para ser aplicados bajo la lengua. Estos *cannabinoides* han sido ensayados con éxito en 20 casos sobre un total de 23 pacientes con esclerosis múltiple, afectados de dolores crónicos por espasmos musculares. Asimismo, el tratamiento mejoró la calidad del sueño en la mayoría de los participantes (Notcutt W., 2001).

Actividad Antiemética

La misma fue demostrada en pacientes con náuseas y vómitos por tratamiento quimioterápico, lo cual también estaría relacionado con la actividad de los *cannabinoides*. Su mecanismo de acción probablemente está vinculado a la unión con receptores opiáceos situados en el prosencéfalo, y por otro lado por una inhibición indirecta sobre el centro de la emesis (bulbo). Se considera que la actividad antiemética está reforzada por una acción ansiolítica de la droga. Para disminuir los efectos psíquicos de los *cannabinoides* y aprovechar el potencial antiemético, se ha desarrollado un análogo sintético conocido como *nabilona*, el cual carece del doble enlace en las posiciones 9 y 10, y tiene función cetona en la posición 9. (Robbers J. et al., 1997; Kuklinski C., 2000).

Actividad Antiglaucomatosa

Desde hace más de 25 años que se viene preconizando el empleo de la marihuana para aliviar los síntomas del glaucoma. En el mecanismo antiglaucomatoso intervendrían la *flavocanabisida* y la *flavosativasida*, las cuales inhibirían la enzima cristalaldosa reductasa involucrada en los procesos de incremento de la presión intraocular (Segelman A. et al., 1977; Kaufman P., 1998). Si bien es cierto que esta droga disminuye la presión ocular (60-65% de los casos tratados), también hay que resaltar que los colirios actuales son más efectivos. Tampoco se han realizado estudios comparativos de eficacia versus *pilocarpina*, proveniente de *Pilocarpus jaborandi*. No obstante, ya se han desarrollado análogos sintéticos como el *naboclate*, para evitar otras actividades indeseables (Villar del Fresno A., 1999).

Otros

Sobre el sistema cardiovascular se ha observado con la incorporación de *cannabinoides* al organismo un aumento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica con enrojecimiento conjuntival. La taquicardia producida por el $\Delta^9\text{THC}$ es bloqueada por propanolol (Goodman & Gilman A., 1986). Sin embargo, el $\Delta^9\text{THC}$ en forma aislada tendría un efecto hipotensor arterial, generando también hipotensión ortostática (Goh S. et al., 1995).

En cuanto a la relación entre actividad sexual y marihuana, los estudios aún son contradictorios. Por un lado se asegura una merma en la misma y por otro lado afirman que no se alteraría el deseo sexual en el fumador. Lo que parece cierto es que puede haber un incremento de la libido (inicialmente) en los fumadores recientes, donde prevalece el mecanismo de euforia y desinhibición, el cual se va perdiendo a medida que aparece la desmotivación general que envuelve a los fumadores crónicos.

En el caso de la anorexia vinculada a la pérdida de peso observada en algunos pacientes con SIDA, el $\Delta^9\text{THC}$ ha demostrado en dichos pacientes un incremento del apetito. No obstante no está claro si el $\Delta^9\text{THC}$ pueda influir sobre

la tasa de linfocitos CD4 y sobre la carga viral. También se menciona un posible beneficio de la marihuana en pacientes con esclerosis múltiple, pero hasta el momento la revisión de dichos trabajos no permite extraer conclusiones definitivas (Taylor H., 1998).

Farmacocinética

Se calcula que la fracción absorbida máxima de $\Delta^9\text{THC}$ de un cigarrillo de marihuana alcanza, como máximo, el 60% (en término medio es del 20%). Esto equivale a decir que un cigarrillo de 1 g (con un 2% de $\Delta^9\text{THC}$) llevaría como máximo 10 mg de este compuesto al árbol respiratorio. La concentración plasmática alcanza su máximo a los 7-10 minutos, mientras que los efectos se suelen percibir a partir de los 30-60 minutos de la administración oral, persistiendo dos o tres horas. El $\Delta^9\text{THC}$ se metaboliza en su gran mayoría en el hígado, siendo la biodisponibilidad oral del 6 al 20%. Posteriormente se convierte en un metabolito activo denominado *11-HO-THC* con similares efectos que el anterior (Wall M. et al., 1983; Giroud C. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El empleo de la marihuana con fines recreativos genera una dependencia psíquica moderada y una dependencia física entre leve y nula. La tolerancia es relativamente pequeña. No existen evidencias que indiquen que la marihuana constituya un pasaje hacia drogas más duras (ONU, 1977; Taylor H., 1998; Von Sydow K. et al., 2001). No obstante existen experiencias en animales que indican los beneficios de la terapia con litio en casos de dependencia (Cui S. et al., 2001). La mayoría de los *cannabinoides* (diferentes al $\Delta^9\text{THC}$) no son psicoactivos o lo son en mucha más baja potencia, aunque pueden interactuar con el $\Delta^9\text{THC}$. Se han sintetizado muchos derivados del $\Delta^9\text{THC}$, algunos de los cuales pueden ser más potentes que los productos de la planta natural. Incluso durante la combustión del cigarrillo, los productos del cannabis pueden originar centenares de compuestos adicionales que tienen ingerencia en la toxicidad a largo plazo (Fehr K. y Kalant H., 1983).

Los trastornos e infecciones broncopulmonares son una complicación cada vez más frecuente en fumadores de marihuana crónicos. El «alquitrán» producido durante la combustión de la marihuana se ha comprobado más carcinogénico que el producido por el tabaco, siendo los pulmones el blanco preferido del desarrollo carcinogénico por medio de los cigarrillos de marihuana (Petersen R., 1980; Sarafian T. et al., 2001; Mayaud C. et al., 2001).

Entre los efectos colaterales más frecuentes debido al hábito de fumar marihuana se destacan: irritación ocular, apatía, depresión, cuadros de pánico, desmotivación general, alteraciones de la memoria y la concentración (incluso luego de bastante tiempo de haber dejado la droga), disminución del flujo sanguíneo cerebral y distorsión de la realidad, entre otros. Los cambios observados a nivel neuronal en muchos casos son irreversibles (Taylor H., 1998; Lundquist T. et al., 2001; Núñez Domínguez L., 2001; Bovasso G., 2001).

Los daños ocasionados son directamente proporcionales a la cantidad de cigarrillos fumados y al tiempo durante el que se mantuvo el vicio. Se ha observado también una mayor tendencia al suicidio en aquellas personas que mantenían una mayor frecuencia de relaciones sexuales (Burge V. et al., 1995). También se ha relacionado al uso de marihuana con brotes psicóticos y esquizofrenia, en especial en gente joven (Van Amsterdam J. et al., 1998; Mass R. et al., 2001). En algunos animales intoxicados con hojas y flores de esta especie (principalmente bovinos y luego caballos) se han observado cuadros de hiperirritabilidad y nerviosismo, seguidos por depresión e incoordinación del SNC. En el

abordaje de estos casos se emplean estimulantes cardíacos y respiratorios, como así también *ácido tánico* para contrarrestar o inactivar la actividad de algunos alcaloides (González Stuart A., 1989; Alfonso H. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Más allá de las razones obvias para descartar su empleo durante el embarazo, el fumar marihuana en dicha etapa de la vida puede ocasionar aborto. Al respecto, el extracto acuoso de las hojas de *Cannabis sativa* administradas en dosis de 125, 200, 400 y 800 mg/k por vía oral en ratas, mostraron 18, 21, 23 y 27% de casos de abortos, respectivamente. Por su parte, en los casos en que se mantuvo el embarazo, se pudieron observar efectos teratogénicos (Sethi N. et al., 1991). La exposición prenatal al $\Delta^9\text{THC}$ induce cambios bioquímicos irreversibles en SNC, tales como alteraciones en la expresión de la tirosina hidroxilasa cerebral, cambios endócrinos en el eje hipofiso-adrenocortical que persisten hasta la edad adulta, y cambios neuroconductuales permanentes (Tchernitchin A. & Tchernitchin N., 1995).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La ingesta de alcohol (en altas cantidades) concomitantemente con el fumar marihuana, incrementa las recaídas o brotes de esquizofrenia según estudios realizados sobre 62 pacientes (Martínez Arévalo M. et al., 1995). Asimismo, la combinación entre alcohol y marihuana ha demostrado una mayor tendencia al suicidio en estudiantes secundarios de Norteamérica, aunque no tan frecuentes como las observadas con *cocaína*. El estudio también determinó una mayor tendencia al suicidio en aquellos fumadores que mantenían una mayor frecuencia de relaciones sexuales (Burge V. et al., 1995). Recientes estudios confirmaron un efecto sinérgico entre hidroxianisol butilado (un aditivo alimentario) y el $\Delta^9\text{THC}$ en la producción de efectos citotóxicos en células de pulmón (Sarafian T. et al., 2002).

STATUS LEGAL

La marihuana se encuentra registrada por las Farmacopeas de Argentina (3ª Ed.) y Brasil, entre otras. En Brasil, fue prohibida para uso humano por la Portaria n° 10 (SNVS/MS) del 30 de enero de 1992. En Argentina no se autoriza su empleo como suplemento dietario, lo cual rige en casi todos los países del mundo. Estuvo registrada en la Farmacopea de Estados Unidos desde 1860 hasta 1941. Siguiendo las premisas dictaminadas por el Convenio de Ginebra de 1925, la droga fue restringida en Estados Unidos en 1937 (estaba gravada con un impuesto). Incluso en 1915, California se había constituido en el primer estado norteamericano en prohibir su uso y posesión (Rudgley R., 1999).

Durante los últimos años se ha permitido su empleo en casos de adicciones muy importantes en pacientes internados y supervisados bajo control médico. En 1972, el denominado informe Nixon aseguraba que la marihuana no era nociva para la salud. En 1994, una comisión médica franco-italiana consideró que el consumo de esta droga no produciría adicción física, a partir del descubrimiento de *cannabinoides* endógenos que normalmente se encuentran en el ser humano. En noviembre de 1996, se realizó un plebiscito en California, en el cual el 56% de las personas se manifestaron a favor de su legalización en actos médicos. Ello originó una ley (Proyecto 215) sobre aplicaciones piadosas (Compassionate Use Act) en el cual se propicia la creación de centros de expendio (bajo estricto control médico-sanitario) donde los pacientes podían acudir en busca de la droga. De inmediato surgieron 17 clubes habilitados para tal fin (Fernández G., 1999). En base a estas disposiciones, fueron sumándose otros estados de USA que protegen el uso medicinal de la

marihuana, por ejemplo Ohio, Oregon, Colorado, Columbia, Nevada, Florida, Idaho, Arizona, Alaska y Washington. Incluso en Alaska se permite tanto a nivel medicinal como recreativo (Verhovek S., 2000).

Los requisitos que exige cada gobierno para obtener, por ejemplo, 5 g en el Club de Cultivadores son los siguientes: «... presentar un diagnóstico médico que acredite cáncer, sida, glaucoma, esclerosis múltiple u otra enfermedad que científicamente sea aliviada con el suministro de marihuana, debiendo los miembros del Club chequear correctamente el diagnóstico». Por su parte, el «Club de Cultivadores de Cannabis de San Francisco», que ha funcionado clandestinamente desde el mismo momento de su fundación, ha logrado proporcionar marihuana a casi 12.000 enfermos de Sida, glaucoma y cáncer. A principios de enero de 1997 alrededor de 700 enfermos ya habían decidido asociarse y unos 200 habían logrado adquirir la droga tras presentar las respectivas recetas (Azis M. & Earle M., 1998).

A pedido del propio gobierno de USA, se realizó durante 18 meses una investigación con los principales científicos del Instituto Médico de la Academia Nacional de Ciencias Americanas, quienes emitieron un informe en mayo de 1999, pronunciándose a favor del uso médico de la marihuana, en especial como tratamiento sintomático de enfermos de Sida y cáncer. No obstante, el informe aclaraba que el fumarla resulta nocivo para la salud (Levy B., 1999). La autorización de uso médico de la marihuana es legal también en Canadá (Pertwee R., 2001).

En Europa las leyes tampoco son muy duras. En Holanda es legal la posesión de pequeñas cantidades. Hacia ese camino se están dirigiendo las autoridades de Alemania y Francia. El gabinete suizo propuso hace muy poco la legalización. Tanto en Estados Unidos, como en algunos países de Europa, se comercializa un producto llamado Marinol® conteniendo $\Delta^9\text{THC}$ como principio activo, para ser utilizado bajo receta médica en casos de asma, glaucoma, cáncer y Sida. El producto ha sido aprobado por la FDA de Norteamérica, por el Ministerio de Sanidad de Holanda (con el nombre Cannador®), siendo recomendado como ansiolítico, contra los efectos eméticos de la quimioterapia, en esclerosis múltiple y como estimulante del apetito en pacientes con Sida. Los fabricantes de dicho producto están estudiando la posibilidad de introducir en el mercado, un extracto para ser nebulizado y obtener así un efecto más rápido que con los comprimidos (Stolberg S., 1999).

El hecho de reivindicar un uso terapéutico no bien fundamentado puede ser un mensaje equívoco hacia la población, en momentos en que la mayoría de los gobiernos están abocados a la lucha contra el narcotráfico. Una cosa es alentar un uso terapéutico basado en estudios científicos, y otra cosa muy diferente es defender un empleo recreacional (Marmor J., 1998). Sólo en Norteamérica se estima en 60 millones la cantidad de fumadores «recreacionales» (Wren C., 1999). La marihuana es responsable de unas 400 mil muertes anuales en todo el mundo, entre las cuales se encuentran aquellas provocadas por accidentes de tránsito, uso concomitante con otras drogas recreativas, suicidios y enfermedades oncológicas a los cuales la droga no sería ajena. Sin embargo a este respecto, una encuesta realizada con oncólogos norteamericanos reveló que más de la mitad estaban de acuerdo con la aplicación de esta droga con fines terapéuticos (Alonso J., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La marihuana cumple un importante papel en las tribus africanas y asiáticas, ya sea de manera ceremonial como en forma de remedio anestésico o narcótico. Se emplea tanto

el follaje como la resina de la planta femenina, la cual es segregada a partir de un sistema glandular ubicado en ramas y hojas. La misma se prepara o utiliza (con fines narcóticos) de varias maneras: masticándola, fumándola, comiéndola o incluso bebiéndola. En América fuman las hojas y espigas florecidas, mientras que en Paquistán y Afganistán lo hacen con la resina. Los musulmanes la ingieren o fuman. En India la utilizan de tres maneras: una vez preparada se come o bebe (*bhang*), se come o se fuma (*charas*) o sólo se fuma (*ganja*).

En Medio Oriente y África del Norte el exudado resinoso seco obtenido se denomina *hashish* y en el Lejano Oriente *charas*. El extracto obtenido de esta planta es empleado aún hoy por ciertas comunidades como analgésico, incorporado a emplastos o ungüentos (debido a su buena solubilidad en colodiones), para ser aplicado por ejemplo, en los callos de los pies. La tintura de flores y hojas era utilizada antiguamente por su efecto euforizante y antidepresivo. Externamente se aplica como analgésico, aunque debe tenerse en cuenta que los *cannabinoides* penetran por piel. Los frutos (desprovistos de *cannabinoides*) se emplean como hipolipemiantes.

USOS COSMÉTICOS

Las propiedades hidratantes, reafirmantes y nutricias del aceite de cáñamo de la India hace que se elaboren jabones, champúes, geles de baño, cremas y bálsamos. Las semillas son la base de algunos jabones exfoliantes. También existen cremas de manos elaboradas con aceite de cáñamo, lanolina y glicerina. Las cremas faciales añaden en la fórmula aceite de arroz. Debe tenerse en cuenta que ninguno de los productos con cáñamo destinados al área cosmética contiene *cannabinoides*.

Variantes de Uso Ilegal (Aguar O., 1984)

Picadura: También denominada *grifa*, *María* (Colombia, México, etc), *marihuana* o *kiji* (mezclada con tabaco). Se prepara a partir de la parte foliar y floral de la planta femenina, la cual se deseca y se troza hasta el tamaño de la picadura. Según el contenido en $\Delta^9\text{THC}$ (1-2%) se considera de baja o alta calidad. Se consume inhalando a la manera de un cigarro (conocido como *porro* o *canuto*).

Polvo: Extraído de minúsculos pelillos de las hojas y flores femeninas (contienen $\Delta^9\text{THC}$). Este polvillo untuoso se prensa para formar unas pastillas protegidas con papel celofán o de estaño. Conocidas como *hashish*, *bas*, *costo* o *chocolate*, su contenido en $\Delta^9\text{THC}$ oscila entre 4-11%, siendo 5 veces más potente que la *picadura*. Se consume inhalando su humo a través de pipas fabricadas manualmente con papel de plata o en arguilas (narguilé), con líquido en su interior (agua, gaseosa, etc). Al pasar el humo por el líquido el *hashish* se ablanda sin dañar la garganta. Se consume junto a dulces o golosinas (por el supuesto efecto hipoglucemiante del $\Delta^9\text{THC}$).

Resina: Es una sustancia oscura obtenida de los pelos granulados de la planta femenina. La concentración en $\Delta^9\text{THC}$ es > al 50%.

Extracto: Se obtiene de los pelillos y glándulas de la planta a través de diversos disolventes, entre ellos la nafta. Por acción del calor, el líquido obtenido luego se concentra, dejando un residuo verde oscuro o negruzco. La concentración en *delta-9-THC* es cercano al 65% y se conoce como *aceite de hashish*, *hashish líquido* ó *marihuana líquida*. Se consume impregnando con varias gotas de este líquido el papel de un cigarrillo común, procediendo luego a su fumado. También se puede utilizar en la preparación de comidas o añadido al vino.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguar O: *Drogas y Fármacos de Abuso*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. España. (1984).

- Alfonso H.; Tablada Pérez R.; Quesada Pastor N.; Carballo Velázquez N.; Acosta Pedrosó B. y Sánchez M.: *Plantas Tóxicas*. Edit. Capitán San Luis. La Habana. Cuba. (2000).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Azis M. and Earle M.: Legalising cannabis for therapeutic use: a comparative assesment. *Med. Law. Int.* 3 (4): 273-85 (1998).

- Bovasso G.: Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am. J. Psychiatry.* 158 (12): 2033-7 (2001).

- Bruinisma K. and Taren D.: *J. Am. Diet. Assoc.* 10: 1249 (1999).

- Burge V.; Felts M.; Chenier T. and Parrillo A.: Drug use, exual activity and suicidal behavior in U.S. high school students. *J. School Health.* 65 (6): 222-7 (1995).

- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur. (1990).

- Cui S.; Bowen R.; Gu G.; Hannesson D.; Yu P. and Zhang X.: Prevention of Cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. *J. Neurosci.* 21 (24): 9867-76 (2001).

- De Waal M.: *Hierbas medicinales en la Biblia*. Edit. Tikal. España. (1997).

- Díaz J.: *Plantas Mágicas y Sagradas de la Medicina Indígena de México*. Etnofarmacología y Psiquiatría Experimental. En: *Plantas Medicinales de México. Introducción a su Estudio*. Estrada E. (Ed.). México. 4ª Ed. (1992).

- Evans A. et al.: *Biochem. Pharmacol.* 36: 2035 (1987).

- Fehr K. and Kalant H. (Ed): *Cannabis & Health Hazards*. The Addiction Research Foundation. Toronto. (1983).

- Fernández G.: Cannabis. Aprobación del uso de marihuana para fines medicinales en California y Arizona. *Prensa Aromática.* 16 (4): 1213 (1999).

- Giroud C.; Menetrey A.; Augsburger M.; Buclin T.; Sánchez Mazas P. and Mangin P.: Delta (9)-THC, 11-OH-Delta (9)-THC and Delta (9)-THCCOOH plasma or serum to whole blood concentrations distribution ratios in blood samples taken living and dead people. *Forensic Sci. Int.* 123 (2-3): 159-64 (2001).

- Goh S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular Diseases*. Pelan-duk Publications. Kuala Lumpur, Malaysia. (1995).

- González Stuart A.: *Plantas Tóxicas para el Ganado*. Edit. Limusa Noriega. México. (1989).

- Goodman L. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª Ed. Edit. Panamericana. (1986).

- Guerrero L.: Marihuana: Contradicciones del Humo Prohibido. *Rev. Clarín* Pp. 82-85. Agosto 25 (1996).

- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. *Fitoterapia.* 60 (3): 202-12 (1989).

- Harris L.; Dewey W. and Razdan R.: Cannabis: its chemistry, pharmacology and toxicology. In: *Drug Addict. II. Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*. Berlin 45 (2): 371-429 (1977).

- Hargreaves K.: Delta-9-THC in arthritic pain. Personal Communication. Texas University (USA). (1997).

- Hoffmann J.: *The effects of family structure and family relations on adolescent marijuana use*. Nat. Opinion Research Center, University of Chicago, Washington D.C. USA. (1995).

- Kauffman P.: Marijuana and glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 116: 1512-3 (1998).

- Kuklinski C.: Farmacognosia . Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Ed. Omega S. A. (2000).

- Lundquist T.; Jonsson S. and Warkentin S.: Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol. Teratol.* 23 (5): 437-43 (2001).

- Marmor J.: Medical marijuana. *West. J. Med.* 168 (6): 540-3 (1998).

- Martínez Arévalo M.; Varo Prieto J.; Aguinaga A. y Calcedo Ordoñez A.: *Cannabis sativa* and alcohol use as prognosis factors in the short term progress of schizophrenia. *Actas Luso-Españolas Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines.* 23 (4): 189-92. (1995).

- Mass R, Bardong C, Kindl K, Dahme B.: Relationship between cannabis use, schizotypal traits, and cognitive function in healthy subjects. *Psychopathology* 34(4):209-14 (2001).

- Matsuda J.: *El cerebro produce una sustancia similar a la marihuana*. Comunicado. Instituto Nacional de la Salud, Washington, USA. (1995).

- Mayaud C.; Boussaud V.; Saidi F. and Parrot A.: Bronchopulmonary disease in drug abusers. *Rev. Neuromon. Clin.* 57 (4): 259-69 (2001).

- Mechoulam R.: A new neuroprotector agent: dexanabinol (HU 211). *The Lancet.* 348: 1436 (1996).

- Mechoulam R.; Fríde E.; Di Marzo V. *Eur. J. Pharmacol.* 359:1 (1998).

- Mueller V.: Cannabinoid reduces symptoms of Tourette's Syndrome. *Pharmacopsychiatry.* 33: 57-61 (2002).

- Munro S.; Thomas K.; Abu-Shaar M. *Nature.* 365: 61 (1993).

- Nava F, Carta G, Colombo G, Gessa G.: Effects of chronic Delta(9)-tetrahydrocannabinol treatment on hippocampal extracellular acetylcholine concentration and alternation performance in the T-maze. *Neuropharmacology* 41(3):392-9 (2001).

- Nocerino E.; Amato M. and Izzo A.: Cannabis and cannabinoid receptors. *Fitoterapia.* 71 (Suppl): 6-12 (2000).

- Nottcutt W.: Cannabis spray helps ease chronic pain. *Pharmacotherapy.Medscape.com*. Reuters. Setember 6 (2001).

- Nuñez Dominguez L.: Cognitive deterioration after consumption of cannabis. *Rev. Neurol.* 33(5): 482-6 (2001).

- ONU: Las Naciones Unidas y la fiscalización del uso indebido de drogas. División Estupefácios. Ginebra. (1977).

- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Harcourt, Mosby. (1998).

- Pertwee R.: Cannabinoids receptors: molecular biology and pharmacology. Academic Press, London. (1995).

- Pertwee R.: Canada approves medicinal use of marijuana. *Pharmacotherapy.Medscape.com*. Reuters. August 2 (2001).

- Petersen R.: *Marijuana Research Findings*. National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series. U. S. Government Printing Office, Washington, DC. (1980).

- Plotkin M.: *Aprendiz de Chamán*. Edit. Emecé. Buenos Aires, Argentina. (1997).

- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocnología*. Edit. Premier. Brasil (1997).

- Romero J.; García L.; Fernández Ruiz J.; Cebeira M. and Ramos J.: Changes in rat brain cannabinoid binding sites after acute or chronic exposure to their endogenous agonist, anandamine, or to delta-9-THC. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine Complutense University, Madrid. *Ph. Bioch. Behav.* 51(4): 731. (1995).

- Rudgley R.: *Enciclopedia de las Sustancias Psicoactivas*. Paidós Divulgación. Ed. (1999).

- Russo E.: Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription?. An historical and scientific review. *Pain.* 76: 3-8 (1998).

- Sarafian T., Tashkin D. and Roth M.: Marijuana smoke and Delta(9)-tetrahydrocannabinol promote necrotic cell death but inhibit Fas-mediated apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 174 (3):264-72 (2001).

- Sarafian T.; Kouyoumjian S.; Tashkin D. and Roth M.: Synergistic cytotoxicity of delta-9-THC and butylated hydroxyanisole. *Toxicol Lett.* 133 (2-3): 171-9 (2002).

- Segelman A. et al.: *J. Pharmac. Scie.* 66: 1358 (1977).

- Sethi N.; Nath D.; Singh R. and Srivastava R.: Antifertility and teratogenic activity of *Cannabis sativa* in rats. *Fitoterapia.* 62 (1): 69-71. (1991).

- Stolberg S.: For a very few patients, U.S. provides free marijuana. *New York Times*. March 19. (1999).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Taylor H.: Analysis of the medical use of marijuana and its societal implications. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash)*. 38 (2): 220-7 (1998).

- Tchernitchin A. and Tchernitchin N.: Enfermedades del adulto causadas por exposición prenatal a sustancias químicas presentes en plantas y otros compuestos vía imprinting. 2º Congreso de Plantas Medicinales. Chile 95. El Canelo de Nos. Chile. (1995).

- Van Amsterdam J.; Van der Laan J. and Slangen J.: Cognitive and psychotic effects after cessation of chronic cannabis use. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 142 (10): 504-8 (1998).

- Verhovek S.: What is the matter with Marijuana?. *The New York Times*. October 15. (2000).

- Villar del Fresno A.: *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).

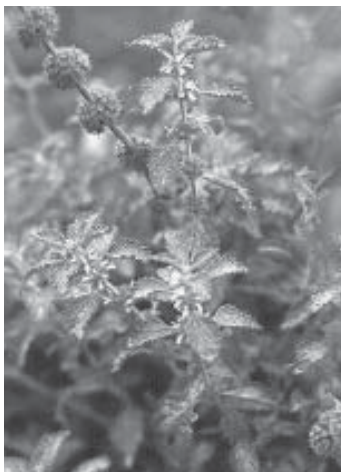
- Von Sydow K.; Lieb R.; Pfister H.; Hoffer M.; Sonntag H. and Wittchen H.: The natural course of cannabis use, abuse and dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 64 (3): 347-61 (2001).

- Voruganti L., Slomka P., Zabel P., Mattar A., Awad A.: Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res* 107 (3):173-7 (2001).

- Wall M.; Sadler B.; Brine D.; Taylor H. and Pérez Reyes M.: Metabolism, disposition and kinetics of delta-thc in men and women. *Clin. Pharmacol. Therap* 34: 352-363 (1983).

- Wren C.: Smoke and Heat: Report on Medical Use of Marijuana Brings New Fight on Zero Tolerance. *New York Times*. March 19 (1999).

MARRUBIO



NOMBRE CIENTÍFICO

Marrubium vulgare L. Sinonimias: *M. hannatum* Kunth.; *M. vulgare* var. *lanatum* Benth.

NOMBRES POPULARES

Español: marrubio, malvarrubia, marrubio blanco, yerba del sapo, toronjil cuyano (Chile), amor seco (Guatemala), mastranzo (México).

Portugués: maromba, marroio, erva virgen, erva dos lombos.

Inglés: marrubium, white horehound, hoarhound.

Otros: marrube blanc (Francés), marrobio bianco, marrubio (Italiano), Andorn, Weisser Andorn (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea, leñosa y perenne, perteneciente a la familia de las Lamiáceas (Labiadas), caracterizada por presentar un follaje lanoso o velludo uniforme;

tallos erectos cuadrangulares de entre 30 y 60 cm de alto; hojas ovadas, tomentosas, opuestas, con nervadura bien marcada y bordes dentados o festoneados; flores pequeñas blanquecinas, numerosas, dispuestas en verticilos axilares, que hacen su aparición desde mediados del verano hasta mediados del otoño. El fruto es un aquenio obtuso.

HÁBITAT

El marrubio es originario del norte de África, Asia y Europa central y meridional, siendo posteriormente introducido en otros continentes. Crece silvestre sobre suelos ricos en nitratos, prados secos, márgenes de campos, terrenos baldíos y lugares cálidos, hasta los 2.550 metros s.n.m. Se cultiva a pequeña escala.

PARTE UTILIZADA

La materia médica son las sumidades floridas secas. Presentan un sabor amargo, ligeramente picante. De acuerdo con la Farmacopea Herbal Británica, la droga debe contener no menos del 15% de extractivo soluble en agua (BHP, 1996). Según la Farmacopea Austríaca (1983) la droga debe contener un índice de amargor no menor a 3.000 (Blumenthal M. et al., 2000).

HISTORIA

El marrubio ha sido empleado medicinalmente desde tiempos remotos, siendo de uso oficial desde la época de Hipócrates y Dioscórides. En Egipto constituía un buen remedio contra la tos, indicación ésta que aún perdura en nuestros días. Los sacerdotes egipcios le denominaban *semilla de Horus*. El nombre genérico le fue conferido por Plinio, por derivación de la palabra hebrea *marrob* que significa "zumo amargo". Otros consideran que el nombre provendría de *Maria Urbis*, una antigua ciudad italiana en donde esta planta crecía abundantemente. La denominación popular de "yerba del sapo" (Argentina) hace referencia a la superficie irregular de las hojas (con abollonaduras) similares a la piel irregular del sapo.

Existen indicios que el marrubio era una de las hierbas amargas tradicionalmente consumidas durante la Pascua hebrea. Los griegos le atribuían propiedades curativas frente a mordeduras de perros. El marrubio figura entre los antidotarios de Berlín y Glasgow del siglo IX. En el siglo XVI, el herborista inglés John Gerard lo recomendaba contra la tuberculosis, en tanto Adanson en 1763 propiciaba su uso como vermífugo y emenagogo. Los indígenas Norteamericanos lo empleaban para tratar llagas o aftas bucales y trastornos respiratorios.

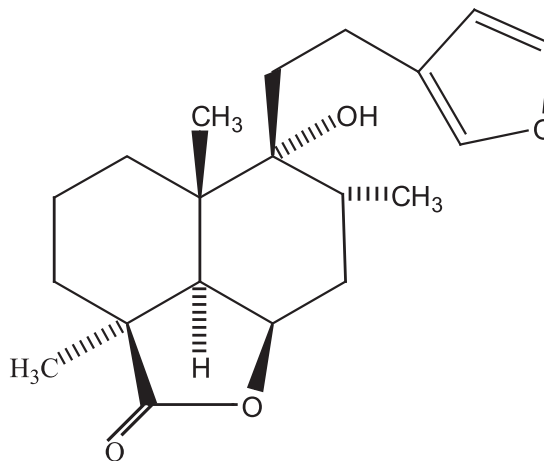
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Principios amargos: marrubiína (0,3-1%). Se trata de una lactona diterpénica presente en las partes aéreas que se forma a partir de un precursor (premarrubiína) durante el proceso de desecado. Su índice de amargor es de 65.000 (Blumenthal M. et al., 2000). Otros diterpenos amargos: marrubenol, marrubiol, peregrinol, vulgarol y fitol.

Flavonoides: vitexina, luteolina, quercetina, apigenina y sus derivados.

Aceite esencial (0,05%): Compuesto principalmente por monoterpenos: camfeno, *p*-cimeno, *p*-fencheno, limoneno, α y β -pineno, sabineno, α -terpinoleno.

Otros: ácidos fenilcarboxílicos (cafeico y clorogénico), ésteres fenilpropanoides (ácido cafeoil-málico, acteósido, forsitósido B, arenariósido, ballotetrósido), taninos (2-3% en las partes aéreas), colina (0,2%), saponinas, nitrato potásico, esteroides (β -sitosterol, estigmasterol), ácido ursólico, alcaloides (0,3% conformados por betonicina, furicina y estaquidrina), mucílagos, ácido ascórbico, sales minerales (hierro, potasio), ceras y resinas.



marrubiína

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El principio amargo *marrubiína* ha exhibido a través de diversos ensayos, propiedades eupépticas, orexígenas, analgésicas, antiinflamatorias, expectorantes e hipoglucemiantes. Este compuesto se concentra mayormente en las partes aéreas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva

El efecto orexígeno y eupéptico del marrubio es debido al carácter amargo salino de la *marrubiína*, siendo considerado superior al de la *genciana* (Wagner H. et al., 1983). La hidrólisis del anillo lactónico en la *marrubiína* genera *ácido marrubínico*, el cual ha sido documentado como estimulante de la secreción biliar en ratas, en tanto la *marrubiína* en su forma pura no ha podido demostrar dicha acción (Krejčí I. & Zadina R., 1959; Cañigual S. et al., 1998). No obstante, la presencia de ácidos fenilcarboxílicos reforzaría la acción colerética (Alonso J., 1998)

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

En el test de edema inflamatorio en patas de rata por inducción de carragenina, el aceite esencial de marrubio ha demostrado poseer propiedades antiinflamatorias (Wren R., 1994). De igual modo acontece con el extracto hidroalcohólico de las partes aéreas, en el modelo de extravasamiento vascular en orejas de cobayos inducido por histamina y bradiquinina, observándose una inhibición de tipo dosis-dependiente (Molinari M. et al., 1997). La *marrubiína* demostró en ratones, propiedades antinociceptivas en los tests de formalina, plato caliente y capsicina. Dicha actividad resultó ser superior a la evidenciada por aspirina, indometacina y diclofenac. Este efecto no es contrarrestado por naloxona, lo cual hace presuponer un mecanismo de acción no opioide (De Jesús R. et al., 2000).

Los compuestos de tipo esteroideo (estigmasterol y β -sitosterol) jugarían un papel importante en el mecanismo antiinflamatorio. Un reciente informe ha podido comprobar que los componentes glucosídicos éster-fenilpropanoides (acteósido, forditósido B y arenariósido) exhiben actividad antiinflamatoria *in vitro* a predominio del sistema enzimático COX-2 sobre el COX-1 (Sahpaz S. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

Los extractos acuosos de las hojas de marrubio han resultado inactivos frente a *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Salmonella boydii* y *Bacillus subtilis* (Díaz R. et al., 1988; Ávila J. et al., 1993). Por su parte el extracto etanólico demostró *in vitro*, actividad antiherpé-

tica frente al HVS-1, mientras que el extracto acuoso demostró ser inactivo frente a cultivos de HVS-2 en cultivos de células HeLa (Girre L. et al., 1987). Componentes del aceite esencial de marrubio han exhibido *in vitro*, actividad esquistosomicida frente a *Schistosoma mansoni* y *Schistosoma haematobium* (Saleh M. et al., 1989).

Otros

El extracto acuoso de las partes aéreas de marrubio ha exhibido *in vitro* un efecto antagónico sobre la serotonina; en tanto el extracto hidroalcohólico mostró *in vivo* efectos antiespasmódicos sobre íleon aislado de cobayos y útero de ratas (Cahen R., 1970; Schlemper V. et al., 1996). También el extracto hidroalcohólico de las partes aéreas y las raíces de marrubio ha exhibido una potente acción antiespasmódica en preparados de músculo liso, especialmente en modelos contráctiles colinérgicos (Schlemper V. et al., 1996). Por otra parte, el aceite esencial ha demostrado experimentalmente, cualidades vasodilatadoras (Karryev M. et al., 1976). El aceite esencial, la *marrubiina*, el mucílago y las saponinas le confieren a esta especie una actividad expectorante y fluidificante de las secreciones bronquiales (Budavari S., 1996; Robbers J. & Tyler V., 2000).

A nivel metabólico, el extracto acuoso de marrubio demostró propiedades hipoglucemiantes en ratas aloxanizadas (Coman R. et al., 1992; Novaes A. et al., 2001) y en conejos con hiperglucemia luego de una inyección subcutánea de dextrosa al 50% (Román Ramos R. et al., 1992). En cuanto a las *sales potásicas*, proporcionan un leve efecto diurético (Cáceres A., 1996). En estudios experimentales en animales, la *marrubiina* ha demostrado ser una sustancia cardioactiva, útil en casos de taquiarritmias y extrasístoles (Robbers J. & Tyler V., 2000). En ratas hipertensas, el extracto acuoso de marrubio por vía oral demostró inhibir la respuesta contráctil de la aorta a la noradrenalina y al cloruro de potasio. La presión sistólica medida luego de la administración oral, mostró disminución de sus valores basales, en tanto no fue afectada en un grupo de ratas normotensas. La excreción urinaria de agua, sodio y potasio no mostró diferencias respecto a un grupo de ratas control (El Bardai S. et al., 2001).

Finalmente, el extracto acuoso de marrubio demostró *in vitro*, actividad antioxidante equivalente (según método Trolox) a 560 $\mu\text{mol/g}$ (Vanderjagt T. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis normales el marrubio por lo general es bien tolerado. El carácter amargo-salino de la *marrubiina* puede generar náuseas y vómitos. Se han documentado algunos casos de dermatitis de contacto con el jugo exprimido de la planta, no conociéndose aún el agente causal (Mitchell J. & Rook A., 1979). Los pacientes hipotensos deberán tomar algunos recaudos si ingieren esta especie. Altas dosis de extractos de marrubio pueden producir efectos catárticos y arritmias cardíacas, debido principalmente a la presencia de *marrubiina* (McGuffin M. et al., 1997; Robbers J. & Tyler V., 2000). La DL50 para la *marrubicina* por vía oral en ratas fue calculada en 370 mg/k, en cambio aún no se ha especificado la DL50 para la planta entera (Krejci I. & Zadina R., 1959).

CONTRAINDICACIONES

El marrubio puede alterar el ciclo menstrual en la mujer como así también generar efectos abortivos, según lo observado en algunas experiencias con animales (Farnsworth N., 1975). No se han documentado problemas durante la lactancia, pero se recomienda no exceder las dosis recomendadas (Newall C. et al., 1996). No administrar extractos de

marrubio en presencia de gastritis o úlceras gastroduodenales, ya que los principios amargos estimulan la secreción clorhidropéptica. Tampoco se aconseja su prescripción en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas (Fetrow C. & Avila J., 2001).

STATUS LEGAL

El marrubio se encuentra registrado por la *British Herbal Pharmacopea* (BHP, 1983- 1990-1996), Comisión E de Monografías de Alemania (con indicación en catarrros de las vías respiratorias y en dispepsias) y enlistado en categoría N2 por el *Council of Europe* (puede ser incorporado como aditivo alimentario en cantidades limitadas). Aprobado por la FDA norteamericana como suplemento dietario (listado GRAS) aunque no está autorizado como producto OTC antitussivo o expectorante (Leung A. & Foster S., 1996).

A su vez se halla registrado en calidad de expectorante, por las Farmacopeas de Austria (ÖAB 1983), Estados Unidos (USP, 1991) y Hungría (7ª Ed.), entre otras. De igual modo por la Dirección de Farmacia y del Medicamento de Francia (Newall C. et al., 1996; Blumenthal M. et al., 2000). Finalmente, las hojas y flores de marrubio se encuentran aprobados por los Ministerios de Sanidad de Chile y Colombia para uso humano (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios *in vitro* realizados con el extracto acuoso de las hojas demostraron antagonizar los efectos de la serotonina (Cahen R., 1970). En este sentido hay que tener en cuenta que drogas que incrementan o antagonizan la síntesis de serotonina, tales como antiarrítmicos, antidepresivos, antieméticos, antimigrañosos, etc, pueden incrementar los efectos serotoninérgicos. Los pacientes que estén bajo tratamiento hipoglucemiante deberán ajustar la dosis de sus drogas de base en caso de tomas conjuntas con extractos de marrubio (Fetrow C. & Avila J., 2001).

ADULTERANTES

En casos de existir (son raras) acontecen con otras especies de marrubio como ser el caso de *Marrubium incanum* Desr., que se diferencia por tener las hojas cubiertas de una densa pilosidad blanca (Cañigüeral S. et al., 1998; Pieroni A. et al., 2002). Ocasionalmente hubo sustituciones en Norteamérica con *Ballota nigra* (Fetrow C. & Avila J., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea la infusión de marrubio como orexígeno y eupéptico, administrándose una taza media hora antes de cada comida principal. También en casos de asma bronquial, bronquitis, tos, diabetes, arritmias cardíacas, fiebre, sedación e hipertensión arterial. Menos frecuente como emenagogo. Externamente se suele aplicar sobre el pelo de los niños que padecen caspa.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 3%. Como amargo-eupéptico tomar 1 taza antes de las principales comidas. Para otros fines conviene adicionar alguna hierba correctora organoléptica.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g= 37 gotas) se prescribe a razón de 100-120 gotas diarias, repartidas en 2-3 tomas.

Tintura: Relación 1:10, administrar 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Polvo: Se preparan cápsulas con el polvo de marrubio, a razón de 200 mg por unidad, administrándose entre 3 y 6 cápsulas diarias. En la actualidad existen caramelos antitussivos elaborados con marrubio.

OTROS USOS

Las hojas finamente picadas pueden emplearse como condimento suave. El empleo de extractos de marrubio como aditivo en bebidas no alcohólicas no debe sobrepasar las 8,7 ppm.; en helados 2 ppm y en confituras 680 ppm. (Leung A. & Foster S., 1996). En este último caso

debe tenerse en cuenta que la industria farmacéutica ha elaborado caramelos de marrubio contra la tos. Aunque en forma escasa, se elabora en algunas regiones europeas cerveza de marrubio. Antiguamente se empleaban polvos o talcos con marrubio para eliminar orugas que atacaban los árboles y sus frutos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
 - Ávila J; Muñoz J; Martínez G.: In vitro antimicrobial activity of various plant extracts used by Purepecha against some enterobacteriaceae. *Int. J. Pharmacogn.* 31: 61-4 (1993).
 - Bartarelli M.: *Marrubium vulgare* and its pharmaceutical uses. *Boll. Chim. Farm.* 105 (11): 787-98 (1966).
 - Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinkmann J.: *Herbal Medicines*. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, USA. (2000).
 - Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. S. A. (1996).
 - BHP (British Herbal Pharmacopeia). Exeter, U.K. British Herbal Medicine Association. (1996).
 - Budavari S.: *The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 12th Ed. USA. (1996).
 - Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. Guatemala. (1996).
 - Cahen R.: Pharmacologic spectrum of *Marrubium vulgare*. *C.R. Soc. Biol.* 164 (7): 1467-72 (1970).
 - Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF International. SRL. España. (1998).
 - Coman R.; Alarcón F.; Lara A. et al.: Efecto hipoglucemiante de algunas plantas usadas en México como anti-dia-béticas. *Archiv. Med. Res.* 23 (1): 59-64 (1992).
 - De Jesús R.; Cechinel Filho V.; Oliveira A. and Schlemper V.: Analysis of the antinociceptive properties of marrubiin isolated from *Marrubium vulgare*. *Phytomedicine*. 7 (2): 111-5 (2000).
 - Díaz R.; Quevedo Sarmiento J. and Ramos Cormenzana A.: Phytochemical and antibacterial screening of some species of Spanish Lamiaceae. *Fitoterapia*. 59 (4): 329-333 (1988).
 - El Bardai S.; Lyoussi B.; Wibo M.; Morel N.: Pharmacological evidence of hypotensive activity of *Marrubium vulgare* and *Foeniculum vulgare* in spontaneously hypertensive rat. *Clin. Exp. Hypertens.* 23 (4): 329-43 (2001).
 - Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
 - Fetrow C. and Avila J.: *Complementary & Alternative Medicines*. 2nd. Ed. Springhouse. USA (2001).
 - García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. Colombia. (2000).
 - Gírré L.; Amorós M.; Conan M.: Sur l'activité antiherpétique d'extraits de végétaux d'origine marine ou terrestre et la standardisation de l'étude des propriétés antivirales. *Fitoterapia*. 58: 371-8 (1987).
 - Karryev M.; Bairyev C. and Atacva A.: Some therapeutic properties and phytochemistry of common horehound. *Izv. Akad. Nauk. Turk. SSR Ser. Biol. Nauk.* 3: 86-8 (1976).
 - Kowalewski Z. and Matlawska I.: Flavonoid compounds in the herb of *Marrubium vulgare*. *Herba Pol.* 24:183-6 (1978).
 - Krejci I. and Zadina R.: Die gallentreibende Wirkung von Marrubiin und marrabinsäure. *Pflanzl. Med.* 7: 1-7 (1959).
 - Lipp F.: *Herborismo*. Círculo de Lectores. Debate S. A. 1^a Edic. (1996).
 - McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
 - Mitchell J. and Rook A.: *Botanical dermatology plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver. Greengrass. (1979).
 - Molinari M.; Cavalli R.; Cechinel Filho V. and Schlemper V.: XII^o Reunión Anual da FESBE. Caxambu, MG. (1997).
 - Novaes A.; Rossi C.; Poffo C.; Pretti Jr. E.; Oliveira A. et al.: Preliminary evaluation of the hypoglycemic effect of some Brazilian medicinal plants. *Therapie*. 56 (4): 427-30 (2001).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOE. Coleg. Farmac. de Valencia. (1995).
 - Pieroni A.; Quave C.; Nebel S. and Heinrich M.: Ethnopharmacy of the ethnic Albanians of northern Basilicata, Italy. *Fitoterapia*. 73 (3): 217-41 (2002).
 - Popa D. and Salei L.: *Rastit. Resur.* 9 (3): 384 (1973).
 - Robbers J. and Tyler V.: *Herbs of Choice. The Therapeutic Use of Phytomedicinals*. The Haworth Herbal Press. USA. (2000).
 - Rodríguez C.; Savi A.; Schlemper V.; Raynaud F. and Cechinel Filho V.: An improved of marrubiin from *Marrubium vulgare*. Univ. do Vale do Itajaí, Brazil. WOCMAP II^o. Mendoza, Argentina. Abstract P-417 (1997).
 - Roman Ramos R.; Alarcón Aguilar F.; Lara Lemus A. and Flores Sáenz J.: Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Arch. Med. Res.* 23 (1): 59-64 (1992).
 - Sahpaz S.; Garbacki N.; Tits M. and Bailleul F.: Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from *Marrubium vulgare*. *J. Ethnopharmacol.* 79 (3): 389-92 (2002).
 - Saleh M. and Glombitza K.: Volatile oil of *Marrubium vulgare* and its anti-schistosomal activity. *Planta Med.* 55: 105 (1989).
 - Schlemper V.; Ribas A.; Nicolau M. and Cechinel Filho V.: *Phytomedicine*. 3: 211 (1996).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de hierbas y herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).
 - Vanderjagt T.; Ghattas R.; Vanderjagt D.; Crossey M. and Glew R.: Comparison of the total antioxidant content of 30 widely used medicinal plants of New Mexico. *Life Sci.* 70 (9): 1035-40 (2002).
 - Wagner H.; Bladt S.; Zganski E.: *Plant drug analysis*. Berlin: Springer-Verlag. (1983).
 - Wren R.: *Nueva enciclopedia de medicina herbolaria y preparados botánicos*. Ed. Grijalbo. México. (1994).

MATICO



NOMBRE CIENTÍFICO

Eupatorium glutinosum Lam. Sinonimias: Se citan 9 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: matico, yerba del soldado, chuzalongo, migla

(Ecuador).
Portugués: matico.
Inglés: matico
Otros: Maticobaum (Alemán), matico (Italiano), matico (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perteneciente a la familia de las Asteráceas que alcanza una altura entre 1-3 metros. Presenta ramas grises, hojas aromáticas, opuestas de color verde brillante, de 7-10 cm. de largo por 2,5-3,5 cm. de ancho, con bordes dentados y envés claro (albescente). Las flores son tubulares, en espigas solitarias, de tonalidad fucsia y brácteas marrón oscuro. El fruto es de color negro y contiene una semilla pequeña oscura en su interior.

HÁBITAT

Nativo probablemente del Perú, el matico rece en los bosques de Sudamérica, como así también a la vera de los caminos, matorrales cordilleranos y plantaciones de piretro. Cabe consignar que con el nombre popular de matico se conocen otras especies sudamericanas, entre ellas *Salvia stachydifolia* Benth (crece en la selva tucumano-oreense de Argentina), *Hyptis mutabilis* L. (Paraguay, Brasil y Argentina), *Piper elongatum* V., *P. angustifolium* Ruiz et Pavón (desde Guatemala hasta Brasil) y *Buddleja globosa* Hope (Perú, Chile, Bolivia y Argentina).

PARTES UTILIZADAS

Las hojas. Presentan un olor intenso y aromático, siendo su sabor amargo.

HISTORIA

Esta planta tiene una larga tradición de uso en Sudamérica, habiendo sido muy estimada por las distintas etnias aborígenes. El nombre *matico* deriva del nombre del soldado español que herido durante la época de la conquista, descubrió accidentalmente sus propiedades curativas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Triterpenos: friedelinol, friedelina, epifriedelanona, δ -aminonona, dammaradienilo.

Aceite esencial: sesquiterpenos (γ -gurjuneno, β -bisaboleno, trans- β -farneseno, β -sesquifelandreno), parafinas de 18-29 carbonos, ésteres metílicos de ácidos grasos.

Otros: En este género se ha descrito la presencia de gúanólidos, eupatorina, eupatilina, estigmasterol, flavonoides (kaempferol) y diterpenos (ácido 15-HO-7-labdonoico).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado pocos estudios científicos con esta planta, a pesar de su alta valoración por la medicina popular. Por ser sus hojas amargas, se emplean como eupéptico y estimulante de las secreciones digestivas. Algunos ensayos *in vitro* demostraron actividad antibacteriana contra gérmenes Gram (+) y (-), lo cual se debería a la presencia diterpenos y triterpenos principalmente (Naranjo P. & Freiri Fierro A., 1995; El Seedi H. et al., 2002a; El-Seedi H. et al., 2002b). Respecto a actividad antiviral, el extracto acuoso de *Eupatorium glutinosum* (50-150 μ g/ml) demostró *in vitro* inhibir la replicación del virus de la estomatitis vesicular, pero no demostró actividad sobre la replicación del poliovirus (Abad M. et al., 1999).

Las lactonas terpénicas del matico demostraron actuar a nivel de la proteína-C-kinasa, inhibiendo el metabolismo del ácido araquidónico y produciendo de esta manera un efecto antiinflamatorio (Ríos Cañavate J., 1995). Si bien la medicina popular emplea muy frecuentemente a *Eupatorium glutinosum* como antiulceroso gástrico, otras especies (conocidas también como matico) fueron ensayadas en esa área. En ese sentido, se ha estudiado la actividad citoprotectora de *Piper elongatum* sobre un modelo experimental de lesiones necrosantes realizadas con etanol sobre la mucosa gástrica de ratones. Para ello se utilizó la infusión al 10%, la que luego de ser filtrada y liofilizada, se administró por vía oral en una dosis de 1g/kg. El resultado arrojó un 67,5% de efectividad en este tipo de lesión, porcentaje algo menor a la efectividad lograda por otras plantas como *Orchis tuberosa*, *Ambrosia peruviana* o *Mintostachys molles* (González E. et al., 1995).

Por otra parte, fue comparado el efecto gastroprotector de extractos de *Piper angustifolium*, *Buddleja globosa* (matico peruano) y ranitidina. La experiencia se realizó en base a modelos de inducción de úlceras por inmovilización y frío en ratas, observándose porcentajes de inhibición de ulcerogenicidad del 83,10% para *P. angustifolium*, 77,09% para *Buddleja globosa* y 86,27% para ranitidina (Placencia M. et al., 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No observados en las dosis recomendadas.

CONTRAINDICACIONES

No hay referencias hasta la fecha.

USOS ETNOMEDICINALES

El matico es considerada una de las principales plan-

tas medicinales, tanto en Ecuador como en Guatemala, México, Perú y región del Altiplano. En Ecuador se utiliza como especie aromática y antiséptica (en forma de gargarismos). La infusión se recomienda en casos de úlceras gástricas y en diarreas infantiles. En forma de emplastos o compresas, posee muy buen efecto hemostático en trastornos hemorroidales y úlceras sangrantes de extremidades. En Guatemala, México y el Altiplano se utiliza la infusión para realizar baños externos en procesos de infección vaginal (candidiasis), dolores reumáticos y heridas en piel. En uso interno (de sabor muy amargo) se toman dos o tres tazas diarias en casos de úlcera gástrica y trastornos espasmódicos.

En Bolivia y noroeste argentino se preparan cataplasmas con las hojas machacadas para calmar los dolores reumáticos; mientras que la infusión sería útil en casos de gonorrea. Las flores, en forma de emplasto, se utilizan contra los procesos supurativos y el cocimiento de las semillas en casos de paludismo. En Perú y noroeste argentino se utiliza el cocimiento de las hojas por vía externa, como gran hemostático para cicatrizar heridas y llagas, o espolvoreando en ellas las hojas secas y molidas. En Perú también se emplea el polvo de las hojas para cicatrizar el ombligo de los niños recién nacidos. Es una planta panacea para los indios Takana de la Amazonia peruana.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 1-5 hojas por taza (según el tamaño). Tomar 2-3 tazas al día.

Tintura: 25-30 gotas, 2-3 veces al día.

Polvo: Se puede administrar en forma de cápsulas, en base a 2-5 g por dosis.

Uso Externo: La infusión al 15 por mil o la decocción al 70 por mil.

BIBLIOGRAFÍA

- Abad M.; Bermejo P.; Sánchez Palomino C.; Chiriboga X. and Carrasco L.: Antiviral activity of some South American medicinal plants. *Phytother. Res.* 13 (2): 142-6 (1999).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amorin J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB Marzo-Junio (1980).
- Berdonces i Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Chiriboga P.; Cifuentes G.; Maldonado M.: *Principios activos de plantas ecuatorianas*. Facultad de Ciencias Químicas, Quito, Ecuador (1995).
- El-Seedi H.; Ohara T.; Sata N. and Nishiyama S.: Antimicrobial diterpenoids from *Eupatorium glutinosum* (Asteraceae). *J. Ethnopharmacol.* 81 (2): 293-6 (2002a).
- El-Seedi H.; Sata N.; Torrsell K. and Nishiyama S.: New labdene diterpenes from *Eupatorium glutinosum*. *J. Nat. Prod.* 65 (5): 728-9 (2002b).
- González E.; Avila G. et al.: *Actividad citoprotectora de plantas medicinales sobre la mucosa gástrica*. Primer Congreso Internacional de Terapias Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).
- Kelter M.: Problemas de nomenclatura en la designación de especies populares. *Los Maticos. Fitociencia.* 1 (3): 8-9 (2000).
- Málaga C.: *Plantas que Curan del Perú*. Editorial Mercurio S.A. Lima. (1988).
- Naranjo P.; Freiri Fierro A.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed.). CYTED. Colombia (1995).
- Placencia M.; Ramos H.; Rimachi M.; Avila J. y Alarcón E.: *Estudio comparativo del efecto gastroprotector de Piper angustifolium y Buddleja globosa en ratas*. Facultad Medicina, Univ. Nacional Mayor San Marcos, Lima, Perú. WOCMAP II^o, Mendoza, Argentina. (1997).
- Pérez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino*. Ediciones del Sol, Bs. Aires. (1988).
- Ríos Cañavate J.: Fitoterapia de la Inflamación. *Natura Medicatrix.* 37: 80-85 (1995).
- Saravia Gómez A.: *Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala*. Conferencia. Primer Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).

MATRICARIA

NOMBRE CIENTÍFICO

Tanacetum parthenium Sch. Bip. Sinonimias: Se citan 8 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: crisantemo, matricaria, migraneta, margaza, pietro de jardín.

Portugués: matricaria, artimijo, macela-do-reino.

Inglés: feverfew, featherfew.

Otros: tannaise commune, camomille grande (Francés), Mutterkraut, Rainfarn (Alemán), tanaceto (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura entre 30 y 80 cm; tallo piloso, erecto; hojas pecioladas, alternas, pinadamente divididas, de color verde-amarillento, con 3-7 pares de segmentos oblongos e inciso-dentados; flores reunidas en corimbos terminales de hasta 30 piezas, con una banda externa de flores liguladas y un aroma acre muy fuerte, haciendo su aparición durante el verano. El fruto es un aquenio rematado con un reborde membranoso.

HÁBITAT

La matricaria es oriunda de la región de los Balcanes (Grecia, ex-Yugoslavia, Albania), estando naturalizada como planta ruderal en casi toda Europa. Fue introducida y cultivada en América y región montañosa del Caribe. El género *Tanacetum* comprende unas 70 especies de plantas anuales y perennes, que incluyen miembros de la familia de las margaritas. Las abejas rechazan a la matricaria, por lo que se recomienda no plantarla cerca de otras especies que requieran de la polinización apícola.

PARTES UTILIZADAS

Sumidad aérea (hojas y flores frescas o secas).

HISTORIA

La matricaria formó parte de los rituales para la celebración de Pascuas en el Reino Unido, como hierba purificadora después del ayuno de la Cuaresma, así como símbolo de las hierbas amargas de la Pascua hebrea. El nombre *Tanacetum* deriva del griego *athanasia*, que significa «inmortalidad», en alusión a las flores duraderas de algunas especies. En tanto *parthenium* le fue acuñado por el historiador griego Plutarco, quien señaló que uno de los obreros que había participado de la construcción del Partenón, había curado su intensa cefalea con esta especie. Antiguamente fue muy empleada para tratar la fiebre, de ahí que los ingleses la denominen popularmente *feverfew* (poca fiebre), como así también procesos reumáticos, dolores menstruales, gástricos, vértigos y picaduras de insectos.

Otros historiadores niegan que la matricaria se haya empleado en casos de fiebre, argumentando que la denominación *feverfew* sería una extensión de las denominaciones *parthenion faded* y la posterior *featherfoil*, alusivas al carácter plumoso de sus tallos. En épocas de escasez de quinina en Europa, dicha planta fue sustituida por matricaria, de menor potencia antimalárica. En 1655 John Goodyear realiza la primera traducción al inglés del libro de Dioscórides escrito en el siglo I en Grecia, donde cita la utilidad de la matricaria en cuadros de melancolía y dolores de cabeza. En el siglo XVII el investigador inglés John Parkinson hace la primera mención sobre la aplicación de la matricaria en

cuadros de cefaleas.

En 1772 John Hill descubre sobre él mismo las virtudes antimigrañosas de esta planta y publica por primera vez sus trabajos. En el siglo XIX los médicos eclécticos de Norteamérica aconsejaban el empleo de la matricaria para promover la menstruación en la mujer y tratar los síntomas psíquicos presentes en cuadros de dismenorrea. Ya en el siglo XX, en plena década del '80, numerosas investigaciones han podido interpretar su mecanismo de acción antimigrañoso, lo cual fue publicado en prestigiosas revistas médicas como "The Lancet" o "British Medical Journal".

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,2-0,6%): Responsable de su fuerte aroma. Contiene principalmente: α -pineno, bornil-acetato, L-borneol, angelato, ácido cóstico, alcanfor, β -farnesina, canina, 10-epicanina, artecanina (trazas) y éteres espiroquetalenólicos.

Lactonas sesquiterpénicas: Formadas principalmente por un germacranólido (partenólido) y sus derivados: 3- β -hidroxi-partenólido, secotana-partenólidos A y B, artemorina, epoxiartemorina, 3- β -HO-costunólido, santamarina (balcanina), reinosina. Otro germacranólido aislado, pero con mucha menor concentración es la crisantemonina. El partenólido se encuentra en las flores, hojas y semillas.

Distintas farmacopeas han aconsejado la estandarización de los partenólidos en una concentración suficiente como para justificar su empleo como antimigrañoso, atento que existían numerosos productos con sólo trazas de los mismos, o variedades de matricaria (como la mexicana o la yugoslava), que directamente no los contienen. Francia aconseja un mínimo de 0,1% mientras que Canadá eleva esa cifra al 0,2%, tomando en cuenta cápsulas o comprimidos de 250 mg cada uno (Castañeda Acosta J. et al., 1993). A pesar de estas recomendaciones, muchos laboratorios lanzaron productos al comercio sin alcanzar estas cifras. No ocurrió lo mismo con muestras de preparados de Gran Bretaña que mostraron concentraciones casi 5 veces por encima de las requeridas (Awang D. et al., 1991; Foster S., 1995).

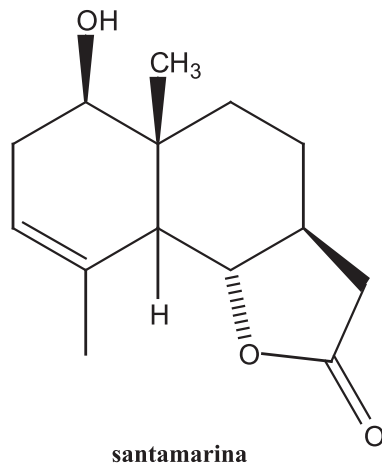
Otros: ácidos fenólicos, flavonoides (santina, apigenina, metilésteres de 6-HO-kaempferol = tanetina y queretagetina), guayanólidos (crisantemina A y B), principios amargos, fitosterina, melatonina (hojas), ácido tánico, ácido antémico, cosmosiina. La raíz presenta derivados acetilénicos. Las semillas secas contienen 22% de proteínas y 31,2% de grasas.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

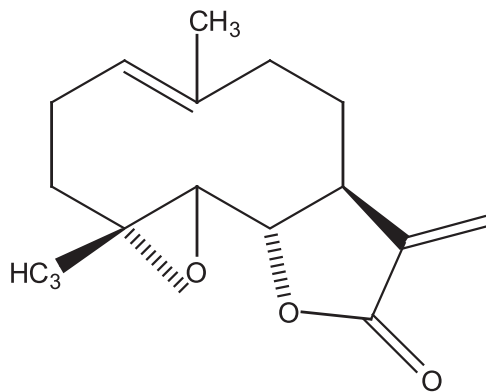
Las mismas hacen especial referencia a su empleo en casos de cefaleas o migrañas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimigrañosa

Varios comentarios ocurridos en Inglaterra a fines de los años 70', en el que se mencionaba que el masticado de hojas de matricaria disminuía los dolores de cabeza, hizo que varios científicos comenzaran a investigar esta planta. Las cefaleas han demostrado tener diversas etiopatogenias, destacando en especial aquellas de origen vascular. Al respecto, extractos de esta planta en dosis de 200 mg/ml han exhibido un efecto antiespasmódico sobre la musculatura lisa de la pared arterial de aorta en conejos, inhibiendo de manera irreversible a sustancias tales como la fenilefrina, 5-HO-triptamina y angiotensina II; a la vez que disminuyen las contracciones arteriales inducidas previamente por acetilcolina (Voyno Yassenetskaya T. et al., 1988; Barsby R. et al., 1992).



santamarina



partenólido

De acuerdo con varios ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo, se ha concluido que su empleo está indicado especialmente como preventivo de las intercrisis migrañosas, reduciendo la frecuencia e intensidad de las mismas, a la vez que mejora los síntomas neurovegetativos asociados, tales como náuseas, mareos, vértigos o vómitos (Awang D., 1993; Berry M., 1994; Palevitch D. et al., 1997; Prusinski A. et al., 1999; Ernst E. & Pittler M., 2000). En un ensayo clínico a doble ciego, que abarcó 300 pacientes migrañosos, se pudo verificar mejorías clínicamente significativas en el grupo al cual se le suministró por vía oral extractos secos de matricaria (72%). Entre las mejorías citadas se hace referencia a la menor tasa de recurrencia e intensidad de los ataques migrañosos, como así también menor aparición de síntomas neurovegetativos (náuseas o vómitos) en la mayoría de los casos (Johnson E. et al., 1985).

Por otra parte se postula entre los mecanismos generadores de migraña un aumento en la adhesividad y secreción plaquetaria, lo cual sería contrarrestado por la actividad antiagregante de las lactonas sesquiterpénicas presentes en los extractos (en mayor parte en los alcohólicos que en los acuosos), al inhibir el metabolismo del ácido araquidónico actuando sobre la enzima proteína-quinasa C de los granulocitos, responsable del aumento en la actividad de la fosfolipasa A2, involucrando en dicho accionar a grupos sulfhidrilos (Heptinstall S. et al., 1987; Der Marderosian A. & Liberti L., 1988). La matricaria además, demostró disminuir la producción de histamina por los mastocitos, a la vez que inhibió la producción de eicosanoides, en especial el tromboxano B2 y el leucotrieno B4. Todas estas actividades jugarían un papel importante en el mecanismo de generación de las cefaleas (Biggs M. et al., 1982; Makheja A. et al., 1982; Loesche W. et al., 1988; Sumner H. et al., 1992).

A su vez, extractos de matricaria disminuyen la liberación de serotonina plaquetaria inducida por agentes agregantes: adenosina-difosfato, adrenalina y colágeno. Estudios *in vitro* demostraron una baja afinidad antagonista de los partenólidos sobre los receptores 5-HT_{2A}. En cambio, cuando se ensaya con extractos totales de la planta, se eleva notablemente la afinidad con los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}. Ello indica, como se verá más adelante, que en el mecanismo de acción antimigrañoso intervendrían otros compuestos, además de los partenólidos (Weber J et al., 1997; Mittra S. et al., 2000).

Un estudio *in vitro* sobre cultivos plaquetarios humanos realizado con un extracto acuoso elaborado con hojas de esta especie, pudo constatar una interferencia en la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria (Lösche W. et al., 1988). Al respecto, un estudio clínico a doble-ciego, da cuenta de la importancia en los niveles de captación, concentración y liberación de serotonina en 43 sujetos migrañosos y 34 sanos. Este estudio, puso en evidencia que la agregación y adhesividad plaquetaria son significativamente más elevadas ($p < 0,01$) en sujetos migrañosos que en sanos, lo cual favorecería la formación de pequeños trombos plaquetarios como disparadores de las crisis jaquecosas (Hanington E., 1981).

Continuando en esta línea, otro estudio realizado sobre 77 pacientes migrañosos efectuado durante el período asintomático, demostró que la agregación y adhesión plaquetaria era significativamente más alta que las observadas en los grupos control. Por ejemplo la liberación de 5-HO-triptamina por parte de las plaquetas, era superior durante un período de 3 días de jaqueca que en los intervalos asintomáticos. Por otra parte, el extracto clorofórmico de matricaria ha demostrado, *in vitro*, efecto antiagregante en cultivos de plaquetas humanas y de animales. En el primer caso el efecto se logró con concentraciones de 10, 12,5 y 25 mg/ml (Groenewegen W. & Heptinstall S., 1990).

Otro trabajo efectuado por investigadores alemanes con extractos etanólicos de *Tanacetum parthenium* inglés (0,35% de partenólidos en un excipiente de celulosa microcristalina), encontraron resultados variables y poco alentadores en cuanto a la resolución de las crisis e interurrencias de jaquecas sobre 59 pacientes evaluados, concluyendo que existiría algún otro componente (presuntamente en el aceite esencial) que podría mejorar la performance del producto (De Weerd C. et al., 1996). De hecho, extractos secos totales de las hojas de matricaria demostraron ser más efectivos, presuponiéndose que el acetato de crisantenilo (más abundante en las hojas que en el extracto etanólico) podría ser el nuevo compuesto activador de la respuesta antiagregante. Incluso se ha postulado al déficit de melatonina circulante como un mecanismo coadyuvante en la aparición de migrañas, habida cuenta del hallazgo de melatonina en las hojas de tanacetum. Esto implica que debería hacerse una reevaluación del papel que juegan los partenólidos en las migrañas o jaquecas (Murch S. et al., 1997).

Un reciente estudio clínico a doble ciego, randomizado, multicéntrico, controlado con placebo, efectuado sobre 147 pacientes portadores de migraña de diferente intensidad, determinó al cabo de 12 semanas de tratamiento, la utilidad de un producto estandarizado en partenólidos (MIG-99®), en 3 dosis diarias (6,25 mg), sobre aquellos pacientes que habían tenido hasta 4 migrañas por mes. En cambio, en migrañas de mayor frecuencia no se observaron diferencias frente al placebo (Pfaffenrath V. et al., 2002).

En otro orden de cosas, la matricaria ha demostrado restaurar la movilización del calcio intracelular, precisamente en aquellas células con deficiencias en sus canales cálcicos. Esta alteración sería responsable de la aparición de ciertas formas infrecuentes de migrañas, incluyendo una conoci-

da como «migraña hemipléjica familiar» (Heptinstall S. & Awang D., 1998). En resumen, se puede concluir que el *Tanacetum parthenium*, al inhibir la agregación plaquetaria y la liberación de serotonina de origen plaquetario (hormona que produce vasoconstricción entre otros efectos), limita la aparición de las crisis migrañosas. En virtud de ello, las plaquetas de los pacientes que presentan cefaleas demostraron un comportamiento diferente a las de individuos sanos, lo cual explicaría en parte la aparición y recurrencia de los ataques (Hylands P., 1986; Gruenwald J., 1998). Si bien existen algunos reportes aislados sobre un virtual beneficio de los extractos de matricaria durante la fase aguda de una cefalea (administrando el equivalente a 4 dosis diarias en una hora), en rigor de verdad no existen estudios clínicos controlados que demuestren su utilidad en dichas circunstancias, por lo que quedan relegados a la fase preventiva de los mismos (Schulz V. et al., 2001).

Actividad Antiinflamatoria

El extracto acuoso de las partes aéreas y de las hojas de matricaria ha demostrado *in vitro* un efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandinas (88% y 58%, respectivamente). Dicha actividad en estudios iniciales no había podido ser comprobada a través de la vía clásica de la ciclooxigenasa, por lo que se dedujo que el efecto antiinflamatorio sería diferente al de algunos AINES o salicilatos (Der Marderosian A. & Liberti L., 1988). En ensayos en ratas efectuados mediante los tests de carragenina (edema plantar) y ácido acético (contorsiones dolorosas), demostraron que los extractos de matricaria por vía oral (10-40 mg/k) e intraperitoneal (1-2 mg/k) generan actividad antiinflamatoria y antinociceptiva. El efecto analgésico no fue contrarrestado por naloxona (dosis de 1 mg/k i.p.) lo cual indica un mecanismo antiálgico no opioide (Jain N. et al., 1999). Estudios *in vitro* demostraron que los *partenólidos* ejercen su efecto antiinflamatorio a través de la inhibición de la enzima COX-2 (Sautebin L., 2000).

La actividad inhibitoria demostrada *in vitro*, por extractos acuosos de matricaria sobre leucocitos polimorfonucleares (frecuentemente aumentados en la artritis reumatoidea), había generado expectativas para la investigación de una virtual utilidad en dicha patología (Heptinstall S. et al., 1985). Sin embargo, un ensayo clínico a doble ciego *versus* placebo, realizado en pacientes con artritis reumatoidea, no pudo constatar una mejoría clínicamente significativa comparado a un grupo control (Patrick M. et al., 1989).

En la actividad inhibitoria demostrada por los extractos de matricaria sobre la formación de prostaglandinas, intervendrían también flavonoides como la *tanetina* (Castleman M., 1991; Williams C. et al., 1995). Estudios recientes confirmaron que los extractos de matricaria inhiben las señales proinflamatorias generadas por citoquinas. En ese sentido, los *partenólidos* demostraron *in vitro* inhibir subunidades de quinasas (IKK- β). (Kwok B. et al., 2001). Por otra parte, en cultivos de fibroblastos sinoviales humanos, tanto extractos de matricaria como de *partenólidos* purificados, demostraron inhibir la expresión de adhesión molecular intercelular (ICAM-1) inducidas por la citoquina IL-1 con más del 95% de actividad supresora (Piela Smith T. & Liu X., 2001).

Actividad Antimicrobiana

El extracto etanólico elaborado a partir de las partes aéreas, en concentración de 5 mg/ml, exhibió actividad antimicrobiana *n vitro* frente a *Sarcinia lutea* y *Staphylococcus aureus*. En cambio, no desarrolló actividad frente a *Escherichia coli* (Bhakuni D. et al., 1974). La maceración alcohólica de las sumidades floridas ensayada frente a cinco gérmenes productores de diarrea en humanos, evidenció

únicamente actividad frente a *Salmonella enteritides* (Cáceres A. & Samayoa B., 1989).

El extracto acuoso de matricaria demostró actividad inhibitoria en cultivos de *Escherichia coli* y *Salmonella typhi*. (Ávila J. et al., 1993) como así también frente a gérmenes Gram positivo infectantes del árbol respiratorio, tales como *Streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes*, con una CIM = 1 mg (Cáceres A. et al., 1993). La lactona *santamarina*, componente del aceite esencial de matricaria, demostró *in vitro* actividad antimicrobiana (Kalodera Z. et al., 1997).

Otros

En cuanto al efecto inhibitorio *in vitro* de extractos de matricaria sobre la enzima angiotensina II, se deduce del mismo una actividad hipotensora arterial, puesta en evidencia en varios pacientes portadores de migrañas que consumieron productos comerciales elaborados con esta especie. Respecto a los *éteres espiroquetales*, presentes también en integrantes de esta familia botánica, han exhibido un efecto espasmolítico útil en casos de dolores cólicos de origen digestivo (Wren R., 1994).

El extracto clorofórmico de matricaria, en concentración de 250 μ g/ml, demostró efectos espasmolíticos en aorta de conejo, atribuible a la presencia de *partenólidos* (Barsby R. et al., 1992). De igual modo, los *partenólidos* demostraron un efecto inhibitorio de las contracciones del fundus gástrico de ratas sometidas a inducción por fenfluramina y dextroanfetamina, aunque no por inducción de serotonina (Bejar E., 1996). El extracto etanólico ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, actividad antisecretoria y espasmolítica, útil en casos de diarreas (Cáceres A., 1996).

Los extractos de matricaria demostraron ejercer un efecto sedante inductor del sueño en animales de laboratorio, lo cual podría estar en relación al hallazgo de *melatonina* en las hojas (Buck A. et al., 1986; Murch S. et al., 1997). A su vez, extractos de matricaria en altas dosis (40-60 mg/k) administrados por vía oral a ratas no demostraron alterar la actividad locomotriz ni potenciar el efecto inductor de sueño del pentobarbital (Jain N. & Kulkarni S., 1999).

En inmuno-oncología experimental, los *partenólidos* en concentración de 5 μ M y expuestos durante 24 horas a cultivos de fibrosarcoma (MN-11) y linfoma humano (TK6), evidenciaron un efecto inhibitorio del crecimiento de ambas líneas celulares. Se trata actualmente de dilucidar el mecanismo de acción antitumoral (Ross J. et al., 1999). A su vez, los *partenólidos* de matricaria demostraron *in vitro* un efecto inhibitorio sobre la producción de interleuquina 12 a partir de macrófagos de ratón estimulados por medio de lipopolisacáridos (Kang B. et al., 2001). Por último, los *partenólidos* demostraron en cultivos de monocitos potenciar la actividad diferenciadora celular de 1,25-dihidroxi-vitamina D, sobre células de leucemia HL-60. Esta actividad estaría mediada por el efecto inhibitorio de los *partenólidos* sobre el factor NF-kappa B (Kang S. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general los extractos de matricaria son bien tolerados, aún durante largos períodos de tiempo. Al tratarse de una hierba muy picante y desagradable al gusto, puede ocasionar molestias durante la toma de infusiones en forma continua. Pacientes migrañosos que recibieron 50 mg/día de extracto acuoso de matricaria durante 6 meses, no evidenciaron señales de toxicidad. En cambio, los que continuaron con placebo mostraron cuadros de ansiedad e insomnio (Der Marderosian A. & Liberti L., 1988). Otro estudio que abarcó varios pacientes que tomaron extractos de matricaria a lo largo de 10 años, tampoco reveló efectos

tóxicos (McGuffin M. et al., 1997; Schulz V. et al., 2001). En una revisión de los diferentes ensayos clínicos a doble ciego efectuados hasta el año 2000 con extractos de matricaria, se pudo comprobar una muy buena tolerancia del producto con escasos reportes de manifestaciones adversas (Ernst E. & Pittler M., 2000; Pfaffenrath V. et al., 2002). Se han descrito algunas reacciones de dermatitis por contacto, nódulos pruriginosos y dolores abdominales, inherentes a la presencia de lactonas sesquiterpénicas y monoterpenos, sobretodo en las hojas frescas (Mitchell J. et al., 1971; Burry J., 1980; Johnson E. et al., 1985; Sharma V. & Sahoo B., 2000; Paulsen E. et al., 2002).

Si bien el aceite esencial contiene *alcanfor*, se necesitarían dosis extremadamente altas como para provocar estados convulsivos (Pellecuer J., 1995). El contenido en *piretrinas* de algunas variedades de *Tanacetum* no ha evidenciado ser tóxica para los mamíferos (Bown D., 1996). Un estudio que abarcó varios pacientes que masticaban hojas de matricaria, mostró la aparición (en algunos de ellos) de pequeñas úlceras orales, en especial durante los primeros 10 días, aunque quienes masticaron hojas «placebo» (de repollo o coliflor) tuvieron una incidencia de lesiones levemente menor (Schulz V. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia (presencia de principios amargos), niños menores de dos años y tratamientos anticoagulantes. Si bien no existen trabajos que evidencien efectos uterotónicos del *Tanacetum parthenium* en animales, existe una larga tradición folclórica de su empleo como estimulante uterino para promover las menstruaciones (Germosén Robineau L., 1996; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La matricaria (partes aéreas) se encuentra aprobada para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Inglaterra, Canadá, Bolivia, Suecia y Francia, entre otras. En Canadá, sólo la hoja entera cuenta con un DIN (Drug Identification Number), estableciéndose un mínimo de *partenólidos* del 0,2%. En Estados Unidos figura como suplemento dietario. A su vez, aparece en las monografías de ESCOP en el fascículo II y en el volumen II de las monografías de la OMS (McGuffin M. et al., 1997; OMS 2001). En México, no se autoriza su empleo en forma de té, de

acuerdo con los artículos 234 y 245 de la Ley General de Salud (Anirpron, 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar junto a drogas anticoagulantes por potenciación de efectos. Tampoco con aminoácidos que contengan grupos sulfhidrilos como la cisteína y la N-glicina (Peris J. et al., 1995; Gruenwald J., 1998). La potencia farmacológica disminuye cuando se suministra junto a drogas antiinflamatorias no esteroideas (Miller L., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los empleos más frecuentes de la matricaria, se citan sus aplicaciones en casos de migrañas o cefaleas, neuralgias, dismenorreas, fiebre y reumatismo. En todos los casos recomiendan la toma de infusiones o tinturas. Las hojas frescas (2 por lo general) se suelen masticar en casos de migrañas, aunque despiden un aroma y gusto muy picante (por ello se mezclan con menta). Se recuerda que pueden ser ulcerogénicas, especialmente durante masticados muy prolongados. En Colombia, emplean la hoja en decocción por vía oral en casos de parasitosis. En Guatemala y Martinica, de igual forma en casos de dolores cólicos de estómago. A su vez, recomiendan la infusión de la planta fresca o seca como antidiarreico, antiparasitario, analgésico, sedante y contra los resfríos. Aplicadas en cataplasma, se recomiendan en presencia de tumores y cáncer. En Venezuela emplean extractos con la planta entera para aplicación en forma de gotas durante el curso de otitis.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1-2%, a razón de 2-3 tazas al día, antes de las comidas, infundiéndose durante cinco minutos.

Tintura: Relación 1:5, en dosis de 2-5 ml.

Extracto Seco: Con valoraciones mínimas del 0,2% de *partenólidos*, se presenta en cápsulas de 200-500 mg, a ser administrado a razón de 3 tomas diarias. Los *partenólidos*, responsables junto a otras lactonas de la actividad terapéutica, tienden a desaparecer durante el proceso de secado y almacenamiento, por lo que es indispensable recurrir a formas galénicas estandarizadas provenientes de plantas frescas, con valoración porcentual de estos principios activos. La ESCOP recomienda una cantidad de droga equivalente a 0,2-0,6 mg de *partenólidos*. (Heptinstall S. et al., 1992).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Anipron (Asociación Nacional de la Industria de Productos Naturales A.C.). Boletín Informativo. N° 3. Agosto (2001).
- Artech García A; Vanaclócha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed 3a. Ed. (1998).
- Avila J.; Muñoz J.; Martínez G.: In vitro antimicrobial activity of various plant extracts used by Purépecha against some enterobacteriaceae. *Int. J. Pharmacogn.* 31: 61-4 (1993).
- Awang D.; Dawson B. and Kindack D.: Parthenolide content of feverfew assessed by H.P.L.C and ¹H-NMR spectroscopy. *J. Nat. Prod.* 54 (6): 1516-21 (1991).
- Awang D.: Feverfew fever, a headache for the consumer. *Herbalgram.* 29: 34-6 (1993).
- Barsby R.; Salan U.; Knight D. et al.: Feverfew extracts and parthenolide irreversibly inhibit vascular responses of the rabbit aorta. *J. Pharm. Pharmacol.* 44 (9): 737-40 (1992).
- Bejar E.: Parthenolide inhibits the contractile response of a rat stomach fundus to fenfluramine and dextroamphetamine but not serotonin. *J. Ethnopharmacol.* 50 (1): 1-12 (1996).
- Berry M.: Feverfew. *Pharmac. J.* 253: 806-8 (1994).
- Bhakuni D. et al.: Screening of Chilean plants for antimicrobial activity. *Llyodia.* 37 (4): 621-32 (1974).
- Biggs M. et al.: Platelet aggregation in patients using feverfew for migraine. *Lancet.* II: 776 (1982).
- Bohlmann F.; Zdero C.: Sesquiterpene lactones and other constituents from *Tanacetum parthenium*. *Phytochemistry.* 21: 2543-39 (1982).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Sandy, Oregon (1998).
- Buck A. et al.: *Conferencia Internacional de Prostaglandinas y Componentes Relacionados*. Florencia, Italia. Junio 3 al 6. (1986).
- Buendía E.: Tratamiento de las Migrañas con Plantas Medicinales. *Med. Holística.* 29: 66-7 (1992).
- Burry J.: Compositae dermatitis in South Australia: Contact dermatitis from *Chrysanthemum parthenium*. *Contact Dermatitis.* 6: 445 (1980).
- Cáceres A. and Samayoa B.: Tamizaje de la actividad antibacteriana de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de afecciones gastrointestinales. DIGI-USAC. Guatemala. pp. 138 (1989).
- Cáceres A.; Figueroa L.; Taracena A. y Samayoa B.: Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. 2. Evaluation of activity of 16 plants against Gram-positive bacteria. *J. Ethnopharmacol.* 39: 77-82 (1993).
- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. Guatemala. (1996).
- Castañeda Acosta J.; Fischer N. and Vargas D. *J. Nat. Prod.* 56: 90-8 (1993).
- Castleman M.: *The healing herbs*. Rodale Press, Emmaus. PA 18098 (1991).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ra. Ed. Strasbourg. (1981).
- De Weerd C.; Bootsma H. and Hendriks H.: Herbal Medicines in Migraine Prevention. Randomized double-blind placebo controlled crossover trial of a feverfew preparation. *Phytomedicine.* 3 (3): 225-30 (1996).
- Der Marderosian A. and Liberti L.: *Natural Products Medicine*. Philadelphia. George F. Stickley (Ed.). Pp. 388 (1989).
- Ernst E. and Pittler M.: The efficacy and safety of feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): an update of a systematic review. *Public Health Nutr.* 4 (A): 509-14 (2000).
- Foster S.: Migraine headaches and feverfew. *The Herb Companion.* 1 (4): 63-4 (1995).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000):
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. Tramil. (1996).
- Groenewegen W.; Heptinstall S.: A comparison of the effects of an extract of feverfew and parthenolide, a component of feverfew, on human platelet activity in vitro. *J. Pharm. Pharmacol.* 42 (8): 553-7 (1990).

- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company, Montvale, USA. (1998).

- Hanington E.: Migraine: A platelet disorder. *The Lancet*. Pp. 720-3. Oct. 3 (1981).

- Heptinstall S.; White A.; Williamson L. and Mitchell J.: Extracts of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets and polymorphonuclear leucocytes. *The Lancet*. I: 1071-4 (1985).

- Heptinstall S.; Groenewegen W.; Spangenberg P. and Lösche W.: Extracts of feverfew may inhibit platelet behaviour via neutralization of sulphhydryl groups. *J. Pharm. Pharmacol.* 39: 459-65 (1987).

- Heptinstall S.; Awang D.; Dawson B. et al.: Parthenolide content and bioactivity of *Tanacetum parthenium*. Estimation of commercial and authenticated feverfew products. *J. Pharm. Pharmacol.* 44 (5): 391-5 (1992).

- Heptinstall S. and Awang D.: Feverfew: a review of its history, its biological and medicinal properties, and the status of commercial preparations of the herb. In: Lawson L. & Bauer R. (Eds). *Phytomedicines of Europe: Chemistry and Biological Activity*. Washington DC. American Chemical Society. (1998).

- Hylands P.; Hylands D.: Prophylactic treatment of migraine with feverfew. *Dev. Drugs Mod Med*. Pp. 100-4 (1986).

- Johnson E.; Kadam N.; Hylands D. et al.: Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *British Medical J.* 291: 569-73 (1985).

- Kalodera Z.; Pepeljnjak S.; Blazevic N. and Petrak T.: Chemical composition and antimicrobial activity of *Tanacetum parthenium* essential oil. *Pharmazie*. 52 (11): 885-6 (1997).

- Kang B.; Chung S. and Kim T.: Inhi-

bition of interleukin-12 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages by parthenolide, a predominant sesquiterpene lactone in *Tanacetum parthenium*: involvement of nuclear factor-kappa B. *Immunol. Lett.* 77 (3): 159-63 (2001).

- Kang S., Kim S., Chung S., Lee M., Kim H., Kim T.: Enhancement of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3)-induced differentiation of human leukaemia HL-60 cells into monocytes by parthenolide via inhibition of NF-kappa B activity. *Br J Pharmacol* 135 (5):1235-44 (2002).

- Kwok B.; Koh B.; Ndubuisi M.; Elofsson M. and Crews C.: The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb feverfew directly binds to and inhibits Ikappa B kinase. *Chem. Biol.* 8(8): 759-66 (2001).

- Lösche W.; Michel E.; Heptinstall S.; Groenewegen W. and Krause S.: Effects of an extract of feverfew on arachidonic acid metabolism in human blood platelets. *Biomed. Biochim. Acta.* 47 (10-11): 5241-3 (1988).

- Makheja A.; Bailey J.: A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb feverfew. *Prostagland. Leukot. Med.* 8: 653-60 (1982).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).

- Miller L.: *Herbal medicinal: select clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. Archives of Internal Medicine.* 158: 2200-11 (1998).

- Mitchell J.; Geissman T.; Dupuis G.; Towers G.: Allergic contact dermatitis caused by Artemisia and Chrysanthemum species. *J. Invest. Dermatol.* 56: 98-101 (1971).

- Mitra S.; Datta A.; Singh S. and Singh

A.: 5-HO-tryptamine-inhibiting property of feverfew: role of parthenolide. *Acta Pharmacol. Sin.* 21 (12): 1106-14 (2000).

- Murch S.; Simmons C.; Saxena P.: Melatonin in feverfew and other medicinal plants. *The Lancet*. 350: 1598-9 (1997).

- Murphy J.; Heptinstall S. and Mitchell J.: Retomised double-blind placebo-controlled trial of *Tanacetum parthenium* L. in migraine prevention. *Lancet*. II. (8604): 189-92 (1988).

- OMS: WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. II. *Tanacetum parthenium*. Geneva. (2001).

- Palevich D.; Earon G.; Carasso R.: *Tanacetum parthenium* as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Phytother. Res.* 11: 508-11 (1997).

- Patrick M.; Heptinstall S.; Doherty M.: Feverfew in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 48: 547-9 (1989).

- Paulsen E., Christensen L., Andersen K.: ¿Do monoterpenes released from feverfew (*Tanacetum parthenium*) plants cause airborne Compositae dermatitis? *Contact Dermatitis* 47(1):14-8 (2002).

- Pellicuer J.: Aromaterapia y Toxicidad de los Aceites Esenciales. *Natura Medicatrix*. 37: 45-7 (1995).

- Pfaffenrath V., Diener H., Fischer M., Friede M., Henneicke-von Zepelin H.: The efficacy and safety of *Tanacetum parthenium* (feverfew) in migraine prophylaxis--a double-blind, multicentre, randomized placebo-controlled dose-response study. *Cephalalgia* 22(7):523-32 (2002).

- Piella Smith T. and Liu X.: Feverfew extracts and the sesquiterpenes lactone parthenolide inhibit intercellular adhesion molecule-1 expression in human sy-

novial fibroblasts. *Cell. Immunol.* 209 (2): 89-96 (2001).

- Prusinski A.; Durko A.; Niczyporuk Turek A.: Feverfew as a prophylactic treatment of migraine. *Neurol. Neurochir. Pol.* 33 (5): 89-95 (1999).

- Romo de Viva A. and Jiménez J.: *Tetrahedron*. 21 (6): 174 (1965).

- Ross J.; Arnson J. and Birnboim H.: Low concentrations of the feverfew component parthenolide inhibit in vitro growth of tumor lines in a cytostatic fashion. *Planta Med.* 65 (2): 126-9 (1999).

- Sautebin L.: Prostaglandins and nitric oxide as molecular targets for anti-inflammatory therapy. *Fitoterapia*. 71 (Suppl. 1): 48-57 (2000).

- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer-Verlag. (2001).

- Sharma V. and Sahoo B.: Prurigo-nodularis-like lesion in parthenium dermatitis. *Contact Dermatitis*. 42 (4): 235 (2000).

- Sumner H.; Salan U.; Knight D. et al.: Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase in leukocytes by feverfew. *Biochem. Pharmacol.* 43 (11): 2313-20 (1992).

- Voyno Yassenetskaya T.; Lösche W.; Groenewegen W.; Heptinstall S.; Repin V.; Till U.: Effects of an extract of feverfew on endothelial cell integrity and on cAMP in rabbit perfused aorta. *J. Pharm. Pharmacol.* 40 (7): 501-2 (1988).

- Weber J.; O'Conner M.; Hayataka K.; Colson N.; Medora R.; Russo E. and Parker K.: *J. Nat. Products*. 60: 651-3 (1997).

- Williams C.; Hoult J.; Harborne J.; Greenham J. and Eagles J.: A biologically active lipophilic flavonol from *Tanacetum parthenium*. *Phytochemistry*. 38 (1): 267-70 (1995).

- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos*. Edit. Grijalbo S. A. (1994).

MELALEUCA



NOMBRE CIENTÍFICO

Melaleuca alternifolia Cheel.

Sinonimia: *Melaleuca linariifolia* S.

NOMBRES POPULARES

Español: melaleuca, árbol del té.

Portugués: árvore do chá, melaleuca.

Inglés: tea tree

Otros: arbre du thé (Francés), Tee Trol (Alemán), melaleuca (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol aromático, perteneciente a la familia de las Mirtáceas caracterizado por presentar una altura de 5-7 metros; corteza apergamada con diversas capas; hojas punteagudas de hasta 3,5 cm de largo; flores blanquecinas con cinco pétalos dispuestas en espigas densas de hasta 5 cm de largo que hacen su aparición en primavera. El fruto es una pequeña cápsula leñosa. Toda la planta presenta pequeñas glándulas secretoras distribuidas en los diversos tejidos de la corteza, hojas, flores, etc.

HÁBITAT

La melaleuca es originaria de Australia (New South Gales y Queensland) y Polinesia Francesa. Ha de tenerse en cuenta que se trata de una especie muy similar a *Lentospermum petersonii*, *L. citratum* y *L. liversiagesi*, también conocidos como «árbol del té».

PARTE UTILIZADA

El aceite esencial de sus yemas y hojas. Se obtiene por destilación con arrastre de vapor de agua. La poda se realiza en el verano austral, a partir del mes de noviembre, cuando el aceite esencial es de mejor calidad.

HISTORIA

Los aborígenes australianos empleaban las hojas de este árbol en infusión o inhalación para el tratamiento de dolores en general, estados febriles, etc. El nombre popular de «árbol del té» le fue conferido en 1770 por el botánico

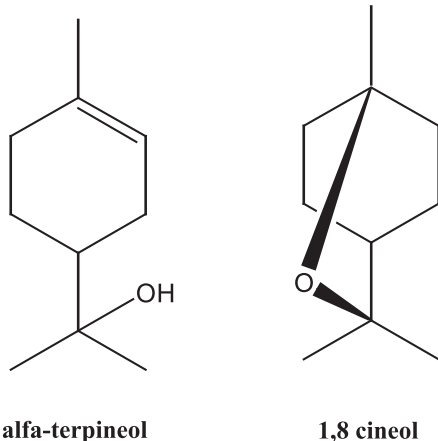
inglés Joseph Banks, quien tomó unas hojas y las colocó en infusión para que fuera tomada por James Cook, el cual creyó que en realidad estaba tomando un té común dado lo agradable del aroma de esta tisana. El primer reporte científico data de 1923, a partir de las investigaciones del Dr. A. Penfold, quien descubre que el aceite esencial de melaleuca presentaba propiedades antisépticas y antibacterianas mayores que el fenol y 13 veces superiores al ácido carbónico. Siguiendo con esta línea, en 1930 el Dr. E. Humphrey propone la utilización del aceite esencial de melaleuca para lavados bucales en odontología, como así también su empleo en casos de tifus e infecciones nasofaríngeas. Seis años más tarde se publica en el *Medical Journal of Australia* su efectividad en casos de gangrena. Durante la 2ª Guerra Mundial, las fábricas de municiones de Australia contaban con aceite de melaleuca a modo de desinfectante de heridas producidas en las manos de los trabajadores.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Del aceite esencial:

- **Monoterpenos:** α -pineno (2,5%), β -pineno (1%), mirceeno (1%), α -terpineno (8%), γ -terpineno (18%), para-cimeno (3,9%), limoneno (2%), terpinoleno (3%).
- **Sesquiterpenos:** aromadendreno (3%).
- **Alcoholes Monoterpénicos:** terpinen-4 ol (42,1%), α -terpineol (9,1%), β -terpineol (0,24%), l-terpineol (trazas),
- **Óxidos:** 1,8 cineol (2-65%).

La gran variabilidad que presenta el cineol depende de la región geográfica y principalmente de la época del año en que se recolecte, siendo escasísimo en invierno y muy abundante en verano. Aún en la época de calor, su concentración tiende a ser muy variable, siendo en todos los casos menor a lo hallado en el eucalipto. (Homer L. et al., 2000). Las farmacopeas exigen una estandarización del producto en cuanto a la concentración de terpinen-4-ol (hasta un 35-40%) y cineol (hasta un 5%). Los estándares de calidad australianos exigen un máximo del 15% de 1,8-cineol y un mínimo del 30% de terpinen-4-ol (Carson C. & Riley T., 1995). Los envases conteniendo el aceite esencial deben resguardarse o protegerse del sol y del aire debido a que algunos componentes (en especial el terpinen-4-ol) pueden sufrir modificaciones o reducciones.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad se centra en su poder antimicrobiano, en especial como fungicida, puesto en evidencia a través de varios trabajos clínicos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

El empleo del aceite esencial como desinfectante en sanitarios, lavabos o utensilios fue rigurosamente testado en Australia, siendo aprobado para dichos propósitos a partir de 1980, en una proporción equivalente a 4 partes de aceite esencial por 1.000 partes de agua. Estos usos antisépticos se han extendido a líneas de productos de limpieza para ropa, vajilla, dentífricos, champúes y desodorantes. Otro empleo muy común es el de su aplicación en los sistemas de aire acondicionado para el hogar u oficinas públicas, a efectos de eliminar hongos, bacterias u otros gérmenes que puedan dañar muebles, empapelados y pinturas (Ryan R., 1990).

Entre las principales actividades del aceite de melaleuca destacan sus cualidades antimicóticas, en especial frente a *Candida albicans* (CIM 1%) y su conversión micelial (Hammer K. et al., 1998; Banes Marshall L. et al., 2001; D'Auria F. et al., 2001), como así también frente a dermatofitos (Hammer K. et al., 2002). También demostró su utilidad por vía tópica en infecciones candidiásicas orofaríngeas de pacientes con SIDA refractarios al fluconazole, luego de 4 semanas de tratamiento, con un 60% de eficacia (Jandourek A. et al., 1998; Vázquez J. et al., 2002).

Otros hongos sensibles *in vitro* al aceite de melaleuca fueron: *Aspergillus niger*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*, *Microsporium canis*, *M. gypseum*, *Penicillium sp.*, *Pityrosporum ovale*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* y *Trichosporum cutaneum* (Concha J. et al., 1998; Hammer K. et al., 1998; Nenoff P. et al., 1996; Shin S., 2003). En cambio, únicamente no demostró poder fungicida frente a una cepa de *Epidermophyton floccosum* (Concha J. et al., 1998). En el mecanismo de acción fungicida se pudo observar un efecto inhibitorio sobre la respiración y un incremento en la permeabilidad de la membrana plasmática del hongo (Cox S. et al., 2000).

En uno de los primeros estudios clínicos llevados a cabo con esta especie, se pudo determinar que el aceite esencial de melaleuca (al 0,4% en 250 cc. de agua) ha resultado efectivo en el control de infecciones vaginales debidas a trichomonas, candidiasis y moniliasis, sobre 130 mujeres estudiadas. El producto fue administrado en forma de duchas vaginales nocturnas diarias durante un mes (Pena E., 1962). Un estudio efectuado sobre 28 mujeres portadoras de *Candida albicans*, demostró que la administración de cápsulas vaginales de aceite de melaleuca (1 vez al día durante un mes), produjo la remisión total en 21 pacientes, y mejorías parciales en los 7 casos restantes (Belaiche P., 1985).

Sobre 60 casos de infecciones micóticas plantares (pie de atleta = tiña pedis), el aceite de melaleuca (crema al 10% w/w) aplicado localmente 2 veces al día durante 4 semanas, mostró una mejoría clínicamente significativa en 38 de ellos. En 20 casos la mejoría resultó leve y en 2 casos resultó nula. Los resultados fueron comparables al tolnaftato, aunque en ningún caso se pudo observar una cura definitiva (Walker M., 1972). Otro ensayo clínico a doble ciego, randomizado, demostró la utilidad del aceite de melaleuca en 104 pacientes portadores de tiña pedis. En el pie de atleta los hongos responsables suelen ser: *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *T. rubrum* (Tong M. et al., 1992).

En un estudio doble-cego llevado a cabo sobre 117 pacientes afectados de onicomicosis distal subungueal, se pudo constatar que la aplicación tópica de aceite de melaleuca a lo largo de 3 meses, provoca una mejoría sustancial o remisión total en el 56% de los pacientes, contra un 55% de remisiones o mejorías observadas en grupos que habían recibido clotrimazol al 1%. Los investigadores consideran que concentraciones de hasta 10% de aceite de melaleuca

podrían ser aún más efectivas y sin perjuicio de presentar fenómenos irritativos (Buck D. et al., 1994).

Otro estudio clínico randomizado, a doble ciego *versus* placebo, sobre 60 pacientes afectados de onicomicosis, pudo constatar la eficacia de una crema constituida por aceite de melaleuca al 5% e hidrocloreuro de butenafina al 2%. Luego de 16 semanas de tratamiento, el 80% de los pacientes del grupo activo fueron curados, respecto a 0% en el grupo placebo (Syed T. et al., 1999).

Ninguno de los compuestos integrantes del aceite esencial presenta la misma efectividad que la demostrada por el conjunto, lo cual habla de un efecto sinergizante entre los diferentes constituyentes. En la actividad antifúngica los compuestos más importantes del aceite esencial demostraron ser (de mayor a menor): *terpinen-4-ol*, *a-terpineol*, *linalool*, *a-pineno*, *β-pineno* y *1,8-cineol*, cuyas CIM oscilaron entre 0,5-2% (Hammer K. et al., 2003; Oliva B. et al., 2003). Sólo el *β-mirceno* no presenta actividad. En el caso del *1,8-cineol*, junto al *limoneno* y el *a-terpineol*, presentan en conjunto una gran efectividad contra *Candida albicans*, lo cual no se logra en la misma medida con cada componente por separado. Sin llegar a ser un compuesto mayoritario, el *terpinen-4-ol* ha demostrado *in vitro* inhibir 12 bacterias Gram positivas y negativas, como así también levaduras. En cambio el *linalool* o el *a-terpineol*, si bien mostraron una actividad similar al *terpinen-4-ol*, no llegan a inhibir satisfactoriamente a *Pseudomonas aeruginosa* (Carson C. & Riley T., 1995).

Dicho germen presenta una membrana externa que le protege de la actividad antibacteriana del aceite de melaleuca. Sin embargo, la adición de nonapéptidos de polimixina B incrementa la susceptibilidad del microorganismo a la actividad del aceite (Mann C. et al., 2000). Frente a *P. aeruginosa* el aceite de melaleuca puede resultar menos activo *in vitro* que el *terpinen-4-ol* solo, lo cual se explica por la presencia de fases no acusas en la elaboración del aceite, que limitan la actividad antimicrobiana del *terpinen-4-ol* (Cox S. et al., 2001).

Continuando con el área bacteriana, el aceite de melaleuca demostró actividad *in vitro* frente a bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. fecalis*, *S. agalactiae*, *Streptococcus β-hemoliticus*, *S. mutans*) y Gram negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella sonnei*, *Proteus mirabilis*) con una CIM entre 0,25 -2% (Belaiche F., 1979; Groppo F. et al., 2002). En el área urinaria se observó la utilidad del aceite de melaleuca en casos de cistitis crónica recurrente, administrándose en forma de cápsulas en dosis diaria de 24 mg repartidos en tres tomas, durante seis meses de tratamiento. La remisión total del cuadro se pudo observar en siete de los pacientes evaluados (Shemesh A. & Mayo W., 1991).

El aceite esencial también demostró efectos inhibitorios frente a *Enterococcus faecium* y *Escherichia coli* resistente a vancomicina (Carson C. & Riley T., 1995). La actividad bactericida sobre *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* se produce en primer término por una activación global de los monocitos circulantes principalmente por parte del *terpinen-4-ol*, y en segunda instancia por incremento en la permeabilidad de las membranas citoplasmáticas de las bacterias con salida del ión potasio a través de las mismas (Budhirija S. et al., 1999; Cox S. et al., 2000; Carson C. et al., 2002).

A nivel hospitalario cada vez son más los casos de resistencia al *Staphylococcus aureus* tras el uso de antibióticos convencionales como la meticilina. Diversos estudios *in vitro* realizados sobre cultivos bacterianos empleando el aceite de melaleuca diluido (0,2 al 2%) determinaron halos de inhibición del crecimiento (CIM = 0,25%) y una acción bactericida con concentraciones del 0,50% (Carson C. et al., 1995). Asimismo frente *Staphylococcus aureus* aislado de

lesiones en miembros inferiores de pacientes infectados, el aceite esencial de melaleuca demostró un significativo efecto inhibitorio con una CIM = 0,5% (Banes Marshall L. et al., 2001). La incorporación en dicho aceite de *β-tricetona*, obtenida del aceite del árbol neocelandés conocido como *manuka* (*Leptospermum scoparium*), demostró incrementar la actividad antibacteriana *in vitro*, en especial contra *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis*, generadores de infecciones en vías respiratorias (Christoph F. et al., 2001).

Frente a 32 cepas de *Propionibacterium acnes*, el aceite esencial de melaleuca demostró efectos inhibitorios, presentando una CIM=0,25% para 5 cepas, y del 0,50% para las restantes (Carson C. et al., 1998). El compuesto *terpinen-4-ol* demostró actividad citotóxica frente a formas sanguíneas de *Tripanosoma brucei* y sobre promastigotes de *Leishmania major* (Mikus J. et al., 2000).

La administración de una solución de aceite de melaleuca frente a gérmenes de la flora oral patógena, determinó la efectividad del preparado. Al respecto, los gérmenes más susceptibles fueron: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*, en tanto con menor sensibilidad resultaron *Streptococcus mutans* y *Prevotella intermedia*. Los valores de la CIM bactericida/fungicida mostraron un rango del 0,05-2,50% (Kulik E. et al., 2000; Saxer U. et al., 2003). Por otra parte, la aplicación tópica del aceite de melaleuca demostró ser activo frente al *Herpes simplex virus* tipo 1 (HSV-1) presentando una IC50 = 0,0009% (Koch C. et al., 2002). En casos de herpes labial recurrente, el aceite de melaleuca ha demostrado su utilidad administrado en forma de gel al 6% (Carson C. et al., 2001).

Área Dermatológica

En un estudio clínico, randomizado, a simple ciego, sobre 124 casos de acné grado leve a moderado, el aceite esencial de melaleuca administrado tópicamente en forma de gel al 5%, demostró ser tan o más efectivo que las lociones de peróxido de bencilo (5%) Si bien el peróxido de bencilo demuestra una acción más rápida, su efecto beneficioso no es tan intenso ni duradero como el del aceite de melaleuca, demostrando además, mayor número de efectos colaterales o intolerancia al producto (Bassett I. et al., 1990). Otros estudios clínicos demostraron su eficacia sobre paroniquias e impétigo, en cambio en eczemas se evidenciaron los mayores casos de resistencia al tratamiento (Cabot S., 1990; Price J., 1990).

La eficacia observada del aceite de melaleuca en forma de loción o champú en casos de caspa y seborrea, estaría determinada por su actividad antimicótica (Nenoff P. et al., 1996). La administración de un hidrogel de *Melaleuca alternifolia* ha demostrado poseer beneficios tróficos y reparadores sobre lesiones y quemaduras producidas experimentalmente en cerdos (Jandera V. et al., 2000). La aplicación tópica del aceite en voluntarios humanos demostró reducir el proceso inflamatorio dérmico en antebrazo, producido por una inyección intradérmica de histamina aplicada previamente (Koh K. et al., 2002).

Otros

El compuesto *1,8 cineol* presenta varias actividades: antiespasmódicas, secretolíticas y rubefascentes. Ensayos realizados con esta sustancia por vía inhalatoria en conejos, determinaron una actividad de tipo surfactante al reducir la tensión superficial en árbol respiratorio (Zänker K. et al., 1983). El aceite de melaleuca demostró efectos espasmogénicos sobre íleon aislado de ratas, aunque sólo inicialmente (Lis Balchin M. et al., 2000).

Componentes solubles en agua del aceite esencial de melaleuca (en especial el *terpinen-4-ol*), en concentración del

0,125%, demostraron suprimir de manera significativa la producción (bajo inducción por polisacáridos) del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina 1-beta (IL-1 β), interleuquina 10 (IL-10) y prostaglandina E2 (PGE2) (Hart P. et al., 2000).

Por otra parte, esa misma fracción (en especial el *terpinen-4-ol* y *a-terpineol*) ha demostrado disminuir la producción de radicales libres por monocitos (pero no por neutrófilos) estimulados por formilmetionil-leucil-fenilalanina, lipopolisacáridos, o acetato de forbol. Estos resultados se relacionarían con una actividad antiinflamatoria de dichos componentes del aceite de melaleuca (Brand C. et al., 2001). Al respecto, el aceite de melaleuca demostró en estudios *in vivo*, disminuir procesos inflamatorios inducidos por histamina en piel humana (Koh K. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

Se realizaron estudios farmacocinéticos con *1,8-cineol* obtenido del aceite esencial de *M. alternifolia*, el cual fue administrado por vía inhalatoria en humanos. La Cmax en sangre venosa consecutivo a la absorción alveolar fue de 20 ng/ml. La vida media se estimó en 35,8 minutos. La baja concentración de 10 ng/ml fue asociada con un incremento en la frecuencia ciliar (Römmelt H. et al., 1988).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El *cineol* es irritativo en piel y mucosas pudiendo originar cuadros de dermatitis de contacto, en especial cuando se emplean concentraciones por encima del 10%. Otros componentes del aceite que pueden originar dermatitis de contacto son el *limoneno*, *a-pineno* y *felandreno* (Knight T. & Hausen B., 1994). La aplicación tópica del aceite en altas dosis a perros y gatos con diferentes trastornos de piel, produjo cuadros de depresión, debilidad, incoordinación y temblores, que duraron unos 2-3 días (Villar D. et al., 1994). La DL50 dérmica para el aceite esencial fue estimada en conejos en > 5 mg/k, mientras que en ratas la DL50 fue de 1,9 g/k. (Carson C et al., 1998; Seawright A., 1993). La DL50 del *cineol* en ratas fue estimada en 3.480 mg/k. (Schulz V. et al., 2001).

En un estudio clínico la aplicación del aceite de melaleuca en casos de vaginitis gravídicas, no produjo efectos tóxicos, mutagénicos o teratogénicos (Blackwell A., 1991). Se ha descrito el caso de un eritema multiforme en una persona que utilizó cosméticos con aceite de melaleuca (Khanna M. et al., 2000). Por otra parte, fueron comprobados varios casos de dermatitis de contacto sobre más de 2.000 pacientes evaluados que emplearon cosméticos basados en aceite de melaleuca (Rubel D. et al., 1998; Fritz T. et al., 2001). En cambio, casi no han sido reportados aeroalérgenos de este árbol que pudieran ocasionar alergias respiratorias (Stablein J. et al., 2002).

Se ha señalado el caso de un niño de 17 meses de edad que ingirió 10 ml de aceite de melaleuca, lo que le produjo un cuadro de ataxia y somnolencia marcada (Del Beccaro M., 1995). Otro caso similar ocurrido a un niño de 4 años provocó, a los 30 minutos de la toma oral, un cuadro de ataxia severa que requirió intubación endotraqueal. A las 10 horas el cuadro fue cediendo gradualmente (Morris M. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

No debe suministrarse en forma oral en niños ni ancianos, ya que bastan 5 ml para producir cuadros neurotóxicos (De Groot A. & Weyland J., 1992). Contraindicado en pacientes con antecedentes alérgicos hacia plantas de la familia Myrtaceae.

STATUS LEGAL

Su aceite esencial está reconocido por las autoridades sanitarias de Australia. Figura en el vol. 2º de las Monografías de la OMS (OMS, 2001).

ADULTERANTES

El *cineol* de melaleuca suele adulterarse con el *cineol* proveniente del eucalipto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El agregado de polimixina B y β -*tricitona* (obtenida de *Lep-tospermum scoparium*), demostró sinergizar la actividad del aceite de melaleuca frente a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente y frente a *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis*, respectivamente (Mann C. et al., 2000; Christoph F. et al., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos populares más recomendados figura su aplicación por vía externa (compresas con 3-5 gotas en agua) en casos de heridas infectadas, micosis, tiñas, pie de atleta y absesos. En presencia de balanitis y candidiasis se hacen lavados al 1% de la solución en agua destilada, aplicando cuatro veces al día. En casos de herpes simple se emplean 30 gotas en un litro de agua, a efectos de realizar lavados o duchas vaginales.

En presencia de aftas o úlceras bucales se emplean 5-10 gotas en un vaso con agua, para realizar gárgaras y buches con su contenido. En afecciones bronquiales se recurre a la aplicación de 5 gotas en un bol con agua caliente, y a continuación, se inhalará por espacio de 5-10 minutos. En cuadros dolorosos reumáticos se emplean 30 gotas en 50 ml de suspensión oleosa vegetal, a efectos de realizar frías locales 2-3 veces al día.

En presencia de micosis cutáneas se prepara un líquido en base a tintura de propóleo (85%), aceite esencial de melaleuca (10%) y aceite esencial de geranio (5%). Se aplica directamente sobre la zona infectada con algodón o pulverizador, 2 veces al día. Repetir este procedimiento hasta 2 semanas después de desaparecidos los síntomas.

FORMAS GALÉNICAS

Aceite Esencial: 1-3 gotas vía oral, 2-3 veces al día (sólo bajo prescripción médica). Este aceite diluido en un poco de agua se aplica por vía externa en micosis cutáneas.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Se administran 20-50 gotas, 1-3 veces al día.

Ovulo Vaginal: Se colocan 3 gotas de aceite esencial de melaleuca en un hidrolato de *manzanilla romana* en cantidad suficiente para un óvulo de 3 g. Se aplican 2 óvulos diarios, en casos de infecciones vaginales.

ESPECIES RELACIONADAS

Melaleuca cajeputi Pow. (*Melaleuca leucadendron* L.) (*Melaleuca minor* L.): Se trata de un árbol grande de corteza clara descamada, con ramas delgadas caídas y hojas estrechas puntiagudas, que crece a la vera de ríos y ciénagas de la Península Malaya, sur de Guinea, Islas Molucas y norte de Australia. Se lo conoce popularmente con el nombre de *cayeputi* (del malayo *kayu putih* = *madera blanca*). El uso de su aceite fue descripto por primera vez a fines del siglo XVII por J. Rumphius, aunque su empleo extensivo se realizó un siglo más tarde por consejo del Dr. Lochner, médico del emperador alemán. El aceite esencial (1,5%) está básicamente compuesto por *cineol* (50-70%), α y β -*pineno*, *a-terpineol*, *limoneno*, *norlupenos* y aldehídos de los ácidos *benzoico*, *betulínico*, *ursólico*, *valérico* y *butírico*. Otros componentes aislados de las hojas y tallos son: *betulina aldehído*, *ledol*, *vir-*

diflorol, palustrol, fitol, uvaol, sitoesterol, taraxastenona, estilbenos (piacetanol, oxiresveratrol) y friedelina.

Sus usos terapéuticos son similares a los de *M. alternifolia*, siendo frecuentemente empleado en forma de linimento antirreumático. En odontología se emplean unas pocas gotas sobre el diente afectado como analgésico. Su aceite se encuentra aprobado por las autoridades sanitarias de Cuba, FDA de Norteamérica (como suplemento dietario) y por la Comisión E de Monografías de Alemania, entre otras (Gruenwald J. et al., 1998; García González M., 2000).

El conjunto de principios activos del aceite esencial ha demostrado poseer efecto carminativo, expectorante y antiséptico urinario e intestinal. Tanto el ácido ursólico como los estilbenos presentes en los extractos alcohólico y clorofórmico de los frutos, han demostrado una fuerte inhibición en la liberación de histamina por los mastocitos (Tsuruga T. et al., 1991).

El extracto metanólico del fruto de esta especie ha demostrado actividad antiviral *in vitro* sobre el HVS-1 (*Herpes simplex virus* tipo 1). (Nawawi A. et al., 1999). El aceite esencial se dosifica a razón de 2-3 gotas, 2-3 veces al día, aunque al igual que con *M. alternifolia*, puede resultar neurotóxico en altas dosis. Para inhalaciones húmedas se recomiendan 5-10 gotas en medio litro de agua caliente. En forma tópica se elabora al 1% en vaselina filante o emulsiones O/A. La presencia del *d-limoneno* puede ocasionar dermatitis de contacto (Peris J. et al., 1995).

Melaleuca quinquenervia L.: Conocida popularmente como *gomenol*, esta especie presenta características similares a *M. alternifolia*, aunque su contenido en *cineol* no suele ser tan variable, alcanzando cifras entre 50-60% (Lawless J., 1994). Hasta el momento se llevan aislados de las hojas 9 glucósidos flavonólicos, 4 polifenoles ácidos con sus derivados y 3 elagitáninos (El-Toumy S. et al., 2001; Moharram F. et al., 2003). Se ha demostrado que el polen de esta especie es muy poco alergénico (Stablein J. et al., 2002).

El polifenol mayoritario hallado en las hojas es la *grandinina*, presentando *in vitro* propiedades antioxidantes. En ratones demostró propiedades hipoglucemiantes de manera dosis-dependiente (35-70 mg/k), tanto en condiciones ba-

sales como en sobrecargas de glucosa. La misma propiedad evidenció en ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina (STZ). Este polifenol además, reduce el exceso de urea en sangre y los peróxidos lipídicos en ratas diabéticas por STZ. La DL50 de la *grandinina* fue de 316 mg/k en ratones, expresando así su casi total inocuidad (Moharram F. et al., 2003).

Melaleuca viridifolia G.: Originario del sudeste asiático y Australia, y conocido como *niauli*, este árbol de casi 30 metros de alto es confundido a menudo con *M. quinquenervina*. Su aceite esencial está compuesto por alcoholes monoterpénicos (*linalol, a-terpineol*), alcoholes sesquiterpénicos (*nerudiol, viridiflor y farnesoles I y II*), sesquiterpenos (*aromadendreno, alo-aromadendreno, a-bumuleno, β-cariofileno y δ-cadineno*) y un óxido terpénico (*1,8-cineol*) como componente mayoritario (35-65%). Este aceite (también conocido como *gomenol*) es de color amarillo, de aroma penetrante y agradable. Ha demostrado poseer efecto analgésico, antiinflamatorio, antibacteriano (sobre Gram positivos), antiviral, antiparasitario, antihipertensivo y tónico-nervioso (Ramanoelina A. et al., 1987).

En casos de infecciones respiratorias y urinarias, se administran 1-3 gotas del aceite esencial gomenolado, 2-3 veces al día (Gruenwald J. et al., 1998). También se elaboran cápsulas de 50 mg, administrándose 1-3 diarias. Para aplicación tópica se emplea la esencia en solución oleosa al 10%, siendo utilizada en casos de herpes, heridas infectadas, quemaduras y eczemas. Debe tenerse en cuenta que la esencia ha de emplearse gomenolada (rectificada y sin aldehídos) para evitar efectos irritativos en piel y mucosas (Arteche García A. et al., 1998).

Altas dosis del aceite esencial pueden provocar neurotoxicidad, contraindicándose su empleo durante el embarazo, lactancia e irritaciones del tracto gastrointestinal y en el curso de enfermedades hepáticas severas. Por último cabe señalar que el *niauli* es considerado oficial, entre otros, en España, países asiáticos y Oceanía. Aprobado por la Comisión E de Monografías de Alemania, se recomienda por vía interna, en casos de catarros de las vías respiratorias superiores (Blumenthal M., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson Ed. (1998).
- Banes Marshall L.; Cawley P. and Phillips C.: In vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against bacterial and *Candida* spp. isolates from clinical specimens. *Br. J. Biomed. Sci.* 58 (3): 139-45 (2001).
- Bassett I.; Pannowitz D. and Barnetson R.: A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Med. J. Austr.* 153: 455-8 (1990).
- Belaiche P.: *Le Malattie Infettive*. Studio Redazioni/Red Studio, Como, Italy. (1979).
- Belaiche P.: Treatment of skin infections with the essential oil of *Melaleuca alternifolia* and treatment of vaginal infections of *Candida albicans* with the essential oil of *M. alternifolia*. *Phytotherapy*. N° 15 (1985).
- Blackwell A.: Depart. Genitourinary Medicine of Wallis (Australia). *The Lancet*. 337: 300 (1991).
- Brand C.; Ferrante A.; Prager R.; Riley T.; Carson C.; Finlay-Jones J. and Hart P.: The water-soluble components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* suppress the production of superoxide by human monocytes, but not neutrophils, activated in vitro. *Inflamm. Res.* 50 (4): 213-9 (2001).
- Buck D.; Nidorf D. and Addino J.: Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: *Melaleuca alternifolia* oil and clotrimazole. *J. Family Practice*. 38: 601-5 (1994).
- Budhiraja S.; Cullum M.; Sioutis S.; Evangelista L. and Habanova S.: Biological activity of *Melaleuca alternifolia* oil component, terpinen-4-ol, in human myelocytic cell line HL-60. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 22(7): 447-53 (1999).
- Cabot S.: The use of tea tree oil in clinical practice. *Modern Phytotherapy* 1: 4 (1990).
- Carson C. and Riley T.: Susceptibility of *Propionibacterium acnes* to the essential oil of *M. alternifolia*. *Let. Appl. Microbiol.* 19: 24-5 (1994).
- Carson C. and Riley T.: Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Appl. Bacteriol.* 78: 264-9 (1995).
- Carson C.; Ashton L.; Dry L.; Smith D. and Riley T.: *Melaleuca alternifolia* oil gel (6%) for the treatment of recurrent herpes labialis. *J. Antimicrob. Chemother.* 48 (3): 450-1 (2001).
- Carson C.; Cookson B.; Farrelly H. and Riley T.: Susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Antimicrob. Chemother.* 35: 421-4 (1995).
- Carson C. et al.: Efficacy and safety of tea tree oil as a topical antimicrobial agent. *J. Hospital Inf.* 40: 175-8 (1998).
- Carson C., Mee B., Riley T.: Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46 (6):1914-20 (2002).
- Christoph F.; Kaulfers P. and Stahl-Biskup E.: In vitro evaluation of the antibacterial activity of beta-triketones admixed to melaleuca oils. *Planta Med.* 67 (8): 768-71 (2001).
- Cox S.; Mann C.; Markham J.; Bell H.; Gustafson J.; Warmington J. and Wylie S.: The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Appl. Microbiol.* 88 (1): 170-5 (2000).
- Cox S.; Mann C. and Markham J.: Interactions between components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J. Appl. Microbiol.* 91 (3): 492-7 (2001).
- D'Auria F.; Laino L.; Strippoli V.; Tecca M.; Salvatore G.; Battinelli L. and Mazzanti G.: In vitro activity of tea tree oil against *Candida albicans* mycelial conversion and other pathogenic fungi. *J. Chemother.* 13 (4): 377-83 (2001).
- De Groot A. and Weyland J.: *Contact dermatitis with Tea Tree Oil*. Database U.K. Aromath. N° 1: 22 (1992).
- Del Beccaro M.: *Melaleuca* oil poisoning in a 17 month old. *Vet. Hum. Toxicol.* 37 (6): 557-8 (1995).
- El-Toumy S.; Marzouk M.; Moharram F. and Aboutabl. E.: Flavonoids of *Melaleuca quinquenervia*. *Pharmazie*. 56 (1): 94-5 (2001).
- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. 1ª Ed. (1998).
- Fritz T.; Burg G. and Krasovec M.: Allergic contact dermatitis to cosmetics containing *Melaleuca alternifolia*. *Ann. Dermatol. Venerol.* 128 (2): 123-6 (2001).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Hammer K.; Carson C. and Riley T.: In vitro activity of essential oils, in particular *Melaleuca alternifolia* oil and tea tree oil products, against *Candida* spp. *J. Antimicrob. Chemother.* 42 (5): 591-5 (1998).
- Hammer K., Carson C., Riley T.: In

vitro activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against dermatophytes and other filamentous fungi. *J. Antimicrob. Chemother.* 50(2):195-9 (2002).

- Hammer K.; Carson C. and Riley T.: Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* oil. *J. Appl. Microbiol.* 95 (4): 853-60 (2003).

- Hart P.; Brand C.; Carson C.; Riley T.; Prgar R.; Finlay Jones J.: Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*, suppress inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflamm. Res.* 49 (11): 619-26 (2000).

- Homer L.; Leach D.; Lea D.; Slade Lee L.; Henry R. and Baverstock P.: Natural variation in the essential oil content of *Melaleuca alternifolia*. *Cheol. Biochem. Syst. Ecol.* 28 (4): 367-82 (2000).

- Jandera V.; Hudson D.; de Wet P.; Innes P. and Rode H.: Cooling the burn wound: evaluation of different modalities. *Burns.* 26 (3): 265-70 (2000).

- Khanna M.; Qasem K. and Sasseville D.: Allergic contact dermatitis to tea tree oil with erythema multiforme-like id reaction. *Am. J. Contact Dermat.* 11 (4): 238-42 (2000).

- Knight T. and Hausen B.: *Melaleuca* oil dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 30 (3): 423-7 (1994).

- Koh K., Marshman G., Hart P.: Tea tree oil reduces histamine-induced skin inflammation. *Br J Dermatol.* 147 (6):1212-7 (2002).

- Kukik E.; Lenkeit K. and Meyer J.: Antimicrobial effects of tea tree oil on oral microorganisms. *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* 110 (11): 125-30 (2000).

- Lawless J.: *Tea tree oil*. Thorson Editions. USA. (1994).

- Lis Balchin M.; Hart S. and Deans S.: Pharmacological and antimicrobial studies on different tea-tree oils originating in Australia and New Zealand. *Phytother. Res.* 14 (8): 623-9 (2000).

- Mikus J.; Harkenthal M.; Steverding D. and Reichling J.: In vitro effect of essential oils and isolated mono- and sesquiterpenes on *Leishmania major* and *Trypanosoma brucei*. *Planta Med.* 66 (4): 366-8 (2000).

- Moharram F.; Marzouk M.; El-Toumy S.; Ahmed A. and Aboutabl E.: Polyphenols of *Melaleuca quinquenervia* leaves. Pharmacological studies of grandinin. *Phytother. Res.* 17 (7): 767-73 (2003).

- Morris M.; Donoghue A.; Markowitz J. and Osterhoudt K.: Ingestion of tea tree oil by a 4 year old boy. *Pediatr. Emerg. Care.* 19 (3): 169-71 (2003).

- Nawawi A.; Nakamura N.; Hattori M.; Kurokawa M. and Shiraki K.: Inhibitory effects of Indonesian medicinal plants on the infection of herpes simplex virus type 1. *Phytother. Res.* 13 (1): 37-41 (1999).

- Nenoff P.; Hausteil U. and Brandt W.: Antifungal activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* against pathogenic fungi in vitro. *Skin Pharmacol.* 9 (6): 388-94 (1996).

- Oliva B.; Piccirilli E.; Ceddia T.; Pontieri E.; Aureli P. and Ferrini A.: Antimycotic activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil and its major components. *Lett. Appl. Microbiol.* 37 (2): 185-7 (2003).

- Pena E.: *Melaleuca alternifolia* oil: its use for trichomonal vaginitis and other vaginal infections. *J. Obstetrics Gynecol.* 19: 792-4 (1962).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio de Farmacéuticos de Valencia (1995).

- Price J.: The clinical significance of tea

tree and other essential oil. Conference at Matquarie University. Sidney. Pp. 56. December 1-2 (1990).

- Ramanoelina A.; Terrom G.; Bianchini J. and Coulanges P.: Antibacterial action of essential oils extracted from Madagascar plants. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar.* 53 (1): 217-26 (1987).

- Römmelt H.; Schnitzer W.; Swoboda M. and Senn E.: Pharmakokinetik ätherischer Ölenach inhalation mit einer terpenhaltigen Salbe. *Z. Phytother.* 9: 14-16 (1988).

- Rubel D.; Freeman S. and Southwell I.: Tea tree oil allergy: what is the offending agent? Report of three cases of tea tree oil allergy and review of the literature. *Austral. J. Dermatol.* 39 (4): 244-7 (1998).

- Ryan R.: Oil of *Melaleuca alternifolia* dissolved in liquid carbon dioxide propellant used for the control of bacteriae fungii in air conditioning systems. *Modern Phytotherapy* 1: 70 (1990).

- Saxer U.; Stauble A.; Szabo S. and Menghini G.: Effect of mouthwashing with tea tree oil on plaque and inflammation. *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* 113 (9): 985-96 (2003).

- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer, Verlag. (2001).

- Shemesh A. and Mayo W.: Tea tree oil: natural antiseptic and fungicid. *Intern. J. Alternative Compl. Med.* Pp. 12. December (1991).

- Shin S.: Anti-Aspergillus activities of plant essential oils and their combination effects with ketoconazole or amphotericin B. *Arch. Pharm. Res.* 26 (5): 389-93 (2003).

- Stablein J., Bucholtz G., Lockey R.: *Melaleuca* tree and respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89 (5): 523-30 (2002).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herbolaristeria*. Edit. Omefa S. A. Barcelona. (1981).

- Sword J. and Hunter A.: Composition of Australian Tea Tree Oil. *J. Agric. Food. Chem.* 26: 3-6 (1978).

- Syed T.; Qureshi Z.; Ali S.; Ahmad S. and Ahmad SA.: Treatment of toenail onychomycosis with 2% butenafine and 5% *Melaleuca alternifolia* oil in cream. *Trop. Med. Int. Health.* 4 (4): 284-7 (1999).

- Tong M.; Altman P. and Barnetson R.: Tea tree oil in the treatment of tinea pedis. *Australas. J. Dermatol.* 33 (3): 145-9 (1992).

- Tsuruga T.; Chung Y.; Ebizuka Y. et al.: Biologically active constituents of *Melaleuca leucadendron*: inhibitors of induced histamine release from rat mast cells. *Chem. Pharm. Bull.* 39 (12): 276-8 (1991).

- Vázquez J., Zawawi A.: Efficacy of alcohol-based and alcohol-free melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *HIV Clin Trials* 3 (5):379-85 (2002).

- Villar D.; Knight M.; Hansen S. and Buck W.: Toxicity of melaleuca oil and related essential oils applied topically on dogs and cats. *Vet. Hum. Toxicol.* 36 (2): 139-42 (1994).

- Walker M.: Clinical investigation of Australian *Melaleuca alternifolia* for a variety of common foot problems. *Current Pediatrics*. April (1972).

- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants*. Penerbit Fajar Bakti. Kuala Lumpur. (1994).

- Zanker K.; Blümel G.: Terpene-induced lowering of surface tension in vitro. *Resp. Exp. Med.* 182: 33-38 (1983).

MELILOTO



NOMBRE CIENTÍFICO

Melilotus officinalis (L.) Pall.

Sinonimia: *M. graveolens* Bunge; *M. suaveolens* Ledeb.

NOMBRES POPULARES

Español: meliloto, trébol de olor, trébol real

Portugués: meliloto.

Inglés: yellow melilot, sweet clover, yellow sweet clover.

Otros: méliot, petit trefle jaune, herbe aux puces (Francés), Steinklee, Honigklee (Aleman), meliloto (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual o bianual (según la fertilidad del terreno), perteneciente a la familia de las

Fabáceas (Leguminosas), caracterizada por presentar una altura cercana a los 130 cm; tallos glabros o pubescentes, ramificados; hojas trifoliadas, obovadas y dentadas; flores pequeñas amarillas, con olor a miel, dispuestas en racimos axilares largos y estrechos, que hacen su aparición desde mediados de verano a principios de otoño. El fruto es una legumbre ovoide de tamaño pequeño.

HÁBITAT

El género *Melilotus* comprende unas 22 especies, varias de ellas cultivadas y naturalizadas en regiones frías y templadas de América. El meliloto es originario de Europa y Asia, siendo naturalizado en otros países. Crece silvestre como mala hierba en terrenos baldíos nitrogenados, terraplenes, campos, bordes de caminos, barbechos, ribazos y cultivos en general.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las sumidades floridas recolectadas en época de plena floración. Se seca a la sombra evitándose temperaturas superiores a los 35°. El olor es dulzón y el sabor amargo, ligeramente picante y salado.

HISTORIA

Antiguamente era empleado el meliloto como aromatizante de paseos públicos, debido al olor a heno proveniente de la cumarina desecada. Las cataplasmas de meliloto con fines antiinflamatorios datan de la antigua Grecia. El nombre *Melilotus*, deriva de *melis* y *loto* = "trébol de miel", en alusión al sabor dulce de su néctar. Su empleo medicinal como anticoagulante surgió a partir de la observación de un veterinario llamado Schofield, quien documentó casos

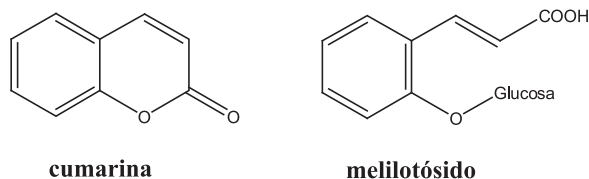
de hemorragias en el ganado vacuno que se alimentaba con forrajes mal conservados de esta planta, hecho acaecido en las llanuras de Dakota y Canadá a comienzos del siglo XX. A raíz de ello el investigador norteamericano Roderick pudo identificar la causa, basada en la reducción de la protrombina plasmática. En 1939 Campbell y Link identificaron al agente causal: *bis-hidroxycumarina* (*dicumarol*). Este hallazgo dio origen a la elaboración de análogos del *dicumarol*, siendo el más útil de ellos la *warfarina* racémica, preparada por Ikawa y col. en 1944.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Cumarinas (0,4-1%): Se forman a partir de la hidrólisis enzimática del melilotósido durante el proceso de desecado. Dicha hidrólisis origina glucosa y ácido cumarínico el cual se transforma luego en cumarina, de aroma similar al heno. Otras cumarinas que se forman durante el desecado: melilotina y melilotol. La mayoría de las farmacopeas exige un contenido mínimo de cumarinas del 0,4%. Entre las hidroxycumarinas destacan umbeliferona, fraxidina, herniarina y escopoletina.

Flavonoides: Derivados de la quercetina y el kempferol.

Otros: saponinas (de tipo oleánico: soyasapogenol B y E, astragalósido VIII, wistariasaponina D, melilotigenina, melilosaponina-02), aceite esencial (0,01% conteniendo principalmente melitol), ácidos fenólicos (ácido melilótico), mucílago. En las semillas se ha hallado canavanina y trigonelina.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los flavonoides y las cumarinas presentan, en forma conjunta, actividad antiespasmódica, venotónica, antiedematosa y diurética. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Circulatoria - Anticoagulante

Las *cumarinas* y los *flavonoides* producen un marcado efecto antiedematoso, con aumento del flujo venoso y del débito linfático, esto último comprobado en animales a través de estudios linfográficos y en encefalopatía linfostática por linfangiotromboflebitis experimental (Foldi M. et al., 1970; Von Mislin H., 1971; Foldi Borcsok E. et al., 1971). En un estudio clínico efectuado en pacientes linfadenectomizadas tras ser operadas de cáncer de mama, se obtuvo resultados significativos (79%) a lo largo de 6 meses de tratamiento, lo cual se acompañó con drenaje linfático manual (Pastura G. et al., 1999). También pudieron comprobarse los resultados beneficiosos de una combinación de *cumarina* 60 mg/día, con extracto de *Ginkgo biloba* (40 mg/día), en un estudio clínico, abierto, randomizado, con 76 pacientes afectados de linfedemas de miembros inferiores (Vettorello G. et al., 1996).

En otro ensayo clínico randomizado, controlado con placebo, y efectuado sobre 30 pacientes afectados de insuficiencia venosa crónica, la administración a 15 de ellos de un extracto conteniendo *meliloto*, *α-tocoferol*, *rutina* y *centella asiática* demostró producir mejoras clínicamente significativas luego de 30 días de tratamiento (Cataldi A. et al., 2001). Las *cumarinas* mejoran la microcirculación promoviendo

una adecuada oxigenación tisular a partir del aumento en la actividad proteolítica de los macrófagos del sistema retículo endotelial, frente a proteínas de alto peso molecular. El meliloto es útil no solo en las alteraciones circulatorias venosas clásicas (várices, hemorroides, flebitis), sino también en procesos que afecten la microcirculación de la retina y coroides. En ese sentido los flavonoides de esta especie presentan un importante efecto vasculoprotector (Marshall M. & Wüsterberg P., 1994).

Otros

El extracto acuoso elaborado a partir de las hojas demostró propiedades inhibitorias *in vitro* frente a micobacterias (Nickell L., 1959). La administración de dosis orales de cumarinas a ratas, si bien no producen cambios histológicos en el hepatocito, suelen originar un descenso en la concentración de la enzima glucosa-6-fosfatasa y paralelamente un aumento de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (Feuer G. et al., 1964). Por su parte el ácido *O-hidroxifenilacético*, producto de degradación de la *cumarina*, produce un fuerte efecto inhibitorio *in vitro* de la glucosa-6-fosfatasa en microsomas hepáticos de la rata. De igual modo se comporta el *O-hidroxifenil-láctico* (otro producto de degradación) aunque en menor medida. En cambio, las *cumarinas* no producirían dichos efectos (Lindner E., 1995).

En un estudio clínico simple llevado a cabo en Rusia, los polisacáridos del meliloto han demostrado efectos adaptogénicos y antianémicos (Podkolzin A. et al., 1996). A nivel externo las *cumarinas* presentan un efecto ligeramente astringente y antiinflamatorio. Esta última actividad también fue demostrada por vía interna en modelos experimentales de artritis siendo la misma de tipo dosis-dependiente (Foldi Borcsok E. et al., 1971; Gábor M., 1988). La actividad antiinflamatoria fue confirmada en un test de inflamación aguda dérmica en conejos por aplicación de aceite de trementina. El extracto aplicado en forma local (0,25% de *cumarinas*) demostró un efecto antiinflamatorio comparable al hemisuccinato de hidrocortisona sódica. Al respecto, el extracto de meliloto actúa reduciendo la tasa de fagocitos circulantes y disminuyendo la producción de citrulina (Plesca Manea L. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una administración oral de extracto de meliloto en el hombre, las *cumarinas* son absorbidas en un 94-99% en el tracto intestinal. Su índice de absorción y su volumen de distribución son elevados, alcanzando incluso a pasar a la leche materna. Se calcula que el 3% de la *cumarina* llega a la circulación sistémica bajo la forma libre, mientras que la mayor parte lo hace en forma de glucoronidos conjugados (Goodman & Gilman A., 1986). En el hombre la *cumarina* se degrada en un 68-92% hacia su metabolito final: *7-biidroxycumarina* (atóxico), y en 1-6% hacia el ácido *O-hidroxifenilacético* (hepatotóxico). Ambos son eliminados principalmente por orina (Gábor M., 1988).

Respecto al *dicumarol*, presenta una absorción lenta e incompleta en el hombre, salvo cuando se prepara en forma micronizada o en propilenglicol, siendo su vida media plasmática dosis-dependiente. En las ratas sólo el 1% es transformado en dicho metabolito, mientras que en el conejo ocurre en un 12%. Ambos animales producen un producto final de degradación en casi un 20%: el ácido-*O-hidroxifenilacético* (Shilling W. et al., 1969).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general el meliloto es muy bien tolerado, observándose muy escasos reportes relacionados con intolerancias digestivas, reacciones alérgicas cutáneas, incremento del

flujo menstrual o cefaleas, todos los cuales ceden al suspender la medicación. Los tratamientos farmacológicos con meliloto en las dosis adecuadas no entrañan peligro de hipocoagulabilidad para el paciente, ya que el agente hemorrágico es la *bis-hidroxicumarina (dicumarol)*, un derivado de la *4-hidroxicumarina*, drogas éstas que no integran las formulaciones comerciales.

Las dosis muy elevadas pueden ocasionar un ligero efecto narcótico, acompañado de cefaleas y náuseas. En cambio, la administración oral de *dicumarol* sintético puede causar algunos efectos secundarios tales como náuseas, flatulencias, dolor abdominal, diarrea y molestias intestinales. Se deberán tomar algunas precauciones cuando se administra en solución alcohólica, sobretodo en procesos de lesiones gástricas (Arteche García A. et al., 1998).

Otras precauciones están en relación al consumo de productos mal desecados en los cuales la contaminación con hongos (*Penicillium nigricans* y *P. jensi*) permite una rápida metabolización del *melitósido* generando así elevadas cantidades de *dicumarol*, que impide la coagulación de la sangre al inhibir la síntesis de protrombina a nivel hepático, desplazando a la vitamina K de su apoenzima. De esta manera se bloquea la formación de los factores de la coagulación VII, IX y X. Los animales que se afectan por esta causa pueden morir a partir de los 10-22 días de haber sido intoxicados. Se tratan con plasma bovino y vitamina K (González Stuart A., 1989). Las ratas soportan muy bien cantidades elevadas de *cumarinas* por vía oral en dosis de 50 y 100 mg/k durante toda la vida. En cambio los perros resisten como máximo 10 mg/k por vía oral durante poco tiempo. Dosis muy altas producen en los animales lesiones hepáticas y focos necróticos, mientras que en células vegetales producen rupturas cromosómicas (Hazleton L. et al., 1956).

CONTRAINDICACIONES

Trastornos de coagulación, enfermedades hemorrágicas y úlceras digestivas (Arteche García A. et al., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No administrar junto a otros anticoagulantes, acetaminofen o bromelaina, por peligro de incrementar cuadros hemorrágicos. Únicamente se puede prescribir con warfarina bajo estricta indicación médica (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El meliloto se encuentra aprobado por la Comisión E de Monografías de Alemania, estando indicado en casos de insuficiencia venosa crónica, como coadyuvante en tromboflebitis, en el abordaje de hemorroides y en estasis linfática. Por vía externa en contusiones, torceduras y hematomas (Blumenthal M., 1998). En Alemania, Canadá, Francia, Dinamarca y Bélgica está prohibida la utilización de la *cumarina* como antioxidante en los productos alimenticios, como así también el empleo de esencias de plantas que la contengan en forma elevada. El contenido de *cumarinas* en las bebidas no debe sobrepasar las 5 ppm. En licores está permitido hasta 10 mg/l, mientras que Europa permite la adición de *6-metilcumarina* como aromatizante hasta una concentración

de 30 ppm. (Leung A. & Foster S., 1996)

ADULTERANTES

Se ha señalado en literatura antigua algunos casos de sustitución por otras especies tales como *Melilotus albus* Medik. (*trébol blanco*) y *M. dentatus* W.K. Pers. Se diferencian en que estas últimas son inodoras (Cañigüeral S. et al., 1998).

USOS MEDICINALES

El *dicumarol* y sus análogos sintéticos se emplean como anticoagulantes en la profilaxis de trombosis venosa y embolia pulmonar. Un informe de la American Heart Association en 1954, recomendó el *dicumarol* en pacientes con infartos de miocardio. Pero su uso desmedido y las interacciones con otros fármacos hizo que se restringiera su uso a ciertos aspectos farmacológicos puntuales de procesos vasculares (como droga coadyuvante de la heparina) y para ensayos sobre el control genético del metabolismo de las drogas, estudios farmacocinéticos y de interrelación con otros fármacos (Robbers J. et al., 1997).

El *dicumarol* actualmente se sintetiza, prescribiéndose en forma de tabletas a razón de 200 a 300 mg el primer día y entre 25 y 200 mg los días siguientes, de acuerdo a la respuesta terapéutica medida mediante coagulograma. Las soluciones inyectables (dosis de 1-7,5 mg de *cumarina*) se reservan a las patologías agudas, prescribiéndose 1-2 ampollas diarias. Otro análogo sintético derivado de la *bis-hidroxicumarina* es la *warfarina*, con actividad anticoagulante.

USOS ETNOMEDICINALES

Los usos populares del meliloto, en forma de infusión, le confieren propiedades expectorantes, antiespasmódicas, carminativas, circulatorias, flebotónicas y ligeramente sedantes. También lo emplean bajo la forma de compresas o cataplasmas (flores en un poco de leche, se filtra y luego se aplica) sobre absesos, forúnculos y articulaciones inflamadas. Asimismo como lavajes oculares en casos de blefaritis y conjuntivitis.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 3%. Se administran 2-3 tazas diarias.

Extracto seco: Relación 5:1, prescribiéndose hasta 2 g diarios fraccionado en tres tomas.

Tintura: Relación 1:10, administrándose 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1, se recomienda la toma de 30 gotas en un poco de agua o jugo, tres veces al día.

Uso Externo: Se emplea la infusión (5-20%) en forma de compresas o colirios.

OTROS USOS

El cultivo de meliloto que crece en campos y en suelo yermo, se emplea para la cosecha de heno, ensilaje y abono verde. Antiguamente fue empleado para aromatizar cervezas y en la actualidad, como aromatizante de quesos y tabacos. En Suiza se cultiva *Melilotus coerulea* para aromatizar el queso Schabziger. En cosmética se emplea para la obtención de un aroma similar al heno. En la cocina sirve para aromatizar guisos, marinadas y queso gruyere.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Ed. Masson S.R.L. España. (1998).
- Bos R. et al.: Analysis of coumarin in *Melilotus officinalis*. *Planta Med.* 61: 68 (1995).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2^a Edition. Eclectic Medical Publications. Sandy, Oregon. USA. (1998).
- Cataldi A.; Gasbarro V.; Viaggi R.; Soverini R.; Gresta E. and Mascoli F.: Effectiveness of the combination of alpha tocopherol, rutin, melilotus and centella asiatica in the treatment of patients with chronic venous insufficiency. *Minerva Cardioangiol.* 49 (2): 159-63 (2001).
- Feuer G.; Golberg L.; Le Pelley J. and Peterson H.: Changes in the activity of rat liver enzymes in response to hepatotoxic and other agents. *Abstr. 1st Meeting Feder. Europ. Bioch. Society.* P-78. (1964).
- Foldi Borcsök E.; Bedall F. and Rahlfs V.: The antiinflammatory and anti-edematous effects of coumarins from *Melilotus officinalis*. *Arzneimittel Forschung.* 21:

2025-30 (1971).

- Foldi M.; Zoltan O. and Obal F.: Experimental lymphostatic encephalopathy as a consequence of cervical lymphangiothrombophlebitis and its therapy by coumarin from *Melilotus officinalis*. *Arzneimittelforschung*. 20 (11): 1626 (1970).

- Gabor M.: The pharmacology of benzopyrone derivatives and related compounds. Akadémiai Kiadó, Budapest. (1988).

- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. 7ª Ed. (1986).

- González Stuart A.: *Plantas Tóxicas para el Ganado*. Edit. Limusa-Noriega. México (1989).

- Hammouda F.; Rizk A.; Seif El-Nazar M.; Abou Youssef A.; Ghaleb H.; Madkour M. et al.: Flavonoids and coumarins from *Melilotus* spp. *Fitoterapia*. 54 (6): 249-255 (1983).

- Hazleton L.; Tusing T.; Zeitlin B;

Thiessen R. and Murer H.: Toxicity of coumarin. *J. Pharmacol.* 118: 348-9. (1956).

- Hirakawa T.; Okawa M.; Kinjo J. and Nohara T.: A new oleanene glucuronide obtained from the aerial parts of *Melilotus officinalis*. *Chem. Pharm. Bull.* 48 (2): 286-7 (2000).

- Nickell L.: Antimicrobial activity of vascular plants. *Economic Botany*. 13 (4): 281-318 (1959).

- Kovach A.; Hamar J.; Dora O.; Marton I.; Kunos G. and Kun E.: Effect of coumarin from *Melilotus officinalis* on the blood circulation of the dog. *Arzneimittelforschung*. 20 (11): 1630-1 (1970).

- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos*. Edit. Acribia S. A. 2ª Edición. (1995).

- Marshall M. and Wüstenberg P.: Klinik und Therapie der chronischen enösen Insuffizienz. In: *Klinik und Therapie der chronischen venösen Insuffizienz*; Braun Fachverlage, Karlsruhe. (1994).

- Pastura G.; Mesiti M.; Saitta M.; Romeo D.; Settineri N.; Maisano R.; Petix M. and Giudice A.: Lymphedema of the upper extremity in patients operated for carcinoma of the breast: clinical experience with coumarinic extract from *Melilotus officinalis*. *Clin. Ter.* 150 (6): 403-8 (1999).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaolocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. MICOE. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).

- Plesca Manea L.; Parvu A.; Parvu M.; Taamas M.; Buia R. and Puia M.: Effects of *Melilotus officinalis* on acute inflammation. *Phytother. Res.* 16 (4): 316-9 (2002).

- Podkolzin A.; Dontsov V.; Sychev I.; Koveleva G. and Kharchenko O.: Immunocorrecting, antianemia, and adaptogenic effects of polysaccharides from *Melilotus officinalis*. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 121 (6): 661-3 (1996).

- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocología*. Edit. Premier. Brasil. (1997).

- Shilling W.; Crampton R. and Longland R.: Metabolism of coumarin in man. *Nature*. 221: 664 (1969).

- Sik K. and Sick W.: Melitogenin, a new saponigenin from *Melilotus officinalis*. *J. Natural Prod.* 51-2: 335-8 (1988).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Vettorello G.; Cerreta G.; Derwish A.; cataldi A.; Schettino A.; Occhionorelli S. and Donini I.: Contribution of a combination of alpha and beta benzopyrones, flavonoids and natural terpenes in the treatment of lymphoedema of the lower limbs at the 2d. stage of the surgical classification. *Minerva Cardioangiol.* 44 (9): 447-55 (1996).

- Von Mislin H.: Die wirkung von coumarin aus *Melilotus officinalis* auf die funktion des lymphangions. *Arzneimittelforschung*. 21: 852-3 (1971).

MELISA



NOMBRE CIENTÍFICO

Melissa officinalis L. Sinonimia: *M. bicornis* Klok.

NOMBRES POPULARES

Español: melisa, toronjil, cedrón, citronela, hierba luisa.

Portugués: melissa, erva cidreira.

Inglés: lemon balm, balm gentle, balm mint.

Otros: mélisse (Francés), Melissen, Zitronen (Alemania), melissa (Italia).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática perenne, perteneciente a la familia de las Lamiáceas (Labiadas), caracterizada por presentar una altura cercana al metro; tallo cuadrangular muy ramificado y ligeramente piloso; hojas pecioladas, opuestas, amarillo-verdosas, dentadas, de hasta 7,5 cm de largo y con olor a limón; flores blanquecinas al abrirse (ocasionalmente amarillas o rosadas) de 0,75-1,5 cm de largo, reunidas en verticilastros axilares en número de 3-6, haciendo su aparición desde fines del verano hasta mediados del otoño. El fruto es un tetraqueno de 1,5-2 mm de longitud y 0,9 mm de diámetro.

HÁBITAT

La melisa es originaria de Europa, región mediterránea, oeste de Asia y norte de África, posteriormente difundida en zonas templadas septentrionales, creciendo silvestre hasta 1.000 metros s.n.m en zonas húmedas y umbrosas

nitrificadas, con buen aporte de sol ya que no resiste muy bien las heladas.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas. Ocasionalmente se emplea las sumidades floridas. Las hojas presentan olor aromático semejante al limón, especialmente cuando se trituran. El olor de la droga conservada durante mucho tiempo suele ser muy débil, ya que después de 3 meses de almacenamiento se pierde hasta un 30% del aceite esencial (Cañigueral S. et al., 1998). El sabor es agradablemente especiado. Los ensayos químicos requieren no menos de 4% de ácidos HO-cinámicos totales calculados como ácido rosmarínico. El empleo del aceite esencial puro tiene el inconveniente de su elevado costo y su escasísimo rendimiento de destilación, el cual alcanza al 0,1% (Carbonell F., 1998).

HISTORIA

La melisa fue cultivada en el área mediterránea desde hace 2.000 años como planta melífera, siendo por ello denominada *melissophylon* (planta de las abejas) de donde derivaría su actual denominación. Fueron los árabes quienes dieron importancia a su empleo medicinal en casos de ansiedad, hipocondría y depresión. Paracelso aseguraba que la melisa podía hacer revivir a un hombre falleciente, por lo que la denominó «élixir de larga vida». Serapión sobre esta planta comentaba «... la melisa es ideal para alegrar el ánimo y combatir la melancolía».

También fue mencionada por Homero en «La Odisea». En Francia solía añadirse en licores o vinos, denominándose popularmente «Thé de France». Los Carmelitas Delcalzos preparan desde 1611 la famosa *Agua del Carmen* que hasta el día de hoy se emplea como antiespasmódico. El London Dispensatory de Londres (1696) indicaba que el tomar vino con esencia de melisa todas las mañanas, podía renovar las fuerzas y rejuvenecer al individuo. La melisa fue considerada oficial en la USP (USA) desde 1840 a 1890.

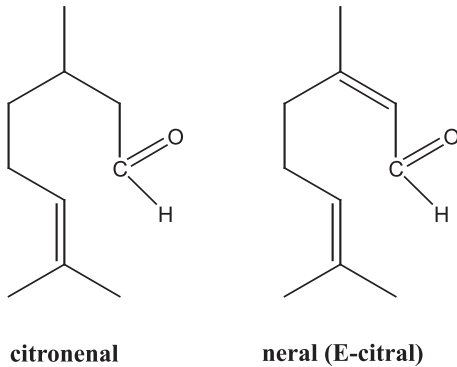
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,02-0,37%): La constitución es variable y depende de las condiciones de crecimiento, climáticas o geográficas. Los componentes principales son aldehídos monoterpénicos: citronelal (30-40%), Z-citral (geraniol) y E-citral (neral) (20-30%); monoterpenos: metilcitronelal, (+)-ocimeno, α -terpineol, terpinen-1-ol, citronelol, nerol y geraniol; sesquiterpenos: β -cariofileno (10%), germacreno D (10%), α -cubebeno (0,1%), α -copaeno (2%), β -burboneno, α -humuleno; sesquiterpenoles: farnesol,

10-epi- α -cadinol. Otros: linalol (1,7%), metilheptenona, metileugenol.

Flavonoides: luteolol-7-glucósido, luteolin-3-glucurónido, ramnocitrósido, apigenina y quercitrósido.

Otros: ácidos fenilcarboxílicos: ácidos caféico, clorogénico, elágico, ferúlico y rosmarínico (2,5-4%), ácido ursólico, ácido succínico, resina, sales minerales (10-12%), mucílagos urónicos, colina, taninos catéquicos (5%). Las semillas secas contienen proteínas (29,3%) y grasas (11,5%).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades de la melisa se centran en su actividad hipnosedante (generalmente asociada a otras hierbas), colerética, espasmolítica y antiherpética. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva

El aceite esencial de melisa presenta efectos coleréticos y carminativos útiles en casos de disquinesias biliares y meteorismo. En la actividad colerética jugarían un papel muy destacado el *ácido rosmarínico*, el *ácido clorogénico* y el *ácido caféico* (Wannmacher L. et al., 1990; Soulimani R. et al., 1991). El extracto etanólico de las hojas (200 μ g/ml) demostró inhibir las contracciones en íleon aislado de ratas bajo inducción de histamina y cloruro de bario (Itokawa H. et al., 1983). El aceite esencial también demostró efectos antiespasmódicos *in vitro* al inhibir las contracciones experimentales en íleon de cobayo, duodeno de rata, tráquea de cobayo, yeyuno y aorta de conejo (Debelmas A. & Rochat J., 1967; Wagner H. & Sprinkmeyer L., 1973; Reiter M. & Brandt W., 1985).

Por su parte, el *citronelal* ejerce un efecto antiespasmódico sobre las vías digestivas demostrado en ensayos sobre íleon aislado de ratas (Lamaison J. et al., 1991). En un estudio clínico controlado que abarcó 68 niños con síntomas cólicos intestinales, la administración de un extracto acuoso conteniendo *Melissa officinalis*, *Verbena officinalis* (*verbena*), *Foeniculum vulgare* (*hinojo*) y *Glycyrrhiza glabra* (*regaliz*) demostró mejorías clínicamente significativas respecto al grupo control (Weizman Z. et al., 1993).

Finalmente, extractos de melisa también demostraron actividad antiulcerogénica, de manera dosis-dependiente, en un ensayo en ratas con úlceras gástricas inducidas por indometacina. En el ensayo, se pudo evidenciar un incremento en la secreción de mucus gástrico junto a un aumento en la tasa de PGE2 asociado a una reducción de la secreción ácida y en la producción de leucotrienos (Khayyal M. et al., 2001).

Actividad en S.N.C.

En ensayos en ratones, la administración intraperitoneal

de un extracto hidroalcohólico de melisa demostró efectos hipnosedantes, determinados por la observación de la movilidad y exploración del animal frente a obstáculos, como así también por potencialización del efecto de barbitúricos administrados previamente. Al respecto, el aceite esencial de melisa demostró las mismas propiedades (Wannmacher L. et al., 1990; Soulimani R. et al., 1991). En ensayos llevados a cabo en animales se pudo demostrar una interacción de extractos etanólicos de melisa sobre receptores de acetilcolina muscarínicos y nicotínicos en SNC, lo cual estaría relacionado con una mejoría de las funciones mentales mnésicas. Debe tenerse en cuenta que esta planta contiene colina, un ligando nicotínico (Wake G. et al., 2000).

Por vía inhalatoria el aceite esencial demostró una débil actividad sedante en ratas (Buchbauer G. et al., 1993). La actividad tranquilizante de extractos acuosos (en partes iguales) de *Matricaria recutita* (*manzanilla*) y *melisa*, pudo ser evaluada a través de un ensayo clínico en 22 pacientes con distintos desórdenes nerviosos y de ansiedad, observándose al cabo de unas pocas semanas de tratamiento, un 68% de mejoría (considerada entre excelente y buena), un 24% de resultado regular o discreto y un 8% de resultado nulo (Piñeros Corpas J. et al., 1988).

La eficacia de una combinación herbal conteniendo melisa y *Valeriana officinalis*, fue puesta en evidencia a través de un estudio clínico multicéntrico a doble-ciego, controlado con placebo, a lo largo de un mes de tratamiento, efectuado en 98 pacientes voluntarios con desórdenes moderados del sueño. El grupo al que se administró la fórmula herbal (120 mg de *valeriana* y 80 mg de *melisa*) en forma de comprimidos a razón de 3 comprimidos diarios, reveló un 33% de mejoría en la calidad del sueño comparado con el 9% del grupo placebo (Cerny A. & Schmid K., 1999).

A través de la observación de ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo, en pacientes con enfermedad de Alzheimer, se pudo determinar el beneficio de la administración de extractos de aceite esencial de melisa por vía oral como así también bajo la forma de productos farmacéuticos estandarizados (300-600 y 900 mg). La mejoría observada en el grupo herbal fue determinada por una mayor actividad cognitiva general con incremento de la memoria reciente y mayor estado de alerta. En el mecanismo de acción se pudo constatar en modelos *in vitro* sobre tejido de corteza occipital, una inhibición sobre la enzima colinesterasa de manera similar a la acción desarrollada por extractos crudos de *Sabia officinalis* (Perry E. et al., 1999; Kennedy D. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

Se ha descrito actividad antiviral *in vitro* del extracto acuoso de hojas de melisa, frente al virus Newcastle, al virus de las paperas (Foster S. & Duke J., 1990), Semliki Forest virus, Myxovirus, Influenza virus A2 (Van den Berghe D. et al., 1985), Vaccinia virus (May G. et al., 1978) y al HIV-1, vía inhibición de la enzima transcriptasa reversa (Yamasaki K. et al., 1998). Asimismo también demostró actividad inhibitoria el extracto seco de melisa frente al Herpes Simplex Virus tipo I en concentración de 200 μ g/ml (Dimitrova Z. et al., 1993), Herpes Simplex Virus tipo II (Girre L. et al., 1987) y rotavirus SA-11 (Lanna M. et al., 1997).

Frente al HIV, los compuestos responsables de la actividad inhibitoria demostraron ser el *ácido caféico* y derivados (*ácidos cafeoilquinínicos*), los cuales pueden hallarse incluso en el extracto acuoso. El *ácido caféico* en dilución 1:50 y 1:100 (correspondientes a 182 y 91 μ g/ml) resultó activo en células Molt 3, demostrando una reducción en la formación de sincicio y en la expresión de p17 y p24 (inhibición del 100% y 93%, respectivamente) sumado a una inhibición (71 y 60%

respectivamente) de la transcriptasa reversa (Kreis W. et al., 1990; Bianchi A. et al., 1997).

La actividad antiherpética fue corroborada a través de un estudio doble-ciego que abarcó 115 pacientes con herpes labial, utilizándose un extracto seco concentrado (70:1), incorporado al 1% en una crema excipiente, dosificándose 2-4 veces diarias durante 5-10 días. La eficacia del preparado es mayor cuando más inicial sea el estadio en que se aplica. Asimismo, se pudo observar un intervalo de intercurencia mucho más prolongado en el grupo tratado con melisa (Wölbling R., 1994; Koytchev R. et al., 1999). Este producto se comercializa en Estados Unidos con el nombre de Herpilyn® y en Alemania como Lomaherpan® (Murray M., 1995).

La actividad antiherpética estaría determinada principalmente por la acción conjunta del ácido rosmarínico y compuestos fenólicos sobre proteínas virales y de membrana. Estas sustancias ocuparían los receptores virales impidiendo la adsorción de los mismos en las membranas celulares. (Dimitrova Z. et al., 1993). Finalmente, el aceite esencial de melisa demostró *in vitro* actividad inhibitoria frente a *Streptococcus hemolyticus*, *Mycobacterium phlei* (Wagner H. & Sprinkmeyer L., 1973), hongos filamentosos y levaduras (Larrondo J. et al., 1995) y frente a formas sanguíneas de *Trypanosoma brucei* y promastigotes de *Leishmania major* (Mikus J. et al., 2000).

Actividad Antitiroidea

El extracto seco de melisa ha demostrado ejercer un bloqueo parcial sobre receptores para la TSH a la vez que interfiere en la unión de la IgG patológica a dichos receptores en la enfermedad de Graves (hipotiroidismo). También inhibe, *in vitro*, a la enzima yodotironina-diyodinas. El extracto acuoso ha demostrado *in vitro* acciones similares. Esta actividad antitiroidea parece estar relacionada con la presencia de flavonoides y ácidos fenilcarboxílicos, pudiendo ser de utilidad en casos de hipertiroidismo (Hoffmann D., 1991; Auf 'mkolk M. et al., 1984). Otras plantas que presentan actividad antitiroidea son el *mijo del sol* (*Lithospermum officinale*) y la *menta de lobo* (*Lycopus europaeus*), las cuales demostraron experimentalmente inhibir la deiodinación de T4 a T3 (Auf 'mkolk M. et al., 1985).

Otros

El extracto acuoso libre de taninos ha demostrado, *in vitro*, efecto inhibidor de la síntesis proteica y efecto oncostático y citostático. En todos los casos el principal compuesto responsable sería el ácido caféico (Chlabicz J. et al., 1984; Chlabicz & Galasinski W., 1986). El extracto metanólico de melisa demostró una ligera actividad antiinflamatoria en el test de edema auricular en ratas inducido por acetato de tetradecanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1990). Al respecto, el ácido rosmarínico demostró *in vitro* actividad inhibitoria de la vía del complemento, a través de las vías enzimáticas C3 y C5 convertasa, lo cual se relaciona con la actividad antiinflamatoria (Peake P. et al., 1991).

Por su parte, el extracto acuoso demostró experimentalmente poseer actividad antioxidante, lo cual sería atribuible al ácido rosmarínico y a los derivados hidroxicinámicos (Foster S. & Duke J., 1990; Lamaison J. et al., 1991). El extracto acuoso de melisa, ha evidenciado a través ensayos clínicos no controlados, buenos resultados en el control sintomático de migrañas asociadas a tensión nerviosa y trastornos digestivos. En la actividad analgésica jugaría un papel muy importante el componente *mirveno* del aceite esencial (Hoffmann D., 1993). Cabe señalar que en la melisa se han identificado sustancias lipofílicas que demostraron estimular *in vitro* la capacidad fagocitaria del sistema retículo endo-

telial (Camerino J., 1996).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: La melisa en general es bien tolerada por los pacientes. Ocasionalmente puede presentarse hipotensión arterial con extractos orales en dosis normales, a través de un mecanismo de vasodilatación periférica (Stuart M., 1981). El *citral* y el *geraniol* por vía tópica pueden dar fenómenos de hipersensibilidad, en tanto el *nerol* es fotosensibilizante cuando se administra en forma percutánea (Abramovici A., 1988).

El aceite esencial en altas dosis produce cansancio y laxitud, con pesadez de cabeza y somnolencia, pasando muchas veces por un primer período de excitación. El *linalol* y el *terpineol* producen un efecto depresor central y cuadros narcóticos también en altas dosis (Pellicuer J., 1995). Por su parte, la combinación de un preparado herbal conteniendo *melisa* y *valeriana* a través de un ensayo clínico a doble ciego, no produjo efectos adversos y/o tóxicos de significancia respecto al grupo placebo (Cerny A. & Schmid K., 1999).

Estudios en Animales: El *citral* administrado a ratas durante 13 semanas en dosis de 1.000-10.000 ppm. no produjo cambios macroscópicos en los tejidos analizados. Únicamente se observó una alteración en la distribución de los lípidos y el glucógeno en hígado, causal de una discreta hepatomegalia en algunos animales. La fracción flavonoide de melisa no evidenció toxicidad en los tests de letalidad *in vivo* sobre invertebrados, tanto en la sobrevida de nauplius de *Artemia salina* como en las formas juveniles y adultas de *Harpacticus cf. flexulosus* (Peña N. et al., 1995).

Extractos alcohólicos de melisa demostraron poseer *in vitro* efectos antimutagénicos (Saigusa S. et al., 1982). El aceite esencial de melisa se comporta como neurotóxico y mutagénico sólo en altas dosis. Estudios de genotoxicidad *in vitro* (test de segregación mitótica en el hongo diploide *Aspergillus nidulans* D-30) e *in vivo* (test de inducción de micronúcleos en médula ósea de ratón) determinaron que la tintura de melisa no produce daños citotóxicos ni efectos genotóxicos (Vizoso Parra A. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

El aceite esencial no deberá suministrarse durante el embarazo y la lactancia. El extracto seco está contraindicado en el hipotiroidismo (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La melisa se encuentra registrada por las Farmacopeas de Alemania (DAB, 1996), Argentina (4ª Ed.), Austria (ÖAB, 1981), España (IIª Ed.), Europea (IVª Ed.), Hungría (VIIª Ed.), Inglaterra (BHP, 1996), Italia (IXª Ed.), Suiza (VIIª Ed.), entre otras. También está registrada por la FDA norteamericana en el rubro Suplementos Dietarios (McCaleb R., 1993) y por la Comisión E de Monografías de Alemania, donde se recomienda en trastornos del sueño de origen nervioso y trastornos gastrointestinales funcionales (Blumenthal M., 1998). Autorizada para su suministro en humanos por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Colombia, Cuba, España y Venezuela (González García M., 2000). Figura en el segundo volumen de las monografías de OMS y en el vol. 1 de las monografías de ESCOP.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La melisa puede potenciar la acción hipnótica de drogas barbitúricas (Brinker F., 1998).

ADULTERANTES

El aceite esencial de melisa suele ser costoso por lo que a menudo se adultera con aceites de fragancia alimonada co-

mo el correspondiente a *Citrus limon* o a *Cymbopogon citratus*, los cuales resultan más baratos (Bloss B., 1994; Bown D., 1996). En algunas herboristerías europeas se ha encontrado con el falso nombre de *toronjil* o *melisa*, hojas de la especie *Nepeta cataria* L. var. *citriodora* conocida como *nébeda* o *menta de gato* (Fariás G. & Brutti O., 1999).

USOS ETNOMEDICINALES

La melisa se emplea popularmente en forma de infusión en casos de ansiedad, insomnio, como carminativo, anti-gastrítico y antifebril. También en casos de resfríos y disquinesias biliares, donde resulta muy útil además el aceite esencial. Combinado con *crataegus*, la melisa se emplea para combatir la taquicardia. Las hojas frescas frotadas sobre picaduras de insectos se indican para calmar el dolor o el escozor. Popularmente se prepara el aceite corporal de melisa como relajante y suavizante de la piel, en base a 2% de esencia de melisa en una base de aceite de almendras o de girasol. Este aceite también se emplea como repelente de insectos. Tópicamente se emplea el alcoholato diluido para combatir la halitosis.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5%. Se administran 2 tazas diarias (la última antes de acostarse).

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol de 45°, a razón de 2-4 ml diarios.

Extracto seco: Relación 5:1, a razón de 330-900 mg diarios en forma de cápsulas.

Aceite esencial: 2-4 gotas, 2-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5, en alcohol de 45°. La dosis es de 2-6 ml.

Crema: Contienen 1% de extracto acuoso liofilizado. Se aplica 2-4 veces/día. Máximo 14 días de aplicación continua.

OTROS USOS

En el arte culinario la melisa se agrega como ingrediente a diferentes platos que requieran un suave aroma a limón. También forma parte de pot-pourris, bebidas y licores como el Benedictine y el Chartreuse, y de mezclas herbales para añadir al agua de baño o como integrante del «Agua del Carmen» y del «Agua de Melisa». Es una de las plantas de donde se obtiene *citronela* como repelente de insectos. La industria cosmética emplea el aceite esencial en productos para el cuidado de la piel y el cabello (Boss B., 1994). El límite de uso del aceite esencial en bebidas no alcohólicas es de 8,5 ppm; en helados de 1,7-15 ppm y en bombones o confituras de 20 ppm. El extracto tiene un límite para bebidas en general de 2.000 ppm. (Leung A. & Foster S., 1996).

CURIOSIDADES

La melisa ha sido siempre una planta muy apreciada por los apicultores. El olor alimonado de su aceite esencial es muy similar al de las secreciones sexuales de las abejas. De ahí que sea costumbre frotar las colmenas con esta planta para que las abejas no se alejen mucho, en especial durante la formación del enjambre.

Las Carmelitas Descalzas Francesas crearon en el siglo XVII la receta conocida (incluso hasta nuestros días) como «agua de las Carmelitas» ó «agua del Carmen», que se emplea como antiespasmódico y ansiolítico. La receta contiene 350 g de flores frescas de melisa, 75 g de cáscara de limón o naranja, 40 g de nuez moscada, 40 g de clavo de olor, 40 g de canela en rama y 20 g de coriandro. Se macera en 2,5 litros de alcohol de 80°. Después de 4 días se filtra y se coloca en una botella. La dosis recomendada es una cucharadita de café (con agua, leche o miel) 2 veces al día. También puede diluirse en un terrón de azúcar a disolver en la boca.

BIBLIOGRAFÍA

- Abramovici A.; Sandbank U.: *New England J. Med.* 319: 1157-9 (1988).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Auf'mkolk M.; Kohrle J.; Gumbinger H.; Winterhoff H. and Hesch R.: Antihormonal effects of plant extracts: iodothyronine diiodinase of rat liver is inhibited by extracts and secondary metabolites of plants. *Horm. Metab. Res.* 16 (4): 188-92 (1984).
- Auf'mkolk M.; Ingbar J.; Kubota K. et al.: Extracts and auto-oxidized constituents of certain plants inhibit the receptor-binding and the biological activity of Grave's immunoglobulins. *Endocrinol.* 116 (5) 1687-93 (1985).
- Bianchi A.; Adamoli R.; Durante A. and Saibent A.: *Piante medicinali e AIDS*. Ed. Tecniche Nuove. Italy. (1997).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission "E" Monographs*. American Botanical Council. Austin, Texas. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- Brieskorn C. and Krause W.: Further triterpenes from *Melissa officinalis* L. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. 307 (8): 603-12 (1974).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Bloss B.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
- Buchbauer G. et al.: Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. *J. Pharmac. Sci.* 82: 660-64 (1993).
- Camerino J.: La inmunidad. *Fitomedica*. 4: 26-31 (1996).
- Cañigual S.; Vilá R. and Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEMF Internacional S.R.L. España. (1998).
- Carbonell F.: *Introducción a la Aromaterapia*. Martorell Ed. España. (1998).
- Cerny A. and Schmid K.: Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study). *Fito-terapia*. 70 (3): 221-8 (1999).
- Chlabicz J.; Rozanski A. and Galasinski W.: Studies on substances of plant origin with anticipated cytostatic and oncostatic activity. Part I. *Pharmazie*. 39 (11): 770 (1984).
- Chlabicz J. and Galasinski W.: The components of *Melissa officinalis* that influence protein biosynthesis in vitro. *J. Pharm. Pharmacol.* 38 (11): 791-4 (1986).
- Debelmas A.; Rochat J.: Étude pharmacologique des huiles essentielles. Activité antispasmodique étudiée sur une cinquantaine d'échantillons différentes. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*. 1: 23-27 (1967).
- Dimitrova Z.; Dimov V. Manolova N.; Pancheva S.; Ilieva D. and Shishkov S.: Antiherpetic effect of *Melissa officinalis* extracts. *Acta Microb. Bulg.* 65-72 (1993).
- Fariás G. y Brutti O.: Especies denominadas toronjil. *Raíces*. 21 (10): 14 (1999).
- Foster S. and Duke J.: *A Field Guide to Medicinal Plants*. Eastern/Central. Boston. Houghton Mifflin Co. (1990).
- Foster S.: *Herbal Sedatives*. Herbs for Health. Pp. 54. November-December (1996).
- Gbolade A. and Lockwood G.: Growth and production of volatile substances by *Melissa officinalis* and *Petroselinum crispum* cultures. *Fito-terapia*. 63 (3): 237-41 (1991).
- Girre L.; Amoros M.; Conan M.: Sur l'activité antihépatique d'extraits de végétaux d'origine marine ou terrestre et la standardisation de l'étude des propriétés antivirales. *Fito-terapia*. 58: 371-8 (1987).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fito-fármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Hefendehl F.: Composition of etheric oil of *Melissa officinalis* L. and secondary changes of oil composition. *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* 303 (4): 345-57 (1970).
- Heitz A.; Carnat A.; Fraisse D.; Carnat A. and Lamaison J.: Luteolin 3'-glucuronide, the major flavonoid from *Melissa officinalis* subsp. *officinalis*. *Fito-terapia*. 71 (2): 201-2 (2000).
- Hoffmann D.: *Therapeutic Herbalism. A correspondence course in Phytotherapy*. USA (1991).
- Hoffmann D.: *An Elders' Herbal*. Healing Arts Press. Rochester, Vermont. (1993).
- Hohmann J.; Zupko I.; Redei D.; Csanyi M.; Falkay G.; Mathe I. and Janicsak G.: Protective effects of the aerial parts of *Salvia officinalis*, *Melissa officinalis* and *Lavandula angustifolia* and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation. *Planta Med.* 65 (6): 576-8 (1999).
- Itokawa H. et al.: Studies on the constituents of crude drugs having inhibitory activity against contraction of the ileum caused by histamine or barium chloride. I. *Shoyakugaku Zasshi*. 37: 223-28 (1983).
- Khayyal M.; El-Ghazali M.; Kenawy S.; Seif-el-Nasr M.; Mahran L. and Kafafi Y.: Antitumorogenic effect of some gastrointestinal acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung*. 51 (7): 545-53 (2001).
- Kennedy D.; Scholey A.; Tildesley N.; Perry E. and Wesnes K.: Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 72 (4): 953-64 (2002).
- Koytchev R.; Alken R. and Dundarov S.: Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring herpes labialis. *Phytotherapy*. 6 (4): 225-30 (1999).
- Kreis W.; Kaplan M.; Freeman J.; Sun D.; Sarin P.: Inhibition of HIV replication by *Hissopus officinalis* extracts. *Antiviral Res.* 14: 323-37 (1990).
- Lamaison J.; Petitjean C. and Carnat A.: Medicinal Lamiaceae with antioxidant properties, a potential source of rosmarinic acid. *Pharm. Acta Helvet.* 66 (7): 185-8 (1991).
- Lanna M.; Fonseca Reis E.; Silva G. and Vieira (filho) S.: *Antibacterial and antiviral activity of Brazilian folk medicinal plants used against infant diarrhea*. WOCMAP II°. Abstract P-354. Mendoza, Argentina. Nov. (1997).
- Larrondo J.; Agut M.; Calvo Torras M.: Antimicrobial activity of essences from labiates. *Microbios*. 82 (332): 171-2

- (1995).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. John Wiley & Sons. USA. (1996).
 - May G.; Willhun G.: Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneimittelforschung*. 28: 1-7 (1978).
 - Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. USA. May 25.(1993).
 - Mikus J.; Harkenthal M.; Steverding D.; Reichling J.: In vitro effect of essential oils and isolated mono- and sesquiterpenes on *Leishmania major* and *Trypanosoma brucei*. *Planta Med.* 66 (4): 366-8 (2000).
 - Murray M.: *The Healing Power of Herbs*. Pp. 353. Prima Publish. (1995).
 - Peake P.; Pussell B.; Martyn P.; Timmermans V.; Charlesworth J.: The inhibitory effect of rosmarinic acid on complement involves the C5 convertase. *Int. J. Immunopathol.* 13 (7): 853-7 (1991).
 - Pellecuer J.: Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. *Natura Medica*. 38: 36-40 (1995).
 - Peña N.; Hidalgo M.; Goddard M.; Cifuentes J.; Douzet A.; García J. y Riveros M.: Bioensayos de toxicidad de flavonoides. 2º Congreso de Plantas Medicinales. Chile 95. El Canelo de Nos, Chile. Abstract P-257. (1995).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micofo. S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
 - Perry E.; Pickering A.; Wang W.; Houghton P. and Perry N.: Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J. Pharm. Pharmacol.* 51 (5): 527-34 (1999).
 - Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas. Colombia. (1988).
 - Reiter M.; Brandt W.: Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea-pig. *Arzneimittelforschung*. 35: 408-14 (1985).
 - Saigusa S. et al.: Antimutagenic activity of herbal extracts. II. Mechanism and DNA-repair enhancement. *Mutation Res.* 182: 375 (1982).
 - Soulimani R.; Fleurentin J.; Mortier F.; Misslin R.; Derriecq G. and Pelt J.: Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med.* 57 (2): 105-9 (1991).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
 - Thieme H. and Kitzke C.: Occurrence of flavonoids in *Melissa officinalis* L. *Pharmazie*. 28 (1): 69-70 (1973).
 - Vizoso Parra A.; Ramos Ruiz A.; Villacusa González A.; Decalo Michelena M.; Betancourt Badell J.: Estudio genotóxico in vitro e in vivo en tinturas de *Melissa officinalis* L. y *Mentha piperita* L. *Rev. Cubana Plant. Med.* 2 (1): 6-11 (1997).
 - Wagner H.; Sprinkmeyer L.: Über die pharmakologische Wirkung von Melisengeist. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 113: 1159-66 (1973).
 - Wake G.; Court J.; Pickering A.; Lewis R.; Wilkins R. and Perry E.: CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *J. Ethnopharmacol.* 69 (2): 105-14 (2000).
 - Wannmacher L.; Fuchs F.; Paoli C.; Gianlupi A. et al.: Plants employed in the treatment of anxiety and insomnia. Part I. *Fitoterapia*. 61 (5): 445-8 (1990).
 - Weizman Z.; Alkrinawi S.; Goldfarb D. and Bitran C.: Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J. Pediatr.* 122: 650-2 (1993).
 - Wolbling R.; Leonhardt K.: Local therapy of *Herpes simplex* with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine* 1: 25-31 (1994).
 - Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A. and Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytother. Res.* 7: 185-9 (1993).

MENTA PIPERITA



NOMBRE CIENTÍFICO

Mentha x piperita L.

NOMBRES POPULARES

Español: menta piperita, mote yuyo, yerba buena, toronjil de menta (Cuba).

Portugués: hortelã-pimenta

Inglés: peppermint, mint

Otros: menthe poivrée (Francés), Pfeffermint (Alemania), menta, menta piperita (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Planta aromática, perenne, perteneciente a la familia de las Lamiáceas (Labiadas), cuya altura oscila entre 30-100 cm. Su tallo, cuadrangular, es suavemente piloso y parcialmente ramificado en su parte superior. Las hojas, de color verde o verde púrpura, son pecioladas, dentadas y de forma ovoidal, midiendo entre 4-8 cm de largo por 1-2,5 cm de ancho. El envés presenta un gran número de glándulas puntiformes fácilmente apreciables a contraluz. Las flores, de color lila (ocasionalmente blancas), miden unos 8 mm de largo y crecen desde fines del verano hasta mediados del otoño. Esta planta es un híbrido entre *Mentha aquatica* y *M. spicata*.

Las semillas tienen muy poco poder germinativo debido a su carácter híbrido, pudiendo dar lugar a plantas de características diferentes entre sí.

HÁBITAT

Planta originaria de las zonas templadas del hemisferio norte, Europa, África del Norte y China. Actualmente la menta piperita se encuentra distribuida, naturalizada y cultivada en todos los continentes, desarrollándose en climas templados hasta 1500 metros de altitud. Crece espontánea en terrenos baldíos, terraplenes, escombros y parques, sobre suelos ricos, húmedos y soleados.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por las hojas desecadas, enteras o cortadas. Secundariamente se emplean los tallos o sumidades floridas. El olor es fuertemente aromático y característico, con sabor especiado-picante y sensación de enfriamiento. Las hojas proceden exclusivamente de cultivos, siendo recolectadas desde el verano hasta el otoño, pudiéndose hacer más de una recolección anual. El momento adecuado para su recolección comienza con el amarillamiento de las hojas inferiores, lo cual ocurre a los cuatro meses de plantada aproximadamente.

Antes de la floración es el momento en que la hoja concentra la mayor cantidad de aceite esencial. La droga puede almacenarse hasta 10 meses en frascos de vidrio sin que se afecte la calidad (Sánchez E. et al., 1996). Casi 3/4 partes de la producción de esencia de menta proviene de la variedad *Mentha arvensis*. La menta cultivada en los jardines por lo general es *M. spicata*, la cual tiene un aroma más suave que la *M. x piperita*. Para la mayoría de las farmacoceas, la hoja seca (entera o cortada) no debe contener más del 5% de fragmentos del tallo mayores a 1 mm de diámetro y no más del 10% de hojas con contaminación por *Puccinia menthae*.

HISTORIA

Si bien es una planta muy conocida desde la antigüedad (su uso data de aproximadamente 1.000 años antes de Cristo), recién en el año 1696 fue clasificada por el botánico Ray al encontrar una especie de menta con sabor a pimienta en Inglaterra. La llamó *Mentha piperita* (debido al sabor picante de su esencia parecido al de la pimienta = piper). Otros la llamaron *palustris* debido a la errónea creencia de que esta planta crecía en sitios palustres o pantanosos. El nombre genérico *Mentha* deriva de *Mintha*, una ninfa griega

enamorada de Zeus, a quien los celos de la diosa Perséfone hicieron que se convirtiera en planta.

Durante mucho tiempo constituyó una especia ofrecida como valor de cambio. Se consideran alrededor de 30 las especies de menta conocidas, aunque en la antigüedad se utilizaban todas con los mismos fines (menta, poleo, hierbabuena, mentastro, etc). A tal punto llegaba esta confusión que un escrito de Willafried de Strabo en el S. XII decía: «... Si alguien es capaz de relacionar todas las propiedades de la menta, sin duda sabrá también cuantos peces nadan en el Océano Índico». En 1730 fue incorporada a la Farmacopea Inglesa y hoy figura en casi todas las farmacopeas mundiales.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,5-4%): Compuesto por mentol (33-55%), mentona (9-31%), acetato de mentilo (10-20%) y en menor escala cineol o eucaliptol (5-18%), β -felandreno (4-8%), limoneno (3-7%), mentofurano (2-6%), pulegona (0,5-4%), pineno, piperitona, viridiflorol, isomentona, sabineno, ésteres del mentol (valerianato, isovalerianato, acetato, etc). La esencia se obtiene por destilación con vapor de agua de plantas ligeramente marchitas, siendo el rendimiento promedio entre 0,15-0,40%. En esencias de buena calidad, el contenido en mentofurano debe ser inferior al 3%, ya que altas concentraciones del mismo generan en la hoja un sabor amargo. La hoja entera y la hoja cortada deben contener no menos de 1,2% (ml/g) y 0,9% (ml/g) de aceite esencial, respectivamente (Wichtl M. & Bisset N., 1994).

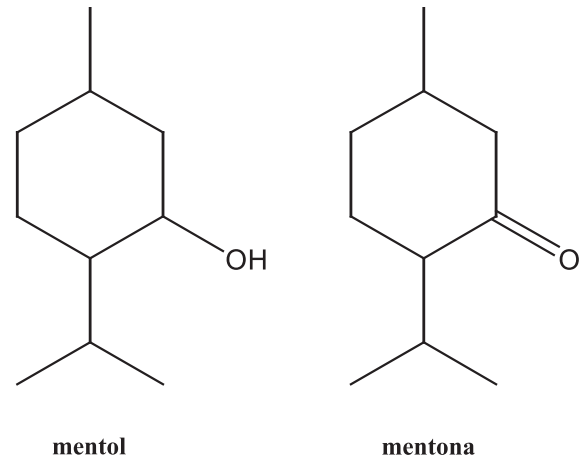
Se tendrá en cuenta que el contenido en aceites esenciales puede modificarse según la especie, la edad de la hoja y las horas de insolación a los que la planta se vio expuesta. En ese sentido, en días con un mayor número de horas de insolación las hojas de *menta piperita* biosintetizan preferentemente *mentona* y *mentol*, mientras que en días nublados producen un mayor porcentaje de *mentofurano* (Clark R. & Menary R., 1981; Villar del Fresno A., 1999). Se comprobó que el avance de la floración no va acompañado de un aumento apreciable de *mentol* (Viturro C. et al., 1996). En las hojas de plantas muy jóvenes el contenido del aceite esencial es muy rico en *pulegona* y pobre en *mentona* y *mentol* lo cual se invierte a medida que madura la planta. También se encontró que el almacenamiento mayor a 60 días reduce el contenido del *mentol* e incrementa el de *mentona*. La variedad *Mentha arvensis* var. *glabrata* es una de las que mayor cantidad de aceite esencial dispone, siendo ésta la que con frecuencia se comercializa. Lo mismo ocurre con *M. arvensis* var. *piperascens*, que en ocasiones alcanza una concentración de *mentol* cercana al 80%, siendo la fuente principal de obtención de esa sustancia para China, Japón, Taiwán y Brasil.

Flavonoides (12%): apigenol, luteolol, mentina, rutina, hesperidina, eriodictiol-7-O-rutósido, luteolina-7-O-rutósido y flavonas metoxiladas (xantomicro, gardeninas B y D, 5-O-desmetilnobiletina, etc).

Otros: taninos (6-12%), principio amargo, triterpenos (ácido ursólico, ácido oleanílico), ácidos fenólicos, ácido rosmarínico (3% del peso seco), derivados hidroxicinámicos, colina, azúcares (glucosa, ramnosa), etc. El total de aminoácidos libres en peso seco de la planta es de 23,8 mmol/k, estando constituido principalmente por ácido- γ -aminobutírico (6,0 mmol/k); arginina (0,2 mmol/k); glicina (1,8 mmol/k); alanina (5,2 mmol/k), asparagina (0,6 mmol/k) y triptofano (0,1 mmol/k). (Lapke C. et al., 1993).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El *mentol* es el principal componente del aceite esencial responsable del agradable aroma y de gran parte de su actividad terapéutica: antiespasmódico, antipruriginoso,



antiemético, carminativo y analgésico, lo cual ha podido ser demostrado a través de numerosos ensayos *in vivo* e *in vitro*. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva - Espasmolítica

A nivel digestivo, los principios amargos y la esencia de la menta piperita le otorgan propiedades aperitivas y eupépticas, en tanto los taninos ejercen una acción astringente útil en casos de diarreas (Dalvi S. et al., 1991). Tanto el aceite esencial como los flavonoides, son responsables de su efecto colerético, colagogo y antiflatulento, demostrado a través de diferentes ensayos en animales (Kantarev N. & Peicev P., 1977; Harries N. et al., 1978; Rees W. et al., 1979; Leicester R. & Hunt R., 1982).

La actividad espasmolítica de la menta piperita fue constatada a través de varios ensayos, ya sea con el extracto etanólico de las hojas (30%) o con la instilación intraluminal del aceite esencial sobre íleon de cobayo espasmolizado bajo inducción de acetilcolina e histamina. En este último caso la concentración inhibitoria media (IC50) alcanzó 0,176 mg/ml. Dicha actividad espasmolítica, producto de una reducción del flujo de calcio en células intestinales, resultó ser mayor con el conjunto de principios activos que con los componentes por separado (Leslie G., 1978; Forster H. et al., 1980; Tadei I. et al., 1988; Hills J. et al., 1991). En un primer ensayo clínico efectuado sobre 27 pacientes, el aceite de menta piperita (15 gotas en 30 ml de agua) demostró efectos relajantes del esfínter esofágico inferior, aunque se constató también un aumento del reflujo gástrico como efecto adverso de importancia (Sigmund C. et al., 1969).

Se ha comprobado en un estudio randomizado a doble ciego que abarcó 141 pacientes, que la introducción de aceite de menta junto al enema baritado durante la colonoscopia reduce la necesidad de prescribir espasmolíticos intravenosos. Este aporte es importante debido a los inconvenientes que producen ciertos fármacos espasmolíticos durante este tipo de pruebas diagnósticas (Sparks M. et al., 1995). En la actividad espasmolítica juegan un papel muy importante los flavonoides y el aceite esencial (Kingham J., 1995; Spirling L. & Daniels I., 2001; Hiki N., 2003).

Por otra parte, en dos estudios clínicos randomizados a doble ciego, en pacientes con síndrome de colon irritable y dispepsia funcional, tanto la administración de cápsulas conteniendo 0,2 ml aceite de menta, como la administración de cápsulas con 90 mg de aceite de menta más 50 mg de aceite de *alcaravea* (*Carum carvi*) en 3 tomas diarias, produjeron mejorías clínicas significativas (63%) respecto al grupo placebo (25%), luego de 4 semanas de tratamiento (Rees W. et al., 1979; May B., 1996). Un metaanálisis esta-

dístico sobre 8 estudios clínicos a doble ciego, que abarcó a 331 pacientes en total durante 21 días de tratamiento como promedio, corroboró los beneficios del aceite de menta en el síndrome de colon irritable (Pittler M. & Ernst E., 1998). En un estudio realizado en ratones, la administración de tintura de menta piperita al 20% por vía oral en concentraciones de 400-600-800 mg/k demostró reducir el tránsito intestinal de manera significativa y en forma dosis-dependiente, con una dosis efectiva media (DE50) de 489,9 mg/k (De la Paz Naranjo J. et al., 2001).

Actividad Analgésica

El contacto del *mentol* con la piel produce una sensación de frío local y una atenuación del dolor a través de un aumento del umbral algésico en la inervación somatosensitiva. En ocasiones se detecta además una ligera anestesia de la sensibilidad táctil, que puede estar acompañada de picazón y eventualmente de ardor (Beziat M., 1983; Germosén Robineau L., 1996). En ensayos en animales, el extracto etanólico (95%) de la hoja administrado por vía intragástrica a ratas en concentración de 1 g/k, demostró ejercer un efecto analgésico en el test de contorsiones por ácido acético, aunque resultó negativo en el test del golpe de cola (Costa M. et al., 1989).

La aplicación externa de unas pocas gotas del aceite esencial de menta frotado sobre sien, frente y cuello ha sido empleado popularmente desde hace mucho tiempo, resultando eficaz para aliviar los dolores de cabeza. En un primer ensayo clínico sobre 36 sujetos afectados de cefaleas tensionales (de acuerdo con la clasificación de la International Headache Society), la aplicación de unas pocas gotas de aceite esencial de menta en zonas algicas de frente y sien produjo alivios sintomatológicos mayores respecto a un grupo que recibió una mezcla de *aceite de menta* y *aceite de eucalipto*, y respecto a otro grupo que recibió placebo (Gobel H. et al., 1994).

En un ensayo clínico a doble ciego efectuado en 41 sujetos aquejados de cefaleas tensionales, se pudo demostrar que el aceite esencial de menta (10 g de aceite en solución de etanol al 90%) produce un alivio en grado significativo respecto a trazas del mismo aceite mezclado con esencia de eucalipto (placebo), y comparativamente similar al producido por 500 mg de paracetamol. Los autores señalan que el efecto analgésico estaría dado por una relajación de los músculos pericraneales, por medio del bloqueo de los canales cálcicos. Asimismo, el aceite esencial de menta demostró ejercer una actividad inhibitoria de serotonina y sustancia P, por mecanismos no competitivos. Hay que tener en cuenta que dichas sustancias provocan contracción muscular y dolor en modelos animales (Gobel H. et al., 1996). Por último, en ensayos en ratas y ratones se pudo comprobar el efecto antiinflamatorio de un extracto etanólico de menta piperita, a través del test de edema auricular inducido por xileno y en test de granuloma de algodón (Atta A. & Alkofahi A., 1998).

Actividad Antimicrobiana

Se ha encontrado actividad inhibitoria del aceite esencial a través de métodos de difusión disco-placa y de inhibición en medio líquido, frente a *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogens* y *Serratia marcescens*. En la actividad antimicrobiana, como también sucede con la antiinflamatoria, los *ácidos fenólicos* tendrían un papel relevante (Musin M. et al. 1977; Ross S. et al., 1980; Tassou C. et al., 1995; De Souza G. et al., 1997). Más recientemente, se pudo constatar actividad inhibitoria del aceite esencial sobre la proliferación de *Helicobacter pylori* en medio de culti-

vo líquido y de manera dosis-dependiente. En medio buffer fosfato salino, exhibió actividad bactericida frente a dicho germen (Iami H. et al., 2001).

Ensayos clínicos realizados en Rusia confirmaron la utilidad (junto a la terapia convencional) de la administración de aceite esencial de menta piperita en forma de aerosol (0,01-0,005 ml/m³) en pacientes con tuberculosis infiltrativa diseminada (Shkurupii V. et al., 2002). La actividad antimicrobica del aceite esencial resultó ser efectiva frente a *Aspergillus oryzae* y *Trichophyton mentagrophytes*, pero negativa frente a *Candida albicans* (Rai M. et al., 1988). También demostró propiedades inhibitorias frente a los hongos fitopatógenos: *Alternaria tenuis*, *Botrytis allii*, *Cladosporium fulvum*, *Curvalaria penniseti* y *Helminthosporium sp.* (Grainge M. & Ahmed S., 1988; Silva A. et al., 2001; Iscan G. et al., 2002).

Por su parte el extracto acuoso de las partes aéreas demostró poseer actividad antiviral en ensayos *in vivo* frente al Herpes virus, West Nile, Semlike Forest y virus Newcastle (Herrmann J. & Kucera L., 1967; Leung A. & Foster S., 1996). Como agente nematocida demostró ser inactivo frente a *Toxocara canis* (Kiuchi F. et al., 1989). En tanto, el extracto etanólico de las hojas así como el aceite esencial de menta piperita, demostraron propiedades insecticidas frente a *Leptinotarsa decemlineata* (Bérdy J. et al., 1982).

Otros

El *mentol* demostró *in vitro* un efecto antagónico frente a histamina, lo cual explicaría sus efectos antiinflamatorios y antipruriginosos (Beziat M., 1983). Los residuos de la extracción del aceite contienen pequeñas cantidades de azúlenos, los cuales presentaron en ensayos en animales actividad antiinflamatoria y antiulcerosa sobre mucosa gástrica (Foster S. & Duke J., 1990). El extracto metanólico de las hojas demostró poseer actividad antiinflamatoria e inhibidora de carcinógenos en el test de edema auricular en ratón inducido por acetato de tetradecanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1993). En ratones a los que se les suministró el extracto acuoso de hojas, se observó al cabo de pocas horas, un efecto diurético significativo sin exfoliación importante de potasio, y un efecto sedante sin generar incoordinación motora (Della Loggia y Tubaro, 1990). La presencia de *ácido rosmarínico* y derivados hidroxicinámicos totales que presenta esta especie, le confieren actividad antioxidante *in vitro*, con una EC₅₀ = 22 µg/ml (Lamaison J. et al., 1991; Campos A. & Lissi E., 1995).

En otro orden de cosas, algunos estudios determinaron que la mezcla de extractos vegetales ricos en esencias pueden producir un cierto grado de anorexia, útil en el tratamiento de la obesidad. Tal es el caso observado con la mezcla de *Eucalyptus globulosus*, *Rosmarinus officinalis* y *M. piperita* (Vidal Ortega C., 1995). A nivel pediátrico, si bien es cierto que hay que tomar recaudos con el aceite esencial de menta (ver efectos adversos y/o tóxicos), existe una formulación autorizada en Alemania («Inhalatio Composita») recomendada en rinitis y coriza. Su fórmula contiene 10% de aceite de menta, 45% de aceite de pino y 45% de aceite de eucalipto (Schilcher H., 1997). A nivel cardíaco, el *mentol* demostró generar un efecto depresor cardíaco por bloqueo de los canales de Ca²⁺, originando bradicardia e inotropismo negativo (Villar del Fresno A., 1999).

La administración del extracto etanólico (50%) de hojas de menta piperita en concentración de 3 µg/ml, demostró inhibir la liberación de histamina en mastocitos de peritoneo de ratas, dentro de un modelo de rinitis alérgica experimental. Entre los compuestos responsables, destaca el flavonoide *luteolina-7-O-rutinósido*, el cual demostró inhibir al antígeno nasal responsable de los cuadros de rinitis alérgica (Inoue T. et al., 2001; Inoue T. et al., 2002).

Finalmente, en un reciente estudio hecho en ratas, la administración oral de un extracto de menta piperita (1 g/k) durante 3 días consecutivos previos a una irradiación gama (8 Gy), demostró provocar efectos moduladores sobre la actividad sérica de la fosfatasa ácida, la cual declina en los animales irradiados. En tanto se observó en el mismo lote de animales un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina, respecto a otro lote de animales irradiados sin el extracto (Samarth R. et al., 2001).

FARMACOCINÉTICA

Se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en sujetos sanos e ileostomizados a los cuales se les suministró 0,4 ml de aceite de menta por vía oral en dos formas galénicas: solución líquida y en cápsulas de liberación prolongada. A las 24 horas, la excreción urinaria de *mentol* (como glucorónido) en los sujetos sanos fue del 35% de la cantidad ingerida en la forma líquida, mientras que en la de liberación prolongada alcanzó el 40%. El pico de eliminación de *mentol* fue logrado a las 2 horas con la formulación líquida, y en 4-6 horas con la presentación en cápsulas. La excreción urinaria de *mentol* en los pacientes ileostomizados fue del 17% y 35%, respectivamente. Estos resultados indican que una significativa porción del aceite de menta ingerido logra alcanzar el íleo terminal y colon (Somerville K. et al., 1984).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: Por lo general, los extractos de menta piperita administrados por vía oral suelen ser bien tolerados. En personas sensibles al *mentol* puede aparecer insomnio e irritabilidad nerviosa. A muy altas dosis, el *mentol* puede producir efectos narcóticos, estupefacientes y en menor escala, cuadros irritativos dérmicos. También puede inhibir los movimientos voluntarios, los reflejos y hasta puede producir la muerte por parálisis del centro respiratorio bulbar (Beziat M., 1983). Por otra parte, la inhalación de la esencia puede causar depresión cardíaca, laringo y broncoespasmos (especialmente en niños), por lo que se desaconseja el uso de ungüentos mentolados o preparados tópicos nasales en base a *mentol*. Asimismo la inhalación del aceite esencial no debe realizarse por períodos prolongados de tiempo, debido a la posibilidad de irritación mucosa (Gattuso P. et al., 1991).

Se ha documentado el caso del empleo de pastas dentales saborizadas con *mentol*, que han exacerbado síntomas asmáticos en algunos pacientes (Jackowitz A., 1996). Un dato importante a tener en cuenta, indica que los cigarrillos mentolados pueden incrementar (a largo plazo) el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores. Al respecto, se ha comprobado que la combustión del *mentol* produce benzopirenos, compuestos de reconocida carcinogenicidad (De Smet P. et al., 1997). Se han señalado algunos casos de nefritis intersticial y fallo renal agudo relacionados con altas ingestas del aceite esencial. La dosis letal en humanos ha sido calculada en 2-9 g. Para tener una relación entre gotas y gramos, 0,3 g = 12 gotas; o también 1 ml = 900 mg (Schulz V. et al., 2001).

Estudios efectuados en animales demostraron la seguridad de las formulaciones cosméticas que contienen aceite esencial de menta (hasta 8%) o extractos acuosos elaborados a partir de las hojas. La *pulegona* suele ser aceptada en algunas formulaciones cosméticas hasta en un 1% como máximo (Nair B., 2002).

Estudios In Vitro - Animales: Trabajos experimentales en base a aceites esenciales, han demostrado que algunos de sus componentes (cetonas terpénicas y/o fenoles aromáticos), administrados por separado y en altas dosis, pueden

provocar toxicidad. El aceite esencial no demostró mutagenicidad en el test de Ames ni en el ensayo de mutagenicidad de linfomas de ratones. En cambio, se han evaluado como dudosos los resultados observados en el ensayo de aberraciones cromosómicas en fibroblastos de hámsters (Nair B., 2002). En el modelo de *Salmonella typhimurium*, el *mentol* demostró mutagenicidad en una concentración mínima de 5 picolitros/placa (Sivaswamy S. et al., 1991).

En tanto, los extractos acuosos y etanólico de las hojas no evidenciaron mutagenicidad sobre *Salmonella typhimurium* TA-98. Sobre *S. typhimurium* TA-102 el resultado fue moderado, con una CL50 de 185 µg/ml (Mahmoud I. et al., 1992). Los estudios de genotoxicidad *in vitro* (prueba de segregación mitótica en el hongo diploide *Aspergillus nidulans*) e *in vivo* (inducción de micronúcleos en médula ósea de ratón), resultaron negativos en todas las diluciones ensayadas: 64-128-225 mg/k (Vizoso Parra A. et al., 1997).

La aplicación intradérmica del aceite esencial sobre piel de conejos en dosis reiteradas, produce lesiones moderadas a severas. El suministro a ratas del aceite esencial por vía intragástrica (100 mg/k/día) durante 28 días, indujo cambios histopatológicos en la materia blanca del cerebelo. Sin embargo, no fueron observados cambios conductuales ni síntomas relacionados con encefalopatía (Thorup I. et al., 1983). En ratas, el suministro subcrónico de *pulegona* o altas dosis de *mentol* (200 mg/k/día) produjo alteraciones del funcionamiento cerebelar (Nair B. 2002). La DL50 del extracto etanólico (90%) de *M. piperita* por vía oral en ratones, fue de 31 ml/k; la del *mentol* fue de 175 mg/k (vía subcutánea) y de 3,3 g/k (vía oral); mientras que la DL50 del aceite esencial por vía intraperitoneal en ratones fue de 820 mg/k y por vía oral de 4,5 g/k (Beziat M., 1983; Germosén Robineau L., 1996). La DL50 del *eucaliptol* o *cineol* fue estimada en ratas en 2.400 mg/k (De Vicenzi M. et al., 2002).

En el caso específico de la menta piperita se deberá tener en cuenta el contenido de *pulegona*, la cual demostró en ensayos en animales efectos convulsivantes (igual que la *mentona*) y abortivos. Es importante recordar que las hojas jóvenes de *Mentha piperita* son muy ricas en *pulegona*, por lo que se recomienda no utilizarlas. Tanto el *limoneno* como el *felandreno* producen efectos irritativos sobre piel (Wilkinson S. & Beck M., 1994; Pellecuer J., 1995). El suministro de una infusión diaria de menta piperita a ratas (20 g/l) a lo largo de 30 días, no produjo alteraciones en los parámetros sanguíneos relacionados con la funcionalidad del riñón (urea, creatinina), en tanto a nivel histopatológico los cambios observados en glomérulo, cápsula de Bowman y túbulos fueron poco significativos (Akdogan M. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

El aceite esencial no debe ser suministrado por vía oral en casos de obstrucciones biliares, colecistitis, daño hepático severo, niños menores de edad (por peligro de disnea o asfixia refleja producida por el *mentol*, en especial aplicado en tórax o fosas nasales), durante la lactancia (algunos estudios indican que la esencia de esta planta puede reducir el flujo de leche) ni en el embarazo. (Schulz V. et al., 2001). En este último caso, se pudo corroborar en ratas que la administración de extractos de *M. arvensis* (cuya composición química es muy similar a *M. piperita*) durante el período de implantación, produce un gran número de ceses de embarazo, sin mostrar una acción claramente estrogénica o antagonizadora (Alonso J., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración de extractos de menta piperita aumentan el efecto estrogénico del estradiol cuando se administra en forma conjunta (Kanjanapothi D. et al., 1981). Su uso simul-

táneo junto a bloqueadores cálcicos puede incrementar la actividad sobre músculo liso (Fetrow C. & Avila J., 2001).

STATUS LEGAL

Las hojas de menta piperita se encuentran registradas en las Farmacopeas de Alemania, Argentina (VIª Ed.), Bohemio-Eslovaca (1976), Egipto, ESCOP (1997), España (IIª Ed.), Estados Unidos (XXIª, N.F.), Europea (Ph. Eu. 4ª), Francesa (Xª Ed.), Gran Bretaña (BHC, 1996), Holanda, Hungría, India (IC, 1996), Indonesia, Italia (Xª Ed.), Rumania (IXª Ed.), Suiza (VIIª Ed.) y ex-URSS (Xª Ed) entre otras (Germosén Robineau L., 1996; Blumenthal M. et al., 2000). El aceite esencial se encuentra autorizado por la FDA de Estados Unidos como agente saborizante dentro del CFR (Código Federal de Regulaciones) Título 21, parte 182.10 y 182.20 (Leung A. & Foster S., 1996).

A su vez figura en listado GRAS, correspondiente a aquellas hierbas consideradas seguras para uso humano, existiendo a la venta como producto OTC (Mc Caleb, R. 1993). La Comisión E de Monografías de Alemania ha aprobado su uso en humanos en calidad de espasmolítico, digestivo y carminativo (Blumenthal M. et al., 2000). A su vez, las hojas se encuentran aprobadas para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Bulgaria, Brasil, España y Venezuela (García González M., 2000). Existen monografías en ESCOP (fascículo 3º) y OMS (volumen 2º).

ADULTERANTES

Existen sustituciones por otras mentas, en especial con *Mentha arvensis* var. *piperascens* (*menta japonesa*). Ocasionalmente se encuentra excesiva cantidad de tallos trozados, cuyo máximo permitido por farmacopeas es del 5% (Cañigual S. et al., 1998). En Argentina se han detectado confusiones en el rotulaje de algunos productos. Por ejemplo se ha encontrado en bolsas identificadas como «menta piperita», fragmentos de *peperina* (*Minthostachys mollis*). Tras el correspondiente análisis micrográfico, la presencia de abundantes pelos tectores uniseriados, no ramificados, de 3-4 células, descarta a la *Mentha x piperita*, dado que en ella son muy escasos (Romio E. & Gurni A., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Se recomienda la toma de una infusión de menta piperita en todo problema digestivo cuya sintomatología imperante sean los dolores espasmódicos, gases o dispepsia general. En casos de náuseas y vómitos, suele ser muy útil un té de hojas de menta frío. En presencia de insomnio se aconseja la toma de una taza antes de acostarse. En las culturas indígenas de la región amazónica, la infusión de menta piperita es recomendada en todo tipo de desórdenes digestivos, como antiparasitario, para combatir cefaleas y tétanos.

El resto de las comunidades indígenas y campesinas de Sudamérica y Europa comparten prácticamente los usos tradicionales. En las zonas rurales de la India, el jugo exprimido de las hojas frescas, mezclado con sal común, es usado en casos de diarrea. A partir de las sumidades floridas frescas se prepara el *agua destilada de menta*. Aplicada externamente con un suave masaje sobre la sien, es útil para aliviar jaquecas. De igual modo el aceite esencial. El *mentol* de la esencia, aplicado tópicamente, posee propiedades anti-pruriginosas y ligeramente anestésicas.

Las hojas y ramas se utilizan para aromatizar el té o la yerba mate. Mezcladas con otras especies, se emplea en la preparación de infusiones, jarabes, soluciones alcohólicas y tinturas. Para combatir cólicos hepatovesiculares, se utilizan 20 g de hojas junto a 20 g de *centaura menor*, 20 g de *milenrama* y 20 g de flores de *manzanilla*. También puede combinarse en forma de extracto con otras

plantas (*alcachofa* y *ruibarbo*), en especial como colagogo-carminativo.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: En base a una cucharada de tamaño de postre de hojas secas y machacadas por taza a hervir (ó al 30 por mil). Tomar una taza después de cada comida principal. La OMS y ESCOP recomiendan: 1,5-3 g de droga (hojas) en infusión (150 ml de agua), tres veces al día, entre comidas.

Tintura: La tintura se prepara con 30 g. de hojas en 100 cc. de alcohol de 70°. Se administra por medio de la toma por cucharaditas (3-4 diarias) a disolver en el té, café o mate. La OMS y ESCOP recomiendan para la tintura una relación 1:5 en etanol 45%, administrándose 2-3 ml tres veces al día.

Extracto Fluido: En relación 1:1, se prescribe a razón de 2-4 g diarios, repartidos en varias tomas.

Extracto Seco: En relación 4:1, a razón de 1 g diario repartido en 2-3 tomas.

Uso Externo: A través de cremas o linimentos, siendo útil en casos de neuralgias y prurito. Los baños de vapor para el cutis hechos con esencia de menta son empleados para mejorar la irrigación cutánea y abrir los poros de la piel.

Aceite esencial: El aceite esencial es utilizado en la industria farmacéutica, cosmetológica y alimentaria. La esencia se prescribe a razón de 1 a 3 gotas varias veces al día (en oleosacaruros o disuelta en alcohol), pudiendo ser aplicada en forma inhalatoria en casos de rinitis y mareos. En casos de colon irritable la dosis recomendada es de 0,6-1,2 ml.

Espíritu de Menta: Según la Farmacopea Norteamericana (USP XXII), se elabora con una solución alcohólica conteniendo 10% de aceite de menta y 1% de extracto de hojas. La dosis es de 1 ml (20 gotas) tomado con agua.

OTROS USOS

Las sumidades floridas son empleadas para la elaboración de esencia en la preparación de bebidas, té de pepermint y en la formulación de algunos licores y aperitivos. La industria del tabaco es la principal consumidora de *mentol* en todo el mundo. En segundo término la industria cosmética, licorera y la alimenticia (golosinas). En cosmética, es muy empleada para aromatizar aguas de tocador, lociones y dentríficos. En Farmacia, los preparados en base a menta se emplean como correctores organolépticos, en especial frente a sabores metálicos, alcalinos, amargos y amargos-salinos.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Mentha aquatica* L. (*Mentha sativa* L.):** Conocida popularmente como *sándalo de agua*, *hierbabuena acuática*, *perperme* (Perú), *hierba mota* (Arequipa), *wild mint* (Estados Unidos), de cuya hibridación con *Mentha spicata* surge la *Mentha x piperita*. Esta planta es originaria de Europa y naturalizada en otros continentes. Se encuentra bordeando lagunas y arroyos, siendo muy parecida a *Mentha citrata* con la cual se confunde. El aceite esencial (0,30% - 0,85%) carece del aroma agradable de otras mentas, estando constituido principalmente por: *mentofurano* (40%-50%), *β-cariofileno*, *limoneno*, *mentol*, *pulegona*, *metilacetato*, *1,8 cineol*, *germacreno D*, *viridiflorol* y *L-carvol*. Otros componentes hallados son: *betaina*, *colina*, *ácido succínico*, *ditricontano*, *acuaticol*, *taninos*, etc. (Gruenwald J. et al., 1998).

Presenta propiedades similares a *Mentha x piperita*. En África se utiliza la corteza de la raíz en decocción para combatir resfríos y diarreas. A propósito de esta última patología, el extracto crudo de *M. aquatica* ha demostrado actividad antiviral contra rotavirus causantes de diarrea en el Brasil (Lanna M. et al., 1997). En Perú se utiliza como

digestivo, antiespasmódico, contra las palpitations cardíacas y como sedante. En Europa se emplea como emético, regulador del ciclo menstrual, contra las diarreas y como astringente. Mezclada con vinagre se prescribe en casos de hemoptisis (Stuart M., 1981; Gruenwald J. et al., 1998).

***Mentha arvensis* L. var. *piperascens* (*Mentha hirsuta* L.; *Mentha crispa* Lour.):** Esta especie nativa de Japón y China, es posiblemente la menta que mayor concentración de *mentol* contenga en su esencia (45-85%) y prácticamente la más comercializada. En su composición química se han podido identificar, además: *acetato de mentilo*, *mentona* (17-35%), *isomentona* (5-13%), *mentofurano* (< 1,5%), *piperitona*, *furfural*, *alcohol etílico*, *canfeno*, *d-carvona* (<2%), *pulegona* (< 1,5%), *neomentol*, *isomentol*, *limoneno* (1,5-7%), *cineol*, etc. Los contenidos de *mentol* y *mentona* disminuyen respectivamente al avanzar la floración. Se la conoce también como *menta japonesa*, *hortelã-japonesa* (Portugués), *menthe champêtre* (Francés) o *japanese mint* (USA). Su aceite esencial demostró poseer actividad antibacteriana y antimicótica (Alonso J., 1998; Blumenthal M. et al., 2000).

El aceite esencial de esta menta también demostró ser abortivo en ratas preñadas (Kanjapothi D. et al., 1981). Un estudio reciente da cuenta que tanto el extracto metanólico (10 mg/día) como el extracto eterpetrólico (10-20 mg/día), elaborados a partir de las hojas y administrado por vía oral a ratones machos, produce una caída de la fertilidad (reversible), a pesar de mantener los animales un comportamiento sexual normal (Sharma N. & Jacob D., 2002). Esta menta se utiliza principalmente con fines comerciales en la elaboración de talcos y dentífricos refrescantes. China es el principal productor mundial, conociéndose en ese país con el nombre de «bo he». Otros productores de importancia de *Mentha arvensis* son: Brasil, Paraguay, Argentina, Bolivia, Perú, Corea, Thailandia e India. La producción mundial oscila entre 3.000 y 4.000 toneladas anuales. Argentina la introdujo desde Brasil, ocupando su cultivo alrededor de 800 hectáreas en el año 1998 (Alonso J., 1998).

Se utiliza popularmente en casos de gripe, cefaleas, anginas, neuralgias e inflamaciones oculares, debido a sus virtudes refrescantes. En Malasia se hace una pasta con las hojas trituradas y mezcladas con jugo de lima, para ser aplicadas directamente sobre la zona dolorida (Zakaria M. & Mohd M., 1996). La DL50 en ratas ha sido calculada en 4.446 mg/k, lo cual es un indicador de seguridad en la prescripción de esta especie (Lagarto Parra A. et al., 1999). La planta se encuentra autorizada para uso humano por el Ministerio de Sanidad de Cuba (García González M., 2000), siendo considerado suplemento dietario (venta OTC) en Estados Unidos. Registrada también en las Farmacopeas de Francia, India, Japón y China. Asimismo, se encuentra aprobada por la Comisión E de Alemania, recomendando su empleo en casos de dispepsia, flatulencias, catarros del tractos aéreos superior y, por vía externa, en mialgias y neuralgias. El Ministerio de Sanidad de Vietnam ha autorizado su empleo medicinal humano, reconociendo como droga a la planta entera excepto la raíz. Esta variedad de menta presenta básicamente las mismas contraindicaciones que la menta piperita (Blumenthal M. et al., 2000).

***Mentha citrata* Ehrh. (*Mentha x piperita* var. *citrata* (Ehr) Briq.):** Conocida popularmente como *menta citrata*, *hierba buena de gallina* (Nicaragua), *menta bergamota*, *menta olorosa*, etc. Caracteriza por presentar estolones de tipo foliáceo (los estolones son brotes laterales que permiten la multiplicación vegetativa de la planta, ya que de trecho en trecho da yemas que enraízan y dan una nueva planta). Las flores son de color violáceo o púrpura y se disponen formando espigas terminales redondeadas. Esta planta es originaria de Europa, y al igual que ocurre la menta piperita,

se encuentra naturalizada en otros continentes.

Las partes utilizadas son las hojas frescas o secas. Su composición química caracteriza por la presencia de un aceite esencial rico en *cineol*, *limoneno*, *linalool*, *acetato de linalool*, *piperitona*, *mentona*, *pulegona*, α y β -*pineno*, etc. De las partes aéreas se han aislado *campesterol*, *metoxiflavona*, *ácido maslínico* y *epimaslínico*, *ácido oleanólico*, β -*sitosterol*, *ácido torméntico*, *ácido ursólico* y *ácido hidroxiursólico*. El aceite esencial (en concentraciones de 400 ppm.) ha demostrado poseer propiedades antifúngicas contra *Microsporum gypseum* e inhibitorias débiles frente a *Trichophyton equinum* y *T. rubrum* (Dikshit & Hussain, 1984).

La infusión preparada con 1 cucharada por taza a partir de las hojas finamente trituradas, es notoriamente amarga, siendo empleada en Centro y Sudamérica en casos de enfermedades respiratorias (tos, asma, resfríos o catarros); en trastornos digestivos (dolores cólicos de estómago, trastornos hepáticos, parásitos y diarrea); nerviosismo e insomnio. En México preparan la decocción con ramas frescas empleándose en cólicos y metrorragias (Alonso J., 1998).

En Europa prácticamente no se utiliza con fines medicinales. El aceite esencial aplicado a cobayos por vía externa (dosis de 5g/k) ha demostrado ser irritativo para la piel. La DL50 en ratas para el extracto hidroalcohólico fue estimada entre 715,73 mg/k lo cual trasladado a humanos, es indicativo de cierta toxicidad, especialmente en tomas continuas o dosis altas (Lagarto de Parra A. et al., 1999). Las hojas de esta especie se encuentran autorizadas para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Colombia y Cuba (García González M., 2000).

***Mentha rotundifolia* (L.) Huds.:** Conocida popularmente como *mentastro*, *menta de burro*, *hierba buena de burro* o *yerba buena*, esta especie es originaria de Europa y naturalizada en otros continentes. Sus virtudes medicinales son inferiores a los de otras mentas por lo que se la utiliza preferentemente en el arte culinario (en la preparación de guisos, carnes, pescados, bebidas, vinagres, etc) y en la ornamentación de jardines. Se utilizó antiguamente en Europa para tratar el estado de languidez consecutivo a los ataques de epilepsia (Alonso J., 1998).

En el noroeste argentino se utiliza en forma de infusión para todo tipo de problemas gástricos o dispepsias y en forma de duchas vaginales en mujeres que presentan hemorragias post-parto o dificultades para expulsar la placenta. En su aceite esencial se ha aislado, entre otros componentes: *L-limoneno*, *L- α -pineno*, *L-carvona*, *hidrocarburos terpénicos* (Marzocca A., 1997; Alonso J., 1998), y un compuesto denominado *rotundifolona*, el cual ha exhibido virtudes analgésicas en ratones (Almeida R. et al., 1996). En Europa, América y norte de África, se emplea la infusión de las partes aéreas por vía oral como carminativo, tónico, digestivo, carminativo, antiséptico y analgésico (Ratera E. & Ratera M., 1980; Merzouki A. et al., 2000).

***Mentha spicata* L. (*Mentha viridis* L.):** Esta especie recibe la denominación *spicata* en virtud de la forma en espiga que presentan las inflorescencias y hojas. En tanto, *viridis* hace referencia a su color verde brillante. Conocida en Sudamérica como *yerba buena* y *spearmint* (USA), fue cultivada y distribuida por los romanos, siendo la más utilizada de todas las mentas en esos tiempos. Entre sus principales componentes se han identificado: *ursano*, *3-metoxi-4-metilbenzaldehído*, *ácido verátrico*, *5-HO-3',4',6,7-tetrametoxiflavona*, *diosmetina*, *thymonina* y *daucosterol* (Zheng J. et al., 2002). El aceite esencial presenta *carvona* (67-80%), *limoneno* (13-20%), *pulegona* (2%) y en menores proporciones *mentol*, *cineol*, α y β -*pineno*, etc. Sin embargo, algunas variedades del área del Caribe presentan concentraciones de *mentol* que oscilan del 50% al 86% (Acosta de La Luz L., 1993).

En pruebas *in vitro*, el aceite esencial ha demostrado poseer actividad antibacteriana frente a gérmenes Gram (+), Gram (-) y levaduras, aunque de menor magnitud que las evidenciadas por *M. pulegium* (Ver monografía de poleo). Recientemente se ha podido comprobar actividad inhibitoria en cultivos de *Helicobacter pylori* (Iami H. et al., 2001).

Sus empleos terapéuticos son muy parecidos a los de menta piperita, aunque considerados de menor cuantía. La DL50 del extracto fluido en ratas fue estimado en 3.680 mg/kg, lo cual es un indicador de seguridad en su empleo humano (Lagarto Parra A. et al., 1999).

La decocción de sus hojas es empleada por las comunidades indígenas del Amazonas en el tratamiento del tétanos, parásitos intestinales, dolores cólicos digestivos y tos.

En Marruecos se emplea la infusión de sus hojas en casos de helmintiasis. Esta menta es muy usada en la elaboración de pastas dentales, crema de afeitar, gomas de mascar y bombones, no sólo por sus cualidades aromatizantes, sino por sus propiedades antibacterianas y antisépticas proporcionadas por las cetonas (Alonso J., 1998).

El suministro a ratas de una infusión diaria de *Mentha spicata* (en base a 20-40 g/l), a lo largo de 30 días, produjo en los animales incrementos significativos de la concentración de urea y creatinina en sangre, en tanto los niveles de las enzimas antioxidantes catalasa y SOD se observaron descendidas. Varios cambios histopatológicos a niveles de glomérulo, cápsula de Bowman y túbulos renales permiten inferir la nefrotoxicidad de esta planta en períodos largos de toma (Akdogan M. et al., 2003).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Proporcionese salud. Cultive plantas medicinales*. Editorial Científico - Técnica de La Habana, Cuba. Ministerio de Cultura. (1993).
- Akdogan M.; Kilinc I.; Oncu M.; Karaoz E. and Delibas N.: Investigation of biochemical and histopathological effects of *Mentha piperita* L. and *Mentha spicata* L. on kidney tissue in rats. *Hum Exp Toxicol*. 22 (4): 213-9 (2003).
- Almeida R.; Hiruma C. and Barbosa-Filho J.: Analgesic effect of rotundifolone in rodents. *Fitoterapia*. 67 (4): 334-6 (1996).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Artech García A. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia: Vademecum de prescripción*. Masson Ed. 3a. Ed. España. (1998).
- Atta A. and Alkofahi A.: Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J. Ethnopharmacol*. 60 (2): 117-24 (1998).
- Bérdi J.; Aszalo A.; Bostian M. and McNitt K.: *CRC Handbook of Antibiotic Compounds*. Boca Raton, Florida, USA. CRC Press. (1982).
- Beziat M.: *Toxicité des huiles essentielles*. Thèse Universitaire. Univ. Montpellier (1983).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicines*. The Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council. (2000).
- Campos A. y Lissi E.: Capacidad antioxidante de infusiones de uso corriente en Chile. 2º Congreso de Plantas Medicinales. Chile 95. El Canelo de Nos. 28-31 de octubre. (1995).
- Cañigueral S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional SRL. España. (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Malaysia. (1990).
- Clark R. and Menary R.: Variations in composition of peppermint oil in relation to production areas. *Economy Botany*. 35: 59-69 (1981).
- Costa M.; Di Stasi L.; Kitritzawa M. et al.: Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the State of São Paulo. *J. Ethnopharmacol*. 27 (1-2): 25-33 (1989).
- Dalvi S. et al.: Effect of peppermint oil on gastric emptying in man: A preliminary study using a radiolabelled solid test meal. *Indian J. Physiol. Pharmacol*. 35 (3): 212-4 (1991).
- De la Paz Naranjo J.; Corral Salvadó A.; Martínez Martín S. y Estévez Carera M.: Disminución del tránsito intestinal en ratones por tintura de menta piperita al 20%. Vº Simposio Internacional de Plan-
- tas Medicinales. Abstract P-8. La Habana, Cuba. Setiembre 22-28 (2001).
- De Smet P.; Keller K.; Hänsel R. and Chandler R.: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Springer. (1997).
- Del Arco Ortiz de Zárate J.: El control de los riesgos en Fitoterapia. Prescripción racional y Fitovigilancia. *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Cita Ed. 2a. edición. Artech García A. (Ed.). España. (1994).
- Della Loggia R. y Tubaro A.: Evaluation of some pharmacological activities of a peppermint extract. *Fitoterapia* 61 (3): 215-221 (1990).
- De Souza G.; Carvalho J.; Ujikawa K.; Fornari R. y Neto J.: *Actividad antimicrobiana de aceites esenciales extraídos de plantas utilizadas en la medicina popular brasileña*. WOCMAP IIº, Mendoza, Argentina. (1997).
- De Vicenzi M.; Silano M.; De Vicenzi A.; Maialetti F. and Scazzocchio B.: Constituents of aromatic plants: eucalyptol. *Fitoterapia*. 73 (3): 269-75 (2002).
- Diaz R.; Quevedo Sarmiento J.; Ramos Cormenzana A.; Cabo P. y Cabo J.: Phytochemical and antibacterial screening of some species of Spanish Lamiaceae. *Fitoterapia*. 59 (4): 329-332 (1988).
- Dikshit A.; Husain A.: Antifungal action of some essential oils against animal pathogens. *Fitoterapia*. 55 (3): 171-176 (1984).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimaraes E. and Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia*. 65 (6): 529-540 (1993).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. Springhouse, USA (2001).
- Forster H.; Niklas H.; Lutz S.: Antispasmodic effect of some medicinal plants. *Planta Med*. 40: 309-19 (1980).
- Foster S. and Duke J.: *A Field Guide to Medicinal Plants*. Eastern/Central. Boston, Houghton Mifflin Co. (1990).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Gatusso P.; Reddy V. and Castelli M.: Exogenous lipid pneumonitis due to Vicks Vaporub (N.R) inhalation diagnosed by fine needle aspiration cytology (letter). *Cytopathology*. 2 (6): 315-6 (1991).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. TRAMIL. Santo Domingo. (1996).
- Gobel H.; Schmidt G.; Soyka D.: Effect of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algometric headache parameters. *Cephalalgia*. 14: 228-234. (1994).
- Gobel H.; Fresenius J.; Heinze A.; Dworschak M. and Soyka D.: Effectiveness of Oleum Menthae piperitae and paracetamol in therapy of headache of the tension type. *Nervenarzt*. 67 (8): 672-81 (1996).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plants with Pest-Control Properties*. John Wiley & Sons. New York. (1988).
- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).
- Handa S.; Chawla A. y Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia*. 63 (1): 64-78 (1992).
- Herrmann J. and Kucera L.: Antiviral substances in plants of the mint family. (Labiatae). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 124: 874 (1967).
- Hiki N. et al.: Peppermint oil suppresses gastrointestinal spasms during upper endoscopy. *Gastrointest. Endosc*. 57: 475-82 (2003).
- Hills J.; Aaronson P.: The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology*. 101: 55-65 (1991).
- Imai H.; Osawa K.; Yasuda H.; Hamasima H.; Arai T. and Sasatsu M.: Inhibition by the essential oils of peppermint and spearmint of the growth of pathogenic bacteria. *Microbios*. 106 (S-1): 31-9 (2001).
- Inoue T.; Sugimoto Y.; Masuda H. and Kamei C.: Effects of peppermint (*Mentha piperita* L.) extracts on experimental allergic rhinitis in rats. *Biol. Pharm. Bull*. 24 (1): 92-5 (2001).
- Inoue T.; Sugimoto Y.; Masuda H.; Kamei C.: Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from *Mentha piperita* L. *Biol Pharm Bull* 25(2):256-9 (2002).
- Iscan G.; Kirimer N.; Kurkuoglu M.; Husnu Can Baser K.; Demirci F.: Antimicrobial screening of *Mentha piperita* essential oils. *J. Agric Food Chem* 50(14):3943-6 (2002).
- Jacknowitz A.: External analgesic products. In: *Handbook of Nonprescription Drugs*. Covington T.R. (Ed.). American Pharmaceutical Association. (1996).
- Kanjanapothi D. et al.: Postcoital anti-fertility effect of *Mentha arvensis*. *Contraception*. 24 (5):559-67 (1981).
- Kingham J.: Peppermint oil and colon spasm. *The Lancet*. 346: 986. October 14. (1995).
- Kiuchi F.; Nakamura N.; Miyashita N. et al.: Nematocidal activity of some anthelmintics traditional medicines and spices by a new assay method using larvae of *Toxocara canis*. *Shoyakugaku Zasshi*. 43 (4): 279-87 (1989).
- Lagarto de Parra A.; Tilla'n Capó J.; Vega Montalvo R. y Cabrera González Y.: Toxicidad aguda oral de extractos hidroalcohólicos de plantas medicinales. *Rev. Cubana Plantas Med*. 1 (4): 26-8 (1999).
- Lamaison J.; Petitjean Freyret C.; Duband F.; Carnat A.: Rosmarinic acid content and antioxidant activity in French Lamiaceae. *Fitoterapia*. 62: 166-171 (1991).
- Lanna M.; Fonseca Reis E.; Silva G. and Vieira Filho S.: *Antibacterial and antiviral activity of Brazilian folk medicinal plants used against infant diarrhea*. WOCMAP IIº. Abstract P-354. Mendoza, Argentina. (1997).
- Lapke C.; Nündel M.; Wendel G.; Schilcher J. and Riedel E.: Concentration of free amino acids in herbal drugs. *Planta Med*. 59: 627-A (1993).
- Leicester R. and Hunt R.: Peppermint oil to reduce colonic spasm during endoscopy. *Lancet* II: 989 (1982).
- Leslie G.: A pharmacometric evaluation of nine bio-strath herbal remedies. *Medi-ta*. 8 (10): 3-19 (1978).
- Mahmoud I.; Alkofahi A. and Abdelaziz A.: Mutagenic and toxic activities of several spices and some Jordanian medicinal plants. *Int. J. Pharmacogn*. 30: 81-5 (1992).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina, Indígenas y Exóticas*. Orientación Gráfica Editora. Argentina (1997).
- May B.; Kuntz H.; Kieser M.: Efficacy of a fixed peppermint oil/caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia. *Arzneimittelforsch. Drug Res*. 46 (12):1149-53 (1996).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. USA. (1993).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Mole-ro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. *Fitoterapia*. 71 (3): 278-307 (2000).
- Musin M.; Khadzhai Y.; Lytvynenko V.; Ammosov A.: Antiinflammatory activity of polyphenols from *Mentha piperita*. *Pharmacol. Zh. (Kiev)* 31: 76 (1977).
- Nair B.: Final report on the safety assessment of *Mentha Piperita* (Peppermint) Oil, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf, and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. *Int J Toxicol* 20 Suppl 3:61-73 (2001).
- Pellecuer J.: Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. *Natura Medica-trix*. 37: 36-40 (1995).
- Pittler M. and Ernst E.: Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and metaanalysis. *Am. J. Gastroenterol*. 93: 1131-5 (1998).
- Rai M. and Upadhyay S.: Laboratory evaluation of essential oil of *Mentha piperita* Linn. against *Trichophyton mentagro-*

phytes. *Hindustan Antibiot. Bull.* 30 (3-4): 82-4 (1988).

- Ratera L. and Ratera M.: *Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).

- Rees W.; Evans B. and Rhodes J.: Treating irritable bowel syndrome with peppermint oil. *British Med J.* 2: 835. (1979).

- Romio E. y Gurni A.: Identidad de la "menta piperina" del comercio. VII^o Simposio Argentino de Farmacobotánica. Abstract P-87. Comodoro Rivadavia, Chubut. Rep. Argentina. 8-11 de abril (2001).

- Saavedra D.: Monografía: *Mentha x piperita*. En: 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed). CYTED. Unesco, Colombia. (1995).

- Samarth R.; Goyal P. and Kumar A.: Modulatory effect of *Mentha piperita* on serum phosphatase activity in Swiss albino mice against gamma irradiation. *Indian J. Exp. Biol.* 39 (5): 479-82 (2001).

- San Lin R.: *Phytochemicals and Antioxidants*. Functional Foods. Chapman & Hall Publ. N. York. (1994).

- Sánchez E.; García D.; Carballo C.; Crespo M.: Estudio farmacognóstico de *Mentha x piperita* L. *Rev. Cubana Plantas Med.* 1 (3): 40-5 (1996).

- Schilcher H.: *Phytotherapy in Pediatrics: Handbook for Physicians and Pharmacists*. Stuttgart. Medpharm Scientific Publishers. (1997).

- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer Verlag Ed. (2001).

- Sharma N. and Jacob D.: Assesment of reversible contraceptive efficacy of methanol extract of *Mentha arvensis* L. leaves in male albino mice. *J. Ethnopharmacol.* 80 (1): 9-13 (2002).

- Shkurupii V., Kazarinova N., Ogirenko A., Nikonov S., Tkachev A., Tkachenko K.: Efficiency of the use of peppermint (*Mentha piperita* L.) essential oil inhalations in the combined multi-drug therapy for pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk* (4):36-9 (2002).

- Siddiqui M.; Husain W.: Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India *Fitoterapia.* 62 (4): 325-329 (1990).

- Sigmund C.; McNally E.: The action of carminative on the lower esophageal sphincter. *Gastroenterol.* 56: 13-8 (1969).

- Silva A.; Oliveira Machado S.; Rego T. e Dominici A.: Plantas utilizadas no controle de pragas e doenças de espécies cultivadas nos hortos medicinais de São Luis. 52^o Congresso Nacional de Botânica. Resumos. Abstract 0267. 22-28 de julho. João Pessoa, Paraíba, Brasil. (2001).

- Sivaswamy S. et al.: Mutagenic activity of south Indian food items. *Indian J. Exp. Biol.* 29 (8): 730-7 (1991).

- Sommerville K.; Richmond C. and Bell G.: Delayed release peppermint oil capsules (Colpermin) for the spastic colon syndrome: a phamacokinetic study. *Br. J. Clin. Pharmac.* 18: 638-40 (1984).

- Souza Brito Alba y S. Brito Antonio: Medicinal Plant Research in Brazil: Data from Regional and National Meetings. In: *Medicinal Resources of the Tropical Forest*. U.S.A. (1995).

- Sparks M.; O'Sullivan P.; Herrington A. et al.: Does peppermint oil relieve spasm during barium enema?. *Br. J. Radiol.* 68: 841-3 (1995).

- Spirling L. and Daniels I.: Botanical perspectives on health peppermint: more than just an after-dinner mint. *J. R. Soc. Health.* 121 (1): 62-3 (2001).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herbisteria*. Edit. Omega. Barcelona (1981).

- Taddel I. et al.: Spasmolytic activity of peppermint, sage and rosemary essences and their major constituents. *Fitoterapia.* 59 (6): 463-8 (1988).

- Tassou C.; Drosinos E. and Nychas G.: Effects of essential oil from *Mentha piperita* on *Salmonella enteritidis* and *Listeria monocytogenes* in model food systems at 4 degrees and 10 degrees C. *J. Appl. Bacteriol.* 78 (6): 593-600 (1995).

- Thorup I. et al.: Short-term toxicity in rats dosed with peppermint oil. *Toxicol. Lett.* 19: 207-10 (1983).

- Vidal Ortega C.: Las plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales. *Natura Medicatrix.* 37: 68-71 (1995).

- Vila Casanovas: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Menta piperita*. *Rev. Farmacia Profesional*. Marzo (1991).

- Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General*. Ed. Síntesis. España. (1999).

- Vizoso Parra A.; Ramos Ruiz A.; Villaeusca González A.; Decalo Michelena M.; Betancourt Badell J.: Estudio genotóxico in vitro e in vivo en tinturas de *Melissa officinalis* L. y *Mentha piperita* L. *Rev. Cubana Plantas Med.* 2 (1): 6-11 (1997).

- Viturro C.; Molina A.; Campos E.; Molina S.; Villa W.; Zampini M. y González M.: *Análisis cromatográfico de Mentha arvensis en un ensayo de adaptación en Jujuy*. X^o Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. La Plata, Argentina. (1996).

- Viturro C.; Molina A.; Campos E. et al.: *Mentha piperita: Estudio por cromatografía gaseosa de variabilidad de la composición de su aceite esencial*. X^o Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. La Plata, Argentina. (1996).

- Wichtl M. and Bisset N. (Ed.): *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Stuttgart. Medpharm Scientific Publishers. (1994).

- Wilkinson S. and Beck M.: Allergic contact dermatitis from menthol in peppermint. *Contact Dermatitis.* 30 (1): 42-3 (1994).

- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A. and Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytotherapy Res.* 7: 185-9 (1993).

- Zakaria M. and Mohd M.: Traditional Malay Medicinal Plants. Penerbit Fajar Bakti SDN. K. Lumpur. (1994).

- Zheng J.; Zhao D.; Wu B. and Wu L.: A study on chemical constituents in the herb of *Mentha spicata*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 27 (10): 749-51 (2002).

MENTA POLEO



NOMBRE CIENTÍFICO

Mentha pulegium L.

Sinonimias: *M. daghestanica* Boriss.; *M. vulgare* Mill.; *M. dages-tanicum* (Boriss.) Holub.

NOMBRES POPULARES

Español: menta poleo, poleo, poleo menta, poleo europeo.

Portugués: poejo, erva de São Lourenço, poejo real.

Inglés: pennyroyal mint, european pennyroyal, mosquito plant.

Otros: menthe pouliot (Francés), puleggio (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática, perenne, perteneciente a

la familia de las Lamiáceas (Labiadas), cuya altura puede alcanzar los 30 - 50 cm. Caracteriza por presentar estolones (al igual que otras mentas) y tallo cuadrangular muy ramificado. Las hojas son de color verde oscuro, suavemente pilosas, pecioladas y de forma ovoidal. Las flores, bilabiadas, se agrupan a modo de pequeñas borlas. Son de tonalidad azul-violácea y aparecen en el inicio del verano. Terminan dando un fruto monoespermico e indehiscente.

HÁBITAT

La familia *Lamiáceas* comprende 224 géneros y unas 5.600 especies abundantes en el Mediterráneo europeo. La menta poleo es oriunda de Europa meridional, norte de África y Asia occidental, siendo introducida ampliamente en los demás continentes. *Mentha pulegium* variedad *vulgare* es muy frecuente en Europa, mientras que *M. pulegium* variedad *villosa* es la que abunda en el norte de África. La *menta poleo* crece sobre suelos tanto calizos como silíceos, soleados o húmedos, cercanos a los arroyos, charcos, lagunas o a lo largo de las praderas. No es infrecuente encontrarla en lugares más secos, formando pequeños rodales.

PARTES UTILIZADAS

Hojas o sumidad florida. Se recolecta en verano, segándola, cuando la planta se encuentra en plena floración. En los cultivos, la recolección se realiza pasado el primer año. En el siguiente y en años posteriores, se podrán hacer dos recolecciones anuales. El olor es fuertemente aromático.

HISTORIA

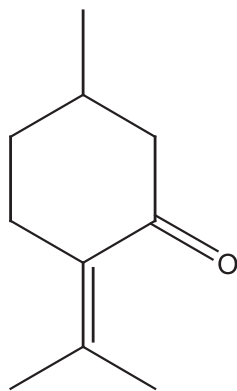
Utilizada desde tiempos antiguos, el poleo fue una de las mentas más populares en el viejo continente. El nombre *pulegium* deriva de *pulex* = «pulg», siendo acuñado por Plinio en razón de las virtudes de esta planta para ahuyentar insectos, tanto en su forma fresca como en el humo desprendido luego de quemar sus hojas. Debido a que su aroma y aspecto era muy similar al del tomillo, se le dio el

nombre de *puliol* (tomillo en francés) y por deformación quedó definitivamente *poleo*. En 1763 Adanson describió para esta especie, propiedades antitusivas, antiasmáticas y rubefascentes. Lemos en 1878 le atribuyó actividad antiespasmódica y carminativa.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,5-2%): pulegona (60-90%), *cis* y *trans*-isopulegona, mentona (0,4-7%), isomentona (5-15%), mentofurano (5%), piperitona (0,1%), isopiperitona, linalol, d-limoneno, cineol, carvacrol, eugenol, mentol, isomentol, neomentol, neo-isomentol, 3-octanol, canfeno, α -fenandreno, γ -terpineno, lipiona. Esta última es responsable del aroma característico. Vale la pena señalar que no todos los ejemplares presentan la misma concentración de principios activos en el aceite esencial. Por ejemplo, en especies uruguayas la cantidad de pulegona alcanza tan solo el 38% (Bigo M., 1981). El aceite esencial, soluble en alcohol de 70°, es casi trasparente, incoloro (ó tenuemente amarillo) y con un aroma y sabor mentolado.

Otros: flavonoides (diosmina y hesperidina), taninos.



pulegona

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El aceite esencial de la menta poleo posee una acción muy similar al de *Mentha x piperita* debido a la similitud de sus componentes. De esta manera ejerce un efecto antiespasmódico, colágo, antifatulento, antiséptico y estimulante del apetito (ver *M. piperita*). Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

La pulegona es una cetona que ha demostrado poseer actividad antibacteriana importante en pruebas *in vitro*, frente a gérmenes Gram (+), Gram (-) y levaduras. La mayor actividad fue ejercida sobre *Bacillus subtilis* y *Candida albicans*, en cambio frente a *Pseudomonas aeruginosa* resultó inactivo. Los resultados sobre *Escherichia coli* y *Micrococcus luteus* no fueron significativos (Díaz R. et al. 1987). El aceite esencial demostró una inhibición moderada (58,5%) sobre el crecimiento micelar del hongo *Botrytis cinerea*, siendo la IC50= 233.5 ppm (Bouchra C. et al., 2003).

Los efectos antibacterianos desarrollados por las cetonas, en este caso por la pulegona, avalan su empleo en productos de higiene bucodental o como preservante de alimentos. También se lo utiliza como desinfectante de ambientes ya que actúa eficazmente contra *Acinetobacter calcoaceticus*, un germen habitual en habitaciones hogareñas. Los altos porcentajes de pulegona hacen que la menta poleo presente la mayor actividad antibacteriana de la familia de las Lamiáceas, sin embargo, en ello radica también su potencial toxicidad (ver Efectos Adversos). Como aromatizante, puede ser empleado

siempre y cuando la concentración de pulegona no exceda de 20 mg/k de producto final (De Vincenzi M. et al., 1991).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los mismos hacen referencia fundamentalmente a dosis excesivas o de uso continuo de pulegona presente en el aceite esencial. Los síntomas por intoxicación (generalmente asociados a su empleo como abortivo) incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, letargo o agitación, fiebre, rash urticariano general, alteraciones en la presión arterial, hipertensión arterial y muerte por paro respiratorio (Anderson I., 1996; Gruenwald J., 1998). La pulegona, al ingresar al organismo, es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P450 hacia un metabolito tóxico: *methofurano*. A su vez, la pulegona es oxidada, generando otros metabolitos que pueden contribuir a su toxicidad. El *methofurano*, los metabolitos de la pulegona y las fracciones de pulegona sin modificar, pueden deplecionar los niveles de glutatión hepático, lo cual determina la potencial hepatotoxicidad de esta planta (Fetrow C. & Avila J., 2001).

Se han observado cuadros tóxicos con la ingesta de 5 g del aceite esencial. Asimismo se ha documentado una muerte por ingesta de 1 cucharada de aceite esencial (equivalente a 0,5 k de hojas). La combinación de una infusión de menta poleo junto a paracetamol y antihistamínicos, resultó fatal para un niño con síntomas gripales de 12 años de edad (Fetrow C. & Avila J., 2001). En Uruguay se comercializa una tisana conocida con el nombre de «carachipita», la cual se ha usado durante varios años como abortiva. Contiene *Mentha pulegium*, *Margiricarpus pinnatus* (yerba de la perdiz), *Origanum vulgare* (orégano) y *Statice brasiliensis* (guaycuri). Se ha denunciado una muerte en ese país por consumir dicha tisana (Ciganda C. & Laborde A., 2003). Otra muerte fue constatada en una mujer embarazada de 24 años, que intentó provocarse el aborto tras la ingesta de extractos secos de *Cimicifuga racemosa* y *Mentha pulegium* durante dos semanas continuas (Anderson I. et al., 1996).

Por otra parte, la pulegona ha demostrado poseer efecto convulsivante en SNC y tóxico a nivel de las mitocondrias hepáticas (por conversión de la pulegona en compuestos intermedios reactivos) y del tejido renal (Wenze y Ross, 1957; Opdyke D., 1974; Adams P., 1989). El resto de los componentes del aceite esencial también ha demostrado algún grado de toxicidad, en especial en altas concentraciones. En ese sentido la *carvona*, luego de 16 semanas de ser incorporada a la alimentación de ratas, puede ocasionar convulsiones, disminución de la talla de estatura y atrofia testicular. La *mentona* puede resultar convulsivante y mutagénica; el *limoneno* carcinogénico e irritante de la piel; el *cineol* carcinogénico; el *mentol* narcótico y estupefaciente y el *mentofurano* puede provocar hepatitis aguda y daño cerebral con dosis de 1 g/k. intraperitoneal en ratas (Pellicuer J., 1995).

El aceite de menta poleo es escasamente irritativo, no es sensibilizante ni fototóxico. La DL50 del aceite de menta poleo por vía oral en ratas fue de 0,4 g/k, mientras que para conejos por vía dérmica resultó ser de 4,2 g/k (Opdyke D., 1974). La DL50 para la pulegona por vía oral en gatos fue de 0,47 g/k y en piel de conejos de 3,09 g/k. La toxicidad de la pulegona no se ve afectada por hepatectomía parcial, en cambio se incrementa durante la nefrectomía parcial (Opdyke D., 1978). Finalmente el extracto metanólico de *M. pulegium* demostró, en pruebas de citotoxicidad sobre *Artemia salina*, una LC50 = 347,3 µg/ml (Badisa R. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

El aceite de menta poleo está contraindicado en el embarazo y en menores de edad. Diversos estudios indican el efecto abortivo de la *carvona* en cobayos, por lo que puede

provocar movimientos uterinos reflejos en mujeres embarazadas. Han sido reportados algunos casos fatales en humanos por ingesta de aceite en dosis de 30 ml (Vallance W., 1955; Sullivan J., 1979; Duke J., 1985; Penn R., 1988). El aceite no es recomendable tampoco en pacientes con infecciones urinarias crónicas ya que la esencia puede resultar algo irritativa. En cambio, las infusiones de menta poleo no tendrían contraindicaciones (salvo en embarazo) debido al escaso tenor en aceite esencial. Respecto a ello, 50-100 g de hojas serían necesarias para producir 1 ml de aceite (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El tratamiento con esteroides (en especial con pregnenolona), reduce la hepatotoxicidad observada en ratas alimentadas con *pulegona*, en cambio la triamcinolona la incrementa (Opdyke D., 1978). Se ha observado que bebidas e infusiones de menta poleo (ricas en compuestos polifenólicos) pueden interferir con la absorción de hierro (Hurrell R. et al., 1999). La administración previa de *acetilcisteína* demostró prevenir la hepatotoxicidad de la *pulegona* y sus metabolitos (Anderson I. et al., 1996). Las drogas inhibidoras de la citocromo P-450 (amiodarona, antifúngicos azólicos, cimetidina, antibióticos macrólidos, omeprazol, etc) pueden alterar la formación de metabolitos tóxicos de la menta poleo (Fetrow C. & Avila J., 2001).

STATUS LEGAL

No se autoriza su registro como suplemento dietario ni como constituyente de medicamentos fitoterápicos tanto en Argentina como en México (ANMAT 2000). En España la infusión tiene reconocimiento de uso medicinal humano por parte de las autoridades sanitarias (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Suele adulterarse con ejemplares de hojas de otras especies conocidas comúnmente como «palo amarillo»: *Terminalia australis* Canb., *Terminalia inflata* Gris. y *Aloysia gratissima* Tronc. En el este de la Península Ibérica se suele reemplazar por *Micromeria fructifera* D., comúnmente conocida como «poleo blanco», ya que contiene casi la misma concentración de *pulegona* que la menta poleo común. La correcta individualización de cada especie se logra mediante técnicas de disociación leve como las producidas con NaOH al 5% a 100° C durante cinco minutos lo cual permite un reconocimiento pormenorizado de la estructura de cada hoja y sus diferencias (Bassols G. & Gurni A., 1996). No deberá confundirse menta poleo con otras plantas conocidas como poleo. La Farmacopea Argentina reconoce como poleo a las hojas de *Lippia turbinata* acompañada a menudo por *Lippia fissicalyx*.

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión es utilizada con idénticos fines a los de la *M. piperita*, es decir como aperitivo, colágeno, antiflatulento, analgésico y antiséptico. En todos los casos se recomienda una taza después de las comidas, durante cortos períodos de tiempo. Con iguales propósitos puede adicionarse *melisa* o *malvasisco*. Visto que la *pulegona* posee efecto abortivo, es

utilizado en algunas regiones con ese fin. En Europa se recomienda, además, en cefaleas de origen digestivo, dolores menstruales, gota, gripe, como anticonceptivo y antitusivo, a razón de una taza cada dos horas, hasta la desaparición de los síntomas. La raíz, junto al vinagre, son empleadas oralmente como antitumoral. En forma externa, suele aplicarse en forma de fomentos o cataplasmas para desinfectar y desinflamar heridas. Colocado en una infusión concentrada y fría sobre el pelaje de animales, se indica para eliminar pulgas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1-4%. No exceder las dos tazas diarias. Tomar por breves períodos de tiempo.

Extracto Fluido: Relación 1:1 en alcohol al 45%, se dosifica a razón de 1-4 ml repartidos en 2-3 tomas.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 45 gotas, 2-3 veces al día.

Aceite Esencial: 1-2 gotas, 2 veces al día. El mismo aceite puede aplicarse por vía externa a modo de friegas

Colutorio: Como gargarismos o como enjuague bucal (anginas o halitosis) a razón de 20-25 g/l de agua hirviendo.

OTROS USOS

Su esencia aromática es utilizada como repelente de insectos. El alto contenido en *pulegona* permite que esta planta sea buena materia prima para la fabricación de *mentol*, dada la facilidad con la cual se transforma. Asimismo, se suele utilizar en friegas sobre pelos de animales para eliminar parásitos. Inserto dentro de bolsitas de tela aromatiza las prendas y ahuyenta las polillas. El poleo suele ser componente de muchos perfumes baratos, jabones y desodorantes, junto a otros aceites esenciales como el de romero y salvia.

CURIOSIDADES

El empleo como abortivo de esta especie data de los tiempos de la antigua Roma, siendo señalado por Plinio El Viejo (23-79 d.C.). Por otra parte, solía colgarse un ramito de la planta sobre el lecho del enfermo, para acortar su convalecencia.

ESPECIES RELACIONADAS

***Hedeoma pulegioides* (L.) Pers.:** Vulgarmente conocida como *poleo americano*, esta especie crece en Norteamérica y tiene casi la misma composición química que la menta poleo europea, por lo que goza tanto de sus virtudes terapéuticas como de sus contraindicaciones. El alto contenido en *pulegona* la hace potencialmente hepatotóxica e incluso, se han reportado algunas muertes por necrosis hepática centrolobular masiva (Alonso J., 1998).

La concentración de *pulegona* varía dependiendo la región geográfica. Los ejemplares brasileiros contienen solo 9%, en tanto las plantas que crecen en suelo norteamericano alcanzan 16-30% y las europeas 80-94%. La esencia puede provocar efectos abortivos en altas dosis. Entre los componentes de la esencia se encuentran (además de la *pulegona*): *hedeomal*, α y β -*pineno*, *limoneno*, *3-octanona*, *p-cimeno*, *3-octilacetato*, *3-octanol*, *1-octen-3-ol*, *3-metoxiciclohexanona*, *mentona*, *piperitenona*, etc. Las semillas secas contienen: proteínas, ácidos grasos, cenizas, pequeñas cantidades de calcio, sodio y potasio (Fetrow C. & Avila C., 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- Adams P.: Toxicity in the Essential oils of *Menthas* spp. *Toxicology* 55: 327. (1989).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M.; Ferreira F.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Edit. Fin de Siglo S. A., Uruguay. (1992).
- Anderson I.: Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann. Internal Med.* 124 (8): 726-34 (1996).
- ANMAT: Disposición n° 1788. *Boletín Oficial* n° 29.369. 1ª sección. Marzo 30. (2000).
- Badisa R.; Tzakou O.; Couladis M. and Pirlarinou E.: Cytotoxic activities of some Greek Labiatae herbs. *Phytother. Res.* 17 (5): 472-6 (2003).
- Bassols G. y Gurni A.: Posibles adulterantes del poleo (*Lippia turbinata* Griseb). VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Battlori Fabrega L.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Poleo. *Rev. Farmacia Profesional*. Agosto (1992).
- Bigo M.: Estudio de las Mentas Espontáneas en el Uruguay. *Composición Química de sus aceites esenciales*. Tesis Doctoral. Facultad de Química. Universidad de Uruguay. (1981).
- Bouchara C.; Achouri M.; Idrissi Hassani L. and Hmamouchi M.: Chemical composition and antifungal activity of essential oils of seven Moroccan Labiatae against *Botrytis cinerea* Pers. *J. Ethnopharmacol.* 89 (1): 165-9 (2003).
- Ciganda C. and Laborde A.: Herbal infusions used for induced abortion. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41 (3): 235-9 (2003).
- Gupta M. (Ed.): 270: Plantas Medicinales Iberoamericanas. C.Y.T.E.D y Unesco. Colombia. (1995).
- De Vincenzi M.; Maialetti F.; Di Pasquale M.: Monographs on botanical flavouring substances used in food. *Fitoterapia*. 42 (1): 47-63 (1991).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC. Press, Florida. (1985).
- Fetrow C. and Arilla J.: *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines*. 2ª Ed. Springhouse. USA. (2001).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Hurrell R.; Reddy M. and Cook J.: Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br. J. Nutr.* 81 (4): 289-95 (1999).
- Montes M.; Valenzuela L.; Wilkomirsky T. and Niedmann C.: Determination of pulegone in the essential oil of *Mentha pulegium* L. from Chile. *Ann. Pharm. Fr.* 44 (2): 133-6 (1986).
- Nájera M.: *Plantas Tóxicas: Efectos adversos producidos por su empleo en Medicina Popular*. Facultad de Ciencias Exactas. Univ. Nacional de La Plata. 1º Congreso Argentino de Fitomedicina. Buenos Aires. Setiembre (1998).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press*. London (1996).
- Opydyke D.: Pennyroyal oil european. *Food Cosm. Toxicol.* 12: 949-50 (1974).
- Opydyke D.: *Fragrance raw materials monographs: d-pulegone*. *Food Cosm. Toxicol.* 23: 867-8 (1978).
- Penn R.: Adverse reactions to Herbal Medicines. *Australian Prescriber*. 2 (1): 16-18 (1988).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio Farmac. Valencia. Ed. Micos S. A. (1995).
- Soraru S. y Bandoni A.: *Plantas de la Medicina Popular Argentina*. Editorial Albatros. pp. 112. (1973).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Editorial Omega. Barcelona. (1981).
- Vallance W.: Pennyroyal poisoning. *A fatal case*. *Lancet*. 2: 850-1 (1955).

MENTRASTO



NOMBRE CIENTÍFICO

Ageratum conyzoides L. (Compositae).

NOMBRES POPULARES

Español: chuva, marrubio blanco, mastranto y retentina (Colombia), mejorana (Guatemala), rompe zaraguellos (Venezuela).

Portugués: mentrasto, picão-roxo, catinga de bode, catinga de barão, erva de São João.

Inglés: goat weed

Otros: babadotan, aru batu, bandotan (India), azier-françois (Guayana Fr.).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, perteneciente a la familia de las Compuestas, caracterizada por presentar una altura entre 30-80 cm; tallo erecto revestido de una pilosidad blanquecina; hojas opuestas, membranáceas y pubescentes, crenadas, con pecíolos alargados de 4-9 cm; capítulos pequeños en cimas corimbiformes con flores azules, blancas y purpúreas.

HÁBITAT

El género *Ageratum* consiste en casi 30 especies. *Ageratum conyzoides* sería oriunda de Brasil, vegeta espontáneamente en todo el territorio nacional hasta los 1.200 metros s.n.m. Es también frecuente en los bosques húmedos y secos de la franja tropical y subtropical de América, África, Asia y Pacífico Sur. Puede encontrarse a orillas de caminos y como maleza invasora de otros cultivos o plantaciones. En Argentina se localiza con mayor frecuencia en la provincia de Jujuy (región noroeste del país).

PARTE UTILIZADA

Parte aérea o la planta entera.

HISTORIA

Esta planta originaria de América tropical fue introducida en África en épocas de la colonia e incorporada al acervo de plantas rituales y medicinales de diferentes tribus en ese continente. En Brasil tiene gran predicamento como planta antiinflamatoria y antiespasmódica desde hace por lo menos dos siglos. El nombre genérico *Ageratum* deriva del griego *a geras* = «sin edad», en relación a la longevidad que suele tener esta especie. En tanto *conyzoides* deriva del griego *konyz* que es el nombre con el cual se conocía a la especie *Inula helenium*, con la cual se parece. El nombre inglés *goat weed* hace referencia al aroma de esta planta similar al de las cabras machos.

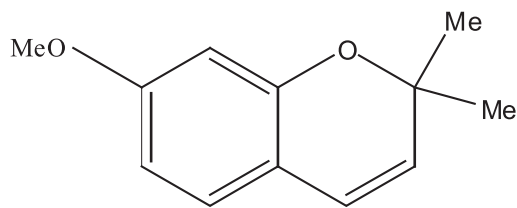
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite Esencial: Su contenido varía según la parte de la planta que se tome en cuenta y la procedencia. En el caso de las hojas alcanza 0.11-0.58% y en las raíces 0.03-0.18%. Más de 50 sustancias han sido identificadas en el aceite esencial. El compuesto mayoritario es un cromeno conocido como precocenos 1 y 2 (63-93%). Del extracto hexánico de las partes aéreas se han obtenido otros 7 derivados croménicos. Aproximadamente el 1% está compuesto principalmente por monoterpenos (β -pineno, sabineno, β -felandreno, 1,8-cineol, limoneno, terpinen-4-ol, α -terpineol) y un 1,9% corresponden a sesquiterpenos tales como β -cariofileno (10-17%), δ -cadineno (4,3%) y compuestos minoritarios: β -cubebeno, β -selineno, β -elemeno, β -farneseno, β -mirceno, α -pineno (hasta 6,6% en ejemplares de la India), α -terpineno, ageratocromeno (compuesto heterocíclico), eugenol y metileugenol (presentes en ejemplares de la India), ácido metil-heptadecenoico, etc.

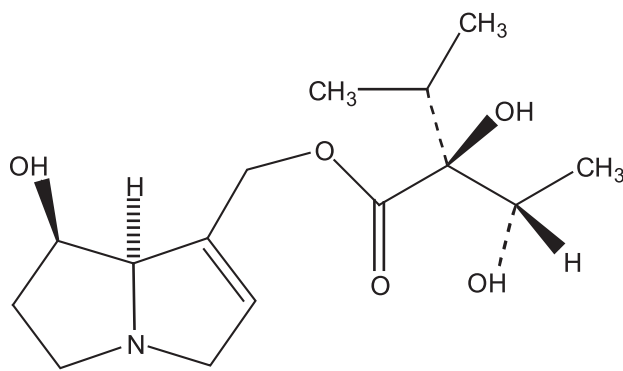
Flavonoides: eupalestina, kaempferol, kaempferol-3,7-diglucósido, kaempferol-3-O-rhamnosil-glucósido, agconiflavonas A, B y C, quercetina, quercetin-3,7-diglucósido, quercetin-3-O-rhamnosil-glucósido, metoxiflavonas (5'-metoxinobiletina, hexametoxiflavona y linderoflavona B), conizoriguna (muy similar a la eupalestina), escutelareina-5,6,7,4'-tetrahydroxiflavona y una isoflavona aislada de la corteza.

Otros: principios amargos, triterpenos (friedelina), taninos, mucílagos, cumarinas (1,24% en ejemplares brasileros), alcaloides pirrolizidínicos (en las hojas: equinatina, licopsamina), fitomelano (en el exocarpio del fruto), esteroides (beta-sitosterol, estigmasterol y en menor medida espinasterol, brasicasterol, dihidrobrasicasterol, dihidrospinasterol), sesamina, piretrinas, ácido metilheptadecenoico, acetato de

aurantiamida, ácido fumárico, ácido cafeico, fitol, pro-vitamina A y vitaminas del grupo B (flores), etc.



precoceno 1



licopsamina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado estudios en animales, *in vitro* y en humanos. Destacan en el mentastro sus cualidades antiinflamatorias, analgésicas e insecticidas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

A partir del extracto acuoso se comprobó en ratas actividad analgésica (prueba del plato caliente) y antiinflamatoria (test del granuloma de algodón). El aceite esencial (dosis de 3-4 ml/k, vía oral en ratas) demostró actividad analgésica (test de latigazo en cola) y antipirética (test de inyección de levadura de cerveza). En dosis de 3 ml/k, la actividad antipirética del aceite esencial resultó comparable a 50 mg/k de acetilsalicilato de lisina. Con 2, 3 y 4 ml/k mostró actividad analgésica (Abena A. et al., 1993; Abena A. et al., 1996).

También se pudo comprobar la actividad analgésica y antiinflamatoria de un extracto hidrosoluble de *A. conyzoides* en modelos de inflamación en ratas bajo inducción con zymozan (polisacárido constituyente de la pared de levaduras) y carragenina, actuando posiblemente por inhibición de la enzima ciclooxigenasa (Thomas G. et al., 1988; Aragao A. et al., 1994; Viana C. et al., 1994; Viana C. et al., 1998). Corroborando todo lo anterior, la fracción soluble del extracto etanólico al 70% de las hojas de mentastro también evidenció actividad antiinflamatoria y analgésica en modelos animales (Magalhaes J. et al., 1997).

Estudios *in vitro* indicarían la interacción de los extractos de *A. conyzoides* con receptores del S.N.C. de mamíferos relacionados con mediadores químicos del dolor agudo: bradiquinina, neuroquinina y calcitonina (Sampson J. et al., 2000). Otros ensayos experimentales demostraron que los cromenos y cromenos, especialmente los 6-amino y 6-acetamido-derivados, también presentan efectos analgésicos y

antipiréticos. A ello se suma la actividad antiinflamatoria previamente demostrada por *estigmaterol* (Okunade A., 2002). Un ensayo clínico realizado en Brasil en pacientes afectados de artritis, demostró que la administración oral diaria del extracto acuoso elaborado con la planta fresca de *A. conyzoides* (3,6-9 g de polvo de la planta extraído con 750 ml de agua caliente) produce en pocas semanas, mejorías clínicamente significativas de manera dosis-dependiente, evidenciables en promedio hacia el 10º día de toma. El 66% de los pacientes evaluados evidenció reducción marcada del dolor y un 24% mejorías importantes en la movilidad articular (Marques Neto J. et al., 1988).

Actividad Antimicrobiana

El extracto acuoso de la planta entera evidenció efecto nematocida frente a *Meloidogyne incognita*, actividad inhibitoria débil frente a *Schistosoma mansoni* (Elsheikh S. et al., 1990) y actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* (Durodola J., 1977), *Alkaligenes viscolactis*, *Klebsiella aerogens*, *Bacillus cereus* y *Staphylococcus pyogenes* (Perumal Samy R. et al., 1999). En tanto, la tintura elaborada con las hojas de *A. conyzoides* no evidenció actividad inhibitoria frente a *Neisseria gonorrhoeae* (Cáceres A. et al., 1995). Por su parte, el aceite esencial demostró actividad antimicótica *in vitro* frente a *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Sclerotium rolfsii* y *Trichophyton mentagrophytes* (Pattnaik S. et al., 1996). El componente del aceite esencial *demetoxiageratocromeno* demostró ser efectivo *in vitro* contra *Penicillium chrysogenum* y *P. javanicum* (Ekundayo O. et al., 1988). El aceite esencial de mentastro también demostró producir 100% de inhibición en el crecimiento micelial y en la germinación de las esporas de *Didymella bronyiae* (Fiori A. et al., 2000).

Actividad Insecticida

El extracto hexánico de la planta entera ha evidenciado ser activo frente a larvas de *Musca domestica* (Calle J. et al., 1990). Las piretrinas extraídas de esta planta, evidenciaron actividad insecticida frente a larvas del mosquito de la malaria *Anopheles stephensi* (Kamal R. & Mehra P., 1991); larvas de *Culex quinquefasciatus* (Saxena R., 1992) y larvas de *Dysdercus koenigii* (Bhathal S. et al., 1991). Por su parte, los precocenos 1 y 2 han demostrado una actividad hormonal antijuvenil frente a una variedad de insectos que incluyen *Sitophilus oryzae*, *Thlaspidia japonica*, *Leptocarsia chinensis* y *Dysdercus flavidus* (Fagoonese I. et al., 1981). Sin embargo, su uso como insecticida no estaría exento de riesgos ya que ha demostrado ser hepatotóxico en ratas (Hammond A. et al., 1995).

En tanto, el aceite esencial demostró producir toxicidad aguda sobre el gorgojo (*Callosobruchus maculatus*) que afecta los cultivos de garbanzos (Gbodale A. et al., 1999). Dicho aceite produjo también un 91% de mortalidad en ninfas de *Schistocera gregaria* (Pari K. et al., 1998). El ácido metil-heptadecenoico ha demostrado actividad insecticida y reguladora del crecimiento frente *Schistocera gregaria*, más conocida como langosta del desierto (Pari K. et al., 2000).

Otros

El extracto acuoso de mentastro no demostró actividad antitrombótica en modelos experimentales en ratas (Olajide O., 1999). Respecto al aparato cardiovascular, el extracto acuoso obtenido de las hojas de *A. conyzoides* produjo cambios en el electrocardiograma de corazón aislado de cobayos, evidenciado por un aumento en el intervalo PR y disminución del intervalo QT, disminución en el promedio de latidos y un incremento del impulso conducido desde el atrio hacia el has de His (García E. & Carvalho M., 1999). Por su parte, el extracto crudo de la planta entera ha demostrado actividad bloqueante neuromuscular en nervio

frénico diafragmático aislado de ratas, actividad bloqueante cálcica (similar al verapamil) y caída de la presión diastólica en ratas anestesiadas (Achola K. et al., 1997). Las *polime-toxiflavonas* de *A. conyzoides* demostraron *in vitro* una potente actividad inductora de la diferenciación celular de cultivos de leucemia promielocítica humana, conocida también como células HL-60 (Okunade A., 2002).

El extracto acuoso elaborado con la raíz y hojas de la variedad *Ageratum corymbosum* (conocida como *mejorana* en Guatemala y cuyos componentes fitoquímicos guardan mucha similitud con los de *A. conyzoides*) demostró su efectividad antiespasmódica en el modelo contráctil de cloruro de bario sobre íleon aislado de ratas (Girón L. & Cáceres A., 1995). A nivel respiratorio, el extracto acuoso de mentrasto, en dosis de 0,2-0,4 mg/ml, demostró efectos sinérgicos con teofilina en la inhibición de la cAMP fosfodiesterasa sobre modelos de contracción del músculo liso de útero e intestino de ratas bajo inducción con acetilcolina y cloruro de sodio (Silva M. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Si bien se ha constatado la presencia de alcaloides pirrolizidínicos en las hojas, los mismos se presentan en forma de monoésteres que le hacen perder toxicidad. No obstante, la planta entera demostró ser tóxica para los conejos debido a la presencia de *cumarinas* y *ácido cianhídrico* (Abbiw D., 1990). De acuerdo con estudios realizados por el programa CEME-Brasil, tanto la infusión como el extracto alcohólico (70%) de la parte aérea, no presentan efectos adversos o colaterales, recomendando su empleo en dolores osteoarticulares (Marques Neto J. et al., 1988; Couto A. & Cardoso M., 1997).

El empleo del extracto hidroalcohólico por cortos períodos de tiempo no alteró el nivel de transaminasas hepáticas en ratas con procesos inflamatorios subagudos (Maia M. et al., 1996). La administración del aceite esencial a ratas durante 7 días en el curso de tests analgésicos y antiinflamatorios, no produjo irritación gástrica (Abena A. et al., 1996).

En cambio, se hallaron cambios histopatológicos en hígado de ratas alimentadas durante 6 semanas, con una dieta que contenía 20% de mentrasto en la ración diaria. Los cambios se evidenciaron al cabo de la segunda semana. Cuando se suplementó la alimentación con una dieta normal, las anomalías observadas revirtieron al cabo del 5° día. Sólo quedaba como remanente, una proliferación de

los ductos biliares en el día 14, precisamente el día en que se concluyó el estudio (Sani Y. & Bahri S., 1994).

CONTRAINDICACIONES

Se desconocen hasta la fecha.

STATUS LEGAL

No figura en farmacopeas hasta el momento. En la Secretaría de Salud de la Prefectura Municipal de Curitiba (Brasil) se ha elaborado un vademecum fitoterapéutico donde fue incluida esta especie (Laus C., 1994).

USOS ETNOMEDICINALES

La planta entera o la parte aérea del mentrasto se emplea en forma de polvo o como infusión o decocción en casos de fiebre, enfermedades reumáticas, como tónico y antiespasmódico en dolores cólicos menstruales. En los estados de Paraná y Santa Catarina (Brasil) también lo emplean en otitis, disentería y como vermífugo. Con menos frecuencia como amargo-eupéptico, diurético, antidiarreico y en amenorreas. En Venezuela como antirreumático y en algunos tumores. En Trinidad y Tobago como abortivo, depurativo, en cistitis, dolores menstruales, antidiabético, en tos y catarros. En África tiene empleos como purgante, eupéptico, antinauseoso, antiemético, en psoriasis, heridas y llagas de piel.

En Camerún emplean las hojas o la planta entera en casos de úlceras pépticas. También en disenterías, asma, erupciones cutáneas, picaduras de insectos e ictericia. En las islas de Java, Tonga y Filipinas se recomienda como febrífugo y en heridas de piel. En Malasia la decocción de la planta entera se administra tres veces al día en casos de diarrea y fiebre. En Medicina Ayurvédica emplean la raíz como antihelmíntico, antidiarreico y antidisentérico. En otras partes del mundo se señalan propiedades curativas en casos de neumonía, como anticonceptivo, insecticida, expectorante, hemostático, en casos de sífilis y fiebre.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2% (planta seca entera). Tomar 3 tazas diarias. Para la infusión de la planta entera se recomiendan 20 g en 500 ml de agua. Tomar 3 tazas diarias.

Uso Tópico: La infusión al 5% (planta seca). Aplicar 2-4 veces al día. Si se emplea planta fresca se prepara una infusión en base a 20 g en 200 ml.

BIBLIOGRAFÍA

- Abena A.; Kintsangoula-Mbaya J.; Diantama J. and Bioka D.: Effects analgesiques d'un extrait brut d'*Ageratum conyzoides* chez le rat. *L'Encephale*. 39: 329-32 (1993).
- Abena A.; Ouamba J. and Keita A.: Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of essential oil of *A. conyzoides*. *Phytother. Res.* 10 (S1): 164-5 (1996).
- Achola K. and Munenge R. *Int. J. Pharmacogn.* 35: 31-5 (1997).
- Aragão A.; Viana C. et al.: Avaliação da atividade analgésica, antiinflamatória do *A. conyzoides* em modelos inflamatórios induzidos pelo zymozan. XIII° Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. P-255. Fortaleza, Ceará (Brasil). (1994).
- Arruda Camargo M. de: *Plantas medicinais e de rituais afro-brasileiros II. Estudo etnofarmacobotânico*. Icone Edit. (1998).
- Bhathal S.; Singh D. et al.: Ovicidal effect of neem oil and plant extract of *Ageratum conyzoides* on *Dysdercus koenigii*. *J. Insect Sci.* 4 (2): 185-6 (1991).
- Borthakur N.; Barvah K. and Bhagat S.: Search for precocenes in *A. conyzoides* of north-east India. *Indian Chemical Soc.* 64 (9): 580-1 (1987).
- Cáceres A.; Menéndez H.; Méndez E.; Cohobón E.; Samayoa B.; Jáuregui E.; Peralta E. and Carrillo G.: Antigonorrhoel activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. *J. Ethnopharmacol.* 48: 85-88 (1955).
- Calle J.; Rivera A.; Luis J.; Aguilar Z.; Niemeyer H.; Joseph-Natan P. *Rev. Col. Quím.* 19:91-3 (1990).
- Couto A.; Cardoso M.: *Development of analyses methods for the standardization of Ageratum conyzoides*. WOCMAP II°. Abstract P-464. Mendoza, Argentina. November 10-15. (1997).
- Durodola J.: Antibacterial property of crude extract from herbal wound healing remedy *Ageratum conyzoides*. *Planta Med.* 32 (4): 388-90 (1977).
- Ekundayo O.; Laasko I.; Hiltunen R. *Planta Med.* 54: 55-6 (1988).
- Elsheikh S.; Bashir A.; Suliman S.; Wasilla N.: Toxicity of certain Sudanese plant extracts on cercariae and miracidia of *Schistosoma mansoni*. *Int. J. Crude Drugs Res.* 28 (4): 241-5 (1990).
- Fagoonee I.; Umrit G. *Insect Sci. Its Appl.* 1: 373-6 (1981).
- Fiori A.; Schwan-Estrada K., Stangarlin J. et al. *J. Phytopathol.* 148: 483-5 (2000).
- García E. and Carvalho M.: Electrophysiological effects of *Ageratum conyzoides* on the guinea-pig heart. *Phytother. Res.* 13 (2): 172-4 (1999).
- Gbolade A.; Onayade O.; Ayinde B. *Insect Sci. Its Appl.* 19: 237-9 (1999).
- Girón L. and Cáceres A.: *Estado actual del aprovechamiento multidisciplinario de las plantas medicinales en Guatemala*. 2° Congreso de Plantas Medicinales de Chile. El Canelo de Nos. 28-31 de octubre de (1995).
- González A.; Aguiar Z.; Grillo T.; Rivera J. and Calle J.: Methoxyflavones from *Ageratum conyzoides*. *Phytochemistry*. 30 (4): 1269-71 (1991).
- Hammond A.; Garle M.; Fry J. *J. Biochem. Toxicol.* 10: 265 (1995).
- Kamal R. and Mehra P.: Efficacy of pyrethrins extracted from *Dysodia tenuifolia* and *Ageratum conyzoides* against larvae of *Anopheles stephensi*. *Pyrethrum Post.* 18 (2): 70-3 (1991).
- Laus C.: *Manual de Fitoterapia*. Prefeitura Municipal de Curitiba. Secretaria Municipal da Saúde. (1994).
- Magalhaes J.; Viana C.; Aragao Jr. A.; Moraes V.; Ribeiro R. and Vale M.: Analgesic and anti-inflammatory activities of *Ageratum conyzoides* in rats. *Phytother. Res.* 11 (3): 183-8 (1997).
- Maia M.; Afiatpour P. et al.: *Influencia do extrato hidroalcoólico de A. conyzoides sobre os níveis séricos das transaminases hepáticas em ratos portadores de inflamação subaguda*. XIV° Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Florianópolis. Santa Catarina. (1996).
- Márquez Neto J.; Costallat L.; Fernan-

- des S.; Nápoli N. e Samara A.: *Ageratum conyzoides* L. no tratamento da artrrose. Xº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Pp. 197. Curitiba, Paraná (Brasil). (1988).
- Melillo de Magalhaes P: Agrotecnología para el cultivo de picão-roxo o mentrasto (*Ageratum conyzoides*). En: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Martínez A., Bernal H & Cáceres A. (Ed). CYTED. (2000).
- Noumi E. and Dibakto T: Medicinal plants used for peptic ulcer in the Bangangte region, western Cameroon. *Fitoterapia*. 71: 406-12 (2000).
- Okunade A.: *Ageratum conyzoides* L. A review. *Fitoterapia*. 73 (1): 1-16 (2002).
- Olajide O.: Investigation of the effects of selected medicinal plants on experimental thrombosis. *Phytother. Res.* 13 (3): 231-2 (1999).
- Ong H. and Nordiana M.: Malay ethnomedicinal botany in Machang, Kelantan, Malaysia. *Fitoterapia*. 70: 502-13 (1999).
- Pari K.; Rao P.; Subrahmanyam B.; Rasthogi J.; Devakumar C. *Phytochemistry*. 49: 1385 (1998).
- Pari K.; Subrahmanyam B.; Rastogi J.; Devakumar C.; Rao P. *Ind. J. Chem. Sect. B* 39B: 451 (2000).
- Pattnaik Subrahmanyam V.; Kole C. *Microbioscience*. 86: 237-9 (1996).
- Perumal Samy R.; Ignacimuthu S. and Raja D: Preliminary screening of ethnomedicinal plants from India. *J. Ethnopharmacol.* 66 (2): 235-40 (1999).
- Sampson J.; Phillipson J.; Bowery N.; O'Neill M.; Houston J. and Lewis J.: Ethnomedicinally selected plants as source of potential analgesic compounds. *Phytother. Res.* 14 (1): 24-9 (2000).
- Sani Y. and Bahri S.: Pathological changes in liver due to toxicity of *Ageratum conyzoides* (Babadotan). *Penyakit Hewan*. 26 (48): 64-70 (1994).
- Saxena R.: Laboratory assesment of indigenous plant extracts for anti-juvenile hormone activity in *Culex quinquefasciatus*. *Indian J. Med. Res.* 95: 204-5 (1992).
- Silva M.; Capaz F. and Vale M.: Effects of the water soluble fraction from leaves of *Ageratum conyzoides* on smooth muscle. *Phytother. Res.* 14 (2): 130-2 (2000).
- Thomas G.; Araujo C. and Duarte J.: Avaliação das atividades antiinflamatória, analgésica, antipirética do extrato aquoso de *A. conyzoides*. Xº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. P. 7/20. São Paulo. (1988).
- Viana C.; Aragao Jr. A. et al.: Efeito do extrato hidrosolúvel de *A. conyzoides* na capacidade articular e migração neutrofílica induzida por carragenina. XIIIº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. P. 256. Fortaleza, Ceará. (1994).
- Viana C.; Aragao Jr. A.; Ribeiro R.; Magalhaes J. and Vale M.: Effects of *Ageratum conyzoides* in nociception and inflammatory response induced by zymosan. *Fitoterapia*. 69 (4): 349-54 (1998).
- Wandji J.; Bissangou M.; Ouambra J.; Silou T.; Abena A. and Keita A.: The essential oil of *Ageratum conyzoides*. *Fitoterapia*. 67: 427-31 (1996).
- Yadava R. and Kumar S.: A novel isoflavone from the stems of *Ageratum conyzoides*. *Fitoterapia*. 70: 475-7 (1999).
- Yamamoto L.; Soldera J.; Emim J.; Godinho R.; Souccar C. and Lapa A.: Pharmacological screening of *A. conyzoides*. *Mem. Inst. Osw. Cruz*; 86: 145-7 (1991).

MIL HOMBRES



NOMBRE CIENTÍFICO

Aristolochia triangularis Cham. Sinonimia: *Hawardia triangularis* (Cham.) Klotzsch.

NOMBRES POPULARES

Español: mil hombres, patito, flor de patito, isipó mil hombres, pipa de holandés, buche de pavo, liana de agua.

Portugués: cipó milhomens, cipó jarrinha, angelicó, cipó-de-culebra.

Inglés: birthwort.

Otros: ipé mí, carugá (guaraní).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una enredadera rizomatosa glabra, perteneciente a la familia de las Aristolochiaceas, caracterizada por presentar hojas alternas verdes, de forma triangular y base cordada, palmatinervas, con 3-4 nervaduras principales, de 5-13 cm de largo por 4,5-9 cm de ancho; tallo con corteza gruesa, arrugada y estriada; flores solitarias, axilares, cigomorfos, de 4 cm de longitud, perigonio con base ventricosa y tubo infundibuliforme, labio único, cremoso, con manchas y retículo purpúreo. La floración ocurre en el verano. El fruto (de aparición otoñal) es una cápsula hexagonal de aproximadamente 2 cm de longitud, con semillas achatadas y oscuras en su interior.

HÁBITAT

El género *Aristolochia* comprende unas 300 especies originarias de las regiones templadas de ambos hemisferios. *Aristolochia triangularis* es una especie distribuida en el norreste de Argentina (llegando en el litoral hasta la isla Martín García), Uruguay, Paraguay y región meridional de Brasil. Suele habitar bosques húmedos ribereños.

PARTE UTILIZADA

Rizoma.

HISTORIA

El nombre genérico deriva del griego *Aristos* = «excelente», y *locheia* = «parto», debido a las propiedades facilitadoras del parto atribuidas a esta especie en la antigüedad. En tanto *triangularis* hace referencia a la forma triangular de sus hojas. Marcus (1843) y Parodi (1881) señalaron las propiedades conferidas por los indios Guaraníes a esta planta en calidad de alexifármaco, a partir de la decocción de la raíz. En 1895 Hesse aisla del género *Aristolochia* tres ácidos: aristínico, aristidínico y aristolóquico, a lo cual suma un alcaloide: aristoloquina.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

En diferentes partes de la planta se han identificado:

Lignanos: cubebina, desmetilendioxi-cubebina, dimetoxidesmetilendioxi-cubebina, α y β -cubebinas, hinokinina, galbacina, desmetilendioxi-hinokinina.

Diterpenos: entkaurenol, kaurenol, entkaurenol, ácido kaurenico, 17-epoxikaurenol, entkaurenol.

Sesquiterpenos: nerolidol, R-transnerolidol, α -ylangeno, α -copaeno, γ -elemeno.

Otros: resinas, taninos, saponinas, peroxidasas, alantoína, estigmastenediona, aceite esencial, aristoloquina (alcaloide), y los ácidos aristolóquico, aristidínico y aristínico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien *A. triangularis* es una especie muy empleada popularmente como antirreumática y alexifármaco, la presencia de ácido aristolóquico entre sus componentes químicos haría inconveniente su empleo por vía interna. La constatación de actividad citotóxica experimental abre las puertas para futuros ensayos en el área oncológica. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Oncología Experimental

El extracto acuoso de la corteza demostró propiedades antimitóticas en cultivos de células vegetales (Schwartzman J.

et al., 1995). Por su parte, los extractos metanólico y diclorometánico de *A. triangularis* presentaron efecto citotóxico en el ensayo de *Artemia salina*, con una LC50 de 196 µg/ml y 9 µg/ml, respectivamente. Asimismo, en el ensayo sobre tumoraciones en discos de papa, ambos extractos evidenciaron una inhibición del crecimiento del orden del 94% y 89%, respectivamente (Mongelli E. et al., 1996). Un estudio posterior con el mismo modelo experimental, determinó la presencia de compuestos citotóxicos frente a células KB, con una ED50=47 µg/ml (Mongelli E. et al., 2000).

Otros

El extracto acuoso de la raíz demostró inhibir de manera significativa el crecimiento *in vitro* de *Staphylococcus aureus*. En cambio, el extracto etanólico de la planta entera no evidenció actividad inhibitoria frente al Herpes simplex virus (García G. et al., 1990). Por otra parte, el extracto acuoso de las partes aéreas demostró poseer efectos inhibitorios *in vitro* frente a *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Shigella dysenteriae* y *Klebsiella pneumoniae*. La actividad inhibitoria resultó altamente significativa frente a bacterias fitopatógenas tales como *Xanthomonas axonopodis* y *Clavibacter m. michiganensis* (Toyama D. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios realizados en animales evidenciaron efectos tóxicos y carcinogénicos del ácido aristolóquico (Gupta M., 1995; De Smet P. et al., 1997). En efecto, este ácido se comporta como un agente nefrotóxico cuando es administrado a ratas luego de una dosis intragástrica de 10-50 ó 100 mg/k. Las lesiones renales (necrosis del epitelio tubular) aparecen hacia el tercer día de administración (Menges U. et al., 1993). Si bien no han sido reportados casos de toxicidad atribuibles a *Aristolochia triangularis* (ya sea en seres humanos o en ganado vacuno), la presencia de ácido aristolóquico en esta especie hace peligroso el consumo interno. En el caso de uso humano, una de sus recomendaciones es en enfermedades reumáticas, lo cual implica *a priori*, una largoplazismo de toma que podría generar ciertos riesgos.

Esta precaución de toma en humanos es extensible a *Aristolochia elegans*, *A. macroura*, *A. argentina* y *A. speranzae*. Domínguez en 1928 mencionó que la ingesta en altas dosis de esta planta genera la llamada «embriaguez aristolóquica» caracterizada por náuseas, vómitos, diarrea, congestión renal con albuminuria, y ocasionalmente: hematuria, pulso frecuente y débil, sueño agitado y perturbaciones en tareas cognitivas (Ragonese A. & Milano V., 1984).

En humanos se han detectado casos de nefrotoxicidad en alrededor de 70 individuos belgas que estaban consumiendo un preparado herbal adelgazante de origen chino, que aducía contener (según etiqueta del producto) las especies *Stephania tetrandra* y *Magnolia officinalis*. Realizados los estudios correspondientes, se detectó la presencia de *Aristolochia fangchi*, especie asiática de reconocida toxicidad. El daño histológico aportado por las biopsias de 35 pacientes que requirieron trasplante, demostró fibrosis intersticial, atrofia y ruptura de túbulos (Vanherweghem J. et al., 1993; Van Ypersele C. et al., 1995). En principio, en el mecanismo de generación de la fibrosis intersticial, intervendrían elementos inmunológicos, según se desprende del retraso observado en la progresión del cuadro tóxico tras la admi-

nistración de prednisolona (Vanherweghem J. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda su empleo en casos de embarazo debido a la probabilidad de generar contracciones y aborto (Alves D., 1999). A su vez, el ácido aristolóquico ha demostrado pasar a leche materna, lo cual contraindica su empleo interno durante la lactancia (De Smet P. et al., 1997).

STATUS LEGAL

La Farmacopea Mexicana hace referencia únicamente a *Aristolochia odoratissima*, una especie muy emparentada, reconociéndole propiedades contra las mordeduras de serpientes, alacranes y demás animales ponzoñosos (Martínez M., 1996). En las primeras Farmacopeas del Brasil (1926, 1929) fueron inscriptas *Aristolochia reticulata* Nutt., *Aristolochia serpentaria* L. y *Aristolochia cymbifera* Martius. Actualmente están todas ellas en revisión, extendiéndose ese criterio al resto de la familia Aristolochiaceae. La Secretaría de Estado de Salud de Rio de Janeiro (Brasil), ha resuelto contraindicar el uso de *Aristolochia triangularis* durante el embarazo (SES, 2002). En Argentina, el género *Aristolochia* (incluyendo todas las especies) figuran en el anexo I de la Disposición 1788, no pudiéndose registrar ninguna parte de la planta como suplemento dietario (ANMAT, 2000).

ADULTERANTES

Más que nada se trata de confusiones o errores de etiquetado con otras Aristoloquias. Por ejemplo la especie *A. speranzae* O. Kuntze se la conoce tanto en Argentina como en Brasil con el mismo nombre de «milhombres». En principio contendría los mismos ácidos y alcaloides (Ragonese A. & Milano V., 1984).

USOS ETNOMEDICINALES

Los rizomas machacados en cocimiento interno se emplean para tratar gota, artritis, cálculos renales, sífilis y gonorrea. En menor medida como estimulante, digestivo, anticonceptivo, diurético, sudorífico y astringente. Los tallos también se emplean en forma de decocción como diurético, antirreumático y depurativo. La mayoría de las especies del género *Aristolochia* son recomendadas popularmente para combatir picaduras o venenos de serpientes (alexifármaco). En forma de cataplasma se indica en casos de mordeduras de animales, úlceras y llagas. En Brasil tiene indicación de uso oral como antihelmíntica, antiespasmódica, sedante (especialmente en casos de histeria), emenagoga y antiipirética. En Paraguay la infusión o decocción de los tallos es empleada como abortiva.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 20 g/l (dosificación de la Farmacopea Mexicana para *Aristolochia odoratissima*, una especie muy emparentada).

OTROS USOS

La planta es cultivada también como ornamental.

CURIOSIDADES

Las flores funcionan como «trampas» para atrapar insectos, siendo muy común encontrarlos al abrir alguna de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alves D.: Plantas Medicinales Tóxicas para la Gestación y Lactancia. *Fitociencia*. 3 (2): 12-13 (1999).
- Ambros M.; De Siqueira N.: Phytochemical study of *Aristolochia triangularis*. *Rev. Brasil. Farm.* 52: 125-9 (1971).
- Ambros M.; De Siqueira N.: Aristolochic acid in *Aristolochia triangularis*. *Rev. Brasil. Farm.* 52: 61-3 (1971).
- ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología). Disposición n° 1788/00. Anexo 1. Boletín Oficial n° 29.389 (2001).
- Basualdo I. y Soria N.: Plantas aromáticas de la medicina folklórica paraguaya. *Anales de Saipa*. 14: 57-62 (1996).
- Cabrera A.: *Flora de la Provincia de Buenos Aires. Piperáceas a Leguminosas*. INTA. Tomo III, pp. 47 (1967).
- De Smet P.; Keller K.; Hänsel R. and Chandler R.: *Adverse effects of herbal drugs*. Vol. II: 230-1 Pp. Springer-Verlag, Stuttgart, Germany (1997).
- García G.; Campos R.; De Torres R.; Broussalis R.; Ferraro G.; Martino V. and Coussio J.: Antihyperthermic activity of some Argentine medicinal plants. *Fitoterapia*. 61 (6): 542-6 (1990).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, Colombia (1995).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Edit. LOLA. Buenos Aires, Argentina (1998).
- Lopes L.; Bolzani V.; Trevisán L.: Lignans from Brazilian Aristolochiaceae. *Rev. Latinamer. Quím.* 19 (3): 113-17 (1988).
- Lopes L.; Bolzani V.; Trevisán L.; Grigolli T.: Terpenes from *Aristolochia triangularis*. *Phytochemistry*. 29 (2): 660-2 (1990).
- Martínez M.: *Las Plantas Medicinales de México*. Edic. Botas. 7ª Reimpresión. México. (1996).
- Mungs U. and Stotzem C.: Renal toxicity of aristolochic acid in rats as an example of nephrotoxicity testing in routine toxicology. *Arch. Toxicol.* 67: 307-11 (1993).
- Mongelli E.; Rodríguez talou J.; Desmarchelier C.; Coussio J. and Ciccía G.: Crown gall tumour inhibition and interaction with DNA of three Argentine medicinal plants. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. Abstract V-17. (1996).
- Mongelli E.; Pampuro S.; Coussio J.; Salomón H. and Ciccía G.: Cytotoxic and DNA interaction activities of extracts from medicinal plants used in Argentina. *J. Ethnopharmacol.* 71 (1-2): 145-51 (2000).
- Müller P.: Drogas y medicamentos de los indios Guaraní (Mbyá, Pai y Chiripá) en las regiones orientales de la selva del Paraguay. *Parodiana*. 10 (1-2): 197-209 (1997).
- Ragonese A. y Milano V.: Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Fascículo 8-2. Tomo II. Vegetales y Sustancias Tóxicas de la Flora Argentina. Edit. Acme. 2ª. Ed. Buenos Aires (1984).
- Ratera L. y Ratera M.: *Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular*. Edit. Hemisferio Sur. Rep. Argentina. (1980).
- Rucker G.; Langmann B.; De Siqueira N.: Constituents of *Aristolochia triangularis*. *Planta Med.* 41: 143-9 (1981).
- Rucker G.; Langmann B.: 3,4-Dimethoxy-3,4-demethylenedioxy-cubebin, a new lignan from *Aristolochia triangularis*. *Tetrahedron Lett.* 1978: 457-8 (1978).
- Schwartzman J.; Benítez Z.; Moreno Azorero R.: Acción citostática de una planta medicinal paraguaya con probable efecto abortivo: *Aristolochia triangularis*. *Rev. Soc. Cient.* 15: 27 (1975).
- SES: Secretaría de Estado de Salud (Río de Janeiro). Resolución n° 1757 del 18 de febrero de 2002.
- Toursarkissian M.: *Plantas Medicinales de la Argentina*. Edit. Hemisferio Sur. Argentina. (1980).
- Toyama, D. de O.; Beriam, L.; Toyama, M.; Silva, S. da S.; Figueiredo, P.; Yano, T.; Loro, F.; de Moura N.: Efeito antibacteriano de extratos vegetais em bactérias fitopatogênicas e intestinais. FeSBE 2003 - XVIIIª Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- Vanherweghem J.; Depierreux M.; Tielemans C.; Abramowicz D.; Dratwa M.; Jadoul M.; Richard C. et al.: Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 341: 387-91 (1993).
- Vanherweghem J.; Abramowicz D.; Tielemans C.; Depierreux M.: Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis: a pilot study in Chinese herbs nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 27: 209-15 (1996).
- Van Ypersele De Strihou C.; Vanherweghem J.: The tragic paradigm of Chinese herbs nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 10: 157-160 (1995).

MILENRAMA



NOMBRE CIENTÍFICO

Achillea millefolium L.

NOMBRES POPULARES

Español: milenrama, milhojas, aquilea, cientoenrama, milfolio, plumajillo (México), alhucema (Guatemala).

Portugués: milefólio, milfolhas, aquiléa, alevante, erva de cortadura, pronto alívio.

Inglés: yarrow, milfoil

Otros: millefoglie, achillea (Italiano), Schafgarben, Achilles (Alemán), millefeuille, herbe au charpentier (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática perenne, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar espolones reptantes; tallos erectos asurcados, de 8-60 cm de alto; hojas levemente pilosas, divididas en finos folíolos; inflorescencias rosadas o blancas en forma de umbela que aparecen desde principios de verano hasta el otoño. Existen numerosas subespecies determi-

nadas por poliploidía (diferente número de cromosomas).

HÁBITAT

Especie de origen europeo (desde Islandia hasta el Cáucaso), adaptada a climas templados de todo el mundo, por lo que se considera subcosmopolita. Crece sobre terrenos secos y soleados, praderas, campos cultivados y taludes, hasta los 2.500 metros s.n.m.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las partes aéreas secas, constituidas por fragmentos de hojas pinnadas y flores. Presenta olor aromático pero no intenso, y un sabor algo amargo y aromático.

HISTORIA

La mitología griega menciona las curaciones que hizo Aquiles con esta planta a sus guerreros heridos en la batalla de Troya, valiéndole así el nombre de Aquilea. En tanto *millefolium* hace referencia a los numerosos segmentos que presentan sus hojas. Desde tiempos inmemoriales se ha asociado la milenrama a la curación de heridas sangrantes y a todo tipo de hemorragias, tal como fuera señalado por Dioscórides. Los tallos eran considerados sagrados para los druidas, quienes creían que podían influenciar al tiempo promoviendo la llegada de lluvias. Los chinos empleaban los tallos para pronosticar el futuro. En Alemania, durante el siglo XVI, se utilizaban las semillas de Aquilea echadas sobre toneles de vino para asegurar su conservación. En Portugal era llamada antiguamente *erva dos soldados*, debido a sus propiedades vulnerarias que hacían que formara parte de las mochilas de guerra.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

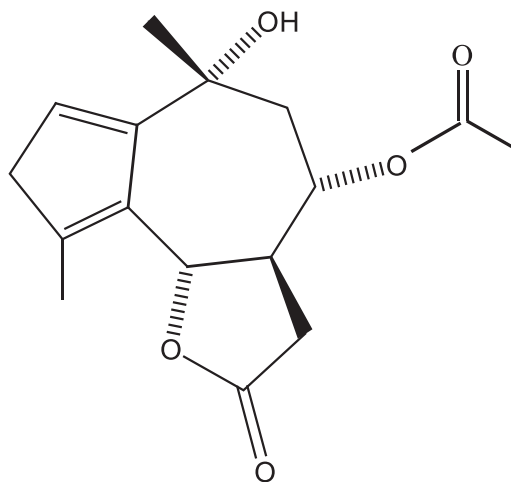
Aceite volátil (hasta 0,8% en las flores): Compuesto principalmente por lactonas sesquiterpénicas: azulenos (8- α -angeloxi-10-epiartabsina, 8- α -tigloxi-10-epi-artabsina), camazulenos y dihidroazulenos con una presencia muy variable (0-51%); guaianólidos (aquilicina=proazuleno, aquilina, leucodina), germacranólidos (milefina, aquilifolina, dihidropartenólido y acetilbalcanólido), monoterpenos (α y β -pineno, canfeno, sabineno), ácidos aquilínicos A, B y

C, 1-8 cineol (10%), linalol, borneol, alcanfor, β -cariofileno, terpinen-4-ol, isoartemisiacetona (9%), tuyonas (trazas), derivados guaianólidos, etc.

Según la Farmacopea Alemana, el mínimo exigible de aceite esencial para la droga es de 0,15%, mientras que para la Farmacopea Austríaca alcanza el 0,3%. Existe una correlación entre el número de cromosomas y la presencia de azulenos. Por lo general, sólo las plantas tetraploides contienen azulenos, en tanto la mayor parte de los otros cariotipos de milenrama (ejemplares hexaploides) carecen de ellos (Bradley P., 1992; Cañigüeral S. et al., 1998).

Flavonoides: apigenina, luteolina y sus 7 glucósidos, isoramnetina, rutina, artemetina, casticina, glicosilflavonas (eswertisina, vicenina-2, vicenina-3, chaftósido e isochaftósido).

Otros: ácidos fenólicos (ácido cafeico, ácido salicílico), compuestos nitrogenados (aquileína=betonicina, estaquidrina, colina, glicinbetaina, aquiletina), trazas de heterósidos cianogénicos (prunasina), taninos hidrolizables (3-4%), poliacetilenos (ponticaepóxido, ácido matricárico), esteroides (β -sitosterol, estigmasterol, campesterol), cumarinas (0,35%), resina, sales minerales de potasio y fósforo, vitamina C, aminoácidos (alanina, histidina, leucina, lisina), azúcares (dextrosa, glucosa, manitol y sucrosa), alcanidas (en partes subterráneas), etc.



aquilicina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La actividad farmacológica de la milenrama es muy similar a la de la manzanilla, perteneciendo ambas a la misma familia. Se destacan sus propiedades antiinflamatorias, antiespasmódicas y digestivas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria - Analgésica:

El componente principal del aceite esencial (azuleno) junto a las lactonas sesquiterpénicas, le confieren a esta especie propiedades antiinflamatorias y espasmolíticas (Verzar-Petri G., 1977; Lewis D., 1988; Hofmann L. et al., 1992; Artech A. et al., 1998). Los primeros trabajos realizados con *Achillea millefolium* pudieron demostrar que los extractos acuoso e hidroalcohólico, administrados por vía oral o tópica, presentan actividad antiinflamatoria en el edema plantar inducido por carragenina en ratas y conejos (Goldberg A. et al., 1969; Shipochliev T. & Fournadjiev G., 1984). La *aquilicina* y las lactonas sesquiterpénicas (presentes en otras *Achilleas*) también demostraron inhibir el edema in-

flamatorio en oreja de ratón por aceite de crotón. En dicho estudio, los compuestos oxigenados demostraron ser más efectivos que los *azulenos* (Zitterl Eglseer K. et al., 1991; Kastner U. et al., 1993).

En cuanto a actividad analgésica, el extracto acuoso de la planta fresca no demostró actividad analgésica en ratones a través de la prueba de contorsión por peróxido de benzoilo ni a través de la prueba del latigazo en la cola (Di Stasi L. et al., 1988). La respuesta antiinflamatoria puede variar según la metodología de ensayo aplicada. Al respecto, un estudio determinó que la actividad antiinflamatoria de diferentes extractos de milenrama, medida a través del test de activación plaquetaria (PAF test) y de inhibición de prostaglandinas, fue considerada discreta (Tunón H. et al., 1995). Sin embargo, diferentes extractos de milenrama han demostrado inhibir, *in vitro*, las enzimas ciclooxigenasa y 5-lipo-oxigenasa, actividad en donde tendrían fundamental participación las lactonas sesquiterpénicas y esteroides (Chandler R. et al., 1982; Muller Jakic B. et al., 1994).

Otras experiencias en animales demostraron que los ésteres del *ácido cafeico* en forma aislada logran inhibir la vía clásica del complemento en los procesos inflamatorios (Ríos Cañavate J., 1995). Para el desarrollo de la actividad antiinflamatoria por parte de las lactonas, es importante la presencia del grupo α -metileno- γ -lactónico (Cañigüeral S. et al., 1998).

Actividad Digestiva - Hepatoprotectora

En casos de inapetencia, la droga se emplea como amargo-eupéptico (índice de amargor cercano a 5.000), lo cual estaría determinado por la presencia de lactonas sesquiterpénicas, en especial la *aquilicina*. A su vez, la droga promueve una acción colerética demostrada en ensayos en animales, donde participarían en forma conjunta flavonoides y azulenos (Krivenko V. et al., 1989; Ulubelen A. et al., 1990; Cañigüeral S. et al., 1998). Estudios efectuados en ratas sobre citoprotección hepática, demostraron que los extractos de milenrama activan diferentes enzimas útiles en procesos de detoxificación: succínico-deshidrogenasa, citocromo-oxidasa y anilino-hidroxilasa; e inhiben aquellas relacionadas con injurias del hepatocito: GOT, GPI, ATPasa, ribonucleasa y fosfatasa-ácida (Krivenko V. et al., 1989).

En la India, el extracto acuoso de las partes aéreas de milenrama (incluyendo semillas), forma parte de un compuesto natural hepatoprotector junto a las semillas de *Cichorium intybus* y las partes aéreas de *Capparis spinosa*. En pruebas realizadas sobre hígado de ratas previamente inyectados con tetracloruro de carbono, rifampicina, isoniácida, piraclanida y paracetamol en diferentes secuencias, dicho compuesto herbal demostró poseer propiedades antihepatotóxicas, a través de mecanismos inhibitorios sobre la peroxidación lipídica (efecto antirradicalar) e incrementos de la tasa de tocoferol, producidos por compuestos polifenólicos presentes en dichas especies (Gadgoli Ch. & Mishra S., 1995; Vijaya Padma V. et al., 1998). Un reciente estudio efectuado con un producto comercial (Hepatofalk®) elaborado con extractos de *achicoria* y *milenrama* demostró su utilidad en pacientes geriátricos portadores de hepatitis crónica (Harnyk T., 1999).

Actividad Antimicrobiana:

El 1,8 *cineol* (componente del aceite esencial), ha demostrado *in vitro* efecto antiséptico y antihelmíntico (Schauenberg P., 1980). Los extractos acuosos de las partes aéreas demostraron ser activos frente a nematodos y al virus de la hepatitis B (Ibragimov D. & Kazanskaia G., 1981). También se ha reportado actividad inhibitoria *in vitro* frente a *S. aureus*, *E. coli*, *S. dysenteriae*, *Mycobacterium phlei*, *Aeromonas hydrophila*,

Actionabacillus actinomycetemcomitans, *Microellbosporia flavea* y *Candida albicans* (Ibragimov D et al., 1981; Díaz R. et al., 1989; Toyama D. et al., 2003).

En cambio, la tintura de las hojas resultó inactiva contra *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres A. et al., 1987a). Extractos combinados de milenrama, *Juniperus communis* y *Urtica dioica* (6,3 mg/ml) aplicados en forma de enjuague bucal, no demostraron poseer efecto antiplaca bacteriano frente a gérmenes habituales de la boca (Van der Weijden G., 1998). Por su parte, el extracto acuoso y el aceite esencial demostraron actividad insecticida frente a *Dermacentor marginatus*, *Haemaphysalis punctata*, *Ixodes redikorzevi*, *Musca domestica* y *Rhipicephalus rossicus* (Grainge M. & Ahmad S., 1988). Frente a las bacterias fitopatógenas *Xanthomonas axonopodis* psv. *passiflorae* y *Clavibacter m. michiganensis*, los extractos acuoso y oleoso de las partes aéreas de milenrama demostraron *in vitro* un 90% de inhibición (Toyama D. et al., 2003).

Actividad en SNC

La administración en ratas del aceite esencial, en dosis de 300-600 mg/k demostró producir efectos depresores del SNC (Kudrycka Bieloszabska F., 1966). El mismo resultado mostraron las infusiones preparadas con hojas de milenrama, en dosis entre 750-1.000 mg/k. Dichas infusiones presentaron actividad depresora central evidenciada a través de una disminución de la curiosidad y de la reacción exploratoria de los animales (test de la placa agujereada), sumado a la pérdida del equilibrio medida por el test de Rota Rod que mide la capacidad de coordinación de movimientos. En cuanto al test de Winter (mide potencialización del sueño), la administración de infusiones de milenrama a continuación de pentobarbital lograron aumentar en un 50% la duración de los efectos inductores del sueño (Reyes M. & Saravia A., 1995).

Actividad Diurética

El *terpinen-4-ol* presente en el aceite esencial, fue reportado como el principal agente diurético en esta especie. Debe tenerse en cuenta que el *terpinen-4-ol* también es el máximo exponente diurético del junípero. Esta actividad es sinérgica por la presencia de flavonoides (Goldberg A. et al., 1969; Tewari J. et al., 1974). El efecto diurético observado en ratas tras la administración del extracto acuoso de milenrama, se vislumbra recién a partir del doble de la dosis requerida como antiinflamatorio (Cáceres A. et al., 1987b).

Otros

El *1,8 cineol* presente en el aceite esencial presenta actividad expectorante (Schauenberg P. & Paris F., 1980). Estudios realizados en animales determinaron que la *aquiletina* puede reducir el tiempo de coagulación sanguíneo, lo cual ya había sido señalado por Flamm y Kroeber en 1936, y que coincidiría con uno de los usos populares más reconocidos de la milenrama (Duke J., 1985; Griffith W., 1996). En el área oncológica experimental, los ácidos *aquílnicos A, B y C* (sesquiterpenoides) aislados de extractos metiésteres de milenrama, han exhibido una actividad antitumoral *in vitro*, frente a células de leucemia P-388 de ratas (Tozyo T. et al., 1994).

Las lactonas sesquiterpénicas de milenrama demostraron poseer un suave efecto hipoglucemiante en animales de laboratorio aloxanizados. Asimismo, la milenrama forma parte de un compuesto herbal patentado en la República Checa (combinado con otras 10 especies), que también demostró efectos hipoglucemiantes en ratones aloxanizados (Peris J. et al., 1995; Petlevski R. et al., 2001). En cosmética, el aceite esencial resulta útil en cutis y pieles muy porosas y

oleosas, manteniendo el equilibrio ácido natural epidérmico. En tanto, los taninos de las hojas son responsables de la acción astringente, comportándose además como coadyuvantes hemostáticos (Teske M. & Trentini A., 1997).

Extractos de las partes aéreas ensayados por vía oral en mujeres con dismenorrea, arrojaron resultados efectivos similares a la *manzanilla* (*Matricaria chamomilla*), aunque algo más lentos. Recordemos que la milenrama pertenece a la misma familia botánica de la manzanilla y la composición de su aceite esencial guarda bastante relación con aquella (Alonso J., 1998). De acuerdo con estudios llevados a cabo en Alemania, se ha preconizado el uso de baños de milenrama en casos de disfunción autonómica pelviana (tortipelvis), caracterizada por dolores espásticos de origen psicoautonómico que afectan la pelvis de la mujer (Schulz V. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La administración de extractos orales de milenrama en humanos generalmente es bien tolerada. A altas dosis, las infusiones pueden producir cefaleas y/o vértigos. La administración de infusiones de milenrama (dosis de 2 g/k) a ratones hembras de 20 g de peso, durante ocho días consecutivos, no arrojó síntomas de toxicidad aguda. Las pruebas de genotoxicidad sobre *Drosophila melanogaster* a partir de la infusión han resultado muy débiles. La DL50 por vía oral en ratones fue calculada por encima de los 3,65 g/k; y por inyección intraperitoneal en 3,1 g/k. En ratas, la DL50 por vía subcutánea alcanza los 16,86 g/k. La DL50 del extracto etanólico por vía intraperitoneal en ratones fue calculada en >1.000 mg/k. En todos los casos, estas cifras hablan de una muy escasa toxicidad (Kudrycka Bieloszabska F., 1966; Dhawan B. et al., 1980).

El *terpinen-4-ol*, exhibe efectos irritantes sobre piel, de igual modo que acontece con el aceite de junípero (Sticher O., 1977). Tanto lactonas sesquiterpénicas α y β -*peroxiaquifólidos* (0,25-0,60% en la planta fresca) como los derivados *guayanólidos*, *psoralenos* y los *poliacetilenos* (*poliinos*), pueden producir dermatitis de contacto y fenómenos de fotosensibilidad. Asimismo el polen de las flores también resulta alergénico (Rucker G. et al., 1991; Hausen B. et al., 1991). La administración a ratas del extracto etanólico de milenrama (200 mg/k/día) en forma i.p durante 20 días, junto con un extracto hidroalcohólico de milenrama (300 mg/k/día) en forma oral, produjo efectos antiespermatogénicos, caracterizados por vacuolización de tubos seminíferos y alteraciones en células germinales (Montanari T. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, debido a la presencia de *tyononas* en el aceite esencial y alcamidas (*betonicina*, *estaquidrina*) las cuales han demostrado uterotonicidad en algunos tests sobre ratas preñadas. En niños, se recomienda su prescripción recién a partir de los tres años de edad. No administrar en altas dosis durante la lactancia, en presencia de gastritis o úlceras gástricas (como acontece con cualquier droga amarga), ni a personas alérgicas a la familia botánica de las *Asteráceas* o *Compuestas* (McGuffin M. et al., 1997; Blumenthal M. et al., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La milenrama puede interferir la absorción de hierro y otros minerales cuando es administrada internamente. Debe suministrarse con precaución en pacientes que estén tomando drogas anticonvulsivantes. Las personas que estén en tratamiento con anticoagulantes orales deben abstenerse de tomar infusiones o extractos con esta planta, dado el peligro de potencialización de efectos. (Newall C. et al., 1995;

Griffith W., 1996).

STATUS LEGAL

La milenrama se encuentra registrada entre otras, por las Farmacopeas de Alemania (DAC, 1986), Austria (ÖAB, 1981), España (IIª Ed), Estados Unidos (USP desde 1836), Europea (4a. Ed.), Francia, Gran Bretaña (BHP, 1996), Hungría, India (Farmacopea Ayurvédica), Italia (Xª Ed.), Rep. Checa, Rumania y Suiza (7ª Ed). (Bradley P., 1992; Blumenthal M. et al., 2000; Franchi G. & Massarelli P., 2001). La concentración máxima de *tuyonas* permitida en la industria alimenticia (como saborizante) es de 0,5 mg/k en el producto final, y entre 5-10 mg/k en bebidas alcohólicas. En aperitivos asciende a 35 mg/k. No obstante, las *tuyonas* están presente únicamente como trazas en esta especie (Council of Europe, 1981).

En USA la milenrama se haya inscrita además, como saborizante de alimentos bajo el registro nº 172.510 (Leung A. & Foster S., 1996). La planta está aprobada por la Comisión E de Monografías de Alemania para uso humano en casos de inapetencia, dispepsia y trastornos generales del tracto gastrointestinal (Blumenthal M. et al., 2000). Las flores de milenrama también cuentan con la aprobación de los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Colombia y Venezuela (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Las partes aéreas secas, incluyendo las flores, son preparadas en forma de infusión para combatir hipertermia, infecciones urinarias, edemas (por su acción diurética), dismenorreas y dispepsias hepatodigestivas. Suelen combinarse con flores de sauco y menta piperita para combatir resfriados y gripe. Las hojas frescas trituradas y enrolladas, se colocan sobre dientes o muelas doloridas. También es muy empleada en la llamada tortípelvis (distronía muscular deformante) administrándose en forma de infusión. En casos de hemorroides se utiliza con frecuencia el extracto fluido. El jugo exprimido de milenrama puede aplicarse directamente sobre heridas y hemorroides.

Precisamente los indios navajos de Norteamérica empleaban las hojas trituradas sobre heridas, llagas y úlceras para poder cerrarlas y desinfectarlas. Las cremas y lociones elaboradas con milenrama tienen uso dermocosmético, en especial en casos de acné, seborrea e impurezas de piel. En alopecias, se hacen masajes con el decocto o la infusión de 10-15 g/l.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 15-30 g/l. Se administran 3 tazas diarias.

Jugo: El jugo de la planta fresca se administra a razón de 50 cc, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5 en alcohol de 45%. Se emplean a razón de 30-35 gotas, 3 veces al día.

Extracto Fluido: Relación 1:1, en alcohol de 25%, a razón de 2-3 g/día.

Extracto seco: Relación 5:1 (5 g de planta seca para 1 g) se dosifica a razón de 600 mg, 3 veces al día.

Jarabe: Se prepara con el 5% del extracto fluido. La dosis: 20-50 g/día.

Fitocosmético: Se preparan champúes, tónicos capilares y baños de espuma con el extracto glicólico al 2-5%.

OTROS USOS

En los países nórdicos la milenrama solía reemplazar al lúpulo en la fabricación de cerveza. Sus hojas e inflorescencias frescas son utilizadas en ensaladas. También se emplea como producto cosmético de limpieza para pieles grasas y como rapé en lugar del tabaco. De las flores se obtiene un colorante que tiñe la lana de amarillo con un mordiente de alumbre. En cambio, con un mordiente de hierro colorea de verde olivo (Kowalchik C. & Hylton W., 1987).

CURIOSIDADES

En China, una forma tradicional de predecir el futuro mediante el libro sagrado I Ching, se basaba en la interpretación de la posición en que quedaban 50 tallos secos de esta planta.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Arteche A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Edic. España (1998).
- Bradley P. (Ed.): *British Herbal Compendium*. Vol. 1. British Herbal Medicine Association. (1992).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S. and Torres M.: Screening of antimicrobial activity of plants used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20: 223-37 (1987a).
- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45 (1987).
- Chandler R.; Hooper S.; Hooper D.; Jamieson W.; Flinn C. and Safe L.: Herbal remedies of the Maritime Indians: sterols and triterpenes of *Achillea millefolium* L. *J. Pharm. Sci.* 71 (6): 690-3 (1982).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Ed. Strasbourg, Main. (1981).
- Dhawan B.; Rastogi R.; Tandon J.; Dubey M. and Mehrotra B.: Screening of Indian plants for biological activity. Part IX. *Indian J. Exp. Biol.* 18: 594-606 (1980).
- Di Stasi L.; Costa M.; Mendaçolli S.; Kirizawa M.; Gomes C and Trolin G.: Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the State of São Paulo. *J. Ethnopharmacol.* 24: 205-11 (1988).
- Díaz R.; Quevedo Sarmiento J.; Ramos Cormenzana A.; Cabo P. and Cabo J.: Phytochemical and antibacterial screening of some species of spanish Asteraceae. Part II. *Fitoterapia.* 60 (4): 353-5 (1989).
- Duke J.: *CRC Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton, Florida. CRC Prss. (1985).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. CRC Press. Boca Raton, Florida. (1986).
- Falk A.; Smolenski S.; Bauer L. and Bell C.: Isolation and identification of three new flavones from *Achillea millefolium* L. *J. Pharm. Sci.* 64 (11): 1838-42 (1975).
- Font Quer P.: *El Dioscórides renovado*. Editorial Labor S. A. 7a. Edición. (1980).
- Franchi G. e Massarelli P.: Pianta Medicinali e loro Derivati in Farmacopea (parte seconda). *Acta Phytotherapeutica.* 4 (1): 417 (2001).
- Gadgoli Ch. and Mishra S.: Preliminary screening of *Achillea millefolium*, *Cichorium intybus* and *Capparis spinosa* for antihepatotoxic activity. *Fitoterapia.* 66 (4): 319-21 (1995).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Goldberg A.; Mueller E.; Eigen E.; and Desalva S.: Isolation of the anti-inflammatory principles from *Achillea millefolium*. *J. Pharmac. Sci.* 58: 938-41. (1969).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of plants with pest-control properties*. John Wiley & Sons. New York. (1988).
- Griffith W.: *The Vitamin Fact File*. Diamond Books. London. (1995).
- Haggag M.; Shalaby A. and Verzar Petri G.: Thin layer gas-chromatographic studies on the essential oil from *Achillea millefolium*. *Planta Med.* 27 (4): 361-6 (1975).
- Harnyk T.: The use of preparations of plant origin in treating rehabilitating elderly patients with chronic hepatitis. *Lik Sprava.* 7-8: 168-70 (1999).
- Hausen B.; Breuer J.; Weglewski J. et al.: α

MIRRA



NOMBRE CIENTÍFICO

Commiphora myrrha (T. Nees) Engl.

Sinonimias: *C. molmol* Engler y otras especies de *Commiphora* con composición de óleo-gomorresina similar.

NOMBRES POPULARES

Español: mirra, goma mirra.

Portugués: mirra

Inglés: myrrh.

Otros: mirra (Italiano), myrrhe (Francés), myrrhe, Echte Myrrhe (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol o arbusto perteneciente a la familia de las Burseráceas, caracterizado por presentar una altura entre 2,70-3 metros; tronco grueso de cuya corteza grisácea brota una gomorresina en forma natural o a través de hendiduras o cortes provocados; numerosas ramas irregulares y nudosas acompañadas de pequeñas ramas secundarias dispuestas en ángulo recto y terminadas en una espina aguda. Las hojas, opuestas, presentan tres folíolos irregulares y una longitud de 1-1,5 cm. Las flores son pequeñas y están reunidas en panículas terminales. Los frutos son ovalados y de color marrón claro.

HÁBITAT

La planta es originaria de Eritrea, Somalia, Abisinia, Yemen y Sudán, países de donde se suele importar la droga. Crece en regiones muy calurosas sobre suelos preferentemente basálticos. La llamada *falsa mirra* o *mirra de la India* (*Commiphora mukul* Engl.=*Commiphora wightii* Bhand) crece en India (en los estados de Assam y Bangladesh) y en la provincia de Sind, en Pakistán.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la óleo-gomorresina exudada de la corteza del tronco, la cual presenta una coloración amarillenta pálida (pardo-rojiza al endurecerse), pudiendo fluir naturalmente o ser obtenida mediante incisiones realizadas en los canales resiníferos esquizógenos, para luego ser desecada al aire. Según la procedencia, la droga se conoce con el nombre de *mirra de Yemen*, *mirra de Somalia*, etc. Presenta olor acre-aromático y sabor amargo-aromático e irritante. Al masticarla suele quedar adherida a los dientes.

HISTORIA

La mirra es una especie empleada desde tiempos muy remotos como ingrediente de perfumes e inciensos. La denominación *mirra* deriva del hebreo *mur* = "amargo", en alusión al sabor de la óleo-gomorresina. El nombre genérico *Commiphora* proviene del griego y significa "portador de goma". En tanto *molmol* es el nombre somalí asignado a este árbol. Los griegos Teofrasto, Hipócrates, Dioscórides y Plinio destaca-

ron sus cualidades astringentes. Los egipcios empleaban la óleo-gomorresina como ingrediente de la mezcla para embalsamar conocida como *kypbi*. En los primeros tiempos de Israel, la mirra era considerada un ingrediente esencial del óleo para la unción sagrada. Cita la Biblia que Dios le ordenó a Moisés que la use con ese cometido.

Oro, incienso y mirra fueron los presentes que, según el Antiguo Testamento, los Reyes Magos ofrecieron a Jesús en su nacimiento. En Esther 2,12, se menciona que todas las doncellas llevadas ante el rey Asuero para que éste eligiera a una nueva reina, eran purificadas durante seis meses con aceite de mirra y otros seis meses con bálsamos o fragancias diversas. La mirra también era empleada en el entierro de los muertos (Juan 19, 39-40) y fue entregada, mezclada con vino, a Jesús (Marcos 15,23). En el libro del médico árabe Ibn-al-Baitar se cita: "cuando se mezcla la mirra con vinagre de escila marítima y se hacen enjuagues en la boca, se curan las encías sangrantes". En el siglo VII es introducida en China. En 1820 la mirra fue registrada en la Farmacopea de USA y en el National Formulary hasta 1965.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Gomo-oleorresina: Constituida por un 25-35% de resina y un 2,5-6,5% de aceite volátil. Representa la fracción soluble en etanol. El aceite está constituido principalmente por sesquiterpenos (furanos sesquiterpenos derivados del germacrano, elemano, eudesmano y guayano), ácidos resínicos (ácidos α , β , γ -comifóricos), mirranol A, mirranona A, catequinas y en menor medida hidrocarburos sesquiterpénicos (β - y γ -elemeno, β -burboneno, β -cariofileno, humuleno) y alcoholes sesquiterpénicos (elemol principalmente). La fracción no soluble en etanol está constituida por la goma bruta (50-60%) constituida por proteínas (20%) y carbohidratos (65%) conformados por galactosa, ácido 4-O-metilglucurónico y arabinosa.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A la mirra (*Commiphora myrrha*) se le atribuyen propiedades antimicrobianas, expectorantes, astringentes y antiinflamatorias. En tanto la actividad hipocolesterolemizante y estimulante tiroidea, depende de los compuestos presentes en la oleoresina de *guggul* (*Commiphora mukul*) la cual presenta algunas diferencias con la mirra verdadera. Si bien esta última es considerada como *falsa mirra*, es justo reconocer la gran cantidad de ensayos a los que fue sometida en los últimos tiempos, lo cual merece ser mencionado junto a los trabajos realizados con la mirra verdadera, y hacer un estudio comparativo entre ambas. Se hará, pues, una descripción de los estudios efectuados con ambas especies, de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta en cada caso. Actividad Antimicrobiana

Esta actividad sería patrimonio casi exclusivo de *C. molmol* ya que los estudios antimicrobianos realizados con los extractos acuoso, alcohólico y hexánico de la gomoresina de *C. mukul* determinaron la ausencia de actividad inhibitoria frente a *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella tify* (Ahmad I. et al., 1998; El Ashry E. et al., 2003). La gomo-oleorresina de *C. molmol*, en dosis diarias de 10 mg/k, ha demostrado a lo largo de 3 días de tratamiento, ser efectiva (91,7%) frente a cuadros de esquistosomiasis resistente a praziquantel, de acuerdo a un estudio realizado sobre 204 pacientes infectados. En aquellos casos en que el tratamiento no había respondido satisfactoriamente, se logró la curación de los pacientes elevando al doble la cantidad de días de tratamiento (Sheir Z. et al., 2001).

Por su parte, un extracto elaborado con el aceite de mirra demostró actividad molusquicida frente a *Biomphalaria alexandrina*, *Bulinus truncatus* y *Limnaea cailliaudi*. La mayor

susceptibilidad fue demostrada por *B. alexandrina* con una DL50 y LD90 de 155 y 195 ppm, respectivamente, seguido por *B. truncatus* (50 y 95 ppm) y *L. cailliaudi* (50 y 85 ppm) a las 24 hs (Allam A. et al., 2001).

También demostró *C. molmol* su efectividad en un estudio realizado en 7 pacientes infectados con *Fasciola hepatica*, a los cuales se les suministró un extracto elaborado en base a 8 partes de la resina y 3,5 partes de aceites volátiles de mirra. La dosis suministrada fue de 12 mg/k/día, durante 6 días de tratamiento. A las 3 semanas de finalizado el mismo, no fueron detectados huevos en materia fecal (Massoud A. et al., 2001a). Tanto la gomo-oleoresina como el aceite, han demostrado propiedades insecticidas frente a larvas de la garrapata africana *Rhipicephalus appendiculatus* (Leung A. & Fostr S., 1996), larvas del gusano del algodón *Spodoptera littoralis* (Shonouda M. et al., 2000) y larvas de los mosquitos *Aedes caspius* y *Culex pipens* (Massoud A. & Labib I., 2000, Massoud A. et al., 2001b).

Actividad Hipolipemiante

Dicha actividad sería patrimonio casi exclusivo de *Commiphora mukul*. Ensayos en perros y monos determinaron que la administración por vía oral de la gomoresina de *C. mukul* junto a extractos de ajo (*Allium sativum*) a lo largo de varias semanas de tratamiento, ejercen un efecto hipolipemiante significativo, comparado con grupos control. La acción conjunta de ambas especies demostró ser superior a la evidenciada por extractos de *C. mukul* en forma aislada (Dixit V. et al., 1980). El suministro de extractos de *C. mukul* a conejos demostró revertir el descenso en la concentración de catecolaminas, como así también la actividad de la enzima dopamina- β -decarboxilasa, lo cual está asociado a los cuadros de hiperlipidemia (Srivastava M. et al., 1984).

Experiencias posteriores realizadas en ratas, demostraron el papel preventivo del extracto etilacético de *C. mukul* sobre el incremento de colesterol y triglicéridos séricos luego del suministro de una dieta aterogénica durante varias semanas. Al respecto, las *guggulsteronas* (compuestos esteroidales de 21 y 27 carbonos) junto a ácidos aromáticos y no aromáticos, serían responsables de dicha actividad (Lata S. et al., 1991).

A su vez, las *guggulsteronas* demostraron *in vitro*, un efecto antagonista frente a receptores de ácidos biliares, en especial sobre un receptor núcleo-hormonal usualmente activado por dichos ácidos, lo cual explicaría en parte la actividad hipolipemiante de la gomoresina (Wu J. et al., 2002; Urizar N. et al., 2002). Un estudio efectuado en ratas sometidas a dieta hiperlipidémica, a las cuales se les suministró una formulación ayurvédica (Caps HT2) compuesta por extractos metanólicos de las especies *C. mukul*, *Allium sativum*, *Plumbago indica*, *Semecarpus anacardium*, *Tinospora cordifolia*, *Terminalia arjuna*, *Hemidesmus indicus*, *Ocimum sanctum* y *Withania somnifera*, demostró efectos hipolipemiantes significativos ($p < 0.001$) luego de 30 días de tratamiento. A su vez, produjo efectos antagregantes plaquetarios y antioxidantes, lo cual presupone el beneficio del preparado como medicación antiaterogénica (Mary N. et al., 2003).

En uno de los primeros ensayos clínicos realizados con esta especie, se pudo constatar la actividad hipolipemiante de *C. mukul* sobre 20 pacientes con hiperlipidemia de diferente origen y magnitud. El extracto demostró disminuir la tasa de lípidos plasmáticos totales, colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y β -lipoproteínas séricas (Malhotra S. & Ahuja M., 1971). Otro estudio clínico controlado *versus* placebo en 40 pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, demostró la efectividad de 4,5 g diarios de un extracto purificado de *guggul*, administrado a lo largo de 16 semanas, evidenciándose un descenso del 21,75% en el colesterol total sérico y del 27,1% en la tasa de triglicéridos. El HDL-colesterol evidenció un incremento del 26%, con descensos muy significativos

del LDL y VLDL-colesterol (Verma S. et al., 1988).

Un estudio posterior a doble ciego controlado con placebo, efectuado sobre 61 pacientes con hipercolesterolemia de diferentes grados y orígenes, demostró que la administración de 100 mg diarios de un extracto seco de *C. mukul* por vía oral a lo largo de 24 semanas, ejerce efectos hipolipemiantes significativos. Al respecto, el grupo tratado con *C. mukul* (31 pacientes) demostró disminución en los niveles de colesterol total del orden del 11,7%, del LDL-colesterol en un 12,5% y de triglicéridos en un 12%. Los niveles de HDL-colesterol no fueron modificados en ninguno de los grupos, en cambio el nivel de peróxidos lipídicos (indicativos de estrés oxidativo) disminuyó un 33% solamente en el grupo que consumió *guggul* (Singh R. et al., 1994).

Un reciente ensayo clínico, randomizado, controlado con placebo, efectuado sobre 103 adultos sanos con hallazgo de hiperlipidemia en sus análisis habituales, reveló que la administración de extractos estandarizados de *C. mukul* (validado en 2,5% de *guggulsteronas*) a lo largo de 8 semanas de tratamiento (dosis de 1-2 g/día), no produjo descensos significativos en los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y VLDL-colesterol. Por el contrario, los niveles de LDL-colesterol se incrementaron 4 y 5% respecto al grupo placebo. Si bien el extracto fue bien tolerado en líneas generales, 8 de los 67 pacientes que tomaron el extracto debieron suspender el tratamiento debido a la aparición de rash cutáneo (Szapary P. et al., 2003). Una revisión sistemática sobre ensayos clínicos randomizados efectuados con productos herbales hipolipemiantes, demostró algunas fallas metodológicas en varios de ellos (medidos por el score Jadad), incluyendo trabajos realizados con *C. mukul* (Thompson Coon J. & Ernst E., 2003).

Actividad Antiinflamatoria

En un modelo en ratas de artritis, producido por inyección intraarticular de micobacterias en parafina líquida, se pudo comprobar la eficacia antiinflamatoria de la gomo-oleoresina de *C. mukul* (dosis entre 100/500 mg/k) con un efecto comparable a ibuprofeno, butazolidina y fenilbutazona, luego de 5 meses de tratamiento (Gujral M. et al., 1960; Sharma J., 1977). La administración de los extractos acuoso, eterpetrólico y etanólico de la gomo-oleoresina de *C. molmol*, demostraron efectos antiinflamatorios, de manera dosis dependiente, en los tests de edema inducidos por granuloma de algodón, carragenina y xileno, en oreja y pata de ratas y ratones (Tariq M. et al., 1986; Duwieja M. et al., 1994, Atta A. & Alkofahi A., 1998). Tanto el extracto eterpetrólico como la fracción esteroidal de *C. mukul* evidenciaron también propiedades antiinflamatorias en el test de carragenina en pata de ratón (Arora R. et al., 1972; Máñez S. et al., 1990).

De acuerdo con experiencias en animales, de los compuestos aislados de la gomoresina, el *mirranol A* demostró ser el más potente, con una potencia antiinflamatoria superior a la hidrocortisona (Kimura I. et al., 2001). En un ensayo clínico no controlado, efectuado en 30 pacientes de ambos sexos con osteoartritis de rodillas, se pudo constatar el efecto benéfico de extractos de *C. mukul* (500 mg/cápsula) por vía oral (Singh B. et al., 2001; Singh B. et al., 2003).

Otros

El extracto eterpetrólico de la gomo-oleoresina de *Commiphora molmol*, demostró en ratones propiedades antipiréticas (Tariq M. et al., 1986; Mohsin A. et al., 1989). La fracción esteroidal de la gomoresina de *C. mukul* demostró ejercer efectos antitrombóticos y protectores cardíacos en ratas sometidas a necrosis miocárdica experimental (Mester L. et al., 1979; Prabhakar Y. & Suresh Kumar D., 1990). El suministro de una suspensión acuosa de la gomo-oleoresina de *C. molmol* demostró proteger la mucosa gástrica de

ratas frente a injurias producidas por etanol. La actividad protectora fue atribuida a una mayor producción de mucus, a un incremento en la concentración de ácidos nucleicos y sulfidrilos no proteicos, todo lo cual estaría relacionado con la actividad antioxidante e inductora de prostaglandinas del extracto (Al Harbi M. et al., 1997).

En oncología experimental, se pudo constatar en ratas un efecto citotóxico de la gomo-oleorresina de *C. molmol* en tumores sólidos trasplantados de Ehrlich. Las dosis i.p. de 250 y 500 mg/k/día, demostró efectos comparables a la droga ciclofosfamida (Qureshi S. et al., 1993, Al Harbi M. et al., 1994a). Asimismo algunos furanosesquiterpenoides de *C. molmol* evidenciaron una actividad citotóxica débil en el ensayo clonogénico de líneas celulares de cáncer mamario MCF/7 (Zhu N. et al., 2001).

La administración a ratas de un extracto de *C. mukul* en dosis de 0,2 g/k/día durante 15 días consecutivos, produjo incrementos en la concentración de triiodotironina (T₃), concomitantemente con un descenso en lipoperoxidos (Panda S. & Kar A., 1999). Al respecto, el compuesto *Z-guggulesterona* demostró incrementar la función tiroidea en ratas, lo cual está en relación a un efecto preventivo sobre la formación de hipercolesterolemia endógena (Tripathi Y. et al., 1984). Estudios en humanos demostraron la superioridad frente a la nitroglicerina, de un extracto elaborado en base a la combinación de *Inula racemosa* y *Commiphora mukul*, en el abordaje de cuadros anginosos acompañados de disnea (Miller A., 1998).

Extractos alcohólicos de gomo-oleorresina de *C. molmol* han demostrado efectos hipoglucemiantes en ratas normoglucémicas y diabéticas (aloxanizadas). En su mecanismo de acción se postula un incremento en la utilización periférica de glucosa junto a un descenso de la gluconeogénesis. Al respecto, algunos furanosesquiterpenoides de *C. molmol* han sido señalados como los compuestos responsables de dicha actividad (Al-Awadi F. et al., 1985; Ubillas R. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos de mirra por lo general son bien tolerados. En caso de emplear la tintura no diluida puede aparecer un ligero ardor local y alteración del gusto. En dosis de 2-4 g, puede originar irritación en riñones y diarrea (McGuffin M. et al., 1997; Cañigüeral S. et al., 1998). Estudios en humanos con extractos secos de *C. mukul* evidenciaron escasos efectos colaterales. Entre los más destacados figuran cefalea, náuseas moderadas, eructos, rush cutáneo e hipo (Malhotra S. & Ahuja M., 1971; Singh R. et al., 1994; Szapari P. et al., 2003). De la oleorresina de *C. myrrha* se han aislado sesquiterpenoides, los cuales demostraron efectos irritantes en oreja de ratón. De ellos los más potentes fueron: *curzerenona*, *furandiene-6-ona* y *furanoendesma-1,3-dieno* (Asif Saeed M. & Sabir A., 2003).

Los estudios de toxicidad aguda (dosis de 0,5-1,0-3,0 g/k) y crónica (100 mg/k/día) de la gomo-oleorresina de *C. molmol* realizados en ratas, no evidenciaron diferencias significativas del índice de mortalidad en ambos grupos, comparado con los grupos control. Sólo se observaron incrementos de peso en testículos, epidídimo y vesículas seminales, indicativos de efectos espermatotóxicos en los grupos tratados (Rao R. et al., 2001). Estudios de mutagenicidad en ratas, en dosis de 125/500 mg/k, resultaron negativos (Al Harbi M. et al., 1994b). En medicina veterinaria se evaluó la toxicidad de la resina de *C. molmol* en terneros, constatándose con dosis orales de 1 a 5 g/k/día, alteraciones en la dentición, sialorrea, heces blandas, inapetencia, ictericia, disnea y ataxia. Los parámetros bioquímicos determinaron hepatonefrotoxicidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipercreatininemia. La muerte ocurre entre los 5 y 16 días. En dosis de 0,25

mg/k no se constató toxicidad (Omer S. et al., 1999a).

En tanto el extracto etanólico de la gomo-oleorresina de *C. molmol* demostró en ratas, cuadros de miositis hemorrágica, hepatonefrotoxicidad, heces blandas, astenia, ictericia y muerte, en dosis orales diarias de 1.000 mg/k ó con dosis i.p. de 250 mg/k durante 14 días. En dosis orales de 500 mg/k, ó de 250 mg/k i.m., administrados durante 14 días, no se observaron muertes. La toxicidad fue menor cuando se administraron dichas dosis durante 1 semana (Omer S. et al., 1999b).

Empleando el test de *Artemia salina* se pudo constatar una moderada toxicidad del extracto etanólico de la gomorresina de *C. mukul* en concentraciones de 50-100-500 µg/ml, con una LC₅₀ (24 horas) = 325,7 (198-729,9). En concentraciones de 1-5-10 µg/ml, resultaron más tóxicos los compuestos *guggulsterona E* (LC₅₀=8,9) y *guggulsterona Z* (LC₅₀=4,9). (Padmaja R. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No administrar durante el embarazo ninguna de las especies de mirra. Tampoco durante episodios de metrorragias (McGuffin M., 1997; Blumenthal M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios realizados en ratas determinaron una disminución de los efectos citotóxicos de la ciclofosfamida en los animales pretratados con extractos de *C. molmol* (Al Harbi M. et al., 1994b).

STATUS LEGAL

La gomo-oleorresina de mirra (*C. molmol*) se encuentra registrada por las Farmacopeas de Alemania (DAB, 1996, incluyendo también la tintura), Austria (ÖAB, 1981-83), España (2ª Ed., incluye la tintura), Europea (4ª Ed.), Gran Bretaña (BHC 1973; BHP 1990), Estados Unidos (U.S.P), Rep. Checa y Suiza (7ª Ed.). La gomo-oleorresina se encuentra aprobada además, por la Comisión E de Monografías de Alemania, indicándose en el tratamiento de las inflamaciones leves de la mucosa bucofaringea (Blumenthal M. et al., 2000). En Francia, *C. molmol* se encuentra aprobada para uso externo exclusivamente (McGuffin M. et al., 1997).

En USA se acepta también su registro como suplemento dietario, en tanto en Argentina se encuentra en el anexo II correspondiente a drogas vegetales que no pueden ser registradas como suplemento dietario (ANMAT, 2001). La gomorresina de *C. molmol* está autorizada para uso medicinal humano por el Ministerio de Sanidad de Bolivia, en tanto *C. mukul* se haya inscrita en la Farmacopea de la India (Leung A. & Foster S., 1996; Blumenthal M. et al., 2000).

ADULTERANTES

A menudo se suelen identificar componentes insolubles en exceso o mezclas con goma arábiga. La gomorresina de la *falsa mirra* o *guggul* (*Commiphora mukul* (Hook) Engler) se considera adulterante (Cañigüeral S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se suele utilizar la goma oleorresinosa seca por vía oral como carminativa, antiséptica, expectorante suave, diurética y diaforética. En forma de gárgaras o enjuagues bucales, se recomienda en casos de faringitis, aftas bucales o anginas. Como tintura se emplea en casos de heridas y úlceras para estimular la granulación y como desinfectante en casos de acné. La gomorresina de *guggul* se indica para pincelar o hacer enjuagues bucales en casos de inflamaciones de encías bucales (gingivitis, estomatitis) y zonas de apoyo para prótesis dentales.

En México emplean la goma aplicada tópicamente sobre

tumores de piel. Los indígenas Masai emplean la mirra para combatir mordeduras de serpiente y como purgante. En Medicina Ayurvédica es considerada tónica psicofísica y afrodisiaca. En Marruecos inhalan el humo que desprende cuando es incorporada a braseros de aromaterapia, estando indicado este procedimiento en casos de astenia y nerviosismo.

FORMAS GALÉNICAS

La poca solubilidad en agua hace que la mirra se emplee únicamente en forma de tintura o polvo.

Tintura de mirra: Relación 1:5, en etanol 90%. Se pincela la encía embebiendo unas 5-20 gotas en un algodón.

Polvo: 0,3-1,5 g/dosis.

Guggul Estandarizado: Existen comprimidos o cápsulas con valoración del 2,5% de *guggulesteronas*. Se administra como hipocolesterolemia.

OTROS USOS

Suele ser ingrediente de pastas dentales, colutorios, perfumes (el extracto alcohólico se emplea como fijador, siendo el máximo admitido del 0,8%) y fórmulas insecticidas. En bebidas alcohólicas el máximo permitido del aceite de mirra es de 0,002% (25 ppm), en tanto para gelatinas y budines se acepta un máximo de 23,5 y 20 ppm, respectivamente (Leung A. & Foster S., 1996). El humo de la goma quemada se utiliza como aromatizante.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Awadi F; Gumma K.: Studies on the activity of individual plants of an anti-diabetic plant mixture. *Acta Diabetol. Lat.* 24: 37-41 (1987).
- Al-Harbi M, Qureshi S, Raza M, Ahmed M, Giangreco A, Shah A.: Anticarcinogenic effect of *Commiphora molmol* on solid tumors induced by Ehrlich carcinoma cells in mice. *Chemotherapy* 40 (5):337-47(1994a).
- Al-Harbi M, Qureshi S, Ahmed M, Rafatullah S, Shah A.: Effect of *Commiphora molmol* (oleo-gum-resin) on the cytological and biochemical changes induced by cyclophosphamide in mice. *Am J Chin Med* 22 (1):77-82 (1994b).
- Al-Harbi M, Qureshi S, Raza M, Ahmed M, Afzal M, Shah A.: Gastric antiulcer and cytoprotective effect of *Commiphora molmol* in rats. *J Ethnopharmacol* 55 (2):141-50 (1997).
- Allam A, el-Sayad M, Khalil S.: Laboratory assessment of the molluscicidal activity of *Commiphora molmol* (Myrrh) on *Biomphalaria alexandrina*, *Bulinus truncatus* and *Lymnaea cailliaudi*. *J Egypt Soc Parasitol* 31 (3):683-90 (2001).
- Arora R.; Taneja B; Sharma R. et al.: Anti-inflammatory studies on a crystalline steroid isolated from *Commiphora mukul*. *Indian J. Med. Res.* 60: 929-31 (1972).
- Asif Saeed M. and Sabir A.: Irritant potential of some constituents from oleo-gum-resin of *Commiphora myrrha*. *Fitoterapia* (trabajo a publicarse). (2003).
- Atta AH, Alkofahi A.: Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol* 60 (2):117-24 (1998).
- Baldwa V, Bhasin V, Ranka P, Mathur K.: Effects of *Commiphora mukul* (Guggul) in experimentally induced hyperlipemia and atherosclerosis. *J Assoc Physicians India* 29 (1):13-7 (1981).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council, USA (2000).
- Brieskorn C. and Noble P.: Constituents of the essential oil of myrrh. II. Sesquiterpenes and furanosesquiterpenes. *Planta Med.* 44: 87-90 (1982).
- Cañigüeral S; Vila R. and Wichl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF S.R.L. España. (1998).
- De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Dixit V, Joshi S, Sinha R, Bharvava S, Varma M.: Hypolipidemic activity of guggul resin (*Commiphora mukul*) and garlic (*Allium sativum* Linn.) in dogs (*Canis familiaris*) and monkeys (*Presbytis entellus entellus* Dufresne). *Biochem Exp Biol* 16 (4):421-4 (1980).
- Duwiejua M, Zeitlin IJ, Waterman PG, Chapman J, Mhango G, Provan G.: Anti-inflammatory activity of resins from some species of the plant family Burseraceae. *Planta Med* 59 (1):12-6 (1994).
- El Ashry E.; Rashed N.; Salama O. and Saleh A.: Components, therapeutic value and uses of myrrh. *Pharmazie*. 58 (3): 163-8 (2003).
- Gujral M.; Sareen K.; Tangri K.; Amma M. and Roy A.: Antiarthritic and anti-inflammatory activity of gum-guggul (*Balsamodendron mukul* Hook ex Stocks). *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 4: 267-73 (1960).
- Kimura I, Yoshikawa M., Kobayashi S., Sugihara Y., Suzuki M., Oominami H., Murakami T., Matsuda H., Doiphode V.: New triterpenes, myrrhanol A and myrrhanone A, from guggul-gum resins, and their potent anti-inflammatory effect on adjuvant-induced air-pouch granuloma of mice. *Bioorg Med Chem Lett* 11(8):985-9 (2001).
- Lata S, Saxena KK, Bhasin V, Saxena R, Kumar A, Srivastava V.: Beneficial effects of *Allium sativum*, *Allium cepa* and *Commiphora mukul* on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis—a comparative evaluation. *J Postgrad Med* 37 (3):132-5 (1991).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2^o Ed. John Wiley & Sons. (Ed.). USA. (1996).
- Malhotra S. and Ahuja M.: Comparative hypolipidaemic effectiveness of gum guggulu (*Commiphora mukul*) fraction "A", ethyl-p-chlorophenoxyisobutyrate and Ciba-13437-Su. *Indian J. Med. Res.* 59: 1621-32 (1971).
- Máñez S.; Alcaraz M.; Payá M.; Ríos J. and Hancke J.: Selected extracts from medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Planta Med.* 56: 656 (1990).
- Mary N.; Babu B. and Padikkala J.: Antiatherogenic effect of Caps HT2, a herbal Ayurvedic medicine formulation. *Phytomedicine*. 10 (6-7): 474-82 (2003).
- Massoud A, Labib I.: Larvicidal activity of *Commiphora molmol* against *Culex pipiens* and *Aedes caspius* larvae. *J Egypt Soc Parasitol* 30 (1):101-15 (2000).
- Massoud A, El Sisi S, Salama O, Massoud A.: Preliminary study of therapeutic efficacy of a new fasciolicidal drug derived from *Commiphora molmol* (myrrh). *Am J Trop Med Hyg* 65 (2): 96-9 (2001).
- Massoud A., Labib I., Rady M.: Biochemical changes of *Culex pipiens* larvae treated with oil and oleo-resin extracts of Myrrh *Commiphora molmol*. *J Egypt Soc Parasitol* 31 (2):517-29 (2001).
- McGuffin M.; Goldberg A.; Uoton R. and Hobbs C.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Mester L.; Mester M. and Nityanand S.: Inhibition of platelet aggregation by guggulu steroids. *Planta Med.* 37: 367-9 (1979).
- Miller A. Botanical influences on cardiovascular disease. *Altern Med Rev* 3 (6):422-31 (1998).
- Mohsin A.; Shah A.; Al-Yahya M.; Tariq M.; Tanira M. and Ageel A.: Analgesic, antipyretic activity and phytochemical screening of some plants used in traditional arab system of medicine. *Fitoterapia*. 60 (2): 174-7 (1989).
- Panda S, Kar A.: Guggulu (*Commiphora mukul*) induces triiodothyronine production: possible involvement of lipid peroxidation. *Life Sci* 65 (12): PL137-41 (1999).
- Omer S, Adam S.: Toxicity of *Commiphora myrrha* to goats. *Vet Hum Toxicol* 41(5):299-301 (1999a).
- Omer SA, Adam S, Khalid H.: Effects on rats of *Commiphora myrrha* extract given by different routes of administration. *Vet Hum Toxicol* 41 (4):193-6 (1999b).
- Padmaja R.; Arun P.; Prashanth D.; Deepak M.; Amit A. and Anjana M.: Brine shrimp lethality bioassay of selected Indian medicinal plants. *Fitoterapia* 73 (6): 508-10 (2002).
- Prabhakar Y. and Sureh Kumar D.: A survey of cardioactive drug formulations from Ayurveda. II: porridges, oils, clarified butters, electuaries, pastes, ash preparations and calcined powders. *Fitoterapia*. 61 (5): 395-415 (1990).
- Qureshi S, Al-Harbi M, Ahmed M, Raza M, Giangreco A, Shah A.: Evaluation of the genotoxic, cytotoxic, and antitumor properties of *Commiphora molmol* using normal and Ehrlich ascites carcinoma cell-bearing Swiss albino mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 (2):130-8 (1993).
- Rao R, Khan Z, Shah A.: Toxicity studies in mice of *Commiphora molmol* oleo-gum-resin. *J Ethnopharmacol* 76 (2):151-4 (2001).
- Sharma J. and Sharma J.: Comparison of the anti-inflammatory activity of *Commiphora mukul* (an indigenous drug) with those of phenylbutazone and ibuprofen in experimental arthritis induced by mycobacterial adjuvant. *Arzneimittelforschung* (7):1455-7 (1977).
- Sheir Z, Nasr A, Massoud A, Salama O, Badra G, El-Shennawy H, Hassan N, Hammad S.: A safe, effective, herbal antischistosomal therapy derived from myrrh. *Am J Trop Med Hyg* 65 (6):700-4 (2001).
- Singh B, Mishra I., Aquilina N, Kohlbeck F.: Usefulness of guggul (*Commiphora mukul*) for osteoarthritis of the knee: An experimental case study. *Altern Ther Health Med* 7 (2):120, 112-4 (2001).
- Singh B; Mishra L.; Vinjamury S.; Aquilina N.; Singh V. and Shepard N.: The effectiveness of *Commiphora mukul* for osteoarthritis of the knee: an outcomes study. *Altern. Ther. Health Med.* 9 (3): 74-9 (2003).
- Singh R, Niaz M, Ghosh S.: Hypolipidemic and antioxidant effects of *Commiphora mukul* as an adjunct to dietary therapy in patients with hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 8 (4):659-64 (1994).
- Shonouda M, Farrag R, Salama O.: Efficacy of the botanical extract (myrrh), chemical insecticides and their combinations on the cotton leafworm, *Spodoptera littoralis* boisd (Lepidoptera :Noctuidae). *J Environ Sci Health B* 35 (3):347-56 (2000).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S.A. España. (1981).
- Szapary P; Wolfe M.; Bloedon L.; Cucchiara A.; DerMarderosian A.; Cirigliano M. and Rader D.: Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 290 (6): 765-72 (2003).
- Tariq M, Ageel A., Al-Yahya M., Mossa J, Al-Said M., Parmar N.: Anti-inflammatory activity of *Commiphora molmol*. *Agents Actions* 17 (3-4): 381-2 (1986).
- Tripathi Y, Malhotra O, Tripathi S.: Thyroid stimulating action of Z-guggulsterone obtained from *Commiphora mukul*. *Planta Med* (1):78-80 (1984).
- Ubillas R, Mendez C, Jolad S, Luo J, King S, Carlson T, Fort D.: Antihyperglycemic furanosesquiterpenes from *Commiphora myrrha* *Planta Med* 65 (8):778-9 (1999).
- Urizar N., Liverman A., Dodds D, Silva F, Ordentlich P, Yan Y, González F, Heyman R, Mangelsdorf D, Moore D.: A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. *Science* 296 (5573): 1703-6 (2002).
- Verma S, Bordia A.: Effect of *Commiphora mukul* (gum guggulu) in patients of hyperlipidemia with special reference to HDL-cholesterol. *Indian J Med Res* 87:356-60 (1988).
- Wu J, Xia C., Meier J, Li S, Hu X., Lala D.: The hypolipidemic natural product guggulsterone acts as an antagonist of the bile acid receptor. *Mol Endocrinol* 16 (7):1590-7 (2002).
- Zhu N, Kikuzaki H, Sheng S, Sang S, Rafi M, Wang M, Nakatani N, Di Paola R, Rosen R, Ho C.: Furanosesquiterpenoids of *Commiphora myrrha*. *J Nat Prod* 64 (11):1460-2 (2001).

MOMÓRDICA



NOMBRE CIENTÍFICO

Momordica charantia L.

Sinonimia: Se citan 15 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: momórdica, melón amargo, maravilla (Colombia), calabacita (Paraguay), cundeamor (Cuba, Puerto Rico, Venezuela, Rep. Dominicana), balsamina (Perú, Argentina), sorosí (Costa Rica, Guatemala), calaica (Honduras).

Portugués: melão-de-São-Caetano, erva-de-São-Caetano, erva-de-lavadeira

Inglés: bitter melon, bitter gourd, balsam pear, balsam apple, wild cucumber.

Otros: karela (India, Pakistán, Fidji), peria (Malasia), ku-guazi (China).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba voluble que crece sobre cercas y arbustos, perteneciente a la familia de las Cucurbitáceas, caracterizada por presentar un tallo trepador de 3-4 metros de alto, hojas membranáceas cordiformes, con base angosta dentada o lobulada, de color verde claro; flores masculinas solitarias, axilares, con corola amarilla y flores femeninas de 5-10 cm de largo y un fruto oblongo, rojizo o amarillento, de 3-15 cm de largo.

HÁBITAT

La momórdica crece en sábanas y matorrales de África tropical y Asia, siendo introducida y aclimatada posteriormente en América y Europa. En Argentina suele observarse en la región mesopotámica. En las regiones frías puede cultivarse debido a la cobertura que le brinda su follaje intrincado. Sus coloridos frutos son muy decorativos.

PARTES UTILIZADAS

Principalmente las hojas y en menor medida los tallos y frutos.

HISTORIA

La denominación *Momordica* deriva de *momordi* = «morder», en alusión a la disposición de las semillas del fruto que asemejan dientes. Luego de introducida en América, la momórdica fue posteriormente llevada a Europa en 1710, siendo incorporada por Vilmorin como planta de jardín en Francia, hacia el año 1870. Su uso medicinal más extensivo corresponde al campo de la diabetes, en donde las distintas poblaciones de África, Asia y el Caribe la incorporaron como especie hipoglucemiante. En China, a mediados de la década del '80 se hicieron ensayos con las semillas para evaluar una eventual actividad contraceptiva.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: Contienen un principio amargo denominado mo-

mordopicrina (0,17%); triterpenos: momordicinas I, II y III (0,008%); alcaloides, ácidos orgánicos, ácido momórdico; ácidos grasos fijos (0,16%); cera vegetal (0,157%); clorofila y varias resinas.

Frutos: aminoácidos (alanina, β -alanina, gamma-alanina, ácido gamma-aminobutírico, ácido glutámico, prolina, triptamina y polipéptido-P = P-insulina), fitosteroides (charantina, α -spinasterol, β -sitosterol, estigmasterol y derivados), ácido D-galacturónico, glucósidos, licopeno y carotenoides (estos últimos en el pericarpio). En el fruto verde se pudieron aislar algunas sapogeninas (diosgenina) y saponinas triterpénicas (momordicosidos = momordinas E, F, G, H, I, J, K, L).

Semillas: aminoácidos (alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, leucina, iso-leucina, lisina, ornitina, serina, tirosina), α y β -momorcharinas (proteínas), α -tricosantina (proteína), zeatina, ribonucleasa y derivados triterpénicos (momordicosidos A, B, C, D y E), aceite (32% con contenido en ácido linoleico y oleico).

Análisis Proximal de 100 g de hojas y 100 g de frutos frescos, respectivamente: calorías (44 - 19), agua (84,6-94 g), proteínas (5,6-0,8 g), grasas (0,6-0,1 g), carbohidratos (7-4,5 g), fibra (1,6-1 g), ceniza (2,2-0,6 g), calcio (288-26 mg), fósforo (54-32 mg), hierro (5-2,3 mg), sodio (19-2 mg), potasio (510-270 mg), caroteno (5.085-110 μ g), tiamina (0,13-0,06 mg), riboflavina (0,45-0,04 mg), niacina (1,50-0,3 mg); ácido ascórbico (170-57 mg). (Duke J. & Atchley A., 1986).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se centran principalmente en el campo de la diabetes, especialmente con el jugo fresco o extractos de la fruta inmadura. También merece destacarse la actividad antimicrobiana y anti-HIV demostrada hasta el momento *in vitro*. Algunos compuestos tóxicos presentes en el fruto limitan un tanto su aplicación medicinal. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

AAAActividad Hipoglucemiante en Animales

El jugo obtenido de los frutos de *Momordica charantia* administrados por vía oral en diferentes dosis, provoca hipoglucemia en conejos, perros y ratas con diabetes experimental inducida por aloxano y estreptozotocina. En conejos, la dosis de 6 ml/k parece ser la más eficaz, alcanzando su pico máximo a las dos horas de administrado (en perros el efecto máximo se alcanza a las 3 horas). El descenso fue más marcado cuando se administró dos veces diarias en lugar de una, y en los animales normales más que en los diabéticos (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989; Sitasawad S. et al., 2000).

Por su parte, la administración del extracto etanólico (95% de la planta entera) en dosis de 250 mg/k por vía intragástrica en ratas en ayunas, produce un efecto hipoglucemiante que se prolonga durante 18 horas (Chandrasekar B. et al., 1989). El mismo extracto en dosis de 250 mg/k/día a lo largo de dos semanas, produjo un descenso significativo de la glucemia en conejos aloxanizados (Kar A. et al., 2003).

A efectos de dilucidar los mecanismos de acción hipoglucemiante, se han realizado varios trabajos. El extracto acuoso del fruto verde fresco, en dosis de 1 mg/ml, demostró inducir *in vitro* la producción y secreción de insulina en tejido pancreático. A su vez, se ha podido constatar un incremento en el contenido de glucógeno hepático y muscular, y aumento en la captación de glucosa por los tejidos, sin aumento de la respiración (Welihinda J. et al., 1982). Por otra parte, los compuestos *momordina* y *ácido oleánico-3-*

glucurónido demostraron inhibir en ratas el vaciado gástrico y la captación de glucosa en intestino delgado de ratas, interfiriendo de tal modo en el pasaje de la glucosa desde estómago hacia intestino (Matsuda H. et al., 1997).

En ratas con diabetes experimental inducida por estreptozotocina se pudo determinar que el jugo del fruto de momórdica reduce la peroxidación lipídica en células pancreáticas, a la vez que disminuye la apoptosis de células β -pancreáticas y de los Islotes de Langerhans (Sitasawad S. et al., 2000). Un reciente estudio en ratas determinó que el extracto metanólico de las semillas de momórdica induce un efecto inhibitorio de la enzima α -glucosidasa (Matsuur H. et al., 2002).

El extracto acuoso del fruto verde, administrado durante dos meses en ratas con diabetes experimental inducida por aloxano, demostró inducir retraso en la aparición de retinopatía diabética. En lo referente a la actividad hipoglucemiante, el extracto acuoso del jugo fresco demostró ser más efectivo que el polvo del fruto seco (Srivastava K., 1987). Bajo inducción de ciproheptadina, la administración del mismo extracto produjo efecto hipoglucemiante tanto en ratas normoglucémicas como en hiperglucémicas (Çakici I. et al., 1994). En tanto, el extracto acuoso del fruto entero (sin pelar) en dosis por vía oral de 20 mg/k, demostró reducir en un 48% el consumo de hidratos de carbono en ratas diabéticas (Virdi J. et al., 2003).

La fracción etérea soluble del concentrado alcohólico elaborado con hojas de *M. charantia* mostró también actividad hipoglucemiante, comparable a tolbutamida. En conejos con diabetes experimental inducida por estreptozotocina, se pudo constatar una actividad hipoglucemiante comparable a glibenclamida, a partir de las semillas (1-3 g diarios) y el extracto etanólico (95%) de la planta entera (dosis de 250 mg/k). Asimismo, los extractos acuoso y etéreo demostraron actividad no solo hipoglucemiante, sino también hipocolesterolemiante (Chandrasekar B. et al., 1989).

El compuesto *charantina* extraído del fruto demostró poseer una prolongada actividad hipoglucemiante en dosis orales o i.v. sobre conejos normales en condiciones de ayuno, siendo esta acción más potente que tolbutamida. Si bien su actividad es menos pronunciada en gatos pancreatomizados, su mecanismo de acción no está muy bien dilucidado, pensándose que actuaría a través de un doble mecanismo: pancreático y extrapancreático (Welihinda J. et al., 1982; Handa S. & Chawla Maninder A., 1989).

En un reciente trabajo realizado en ratas diabéticas (un grupo bajo inducción por aloxano y otro grupo bajo inducción por estreptozotocina) se pudo comprobar que la administración del extracto acuoso en dosis de 50-100-200 mg/k/día produce en los animales aloxanizados un descenso marcado de la glucemia del orden del 64.33% al mes de tratamiento, llegando al 70,53% a los 4 meses. En cambio, en diabetes crónica por estreptozotocina, el descenso de la glucemia fue del 15.37% a los 40 días y del 22,86% a los 60 días (Rathi S. et al., 2002b).

El extracto hidroalcohólico de las hojas de momórdica (dosis de 200 mg/k/día) administrado a ratas 48 horas después de una dosis de aloxano (40-60 mg/k), demostró luego de siete días de tratamiento, una reducción de los niveles de glucemia del orden del 62%, junto a un descenso del 46% en la tasa de triglicéridos, pero sin cambios en los niveles sanguíneos de colesterol. En cambio, la dosis de 100 mg/k/día del mismo extracto prácticamente no produjeron cambios (Cavalcante R. et al., 2003).

La momórdica también forma parte de mezclas herbales catalogadas como hipoglucemiantes. Al respecto, el producto Diamed®, que contiene los extractos acuosos de *Azadirachta indica*, *Cassia auriculata* y *Momordica charantia*, demostró al cabo de 30 días de administración por vía oral, una actividad antihyperglucemiante sobre ratas diabéticas alloxanizadas. Los

parámetros plasmáticos de los animales revelaron reducción de glucemia y hemoglobina glucosilada, con incremento de insulina y hemoglobina total. El test de tolerancia a la glucosa tuvo una significativa mejoría respecto a un grupo de ratas control. El efecto antihyperglucémico fue comparativamente similar a 600 μ g/k de glibenclamida (Pari L. et al., 2001).

Un reciente estudio efectuado en ratas alimentadas con una dieta rica en fructosa durante 15 días determinó que la administración por vía oral de un extracto acuoso (400 mg/día) de *Momordica charantia* y *Eugenia jambolana* reduce los valores elevados de glucosa e insulina (Vikrant V. et al., 2001). El extracto acuoso de ambas plantas administrado por vía oral durante 40 días a ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina, demostró reducir la hipertrofia renal y aminorar los daños funcionales de ambos riñones (Grover J. et al., 2001).

De igual modo, la administración del extracto acuoso liofilizado de ambas plantas en dosis de 200 mg/k/día, produjo luego de 4 meses de tratamiento, un retraso significativo en la aparición de cataratas en ratas diabéticas bajo inducción de 120 mg/k/día de alloxano (Rathi S. et al., 2002a).

Actividad Hipoglucemiante en Humanos

La administración de extractos del fruto en humanos ha demostrado a través de diferentes ensayos clínicos actividad hipoglucemiante (Sharma V. et al., 1960; Venkanna Babu B. et al., 1988; Srivastava Y. et al., 1993; Ahmad N. et al., 1999; Grover J. et al., 2002). Por otra parte, extractos del jugo inmaduro (0,23 k/día) mejoraron el test de tolerancia a la glucosa en aquellos pacientes diabéticos tipo II tratados durante 8-11 semanas (Leatherdale B. et al., 1981; Raman A. & Lau C., 1996). De igual modo, el jugo obtenido del fruto y administrado por vía oral a humanos adultos sanos, en dosis de 100 ml, 30 minutos previos a un test de sobrecarga a la glucosa, indujo una actividad antihyperglucemiante en el 73% de 18 pacientes testeados (Welihinda J. et al., 1982). Por otra parte, la administración en ayunas de una suspensión acuosa homogeneizada de la pulpa del fruto de momórdica, a pacientes con diabetes tipo II moderada, produjo descensos significativos ($p < 0.001$) de la glucemia (Ahmad N. et al., 1999).

Los frutos y semillas de *M. charantia* contienen un polipéptido estructuralmente emparentado con la insulina bovina, siendo denominado *P-insulina*. Está conformado por 17 aminoácidos (16 de los cuales están presentes en la insulina bovina) y un peso molecular aproximado de 11.000 (Srivastava Y. et al., 1993). Cuando dicho polipéptido fue administrado en forma subcutánea a 9 pacientes con diabetes mellitus primaria (de los cuales 6 eran juveniles) demostró poseer actividad hipoglucemiante, ejerciendo su acción entre 30 y 60 minutos. En el grupo diabético juvenil, el pico máximo se alcanzó a las 4 y 8 horas de su administración. No se evidenció ninguna reacción de hipersensibilidad a la droga en ninguno de los pacientes testeados (Welihinda J. et al., 1982). En otro ensayo clínico se pudo constatar más allá del efecto hipoglucemiante, un retraso en la aparición de complicaciones oftalmológicas y neurológicas (Srivastava Y. et al., 1993).

Oncología Experimental

En uno de los primeros estudios clínicos realizados con esta especie se pudo constatar a través de la administración del extracto acuoso de las partes aéreas (15 ml/día) una marcada actividad leucopénica y antitumoral en un paciente con leucemia linfocítica (West M., 1971). La *a-momorcharina* y la *a-tricosantina* presentes en la semilla, se comportan como sustancias citotóxicas en forma similar a la *ricina* de *Ricinus communis*, siendo considerados en líneas generales como agentes abortivos, inmunosupresores, antitumorales e inhi-

bidores del HIV (Ho W. et al., 1991). Entre los mecanismos de acción antitumoral postulados, el extracto acuoso del fruto demostró inhibir la actividad de la guanilato ciclasa, enzima inducida por compuestos químicos carcinogénicos. Asimismo actúa activando el sistema detoxificante enzimático hepático, en especial sobre las enzimas glutatión-S-transferasa, glutatión-peroxidasa y catalasa, encargadas de inactivar compuestos carcinogénicos y oxidantes (Germosén Robineau L., 1991; Ganguli C. et al., 2000).

Por su parte, tanto la fracción polisacárida como la proteica obtenida de los extractos acuosos elaborados con los frutos de *Momordica charantia* y de otras Cucurbitáceas (*Momordica balsamina* y *Luffa cylindrica*) han desarrollado un significativo efecto inhibitorio en el modelo ascítico-tumoral de Ehrlich. En el caso de *M. charantia*, la fracción polisacárida está constituida mayoritariamente por ácido galacturónico (16%) mientras que en la fracción proteica predomina la asparagina (32,96%). (Ibrahim N. et al., 1997).

De modo similar, extractos de la semilla y pulpa del fruto de momórdica demostraron inhibir la papilomagénesis inducida por promotores carcinogénicos como dimetilbenzantraceno (DMBA) en piel de ratones (Singh A. et al., 1998). Por su parte, el extracto etanólico (80%) demostró actividad antimutagenética en el test de *Salmonella typhimurium* frente a aminas heterocíclicas y aflatoxina B1; como así también quimiopreventiva frente a compuestos carcinogénicos de colon como el azoximetano (Chiampanichayakul S. et al., 2001). Finalmente, el extracto acuoso, administrado al 0,5% de la ración diaria de ratas, demostró reducir significativamente la tumorogénesis mamaria inducida por diferentes carcinógenos (Nagasawa H. et al., 2002).

Actividad Anti-HIV

Las *momorcharinas* han demostrado inactivar selectivamente cadenas simples de las estructuras ribosomales de las células tumorales en cultivo a la vez que producen una fuerte inactivación en la replicación del virus HIV. Al respecto, la *α-momorcharina* demostró *in vitro* inhibir marcadamente la replicación del HIV-1 en linfocitos T infectados de manera aguda pero no crónica (Zheng Y. et al., 1999). Entre los mecanismos de acción anti-HIV se pudo constatar una inactivación del ADN viral, inhibición de la enzima integrasa del virus (subtipo 1) en la zona U3 y U5 e inhibición de la enzima transcriptasa reversa. Dichas actividades estarían determinadas por compuestos de naturaleza proteica (lectinas) como las *momorcharinas*, estando nombrados como GAP31 (presente en *Gelonium multiflorum*), MRK-29 y MAP30. (Lee Huang S. et al., 1995; Jiratchariyakul W. et al., 2001).

La lectina MAP-30 demostró inhibir *in vitro* la fase de infección viral (dosis de 0,83 nM/ml), como así también la fase de replicación al actuar sobre la enzima transcriptasa inversa (0,33 nM/ml) disminuyendo la expresión de la proteína P-24 en linfocitos infectados (0,22 nM/ml). (Lee Huang S., 1997).

Actividad Antimicrobiana

El extracto acuoso del fruto exhibió una actividad inhibitoria significativa frente a *Bacillus subtilis* (CL= 50 mg/disco) y *Candida albicans* (CL=25 mg/placa). Con algo menos de actividad también resultaron activos los extractos clorofórmico, etérico y metanólico. En cambio, no resultó activo el extracto hidrometanólico de la hoja (Ogunlana E. & Ramstad E., 1975; Manneelrt S. & Sathampongsa A., 1978). Los extractos clorofórmico, acuoso y etérico de los frutos, como así también el extracto hidrometanólico de la hoja, resultaron activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhosa* y *Shigella dysenteriae*. Sólo el extracto eteropetrólico resultó inactivo (Manneelert S. & Sathampongsa A., 1978).

Los extractos metanólico, clorofórmico y etérico de la planta entera exhibieron actividad inhibitoria en cultivos de *Sarcinia lutea*. En el caso del extracto metanólico resultó activo en la dosis de 15 mg/ml. En tanto el extracto eteropetrólico del fruto no demostró efecto inhibitorio (Laurens A. et al., 1985). El extracto metanólico de la hoja, en concentración de 2 mg/ml, resultó activo *in vitro* frente a *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp.* y *Streptococcus sp.* (Hussain H. & Deeni Y., 1991).

Los extractos acuoso y metanólico de las hojas demostraron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*; en cambio el extracto etanólico frente a ambos gérmenes resultó inactivo (Germosén Robineau L., 1991). Por su parte, el extracto etanólico de las hojas demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis* y *M. smegmatis*. En el primer caso la actividad fue considerada inferior a la demostrada en el mismo ensayo por *Mammea americana* (Frame A. et al., 1998).

El jugo del fruto disuelto en etanol, en concentración de 100 mg/ml, administrado a cobayos en forma intravenosa en dosis de 64,4 g/k, ha demostrado actividad antihelmíntica frente a áscaris (Lal J. et al., 1976). Asimismo se ha detectado actividad insecticida del extracto acuoso de las hojas frente a *Athalia rosae* y *Attagenus piceus*; y actividad nematocida del mismo extracto sobre los agentes fitopatógenos *Meloidogyne incognita* y *Meloidogyne javanica* (Grainge M. & Ahmed S., 1988).

Los extractos crudos del fruto de *Momordica charantia* han demostrado actividad antimalárica contra *Plasmodium falciparum*, tanto *in vivo* como *in vitro*. No así el extracto acuoso de las hojas. En cambio el extracto de las partes aéreas demostró una actividad inhibitoria moderada (Muñoz Ortiz V., 2000; Kohler E. et al., 2002). Sobre *Plasmodium berghei* la actividad del extracto etanólico (dosis de 1000 mg/k) por vía oral durante 5 días consecutivos no evidenció actividad inhibitoria (Ueno H. et al., 1996). En cambio el extracto acuoso de la hoja no resultó activo (Moretti C., 1989). A nivel viral la inmunotoxina *momordina* demostró *in vitro* interferir la síntesis proteica por inactivación ribosomal en el aparato viral (Cumber A. et al., 1990).

La decocción de la hoja de momórdica no demostró actividad antifúngica *in vitro* contra *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *algodonosa* y *T. mentagrophytes* var. *granulare*. Sólo el extracto etanólico de la raíz resultó efectivo frente a *T. mentagrophytes* (Cáceres A. et al., 1991).

Estudios sobre Fertilidad

Estudios de fertilidad realizados en mujeres evidenciaron que el extracto acuoso de la planta entera administrado por vía oral en dosis de 15 ml/día, produce un efecto antiimplante con inhibición del desarrollo fetal (Saksena S., 1971). En cambio, estudios en ratas hembras, demostraron que la decocción de hoja administrada por vía oral en dosis de 500 mg/k, no produce efectos abortivos, embriotóxicos ni antiimplante (Prakash A. & Mathur R., 1976; Kamboj V., 1988). A la dosis de 20 mg/rata por vía subcutánea, tampoco se registraron efectos estrogénicos (Saksena S., 1971).

En cambio en ratas y perros, existen claras evidencias de que el empleo de extractos etanólicos de las hojas, semillas y frutos pueden acarrear efectos espermicidas, disminución de la luz del epidídimo, alteraciones de los vasos seminíferos e incremento del tamaño de la próstata (Dixit V. et al., 1978; Koentjoro Soehadi T. & Santa I., 1982; Naseem M. et al., 1998). Cuando dicho extracto se administró durante dos meses consecutivos a perros, se observó atrofia testicular (Raman A. & Lau C., 1996). A pesar de existir evidencias

en animales sobre actividad uterotónica y abortiva, hasta el momento no se han registrado casos de aborto durante la ingesta de los frutos por mujeres embarazadas (Raman A. & Lau C., 1996). Por último, lectinas que demostraron actividad anti-HIV demostraron no ser tóxicos para espermatozoides humanos (Schreiber C. et al., 1999).

Otros

El extracto etanólico de la raíz (10 µg/ml) no demostró actividad estimulante central, inhibitoria del apetito, antiinflamatoria o diurética en modelos animales (Jiu J., 1966). La *charantina* demostró experimentalmente actividad anticolinérgica y espasmolítica (Oliver Bever B., 1986). El extracto etanólico de hojas al 70% por vía i.p., se comporta como depresor del S.N.C (Germosén Robineau L., 1991). Estudios en ratas realizados con el extracto hidroalcohólico de las hojas por vía oral (dosis de 100-200 y 400 mg/k) determinaron ausencia de efecto ansiolítico en todas las dosis (medido por el test del laberinto en cruz elevada), pero sí actividad sedante (medida por el test de campo abierto) en dosis de 100 y 400 mg/k (Lima I. et al., 2003).

El jugo del fruto de momórdica presentó *in vitro* una significativa actividad antioxidante frente a radicales superóxido e hidroxilo. En dicha actividad jugaría un papel muy importante el *licopeno* (Sreejayan R., 1991). Por su parte, el extracto metanólico de la semilla seca administrado por vía subcutánea en ratones demostró actividad analgésica, con una dosis efectiva media ED₅₀=5 mg/k (Biswas A. et al., 1991). Los extractos hexánico y etanólico elaborados a partir de las hojas de *Momordica charantia* no demostraron *in vitro* estimular la producción de óxido nítrico, ni tampoco colaboraron en la resolución de exudados inflamatorios (Fariás V. et al., 2003). La incorporación de extractos en polvo de momórdica por vía oral en dos grupos de ratas, unas alimentadas con una dieta normal y otras con una dieta rica en grasas, produjo descenso de la glucemia en el grupo normal, pero no en el grupo hiperlipídico. Por otra parte se observó incrementos del HDL-colesterol en ambos grupos y descensos del colesterol hepático y triglicéridos en ambos grupos. Estos resultados indican un efecto antiaterogénico de los frutos de momórdica y su posible incorporación en los tratamientos de hiperlipidemias (Jayasooriya A. et al., 2000).

En modelos ulcerogénicos gástricos sobre ratas pretratadas con dietil-ditiocarbamato e indometacina, tanto el extracto etanólico como el hexánico de los frutos maduros de momórdica demostraron poseer efectos antiulcerogénicos. Asimismo, extractos de los frutos de momórdica demostraron *in vitro* inhibición sobre *Helicobacter pylori* (Yesilada E. et al., 1999; Gurbuz I. et al., 2000).

La administración de *momordina* (25 mg/k) vía oral a ratones, demostró aceleración del tránsito intestinal, probablemente por una estimulación en la síntesis de 5-hidroxitriptamina, al interactuar sobre receptores 5-HT(2) y prostaglandinas (Li Y. et al., 2000). En ratas diabéticas aloxanizadas, la administración de extractos del fruto de momórdica a lo largo de 10 semanas impidió el incremento de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos que normalmente ocurren en esta situación (Ahmed I. et al., 2001).

En ratas normales, la administración del extracto acuoso de la planta entera de momórdica produjo un incremento en los niveles de proteínas en músculo e hígado, en tanto a nivel cerebral, las mismas observaron un descenso, como así también del glucógeno hepático y muscular (Araba B., 2001).

A nivel dermatológico se ha evidenciado una probable actividad resolutoria de infecciones y ulceraciones en piel por parte de extractos de las partes aéreas, lo cual se debería a un mecanismo inhibitorio de las subunidades ribosomales y de la síntesis de proteínas (Ide H. et al., 1991). Recien-

temente se ha ensayado con éxito un ungüento tópico en base a un extracto de frutos de momórdica (0,5%), el cual resultó beneficioso en el 95% de casos de sarna en conejos por *Sarcoptes sp.* y *Psoroptes cuniculi* (Vegal J. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales - In Vitro: El extracto hidroalcohólico (1:1) de la planta entera, en dosis de 10 g/k administrado a ratones tanto por vía subcutánea como por intubación gástrica, no produjo manifestaciones tóxicas (Mokkhasmit M. et al., 1971). Tampoco produjo signos de toxicidad en piel de cobayo, la aplicación del jugo de hojas de momórdica (Alfonso H. et al., 1992). El empleo de las hojas y frutos pueden acarrear efectos espermaticidas, disminución de la luz del epidídimo, alteraciones de los vasos seminíferos e inhibición del crecimiento fetal, de acuerdo a ensayos efectuados en animales (Dixit V. et al., 1978; Koenjoro Soehadi T. & Santa I., 1982).

La administración del jugo del fruto, como así también de un extracto de la semilla a ratones, en dosis de 1 ml/100 g/día durante 30 días, produjo un incremento en los niveles séricos de la enzima hepática γ-GT y de la fosfatasa alcalina. A nivel histológico no hubo cambios importantes en los hepatocitos, salvo una dilatación congestiva de la vena centro-sinusoidal (Tennekoon K. et al., 1994). El suministro a ratas del extracto acuoso de momórdica, elaborado con el fruto total (sin pelar) en dosis de 20 mg/k (dosis hipoglucemiante), no produjo signos de nefrotoxicidad, hepatotoxicidad ni alteraciones lipídicas en ratas diabéticas (Virdi J. et al., 2003).

Estudios de toxicidad aguda determinaron una DL₅₀ de 3g/k para el cocimiento de la planta incluyendo el fruto maduro (sin las raíces). La DL₅₀ del extracto acuoso del fruto es = 27 mg/ml por vía subcutánea. Por vía i.p es = 16 mg/ml, y por vía oral = 7.692,3 mg/k (Polachini C., 2000). La DL₅₀ del extracto etanólico por vía i.p. en ratones es de 681 mg/k. Estudios de toxicidad subcrónica demostraron que el extracto etanólico (95%) administrado durante 1 mes a animales de laboratorio en dosis orales diarias de 110 mg/k, no induce manifestaciones tóxicas. Tampoco la *charantina* en dosis de 400 mg/k en ratones. En cambio, el extracto etanólico en dosis de 150 mg/k produjo la muerte del 20-30% de los animales, antes de cumplirse el mes (Dixit V. et al., 1978).

Estudios de toxicidad crónica con el extracto etanólico del fruto administrado a perros, no produjo alteraciones en los parámetros serológicos de enzimas hepáticas, proteínas, colesterol, bilirrubina, glucosa y urea (Dixit V., 1978). Sin embargo, la administración intraperitoneal a ratas del jugo de los frutos de esta especie, en dosis entre 15-40 ml/k provocó la mortandad de los animales en el término de 6-18 horas (Raman A. & Lau C., 1996).

La *α-momorcharina* y la *α-tricosantina* presentes en la semilla son considerados compuestos de tipo abortivo (Ho W. et al., 1991). Con referencia al extracto acuoso de momórdica, demostró ser abortivo y teratogénico en ratas, en dosis de 8 mg/k por vía i.p. (Di Stasi L. et al., 1994). En pruebas donde se evaluaba el tenor de glucosa en sangre con el jugo de los frutos, dos conejas encintas murieron por hemorragia uterina (Raman A. & Lau C., 1996). Finalmente, extractos alcohólicos y acuosos de momórdica demostraron genotoxicidad en el test de *Aspergillus nidulans D-30* (Ramos Ruíz A. et al., 1996). En cambio, el extracto etanólico ha evidenciado actividad antimutagénica en el test de micronúcleos sobre eritrocitos policromáticos (Guevara A. et al., 1990).

Estudios en Humanos: La ingesta excesiva de frutos de momórdica puede resultar tóxica, especialmente en niños. En un ensayo de actividad hipoglucemiante en humanos, la decocción del fruto, suministrado por vía oral en dosis

de 500 mg/persona, no resultó tóxica (Khan A. & Burney A., 1962). Las semillas y la cobertura del fruto contienen resinas y alcaloides que pueden resultar tóxicos. La *charantia* genera vómitos, diarreas y posee un marcado efecto hipotensor. La cucurbitacina tiene acción hipotensora arterial importante, además de ser emética y catártica. (Lewis W. & Lewis E., 1977; Alfonso H. et al., 2000). En algunos ensayos clínicos de actividad hipoglucemiante, fue observado paradójicamente con algunos extractos de esta especie, una elevación de la glucemia (Akhyar M. et al., 1981). A pesar de haber antecedentes abortivos en animales, hasta el momento no se han registrado casos de abortos durante la ingesta de los frutos por parte de mujeres embarazadas (Raman A. & Lau C., 1996).

CONTRAINDICACIONES

No administrar extractos de los frutos o el jugo durante el embarazo y lactancia (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se ha observado que algunas personas que emplean condimentos o ingredientes elaborados con momórdica (por ejemplo la salsa de curry) pueden potenciar la acción hipoglucemiante de clorpropamida (Aslam M. & Stockley I., 1979). El jugo fresco de los frutos de momórdica administrados a ratas con diabetes experimental, demostró interactuar con la enzima citocromo P-450, cuya isoenzimas CYP4A1, CYP1A1, CYP2E1 suelen incrementarse en el curso de la diabetes. Ello es una advertencia para futuras asociaciones de extractos de esta planta con drogas que utilicen la mencionada vía metabólica (Raza H. et al., 1996). Pacientes diabéticos que estén recibiendo tratamiento con insulina, deberán ajustar la dosis diaria en caso de ingerir concomitantemente jugos elaborados con los frutos de momórdica (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La momórdica se encuentra aprobada por el Directorio de Drogas de Japón (1973) y por la Farmacopea de Medicina Oriental (1969). Figura entre las plantas monografiadas por la Farmacopea Caribeña (Germosén Robineau L., 1996). Las Farmacopeas de India y China le reconocen actividad como purgante, antihelmíntico y abortivo (Bianchi A. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Los campesinos de Colombia utilizan la decocción de las hojas y tallos, con jugo de limón, como purgante. Con los frutos (sin las semillas) elaboran una especie de jalea o jarabe que lo emplean en casos de fiebre o paludismo. La decocción de los mismos es utilizada como remedio antivenéreo y vomitivo. Cuando están maduros, son empleados como hemostáticos en forma de cataplasma. En Colombia y en India, toda la planta en decocción es preconizada en forma de baños contra hemorroides, y por vía oral como hipoglucemiante, a razón de 3 tazas diarias.

En Perú se emplean las hojas en infusión como antitúxico, antihelmíntico y broncodilatador. En el Amazonas brasileño utilizan las hojas en infusión como emético, abortivo, antipalúdico, antihelmíntico, antigripal, antirreumático y espasmolítico abdominal. Las hojas maceradas en agua se preconizan en casos de hepatitis y cirrosis, mientras que en forma tópica se indica contra lesiones sarnosas, prurito, eczemas, hemorroides y leucorrea (como ducha vaginal).

El jugo mezclado con aceite de almendras se aplica en caso de quemaduras de piel. En Centroamérica se emplea la planta entera, en decocción por vía oral, para el tratamiento de la diabetes, resfrío, fiebre, malaria, anemia, etc. La hoja en decocción, se utiliza contra los parásitos intestinales, anemia y amenorrea.

En Guatemala emplean el tallo en decocción por vía oral, contra diabetes y cáncer. La decocción de las partes aéreas se recomienda en resfríos, gripe, fiebre y paludismo. La raíz en decocción es empleada en Cuba en casos de litiasis renales y en México como afrodisíaco. En Tobago emplean la decocción de las partes aéreas contra la diabetes e hipertensión arterial. En Asia (India, Indonesia, China) le confieren propiedades antimicrobianas, antitumorales, antivirales e hipoglucemiantes. El jugo de las hojas como vermífugo, las hojas en emplastro sobre heridas de piel, las raíces como astringentes y los frutos como vulnerario. En Malasia sus hojas se comen para favorecer la lactancia, incrementar el apetito y aliviar cefaleas.

Las semillas también son ingeridas como hipotensoras arteriales. El jugo de las hojas se toma durante 3 días para tratar catarros y como mucolítico. Con las hojas trozadas hacen una pasta que se aplica sobre la cabeza de los bebés para promover el crecimiento capilar. En las islas del Pacífico emplean los frutos en forma externa contra lepra y úlceras. Por vía interna para tratar parásitos, hipertensión arterial, disentería, diabetes y fiebre.

FORMAS GALÉNICAS

Solo bajo supervización médica.

Infusión: 2-4 g de los frutos. Administrar 2-3 tazas diarias.

Tintura: Relación 1:10 en etanol 35%. Dosis : 2-4 ml.

OTROS USOS

En Asia los frutos son comestibles, ingiriéndose crudos, hervidos o fritos (presentan un sabor amargo por lo que se lavan en agua previamente) o añadiéndose a currys. Los frutos verdes se emplean en la fabricación de conservas y pickles. El zumo de los mismos se emplea como insecticida. Con la planta se prepara veneno para flechas.

ESPECIES RELACIONADAS

Momordica cochinchinensis L.: Oriunda de Oriente, sus semillas (tóxicas por vía interna) se aplican externamente en forma de pomada para tratar erupciones, irritaciones, psoriasis, tiñas e infecciones cutáneas diversas, hemorroides, mastitis y nódulos linfáticos (Bown D., 1996).

Momordica foetida L.: De esta especie se pudo aislar el compuesto *foetidina* el cual demostró actividad hipoglucemiante en ratas bajo condiciones de ayuno de 18 horas. La dosis administrada fue de 1 mg/k por vía i.p ó i.m., siendo el efecto comparable al producido por insulina en una dosis de 1 U/k. En ratas con diabetes inducida por aloxano no se pudo evidenciar el mismo efecto (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989).

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad N.; Hassan M.; Halder H. and Bennoor K.: Effect of *Momordica charantia* extracts on fasting and postprandial serum glucose levels in NIDDM patients. *Bangladesh Med. Res. Comm. Bull.* 25 (1): 11-3 (1999).
- Ahmed I.; Lakhani M.; Gillet M.; John A. and Raza H.: Hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects of anti-diabetic *Momordica charantia* (karela) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Res.* 51 (3): 155-61 (2001).
- Akhtar MS.; Akhtar MA. and Yaqub M.: Effect of *Momordica charantia* on blood glucose level of normal and alloxan diabetic rabbits. *Planta Med.* 42: 205-212. (1981).
- Alfonso H. et al.: Evaluación de la toxicidad dérmica de *Momordica charantia* L., *Foeniculum vulgare* M. y *Cassia occidentalis* L. en cobayos. TRAMIL VI. Guadalupe. UAG/enda-carbe. (1992).
- Alfonso H.; Tablada Pérez R.; Quesada Pastor N.; Carballo Velázquez N.; Acosta Pedroso B. y Sánchez L.: *Plantas Tóxicas*. Ed. Capitán San Luis. La Habana, Cuba (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Araba B.: Stimulation of protein biosynthesis in rat hepatocytes by extracts of *Momordica charantia*. *Phytother. Res.* 15 (2): 95-8 (2001).
- Aslam M. and Stockley I.: Interaction between curry ingredient (karela) and drug chlorpropamide. *The Lancet.* 1: 607 (1979).
- Bianchi A.; Adamoli R.; Durante A. e Saibene A.: *Piante Medicinali e AIDS*. Edit. Tecniche Nuove. Italia. (1997).

- Biswas A.; Ramaswamy S. and Bapna J.: Analgesic effect of *Momordica charantia* seed extract in mice and rats. *J. Ethnopharmacol.* 31 (1): 115-8 (1991).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2^o Ed. Eclectic Medical Publications. Oregon. USA. (1998).
- Cáceres A.; Jáuregui E.; Herrera D. et al.: Plants used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal infections. I. Screening of 38 plant extracts for anti-candidal activity. *J. Ethnopharmacol.* 33 (3): 277-83 (1991).
- Çakıcı İ.; Hurmuglu C.; Tunçtan B. et al.: Hypoglycaemic effect of *Momordica charantia* extracts in normoglycaemic or cyproheptadine induced hyperglycaemic mice. *J. Ethnopharmacol.* 44: 117-21 (1994).
- Carneiro Martins J.: *Plantas Mediciniais de Uso na Amazônia*. Cultural CEJUP. 2^a Ed. (1989).
- Cavalcante R. de M.; Freitas E. de N.; Matos F. de A.; Bandeira M.; Viana G. de B.: Atividade hipoglicemiante e antilipémiaca do extrato hidroalcolico de *Momordica charantia*. FeSBE 2003 - Resumo nº 12.051. XVIII^o Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- Chandrasekar B.; Mukherjee B. and Mukherjee S.: Blood sugar lowering potentiality of selected Cucurbitaceae plants of indian origin. *Indian J. Med. Res.* 90 (4): 300-5 (1989).
- Chiampanichayak W.; Kataoka K.; Arimochi H.; Thumvijit S.; Kuwahara T.; Nakayama H.; Viniketkumnuen U. and Ohnishi Y.: Inhibitory effect of *Momordica charantia* Linn. on bacterial mutagenesis and aberrant crypt focus formation in the rat colon. *J. Med. Invest.* 48 (1-2): 88-96 (2001).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Cumber A. et al.: Purification of immunotoxins containing the ribosome inactivating proteins gelonin and momordin using HPLC compared with blue sepharose OLB-6B affinity chromatography. *J. Immunol. Methods.* 135 (1-2): 15-24 (1990).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimarães E. and Santos C.: Medicinal Plants Popularly Used in Brazilian Amazon. *Fitoterapia.* 65 (6): 529-540 (1994).
- Dixit V.; Khanna P. and Bhargava S.: Effects of *Momordica charantia* fruit extract on the testicular function of dog. *Planta Med.* 34: 280-6 (1978).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton, Florida. CRC Press. (1986).
- Farias V. de; Nunes-Pinheiro D.; Leite A. de M.; Braga L.; Vasconcelos A.; Silva Lima M. da G.: Migração celular e produção de óxido nítrico induzido por extratos etanólico e hexânico de *Momordica charantia* e LPS. FeSBE 2003 - Resumo nº 12.103. XVIII^o Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- Frame A.; Ríos Olivares E.; De Jesús L.; Ortiz D.; Pagan J. and Méndez S.: Plants from Puerto Rico with anti-*Mycobacterium tuberculosis* properties. *P. R. Health Sci. J.* 17 (3): 243-52 (1998).
- Ganguly C.; De S. and Das S.: Prevention of carcinogen-induced mouse skin papilloma by whole fruit aqueous extract of *Momordica charantia*. *Eur. J. Cancer Prev.* 9 (4): 283-8 (2000).
- Geromósén Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Santo Domingo. Enda-Caribe. UNAH. Pp. 474. (1991).
- Goh S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian medicinal plants for the treatment of cardiovascular diseases*. Pelanduk Publications, Kuala Lumpur, Malaysia. (1995).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of plants with pest-control properties*. John Wiley & Sons. New York. (1988).
- Grover J.; Vats V.; Rathi S. and Dawar R.: Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *J. Ethnopharmacol.* 76 (3): 233-8 (2001).
- Grover J.; Yadav S.; Vats V.: Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J. Ethnopharmacol.* 81(1):81-100 (2002).
- Guevara A.; Lim-Syllian C.; Dayrit F.; Finch P.: Antimutagens from *Momordica charantia*. *Mutation Res.* 230 (2): 121-6 (1990).
- Han S.: *Medicinal Plants in the South Pacific*. World Health Organization. Manila. Regional Office for the West Pacific. (1998).
- Herrera J.: Determinación de actividades biológicas de vegetales utilizados en medicina tradicional. TRAMIL V. Livingston, Guatemala. Conaplamed. (1990).
- Ibrahim N.; Rizk M. and Shalaby A.: Anti-tumor activity of proteins and polysaccharides of certain Cucurbitaceae plants. WOCMAP II^o, Mendoza, Argentina. Abstract nº P-281. Noviembre 22-27 (1997).
- Ide H. et al.: The complete amino acid sequence of ribonuclease from the seeds of bitter gourd *Momordica charantia*. *Febs. Lett.* 284 (2): 161-4 (1991).
- Jayasooriya A.; Sakono M.; Yukizaki C.; Kawano M.; Yamamoto K. and Fukuda N.: Effects of *Momordica charantia* powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. *J. Ethnopharmacol.* 72 (1-2): 331-6 (2000).
- Jiratchariyakul W.; Wiwat C.; Vongsakul M.; Ebiyuka Y. et al.: HIV inhibitors from Thai bitter gourd. *Planta Med.* 67 (4): 350-3 (2001).
- Jiu J.: A survey of some medicinal plants of Mexico for selected biological activities. *Lloydia.* 29: 250-9 (1966).
- Kar A.; Choudhary B. and Bandyopadhyaya N.: Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetics rats. *J. Ethnopharmacol.* 84 (1): 105-8 (2003).
- Kamboj V.: A review of Indian medicinal plants with interceptive activity. *Indian J. Med. Res.* 4: 336-55 (1988).
- Khan A. and Burney A.: A preliminary study of the hypoglycemic properties of indigenous plants. *Pakistan J. Med. Res.* 2: 100-16 (1962).
- Kohler I.; Jenett-Siems K.; Siems K.; Hernandez M.; Ibarra R.; Berendsohn W.; Bienzle U.; Eich E.: In vitro antiplasmodial investigation of medicinal plants from El Salvador. *Z Naturforsch [C]* 57 (3-4):277-81 (2002).
- Koentjoro Soehadi T. and Santa I.: Perspectives of male contraception with regards to Indonesian traditional drugs. 2^o Congress National of Indonesian Society of Andrology. Bali, Indonesia. (1982).
- Lal J. et al.: In vitro anthelmintic action of some indigenous medicinal plants on *Ascaridia galli* worms. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 20: 64 (1976).
- Laurens A. et al.: Antimicrobial activity of some medicinal species of dakar markets. *Pharmazie.* 40 (7): 482-5 (1985).
- Leatherdale B.; Panesar R.; Atkins G.; Bakey C. and Bignell A.: Improvement in glucosa tolerance due to *Momordica charantia* (karela). *Br. Medical J.* 282: 1828-1834 (1981).
- Lee Huang S.; Lee Huang P.; Bourinbaiair A.; Chen C. and Kung H.: Inhibition of the integrase of (HIV) type1 by anti HIV-plant protein MAP 30 and GAP31. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92: 8818-22 (1995).
- Lee Huang S.: Plant protein useful for treating tumors and HIV infection. *HerbalGram* 41: 23 (1997).
- Lewis W. and Lewis E.: *Medical Botany. Plants Affecting Man's Health*. John Wiley & Sons. New York. (1977).
- Li Y.; Matsuda H.; Yamahara J. and Yoshikawa M.: Acceleration of gastrointestinal transit by momordin Ic in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 392 (1,2): 71-7 (2000).
- Lima I.; Bruno R. de B.; Farias I.; Araújo H.; Bomfim L.; Matos F. J. de A.; Viana, G. de B.: Atividade ansiolítica do extrato hidroalcolico de *Momordica charantia*. FeSBE 2003 - XVIII^o Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- Manneclrt S. and Sathampongsa A.: Antimicrobial activity of *Momordica charantia*. Faculty of Pharmacy. Bangkok: Mahidul University. Pp. 18 (1978).
- Matsuda H.; Murakami T.; Shimada H.; Matsumura M.; Yoshikawa M. and Yamahara J.: Inhibitory mechanisms of oleanolic acid 3-O-monodesmosides on glucose absorption in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 20 (6): 717-9 (1997).
- Matsuura H.; Asakawa C.; Kurimoto M.; Mizutani J.: Alpha-glucosidase inhibitor from the seeds of balsam pear (*Momordica charantia*) and the fruit bodies of *Gri-fola frondosa*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 66 (7):1576-8 (2002).
- Moretti C.: Tramil IV. Tela, Honduras. Comunicación personal. UNAH. (1989).
- Muñoz Ortiz V.; Sauvain M.; Bourdy G.; Callapa J.; Rojas I.; Vargas L.; Tac A. and Deharo E.: The search for natural bioactive compounds through a multidisciplinary approach in Bolivia. Part II. Antimalarial activity of some plants used by Mosetene indians. *J. Ethnopharmacol.* 69 (2): 139-55 (2000).
- Nagasawa H.; Watanabe K.; Inatomi H.: Effects of bitter melon (*Momordica charantia* L.) or ginger rhizome (*Zingiber officinale* Rose) on spontaneous mammary tumorigenesis in SHN mice. *Am J Chin Med* 30 (2-3):195-205 (2002).
- Naseem M.; Patil S.; Patil R.: Antispermato-genic and androgenic activities of *Momordica charantia* in albino rats. *J. Ethnopharmacol.* 61 (1): 9-16 (1998).
- Oliver Bever B.: *Medicinal Plants in Tropical West Africa*. Cambridge University Press. Cambridge, England (1986).
- Ong H. and Nordiana M.: Malay ethno-medico botany in Machang, Kelantan, Malaysia. *Fitoterapia.* 70 (5): 502-513 (1999).
- Pari L.; Ramakrishnan R. and Venkateswaran S.: Antihyperglycaemic effect of Diamed, a herbal formulation, in experimental diabetes in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 53 (8): 1139-43 (2001).
- Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas, Colombia. (1988).
- Polachini C.: Uso de fitoterápico em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). 1^o Congreso Internacional FITO 2000. Abstract P-171. Lima, Perú. 27-30 de setiembre. (2000).
- Prakash A. and Mathur R.: Screening of indian plant for antifertility activity. *Indian J. Exp. Biol.* 14: 623-6 (1976).
- Rai M.: Herbal medicines in India: retrospect and prospect. *Fitoterapia.* 65(6): 483-91 (1994).
- Raman A. and Lau C.: Antidiabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. *Phytochemistry.* 2 (4): 349-62 (1996).
- Ramos Ruiz A.; De la Torre R.; Alonso N.; Villaescusa A.; Betancourt J. and Vizoso A.: Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*. *J. Ethnopharmacol.* 52 (3): 123-7 (1996).
- Rathi S.; Grover J.; Vikrant V.; Biswas N.: Prevention of experimental diabetic cataract by Indian Ayurvedic plant extracts. *Phytother Res.* 16(8):774-7 (2002a).
- Rathi S.; Grover J.; Vats V.: The effect of *Momordica charantia* and *Mucuna pruriens* in experimental diabetes and their effect on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *Phytother Res.* 16(3):236-43 (2002b).
- Raza H. et al.: Effect of bitter melon (*Momordica charantia*) fruit juice on the hepatic cytochrome P450 dependent monooxygenases and glutathione S-transferase in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bioch. Pharmacol.* 52: 1639-42 (1996).
- Rivera G.: Preliminary Chemical and Pharmacological Studies on *Momordica charantia*. *Amer. J. Pharmacol.* 113 (7): 281-97 (1941).
- Roig J.: *Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba*. Edit. Ciencia y Técnica, La Habana. (1988).
- Saksena S.: Study of antifertility activity of the leaves of *Momordica charantia* (karela). *Indian J. Physiol. Pharmacol.* (1971).
- Schreiber C.; Wan L.; Sun Y.; Lu L.; Krey L. and Lee Huang S.: The antiviral agents MAP30, and GAP31, are not toxic to human spermatozoa and may be useful in preventing the sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Fertil. Steril.* 72 (4): 686-90 (1999).
- Singh A.; Singh S. and Bamezai R.: *Momordica charantia* peel, pulp, seed and whole fruit extract inhibits mouse skin papillomagenesis. *Toxicol. Lett.* 94 (1): 37-46 (1998).
- Sitasawad S.; Shewade Y. and Bhonde R.: Role of bittergourd fruit juice in stz-induced diabetic state in vivo and in vitro. *J. Ethnopharmacol.* 73 (1-2): 71-9 (2000).
- Sreejayan R.: Oxygen free radical scavenging activity of the juice of *Momordica charantia* fruits. *Fitoterapia.* 62: 344-6 (1991).
- Srivastava Y.; Venkatakrishna Bhatt H.; Verma Y.; Venkaiah K. and Raval B.: Antidiabetic and adaptogen properties of *Momordica charantia* extract: An experimental and clinical evaluation. *Phytother. Res.* 7: 285-9 (1993).
- Tennekoon K.; Jeevathayaparan S.; Angunawala P.; Karunanayake E. and Jayasinghe K.: Effect of *Momordica charantia* on key hepatic enzymes. *J. Ethnopharmacol.* 44: 93-7 (1994).
- Ueno H.; Doyama J.; Padovani C. and Salata E.: Effect of *Momordica charantia* L. in mice infected with Plasmodium berghei. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 29 (5): 455-60 (1996).
- Vegal J.; Lorenzo D. y García G.: Obtención de un antiséptico a partir de *Momordica charantia*. V^o Simposio Internacional de Plantas Medicinales. La Habana. Cuba. Abstract T-5. 24-27 de setiembre. (2001).
- Vikrant V.; Grover J.; Tandon N.; Rathi S. and Gupta N.: Treatment with extracts of *Momordica charantia* and *Eugenia jambolana* prevents hyperglycemia and hyperinsulinemia in fructose fed rats. *J. Ethnopharmacol.* 76 (2): 139-43 (2001).
- Welihinda J.; Arvidson G.; Gylfe E.; Hellman B. and Karlsson E.: The insulin-releasing activity of the tropical plant *Momordica charantia*. *Acta Biol. Med. Germ.* 41 (12): 1229-1240 (1982).
- West M. et al.: The anti-growth properties of extracts of *Momordica charantia*. *West Indies Med. J.* 20: 25-34 (1971).
- Yesilada E.; Gurbuz I. and Shibata H.: Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. *J. Ethnopharmacol.* 66 (3): 289-93 (1999).
- Zakaria M. and Mohd M.: Traditional Malay Medicinal Plants. Penerbit Fajar Bakti SDN. K. Lumpur. (1994).
- Zheng Y.; Ben K. and Jin S.: Alpha momocharlin inhibits HIV-1 replication in acutely but not chronically infected T-lymphocytes. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 20 (3): 239-43 (1999).

MOSTAZA NEGRA



NOMBRE CIENTÍFICO

Brassica nigra (L.) Koch.

Sinonimia: *Sinapis nigra* L.; *Sisymbrium nigrum* (L.) Prantl.

NOMBRES POPULARES

Español: mostaza negra, jenabe, mostacilla, mostaza roja

Portugués: mostarda negra, mostarda preta, mostarda castanha.

Inglés: black mustard, red mustard.

Otros: senape (Italiano), moutarde noire (Francés), Schwarze, Brauner Senf (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual, perteneciente a la familia Brassicáceas (Crucíferas), caracterizada por presentar una altura entre 1-3 metros; abundantes ramificaciones; hojas en general estrechas y lobuladas, con bordes aserrados; flores amarillas, pequeñas, agrupadas en racimos, que hacen su aparición desde mediados del verano hasta principios del otoño. Fruto en silículo anexo al tallo con semillas pardorjizas en vainas suaves.

HÁBITAT

La mostaza negra es oriunda de la cuenca mediterránea, siendo adventicia en Sudamérica. Se encuentra silvestre y cultivada en sólo algunos países: Italia (en especial Sicilia) y Etiopía. Suele invadir cultivos de papa, lino, trigo y otros cereales de grano fino. Prefiere los suelos ricos y arenosos. Debido a su altura, los métodos mecánicos no alcanzan a recolectar correctamente las semillas, las cuales caen rápidamente al madurar.

Esto ha hecho que en muchos países se suplante por la llamada *mostaza parda* (*Brassica juncea*) cuyo sabor es menos picante y puede cosecharse mecánicamente. En todo caso las cápsulas de mostaza negra deberán recogerse cuando comienzan a cambiar de color, procediendo luego a secarlas para que completen el proceso de maduración. Con ello se evita que las semillas se pierdan en el campo. En cuanto a la *mostaza inglesa*, la misma es una mezcla de *mostaza blanca* (*Sinapis alba*) y *mostaza negra*.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las semillas. Son prácticamente inodoras cuando no están trituradas. Al triturarse y ser mezcladas con agua, generan un aroma especial e irritante

conocido como *esencia de mostaza*. El sabor es oleoso al inicio, y picante y ardiente posteriormente.

HISTORIA

La mostaza ya se empleaba desde los tiempos bíblicos, existiendo referencias en Mateo 13:31-2 y 17:20; Marcos 4:31, y Lucas 13:9 y 17:6. Incluso existen algunos documentos que certifican que su empleo como condimento en Occidente data de unos 400 a.C. Fue mencionada como condimento en un edicto de Diocleciano en el año 301 d.C. La primera cita sobre su empleo medicinal en Oriente data del año 659 d.C. a través de escritos chinos. Los franceses solían moler las semillas en mosto de uva, lo que en latín se conoce como *mustum ardens*, derivando de allí posiblemente el nombre inglés *mustard* y por extensión en español *mostaza*.

En tanto *Brassica* deriva del celta *bresic* = "repollo"; y *juncea* proviene del latín y significa "semejante al junco". Hieronymus en 1882 señaló propiedades aperitivas, cáusticas, eméticas, digestivas y oftálmicas. Durante la 1ª Guerra Mundial, basados en la acción vesicante de las mostazas, se sintetizaron compuestos sulfurados (mostazas sulfuradas) que provocaban cuadros severos de leucopenia y aplasia medular, lo cual fue empleado por la medicina como agentes alquilantes inmunosupresores.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Compuestos azufrados y nitrogenados (glucosinolatos): sinigrina (1%), que por hidrólisis con la enzima mirosinasa (tioglucosidasa), genera una sustancia volátil: isotiocianato de alilo (alilsenevol) conocido también como *esencia de mostaza*. La enzima se encuentra en determinados compartimentos celulares (asociada a mitocondrias) y separada de los glucosinolatos (sitios en las vacuolas). Al triturar o masticar la semilla, ambos componentes se ponen en contacto y generan el isotiocianato de alilo. Como productos de degradación de este último figuran la alilcianida y la alilamina.

Este proceso es termolábil (la enzima se inhibe con agua caliente o vinagre) generando una sustancia más suave. El isotiocianato de alilo es responsable del olor y gusto fuertemente picante de la mostaza, siendo generado por la reacción antedicha en unos 10-15 minutos. También encontramos entre los compuestos azufrados o nitrogenados el ácido sinápico y la sinapina (éster de la colina con el ácido sinápico). Según las Farmacopeas de Austria y Suiza, la droga debe proporcionar no menos de un 0,7% de isotiocianato de alilo. Para la Farmacopea Alemana no menos del 0,6%.

Otros: mucilagos (20%), proteínas, lípidos, aceite fijo (25-37%) conformado principalmente por glicéridos de ácidos grasos insaturados: ácidos eicosenoico, erúxico, lignocérico, linoleico, linolénico y oleico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las semillas de mostaza negra son poco utilizadas desde el punto de vista medicinal. Destacan sus cualidades rubefacientes y antitumorales, de acuerdo a recientes investigaciones con glucosinolatos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Rubefaciente

La *sinigrina* en presencia de agua fría y por acción enzimática (mirosinasa), se transforma en un compuesto mucho más picante: el *isotiocianato de alilo* (*harina* o *aceite de mostaza*) el cual presenta un efecto rubefaciente, vesicante y revulsivo (con extravasación de albúmina) cuando se aplica localmente (Jancso G., 1993; Yu X. et al., 1993; Botti M. et al., 1995).

A nivel neuronal provoca un aumento en la sensibilidad nociceptiva al calor, la cual está parcialmente reducida por inhibidores de la proteín-quinasa. El efecto irritante de la *sinigrina* sobre los receptores nerviosos periféricos permite estudiar los modelos de respuesta ante un proceso inflamatorio de manera similar a la *capsaicina*. (Woolf C. & King A., 1990; Menegatti E. et al., 1992). Por otra parte, los antagonistas de los receptores selectivos para las neuroquinas NK1 y NK2 producen un efecto inhibitorio de la actividad inflamatoria inducida por *sinigrina* (Munro F. et al., 1993; Leung A. & Foster S., 1996).

Oncología Experimental

Es bien conocido el efecto antitumoral que presentan los glucosinolatos de las Brassicáceas, de acuerdo a varios ensayos *in vitro* y en animales (Ortega Mata M., 1994; Leung A. & Foster S., 1996; Robbers J. et al., 1997). En ese sentido, la administración a ratas en su dieta diaria (1%-5%-10%) a lo largo de un mes de semillas de mostaza negra demostró poseer efectos antimutagénicos en todas las concentraciones, frente a la administración i.p. de 1 mg del compuesto genotóxico benzopireno. La misma respuesta fue observada en los test de *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-100 (Polasa K. et al., 1994).

Otros

La administración de semillas de mostaza negra (en una concentración hasta 5 veces superior a la dosis normal en humanos) en la dieta diaria de ratas normales e hipercolesterolemias, no demostró modificaciones en las cifras de colesterol sanguíneas (Sambaiah K. & Srinivasan K., 1991). En otro orden de cosas, los compuestos azufrados de esta especie presentan un efecto repelente de insectos (Peris J. et al., 1995). La introducción de 150 g de *harina de mostaza* dentro de un saquito inmerso en el agua de un baño caliente se ha empleado satisfactoriamente como elemento coadyuvante en la rehabilitación de parálisis motoras (Arteche García A. et al., 1998). Las semillas cuando se trituran y se ponen en contacto con el agua, generan un efecto lacrimógeno a través de la formación de *isotiocianato de alilo* (Kuklinski C., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Se han observado por vía interna (con las salsas o semillas) algunos casos de reacciones anafilácticas caracterizadas por gastroenteritis, rinitis, broncoespasmos, convulsiones epiléptiformes o colapso cardiorrespiratorio (Vidal C. et al., 1991; Jorro G. et al., 1995; Rance F. et al., 2001). Por vía externa, se han observado algunos casos de dermatitis de contacto (Dannaker C. & White I., 1987). En un estudio efectuado en personas hipersensibles a la mostaza negra, se pudo observar que el 66% presenta reacciones sistémicas y el 34% reacciones locales. Varios cuadros de polinosis fueron asociados al consumo conjunto de otros vegetales (Caballero T. et al., 2002).

En altas dosis provoca dolores cólicos digestivos, vómitos fuertes, diarrea, seguidos de somnolencia, disnea, arritmias cardíacas y finalmente coma. En casos de intoxicación se empleará carbón activado, aplicación de sustancias mucilaginosas para combatir la irritación de las membranas, hidratación e infusiones de bicarbonato de sodio si se constata acidosis. En casos de shock se emplearán expansores plasmáticos, masaje cardíaco e intubación con oxígeno (Bown D., 1996; Gruenwald J. et al., 1998).

Las cataplasmas hechas con *harina de mostaza* (*sinapismos*) pueden provocar, luego de aplicaciones prolongadas o en personas muy sensibles, efectos rubefacientes, vesicantes y/o necrotizantes debido a un efecto hiperemizante muy fuerte por penetración del *isotiocianato de alilo* hacia los estratos cutáneos más profundos (Kohl P., 1990; Malet A., 1993). Se recomienda en aplicaciones externas, no sobre-

pasar las dos semanas de tratamiento continuo (McGuffin M. et al., 1997). La *sinigrina* (sustancia tioglicosídica presente también en el coliflor, repollo y repollo de Bruselas) al ser metabolizada a *isotiocianato de alilo*, se comporta como agente carcinógeno en el test de Ames, alterando el papel protector del gen P53 (Ortega Mata M., 1994).

Tanto la mostaza negra como otros integrantes del género *Brassica* (entre los que destacan el *repollo*, *coles de Saboya*, *coliflor*, *nabo*) presentan en las semillas *sinigrina* de actividad bociógena. Se ha observado que una alimentación muy rica en coles puede provocar bocio. Este tipo de situación se ha visto durante las guerras o en condiciones de pobreza siendo más intenso ante la falta de yodo. El mecanismo de acción bociógeno se centra en la capacidad de los tiocianatos de desplazar al yodo de sus puntos de inserción dentro del epitelio tiroideo, posiblemente por un mecanismo competitivo por semejanza estructural. De esta forma el yodo no es captado por la glándula y puede generarse hipotiroidismo (Lindner E., 1995; Leung A. & Foster S., 1996).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en casos de úlcera gastroduodenal, trastornos circulatorios de miembros (várices, úlceras, hemorroides y tromboflebitis), hipotiroidismo, embarazo (la esencia es abortiva) y lactancia. No aplicar por vía externa a niños menores de 6 años (McGuffin M. et al., 1997).

STATUS LEGAL

La mostaza negra se encuentra registrada en la Farmacopeas: Argentina (4ª Ed.), Austria (ÖAB), Alemania (DAC 1986), Estados Unidos (NF y USP), Suiza (7ª Ed.), entre otras (Cañigual S. et al., 1998). La American Herbal Products Association (USA) enlista a sus semillas para uso interno en categoría 1, lo cual indica que se trata de una especie segura. En cambio, impone restricciones a su uso externo (McGuffin M. et al., 1997). Figura en USA en listado GRAS (especie segura para uso humano)

ADULTERANTES

Comúnmente la mostaza negra es adulterada por la *granza de lino*, ya que la primera suele ser invasora de los cultivos de la segunda (Escalante M., 1964). Ocasionalmente se encuentran semillas de otras Brassicáceas, como es el caso de *Brassica juncea* (L.) Czern. o *Brassica cernua* Matsum. (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El empleo popular más extendido es a través de cataplasmas con las hojas o semillas (*sinapismos*) aplicables en casos de reumatismo, neuralgias, sabañones, e infecciones de las vías respiratorias. Añadida al agua caliente permite hacer baños de pies muy útiles en casos de resfriados y cefaleas. El polvo de las semillas (50 g/l) en agua tibia y ligeramente avinagrada y salada, se emplea para hacer gargarismos en casos de anginas o faringitis. En Perú emplean las semillas en infusión como antipirético. En Marruecos utilizan la infusión de las semillas por vía oral como estimulante, digestivo y emético. Espolvoreando gran cantidad de semillas en las comidas o molida con pan, se recomienda como afrodisíaco. Las semillas de mostaza negra, como especia, se emplean a razón de 20-30 diarias para estimular el apetito y mejorar la digestión.

FORMAS GALÉNICAS

Medicinalmente se recomiendan sólo formas externas de aplicación.

Sinapismos: Los sinapismos se preparan en base a harina de mostaza diluida en agua tibia (al 50%), envuelto en una

venda sobre la zona a tratar. Mantener hasta un máximo de diez a quince minutos por peligro de ampollas o úlceras.

Cataplasma sinapizada: Se prepara con una parte de harina de mostaza y tres partes de harina de linaza (disminuye el efecto irritativo) diluyendo en agua a 40° (no superar los 60° ya que el agua caliente inactivaría a la enzima). Aplicar envuelto en una venda o gasa.

Pediluvio sinapizado: Se prepara con 20-30 g de harina de mostaza por litro de agua. Se realiza principalmente en casos de jaquecas.

OTROS USOS

Las hojas tiernas se emplean ocasionalmente como ensalada, mientras que la esencia de mostaza, debido a su acción bactericida, sirve de conservante. El máximo nivel permitido para este aceite en salsas es del 0,02% = 201 ppm (Leung A. & Foster S., 1996). Con fines alimentarios se suelen utilizar otras Brassicáceas como la *mostaza blanca* (*Sinapis alba*) o el *rábano rusticano* (*Cochlearia armoracea*). En forma triturada son la base de diversos tipos de salsas. Un estudio realizado en el Instituto de Tecnología de Bonn (Alemania) ha descubierto que las especias clavo de olor, orégano, pimentón, canela y los granos de mostaza son excelentes fungicidas para conservar el pan fresco sin moho.

ESPECIES EMPARENTADAS

Brassica alba (L.) Bois (Sinapis alba L.): Conocida como *mostaza blanca* ó *white mustard* (inglés), esta especie se cultiva tanto para alimento humano como del ganado, aunque en altas cantidades puede resultar tóxica para estos últimos (Forsyth A., 1968). La planta se asemeja mucho a la *mostaza negra*, aunque es un tanto más baja. Contiene también la enzima *mirosinasa* y un glucósido conocido como *sinalbina*, que por hidrólisis genera *isotiocianato de p-hidroxibencilo*, aceite de sabor pungente e inodoro, mucho menos volátil que el *isotiocianato de alilo* y sin efecto lacrimógeno (Leung A. & Foster S., 1996). Contiene un 20-25% de aceite fijo (Robbers J. et al., 1997).

Su empleo medicinal popular se basa en la mejora de la circulación, digestión y como expectorante y diurético. Aplicadas sus semillas como emplasto resultan útiles en casos de tiña y sarna (Martínez M., 1996). El consumo de esta especie durante períodos muy prlongados puede condicionar un cuadro de hipotiroidismo (Brinker F., 1998). Sus semillas molidas (o las de *Brassica juncea*) son la base con la cual se preparan los famosos condimentos conocidos como mostaza común (Bown D., 1996).

Brassica campestris L.: De origen probablemente mediterráneo y adventicia en Sudamérica, esta especie comestible es conocida popularmente como *nabo*. En la raíz se han detectado *goitrina* (de efecto antitiroideo), *mapoleiferina*, *suberina* (lípidos), *inositol*, *sulfóxido de S-metil-cisteína*, *ácido ascórbico* e *indol-3-carboxaldehído* (alcaloide indólico).

Entre los primeros trabajos llevados a cabo con esta especie tanto en animales como en humanos, se menciona la actividad hipoglucemiante del extracto acuoso de la raíz tras su administración por intubación gástrica en conejos; y la actividad hipotrigliceridemiante de 441 g/día de la raíz en estado fresco administrado por vía oral en hombres (Greer M. & Astwood E., 1948). En la década siguiente, el aceite esencial demostró *in vitro* actividad antimicótica (Gerretsen F., 1959). Su consumo du-

rante períodos muy prolongados puede producir hipotiroidismo (Brinker F., 1998).

El llamado *aceite de colza* es un aceite fijo extraído de las semillas de *B. campestris*, *B. napus*. y *B. juncea*. Las semillas de los dos primeros son los componentes más importantes. Este aceite está conformado por una mezcla de triacilglicéridos ricos en ácidos grasos insaturados. Antes de 1970, los aceites comerciales contenían hasta un 50% de *ácido erúico* (22:1), pero a partir de algunos trabajos que indicaban una actividad antinutricional, comenzaron a producirse variedades de semillas con tasas menores de *ácido erúico* (0,2-2%). El aceite extraído de estas variedades es conocido como *aceite de canola*. (Robbers J. et al., 1997).

La *S-metil-cisteína* ha demostrado poseer efectos mucolítico y vasoconstrictor (Negwer M., 1987). Un derivado, la *β-dimetilcisteína* (*penicilamina*), es un antagonista de los metales pesados y se emplea para el tratamiento de la intoxicación por cobre, mercurio y plomo, al reaccionar con ellos y formar compuestos quelantes que son posteriormente eliminados por orina. Este compuesto es empleado en la Enfermedad de Wilson, artritis reumatoidea y cistinuria.

Asimismo reduce la formación de cálculos renales que contengan cistina (por intercambio de disulfuros), disminuye la concentración plasmática de IgM sin afectar las inmunoglobulinas y beneficia a los pacientes con cirrosis biliar primaria y esclerodermia por su actividad sobre las inmunoglobulinas y demás complejos

inmunes. Debe administrarse con el estómago vacío para evitar la interferencia con los metales de ciertos alimentos (Goodman & Gilman A., 1991). La infusión de las semillas se emplea popularmente como laxante y eliminador de cálculos urinarios. Por vía externa para la realización de sinapismos. Las hojas maceradas o su jugo como revulsivos en aplicación tópica (Brandao M., 1993).

En el noreste de México beben el cocimiento de las hojas como diurético y en cuadros de nefritis. En forma de alimento diario lo recomiendan para fortalecimiento dental, para combatir la osteoporosis y como tratamiento antitabaco. El cocimiento de la raíz se aplica para tratar sabañones (Adame J. & Adame H., 2000). En uso prolongado el consumo en forma de alimento puede producir hipotiroidismo (Brinker F. et al., 1998). En medicina veterinaria se emplea un ungüento preparado con el aceite y las cenizas de esta especie, aplicados sobre heridas de la la espalda de bueyes provocadas por riendas y látigos (Ali Z., 1999).

Brassica oleracea L.: Esta especie popularmente conocida como *col* o *repollo* (español) y *cabbage* (Inglés), es nativa del Mediterráneo, siendo empleada desde la época de los griegos y romanos no sólo como alimento sino también como especie medicinal. Dioscórides mencionaba: "...las hojas majadas (sic) y aplicadas por sí, o con polenta, son útiles contra todo género de hinchazón y apostema. Su simiente es un tanto amarga, aunque tiene la virtud de matar las lombrices. Su zumo posee gran facultad purgatoria...". Hieronymus en 1882 señaló propiedades antifúngicas y vulnerarias.

Las hojas son fuente de vitamina B y C (ésta en menor cantidad), β -caroteno, glucósidos, enzimas, proteína cruda (4,9%), hidratos de carbono (16,9%), fibra (1,5%), lectinas y compuestos sulfurados. Con referencia a estos úl-



timos, parecen jugar un papel protector en patologías oncológicas (Ortega Mata M., 1994; Robbers J. et al., 1997). Su consumo como alimento durante períodos prolongados puede producir hipofunción tiroidea (Brinker F., 1998).

Las hojas son empleadas por vía interna como estomáquico, antiulceroso, antiasmático y antibronquítico. El jugo se recomienda en casos de úlceras gástricas (150 ml, 2-3 veces al día, durante un mes), procesos reumáticos y neuralgias. Aplicado externamente para la cicatrización de heridas y conjuntivitis (Acosta de la Luz L., 1993; Noumi E. & Dibakto T., 2000).

En México le atribuyen varias propiedades: recomiendan el cocimiento de sus hojas para combatir el asma. Por vía externa (cataplasma) se utiliza para aliviar dolores reumáticos. Untando el jugo y aplicado en la sien, para combatir las cefaleas. El mismo jugo bebido, se recomienda como antiparasitario. Comido fresco diariamente, se usa en casos de cáncer gástrico. Para combatir el tabaquismo toman 60 ml de extracto acuoso 2 veces por día, uno en ayunas y otro al cenar Adame J. & Adame H., 2000).

En el sur de Italia las colonias de albaneses emplean el tallo para cubrir granos de maíz y ser insertados en el ano (junto a aceite de oliva) con fines purgantes (Pieroni A. et al., 2002). Un trabajo *in vitro* demostró las propiedades inmobilizadoras del extracto acuoso de las hojas frente a *Trypanosoma brucei brucei* durante un período de 3 horas de incubación. Al cabo de ese tiempo, el contenido fue inoculado a ratones (0,1 ml/ratón vía i.p.) sin que se observara infectividad en los animales (Igweh A. et al., 2002).

Brassica juncea L.: Originaria de la India, esta mostaza se cultiva actualmente en América del Norte y Europa. Conocida popularmente como *mostaza junciforme*, presenta también *sinigrina* con propiedades rubefascentes y revulsivas. Sus semillas se emplean en alimentación (Kuklinski C., 2000). Su consumo durante períodos prolongados puede condicionar hipotiroidismo (Brinker F., 1998). Trabajos experimentales con extractos de esta especie mencionan propiedades hipoglucemiantes (Grover J. et al., 2002).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive plantas medicinales*. Edit. Científico-Técnica de la Habana, Cuba. (1993).

- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noroeste Mexicano*. Ediciones Castillo. México. 1ª. Ed. (2000).

- Ali Z.: Folk veterinary medicine in Moradabad District (Uttar Pradesh), India. *Fitoterapia*. 70 (4): 340-347 (1999).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas Medicinales de Interés Farmacéutico*. Rev. IN-FYB. Set. (1980).

- Arteche García A.; Vanaochoa B. y col: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Edic. (1998).

- Basu A.; Ghosh A. and Dutta J.: Fatty acid composition of mustard (*Brassica nigra*) seed oil by gas-liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 86 (1): 232-3 (1973).

- Botti M.; Taylor M. and Botting N.: Studies on the mechanism of myrosinase. Investigation of the effect of glycosyl acceptors on enzyme activity. *J. Biol. Chem.* 270 (35): 20.530-5 (1995).

- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo S. A. (1996).

- Brandão M.: Plantas daninhas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais. *Ciência das Plantas Daninhas*. Londrina. 1 (2): 3-10 (1993).

- Caballero T, San-Martin M., Padiál M., Contreras J, Cabañas R, Barranco P, López-Serrano M.: Clinical characteristics of patients with mustard hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89(2):166-71 (2002).

- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. (1997).

- Calabresi P. and Parks R.: Agentes citostáticos y drogas usadas para la inmunosupresión. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (Goodman L. & Gilman A. Edit. Panamericana. 7ª Edic. (1986).

- Cañigueral S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional SRL. España. (1998).

- Dannaker C. and White I.: Cutaneous allergy to mustard in a salad maker. *Contact Dermatitis*. 16 (4): 212-4 (1987).

- Escalante M.: Revista del Colegio de Farmacéuticos de la Prov. Bs. Aires. 1: 15-20 (1964).

- Forsyth A.: *Iniciación a la toxicología vegetal*. Edit. Acribia S. A. (1968).

- Germosén-Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Edic. Tramil 7. Santo Domingo. (1995).

- Gerretsen F. and Haagsma N.: Occurrence of antifungal substances in *Brassica rapa*, *Brassica oleracea* and *Brassica vulgaris*. *Nature*. 168: 659 (1959).

- Goodman and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Ed. Panamericana. 8ª Edic. (1991).

- Greer M.; Astwood E.: The antithyroid effect of certain foods in man as determined with radioactive iodine. *Endocrinol.* 43: 105-119 (1948).

- Grover J.; Yadav S. and Vats V.: Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J. Ethnopharmacol.* 81 (1): 81-100 (2002).

- Gruenewald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. USA. (1998).

- Igweh A.; Aguiyi J. and Okwuasaba F.: Antitrypanosomal effect of the aqueous extract of *Brassica oleracea*. *Fitoterapia*. 73 (1): 17-21 (2002).

- Jancso G.; Pierau F.; Sann H.: *Mustard oil-induced cutaneous inflammation in the pig*. *Agents Actions* 39 (1-2): 31-4 (1993).

- Jorro G.; Morales C.; Braso J. and Peñalé A.: mustard allergy: three cases of systemic reaction to ingestion of mustard sauce. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 5 (1): 54-6 (1995).

- Kohl P.; Froesch P.: Irritant contact dermatitis induced by a mustard compress. *Contact Dermatitis*. 23 (3): 189-90 (1990).

- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega. España. (2000).

- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos*. Editorial Acribia S. A. (1995).

- Malet A.; Valero A.; Lluch M. et al.: Hypersensitivity to mustard seed. *Allergy*. 48 (1): 62-3 (1993).

- Martínez M.: *Las plantas medicinales de México*. Ediciones Botas. México 7ª Reimpresión. (1996).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press, USA (1997).

- Menegatti E.; Tedeschi G.; Ronchi S. et al.: Purification, inhibitory properties and amin acid sequence of a new serine proteinase inhibitor from white mustard seed. *FEBS Letters*. 301 (1): 10-4 (1992).

- Munro F.; Fleetwood S.; Parker R. et al.: The effects of neurokinin receptor antagonists on mustard oil evoked activation of rat dorsal horn neurons. *Neuropeptides*. 25 (5): 299-305 (1993).

- Negwer M.: Organic chemical drugs and their synonyms. *Akademie Verlag*. 1-2: 1406 (1987).

- Noumi E. and Dibakto T.: Medicinal plant used for peptic ulcer in the Banggare region, western Cameroon. *Fitoterapia*. 71 (4): 406-412 (2000).

- Ortega Mata M.: Alimentación y cáncer. *Anales de la Real Academia de Farmacia*. 60: 5- 62 (1994).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaochoa B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. Micof S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).

- Pieroni A.; Quave C.; Nebel S. and Heinrich M.: Ethnopharmacy of the ethnic Albanians of northern Basilicata, Italia. *Fitoterapia*. 73 (3): 217-41 (2002).

- Polasa K.; Kumar P. and Krishnaswamy K.: Effect of *Brassica nigra* on benzo(a)pyrene mutagenicity. *Food Chem. Toxicol.* 32 (8): 777-81 (1994).

- Poulton J.: Cyanogenic compounds in plants and their toxic effects. In: *Handbook of Natural Toxins*. Vol. 1. Keeler R. & Tu A. Ed. New York. (1983).

- Rance F, Abbal M, Dutau G.: Mustard allergy in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 23:44-5 (2001).

- Robbers J.; Speedie M. y Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiología*. Edit. Premier. Brasil. (1997).

- Sambaiah K. and Srinivasan K.: Effect of cumin, cinnamon, ginger, mustard and tamarind in induced hypercholesterolemic rats. *Nahrung*. 35 (1): 47-51 (1991).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).

- Tsao R, Yu Q, Potter J, Chiba M.: Direct and simultaneous analysis of sinigrin and allyl isothiocyanate in mustard samples by high-performance liquid chromatography. *J. Agric Food Chem* 50 (17):4749-53 (2002).

- Uematsu Y, Hirata K, Suzuki K, Iida K, Ueta T, Kamata K.: Determination of isothiocyanates and related compounds in mustard extract and horseradish extract used as natural food additives. *Shokunin Eiseigaku Zasshi* 43 (1):10-7 (2002).

- Velasco Noguera A.; Pérez Alonso M. y Esenarro Abarca G.: Medicinal plants from Pampallakta: an andean community in Cuzco (Perú). *Fitoterapia*. 66 (5): 447-61 (1995).

- Vidal C.; Díaz C.; Sáez A. et al.: Anaphylaxis to mustard. *Postgrad. Med. J.* 67 (786): 404 (1991).

- Woolf C.; King A.: Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *J. Neurosci.* 10 (8): 2717-26 (1990).

- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos*. Edit. Grijalbo S. A. (1994).

- Yu X.; Sessle B. and Hu J.: Differential effects of cutaneous and deep application of inflammatory irritant on mechanoreceptive field properties of trigeminal brain stem nociceptive neurons. *J. Neurophysiol.* 70 (4). 1704-7 (1993).

MUÉRDAGO



NOMBRE CIENTÍFICO
Viscum album L.

NOMBRES POPULARES

Español: muérdago, muérdago europeo, liga, matapalo.

Portugués: visco

Inglés: mistletoe

Otros: vischio (Italiano), gui (Francés), mistel (Alemán)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta leñosa, hemiparásita y perenne, perteneciente a la familia de las Lorantáceas, caracterizada por presentar tallos redondos ramificados de hasta 1 metro de largo; hojas coriáceas, oblongas y opuestas con coloración verde amarillenta de hasta 8 cm de largo; flores amarillentas, sésiles, axilares y unisexuadas que hacen su aparición desde mediados de primavera hasta principios de verano; y frutos adheridos al receptáculo, formando una falsa baya de 2-3 semillas. La zona interna del receptáculo adherente contiene una capa viscosa o «liga». Las falsas bayas son redondeadas, blanquecinas, de hasta 1 cm de diámetro.

HÁBITAT

El muérdago es originario de la zona comprendida entre el norte de Europa, noroeste de África y regiones del mediterráneo. También se lo encuentra en Oriente, desde Irán, sur y centro de Asia hasta Japón. Parasita por lo general árboles caducifolios (rara vez Coníferas) entre los que destacan el manzano (principalmente), encina, álamo, espino albar, sauce, falsa acacia, castaño y roble. Si bien se lo encuentra en la mayoría de los casos en forma silvestre, se lo ha semicultivado en algunos países a través del mecanismo de inoculación del fruto maduro machacado sobre la corteza del árbol huésped.

Nota: En Argentina se conocen como muérdago a plantas tales como el *acebo* (*Ilex aquifolium*) y la *liguilla* (*Ligaria cuneifolia*). En el primer caso la confusión reside en su empleo ornamental navideño al igual que *Viscum album*. El segundo, pertenece a la misma familia botánica (Lorantáceas). En Centroamérica se reconocen muchas variedades, en especial las del género *Phoradendron* y *Psittacanthus*. Las especies mencionadas presentan propiedades farmacológicas diferentes por lo cual no deben emplearse sin una correcta identificación de especie.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por las hojas secas y ramas jóvenes. Presenta olor débil característico y sabor amargo.

HISTORIA

El muérdago fue una especie muy reverenciada por las antiguas civilizaciones germánicas y druidas. Precisamente estos últimos creían que el muérdago que crecía sobre los robles era el más poderoso (*druida* significa en idioma celta: «el que encuentra el roble»). Al considerar a los frutos como un regalo del cielo, los druidas lo cortaban el 6° día de luna nueva, vestidos de blanco y con hoces de oro, envolviéndolos en paños negros para que no tocaran la tierra impura. De esta manera devolvían la energía al roble, que era también un árbol sagrado. Tradicionalmente desde épocas antiguas, el muérdago era colocado como planta ornamental en las ceremonias navideñas, a la vez que protegía contra los «malos espíritus». El nombre científico *Viscum* hace referencia a la viscosidad y adhesividad de sus semillas, mientras que *album* se refiere al característico color blanco del fruto. Las bayas se emplean para preparar la liga para cazar pájaros, de ahí su denominación popular de «liga».

Dioscórides lo recomendaba por vía oral y tópica para tratar afecciones de piel y tumores. Fue citado por Virgilio en la «Eneida». En el siglo IX aparece en el antídoto de

Reichenau. La antigua *ley de las signaturas* ha considerado al muérdago como una planta anticancerígena debido a su particular crecimiento como parásito (tomando en cuenta al cáncer también como un elemento parásito para el organismo). Ello fue uno de los pilares en que se sustentó la Medicina Antroposófica creada por el austríaco Rudolph Steitner en 1917 y que en la actualidad aún se encuentra vigente. Previamente, en 1907, Gaultier publica sus experiencias con extractos de muérdago inyectable como hipotensor arterial. Otros investigadores como Chevalier, Huchard y Vaquez continuaron en esa misma línea entre 1910 y 1925. Entre 1930 y 1933 Kaelin publica los primeros trabajos con esta especie en el área de oncología. En 1949 Winterfeld aísla las viscotoxinas y en 1976 Franz Hartmut describe por primera vez las lectinas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Lectinas: viscumina o ML-1 (sigla que significa mistletoe lectin 1), ML-2, ML-3. Predominan en el invierno, en bayas maduras y troncos añosos.

Fenilpropanos y lignanos (hojas): siringenina 4' glucósido, siringarresinol 4'-4" diglucósido (eleuterósido E), metilmucoinositol (1-6%).

Flavonoides: flavonoles, flavanonas, chalconas y derivados de la quercetina (dependen del árbol hospedante).

Aminas: tiramina, colina, acetilcolina, propionilcolina, beta-fenilamina, histamina.

Otros: alcaloides (viscibina), viscotoxinas (I, II, III, IV, A1, A2, A3, B, Ps-1), ácido cafeico y sus derivados, polisacáridos (galacturanos en tronco y hojas y arabinogalactanos en las bayas), saponósidos, un glucósido cardiotónico (viscoflavina), varios triterpenos (β -amirina, lupeol, ácidos oleánico, betulínico y ursólico), α -farneseno (componente principal de la fracción volátil de las flores de ejemplares masculinos), inositol, fitoesteroles (β -sitosterol, estigmasterol, dihidro- β -sitosterol), viscina (sustancia mucilagínosa presente en el fruto en un 2%), vitamina C (en el fruto maduro 750 mg; en las hojas 75 mg), ácido víscico (polisacárido del fruto), aminoácidos (ácido γ -aminobutírico y arginina, principalmente en los frutos). Las viscotoxinas son polipéptidos constituidos por 46 aminoácidos, que predominan en verano en el follaje verde.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El muérdago es una especie que debido a su gran cantidad de principios activos, ha sido investigado con gran profundidad, especialmente en Europa, en donde un producto obtenido de la fermentación del jugo de la planta durante 4-6 semanas (denominado Iscador®), fue objeto de numerosos ensayos. También lo han sido productos elaborados a partir del extracto acuoso de la planta entera (Helixor®, Plenosol®, Isorel®) o con estandarización de lectinas (Eurixor®). El área inmunológica y oncológica es el sector excluyente de los trabajos realizados con esta especie. Si bien ambas áreas están relacionadas, se tratarán por separado. En las menciones de actividad biológica de las viscotoxinas, las mismas corresponden a ensayos efectuados con preparados inyectables, habida cuenta de su falta de solubilidad acuosa. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Inmunológica

A este nivel, la administración intravenosa en voluntarios sanos y pacientes oncológicos de extractos de muérdago en dosis de 2,5 mg, ha demostrado promover un aumento migratorio de los linfocitos T «helpers» y una mayor producción de macrófagos y linfoquinas (Streático F, 1980;

Klett C. & Anderer F., 1989; Stein G. & Berg P., 1994). En otro grupo de voluntarios, a las 2 horas de una inyección subcutánea (1 mg), se constató una caída transitoria en los niveles de monocitos y linfocitos, producto de un incremento en la extravasación de monocitos y linfocitos activados tras la inyección (Stoss M. et al., 1998). La acción inmunomoduladora del muérdago estaría reforzada por la presencia de polisacáridos, polipéptidos, aminoácidos y alcaloides (Bloksma N. et al., 1982; Schlodder D., 1998; Zarkovic N. et al., 2001).

Experiencias en animales han demostrado que el aminoácido *arginina* actúa promoviendo la actividad de los macrófagos, en tanto los galacturanos aumentan la actividad de las células NK y los arabinogalactanos demostraron activar el sistema del complemento (Schlodder D., 1998). La administración subcutánea en voluntarios normales y pacientes con cáncer de mama, de un extracto acuoso de muérdago conteniendo ML-1 en forma estandarizada, a razón de 1 ng/k, dos veces por semana, durante 3 meses; provocó aumentos significativos de las β -endorfinas plasmáticas ($p < 0.005$), un estímulo en las diferentes subpoblaciones de linfocitos T, células asesinas (NK) en sangre periférica y un incremento moderado de la liberación de citoquinas (IFN-2, IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-15) por parte de las células inmunocompetentes (Hajto T. et al., 1999; Kovacs E., 2000; Pelletier M. et al., 2001).

A su vez extractos acuosos de muérdago desprovistos de *viscotoxinas* demostraron *in vitro* incrementar la actividad de granulocitos humanos (Stein G. et al., 1999). El suministro en la dieta diaria de peces (1%) de un extracto acuoso liofilizado de *V. album* a lo largo de 3 semanas, produjo un incremento de la respuesta inmune inespecífica. Una mayor actividad leucocitaria, un aumento de la fagocitosis y un aumento en la tasa de proteínas plasmáticas, fueron los indicadores más importantes de dicha actividad (Karata Dügenei S. et al., 2003).

La actividad inmunoestimulante de extractos inyectables de muérdago ha podido ser corroborada también en pacientes HIV, observándose un incremento general en los niveles de linfocitos y citoquinas, salvo en el caso de IFN- γ que permaneció sin cambios. A su vez, se pudo constatar una menor progresión de la enfermedad y una buena tolerancia del medicamento (Stoss M., 1998; Gorter R. et al., 1999). La mayor liberación de endorfinas explicaría la sensación de bienestar observada en los pacientes que reciben muérdago, mientras que la liberación de citoquinas y el estímulo de las subpoblaciones linfocitarias (algunas de ellas con actividad antitumoral), explicarían el efecto benéfico sobre la respuesta inmunitaria en los procesos oncológicos (Heyni B. & Beuth J., 1994; Zarkovic N. et al., 2001).

Actividad Antitumoral in vitro/animales

De acuerdo con las investigaciones del laboratorio suizo responsable de la fabricación del *Viscum album* inyectable (Iscador®), la respuesta terapéutica del producto varía en función del árbol huésped de donde se extrae. El Iscador® «Q» y «U» proveniente de robles (Q=Quercus) y olmos (U=Ulmus), es el más utilizado y recomendado. También se encuentra el A (Abeto) y el P (Pino). La acción conjunta entre *lectinas*, *lignanos*, *polisacáridos* y *viscotoxinas* desarrollan una interesante actividad antitumoral e inmunoestimulante.

En orden de importancia, las *lectinas* han despertado el mayor interés científico al tratarse de glucoproteínas (P.M. 60.000) constituidas generalmente por dos cadenas polipeptídicas (A y B) unidas entre sí por puentes disulfuro, y por una parte glucídica. Se diferencian entre sí por el diferente peso molecular y por el azúcar con el cual están combinadas. La lectina-1 (ML-1) se une fuertemente con lactosa y

galactosa. La *lectina-3* se une con N-acetilgalactosamina, en tanto la *lectina-2* lo hace con los 3 azúcares de igual forma. La cadena polipeptídica B es la que comúnmente está unida al azúcar. La separación de la cadena A lleva a ésta, a entrar a la célula y bloquear en su interior la síntesis de proteínas. Este proceso lleva a la muerte celular al cabo de 24-72 horas. Se ha visto que algunas células reaccionan más a ML-1, y otras a ML-2 o ML-3. Ello dependerá del azúcar que

predomina en la membrana celular (Schlodder D., 1998). Las *lectinas* demostraron presentar actividad aglutinante (generalmente a altas dosis), inmunomoduladora y citotóxica sobre cultivos de células tumorales (Beuth J. et al., 1993; Gabius H. et al., 1994; Timoshenko A. et al., 1995).

Recientemente se ha comprobado *in vitro* que las *lectinas* ejercen un efecto modulador en la síntesis de proteínas e inductor de la apoptosis celular tanto en células tumorales como en células del sistema inmune, en especial neutrófilos. Dicha actividad apoptótica podría depender de un descenso de proteínas nucleares p53 y Bcl-2, como de la inhibición de la enzima telomerasa a nivel mitocondrial (Bussing A. et al., 1998; Hajto T. et al., 1999; Savoie A. et al., 2000; Lyu S. et al., 2002). Al respecto, la *lectina-2* demostró inducir la generación de sustancias pro-oxidantes (peróxido de hidrógeno entre otros) en cultivos de células mieloleucémicas U937, a la vez que induce la activación de la caspasa-9, determinando la apoptosis celular (Kim M. et al., 2003).

Tanto la actividad citotóxica como la inmunoestimulante, se han logrado con concentraciones muy bajas de *lectinas* (1 nanogramo/ml y 1 picrogramo/ml, respectivamente). Estas bajas concentraciones están en relación a las dinamizaciones homeopáticas D6 y D12, lo cual habla de cierta analogía entre ambos tratamientos (Schlodder D., 1998). En forma sintética se puede decir que las *lectinas* inhiben, por un mecanismo calcio dependiente, la síntesis proteica de las células tumorales. Además se fijan sobre residuos galactósidos (debido a su constitución glucósido-específica), interactúan con la unidad ribosomal 60s, estimulan la fagocitosis celular, la síntesis de linfocitos-T (natural killers) y la muerte celular programada (apoptosis). (Coegniet E. & Elek E., 1987; Bruseth S. & Enge A., 1993; Lee R. et al., 1994; Tabiasco J. et al., 2002).

En cultivos de células endoteliales venosas humanas expuestas a extractos de muérdago, se pudo constatar una actividad apoptótica sobre las mismas, sumado a una actividad inhibitoria de la angiogénesis tumoral (Van Huyen J. et al., 2002). Por ejemplo, en casos de carcinomas orales de tipo escamoso, existen lugares o sitios de enlace específicos para neoglicoproteínas lactosiladas y secundariamente para lectinas N-acetil-galactosiladas, como ocurre en el caso del muérdago (Kannan S. et al., 1994). Estas *lectinas*, han demostrado inducir la agregación de timocitos e incrementar la disponibilidad de calcio intracelular en ratas (Timoshenko A. & Gabius H., 1995). Por otra parte, incrementan el nivel de endorfinas a nivel cerebral lo cual permite disminuir las sensaciones dolorosas (Jones C., 1997).

Las *viscotoxinas* (mezcla de proteínas básicas de bajo peso molecular) actúan como agonistas de la acetilcolina, contrariamente a lo que ocurre, por ejemplo, con el veneno de las serpientes que son preferentemente antagonistas. Esta referencia es debido a la semejanza estructural con dichos venenos y a que en dosis muy altas, las *viscotoxinas* ejercen efectos tóxicos similares (hipotensión arterial, toxicidad en músculo cardíaco, etc). Caracterizan por su disolución en un medio ácido, de ahí que se encuentren en gran cantidad en preparados fermentados de muérdago por medio del ácido láctico. Estas sustancias (en especial las *viscotoxinas* A2, A3 y B), han demostrado en ratas inhibir el crecimiento

de las células KB interactuando con el ADN. Un estudio *in vivo* a doble ciego, en ratas con carcinoma de vejiga inducido por la sustancia oncogénica Fanft, demostró menores porcentajes de desarrollo tumoral en los animales tratados con el extracto fermentado de muérdago, respecto al grupo control. La dosis fue de 76 mg/k/día, equivalente al 20% de la DL50 (Quireza Ramos O., 1991).

Del jugo exprimido de *Viscum album* se han identificado tres fracciones, las cuales en ensayos *in vitro* demostraron actividad inhibitoria en el crecimiento de diferentes líneas tumorales. Una de esas fracciones es rica en proteínas; la segunda fracción acuosa es rica en azúcares, al igual que la tercer fracción etérea soluble. La actividad antineoplásica ha sido ensayada *in vitro* sobre diferentes tipos de cultivos de células neoplásicas, tales como sarcoma 180, HeLa, carcinoma de pulmón ZL-75, células leucémicas y mieloma (Mueller E. et al., 1989; Hirano T. et al., 1990; Jung M. et al., 1990; Kuttan G. & Kuttan R., 1992). Por otra parte, las *viscotoxinas* del muérdago demostraron experimentalmente disminuir la leucopenia producida por radio y quimioterapia (Kuttan G. & Kuttan R., 1993). Asimismo, evidenciaron incrementos en los niveles de IFN- γ , el cual juega un rol muy importante en los procesos de reparación del ADN celular dañado por diferentes tóxicos, como la 4-hidroxici-clofosfamida o los rayos gamma (Kovacs E., 2002).

En el caso del sarcoma 180 transplantado en ratas, se pudo observar una tasa de inhibición del crecimiento tumoral del 50%, con una dosis entre 0,35-0,52 mg/k. La acción inhibitoria parece ser más potente cuanto mayor sea la fracción rica en proteínas. Esta fracción también ha demostrado inhibir significativamente la síntesis de ADN y ARN en células del tumor ascítico Yoshida en ratas (Priemer N., 1987). Tanto el Iscador® «M» como el «Q», en dosis de 15 μ g/ml, demostraron inhibir en un 70% el crecimiento de células de cáncer de mama humanas, línea celular MAXF-401NL. Por otra parte, no produjeron incremento del tejido tumoral en cultivos humanos de células de cáncer de próstata, estómago, riñón, útero, pulmón (células no pequeñas), S.N.C., leucemia y melanoma (Maier G. & Fiebig H., 2002).

Estudios efectuados sobre metastasis tumorales en ratas, demostraron que los extractos acuosos de *V. album* administrados en forma parenteral, exhiben un efecto inhibitorio sobre diferentes modelos de metástasis experimental hematogena y no hematogena, como ser: melanoma B6, carcinoma colónico 26-M3, linfomas L5178Y y ML25 (Yoon T. et al., 1995). De igual modo, la administración intravenosa a ratones de un preparado estandarizado con *lectinas* de muérdago, produjo efectos antimetastásicos del melanoma B16F10 en pulmón (Kuttan G. et al., 1997; Weber K. et al., 1998). En modelos de inducción de cáncer en animales se han observado diferentes respuestas. La administración de Iscador M® por vía intraperitoneal en ratones (1 mg/dosis) ha resultado efectiva para contrarrestar la inducción de sarcomas por metilcolantreno (Kuttan G. et al., 1997). En cambio, en un modelo en ratas de inducción de cáncer de vejiga por N-metil-nitrosourea, la administración prolongada de *galactósidos lectínicos* de muérdago, no lograron detener el efecto inductor tumoral, ni produjeron respuestas inmunológicas locales (Kunze E. et al., 1998).

En ratas, la combinación en partes iguales del extracto acuoso de *abeto* (*Abies alba*) junto al extracto acuoso de su parásito *Viscum album*, demostró inhibir la inducción de células malignas L-1210 por acción de benzopirenos. Las sustancias responsables serían las *lectinas* y *tioninas* del muérdago, junto con los monoterpenos presentes en el *abeto* (Karkabounas S. et al., 2000). De modo similar, el suministro en forma conjunta del extracto estandarizado

en *lectina-1* y agentes quimioterápicos (cicloheximida, taxol, cisplatino y doxorubicina) ha demostrado incrementar el efecto citotóxico sobre cultivos de células carcinomatosas de pulmón humano (Siegle I. et al., 2001).

Actividad Antitumoral en Humanos

Más de 50 estudios clínicos han sido efectuados con preparados de muérdago inyectables (generalmente por vía subcutánea) en los últimos 30 años. Algunos de esos trabajos han sido cuestionados en virtud de fallas en la concepción o diseño de los mismos, como ser escaso número de pacientes, falta de trabajos a doble ciego y/o falta de datos referidos a la farmacocinética del producto (Kleijnen J. and Knipschild P., 1994; Schulz V. et al., 2001; Manski P., 2002).

A fines de los '70 se publicó un estudio concerniente a la acción de Iscador® sobre dos grupos de pacientes operados de carcinoma bronquial por el mismo cirujano. El grupo que recibió el tratamiento convencional tuvo un porcentaje de supervivencia a 6-8 años del 15%, en cambio el grupo tratado posteriormente con *V. album* logró tasas de supervivencia del 37,8% (Salzer J., 1978). Otros tres estudios comparativos sobre supervivencia de pacientes con cánceres de mama (estadío III), cáncer de pulmón (40 casos) y cáncer de estómago, fueron evaluados. En todos los casos se observó una mayor tasa de sobrevida en los pacientes que recibieron muérdago respecto a los grupos control.

En contrapartida, un estudio multicéntrico controlado, a doble ciego, que empleó Iscador®, sobre un total de 408 pacientes con carcinoma bronquial, no reveló mejorías clínicamente significativas respecto a un preparado multivitamínico empleado como placebo. No obstante, la sobrevida del grupo tratado con Iscador® tuvo un promedio de 9,1 meses, frente a los 7,6 meses del grupo placebo A los 2 años, el 11,5% de los pacientes con Iscador® continuaba con vida frente al 10,1% del grupo placebo (Dold U. et al., 1991).

Un estudio llevado a cabo en Suiza sobre 16 pacientes con cáncer de páncreas a los cuales se les suministró un preparado estandarizado inyectable con la *lectina* ML-1 (Eurixor®), dos veces a la semana durante 5 meses, demostró mayores tasas de sobrevida respecto a las estadísticas habituales para estos casos (Friess H. et al., 1996). También evidenció una mayor tasa de sobrevida y mejor calidad de vida la administración subcutánea del mismo preparado (2,5 g/k) durante un período de 3 meses, en un estudio que abarcó 884 pacientes con diferentes tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama y de colon (Finelli A. et al., 1998).

Finalmente, un metaanálisis llevado a cabo en Alemania sobre 10.228 pacientes con cáncer de diferente etiología, de los cuales 1.668 recibieron tratamiento con extractos estandarizados de *lectinas* de muérdago (Iscador®), reveló que en los grupos tratados con este fármaco las tasas de sobrevida fueron mayores al 40% en promedio respecto a los grupos control, lo cual evidencia su utilidad como droga oncológica (Grossarth Maticzek R. et al., 2001).

Actividad Cardiovascular

A este nivel las *viscotoxinas* producen en animales una acción inotropa negativa responsable del efecto hipotensor y bradicardizante, sumado a una disminución y debilitamiento del pulso cardíaco, y constricción de vasos sanguíneos de piel y músculo esquelético. A ello hay que agregar la actividad hipotensora desarrollada a nivel del centro vasomotor por las aminas *colina* e *histamina* y por el aminoácido *ácido γ -aminobutírico* (Der Marderosian A. & Liberti L., 1988). Por otra parte los *flavonoides* provocan un efecto espasmolítico y diurético suave de tipo azotúrico. La *colina* contribuiría con la actividad diurética (Peris J. et al., 1995; Tyler V., 2001).

Respecto a los *fenilpropanos* y *lignan*os, sustancias que también han demostrado exhibir actividad en el sistema cardiovascular, ejercerían un efecto inhibitor de la enzima AMPc fosfodiesterasa (Wagner H. et al., 1986; Deliorman D. et al., 2000). Respecto al uso como antihipertensivo de las infusiones de muérdago, cabe señalar que las *viscotoxinas* no son absorbibles por vía oral, por lo que no se encuentran en las infusiones. Incluso, en el caso que alguna fracción fuese encontrada en la infusión, las enzimas digestivas las destruirían. Sólo al ser administradas por vía parenteral presentan efecto hipotensor arterial (Cañigüeral S. et al., 1998).

Otras

Estudios realizados en ileon aislado de cobayos evidenciaron una actividad espasmolítica del extracto etanólico de muérdago (Dhawan B. et al., 1980). Precisamente uno de los primeros usos del muérdago fue como antiespasmódico junto a la *valeriana* a comienzos de siglo. Los extractos acuoso y etanólico del muérdago no ejercieron actividad antiviral *in vitro* frente al Herpes virus simplex tipos 1 y 2 (HVS-1 y 2) (Girre L. et al., 1987). También se ha reportado actividad antirretroviral *in vitro* del Iscador Q® sobre el virus HIV, inhibiendo por completo la replicación viral y la formación de sincicio en dosis de 10 µg/ml. En algunos pacientes portadores se pudo demostrar una reducción del antígeno p24 y de la carga viral, luego de su suministro subcutáneo en dosis crecientes (0,01 a 5 mg/k) dos veces por semana (Gorter R., 1996). La tintura elaborada con las hojas de muérdago resultó efectiva *in vitro* frente a *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*. En cambio, no produjo halos inhibitorios en cultivos de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella flexnerii* y *Salmonella typhi* (Cáceres A., 1996). Otro trabajo demostró la efectividad antifúngica *in vitro* del extracto etanólico de muérdago de diferentes hospedantes, frente a *Candida guilliermondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis* y *Trychophyton mentagrophytes* (Ergun F. et al., 1996).

Diferentes extractos de *V. album* administrados a humanos demostraron reducir los cambios de cromatina en células mononucleares de sangre periférica (Bussing A. et al., 1994), a la vez que activan a estas mismas células como respuesta a la presencia de un antígeno no lectínico presente en el extracto (Stein G. & Berg P., 1994). La Comisión E de Alemania recomienda el empleo de extractos de muérdago en la terapia segmentaria de enfermedades inflamatorias articulares degenerativas, mediante inducción de reflejos dermo-visceral por inflamaciones locales obtenidas con inyecciones subcutáneas (Blumenthal M., 1998).

Experimentalmente se ha podido constatar que el extracto acuoso de muérdago estimula la liberación de insulina en células beta-pancreáticas, coincidiendo de esta manera con su uso popular como antidiabético (Gray A. & Flatt P., 1999). Al respecto, el extracto acuoso (50 g/l) demostró propiedades hipoglucemiantes en el test de difusión de glucosa. Dicha actividad resultó inferior a la evidenciada por los extractos acuosos de *Agrimonia eupatoria* y *Persea americana* (Gallagher A. et al., 2003).

La administración de lectinas de muérdago (Iscador M y P®), en forma subcutánea, a niños con infecciones respiratorias recurrentes debido al desastre nuclear de Chernobyl (ex-URSS), produjo una normalización en los niveles de células inmunológicas alteradas, disminuyendo asimismo los índices de infección viral a los que estaban sometidos. La frecuencia de aplicación fue de dos inyecciones por semana y el tratamiento abarcó 5 semanas en total. (Chernyshov V. et al., 2000). Por último, el extracto metanólico de la planta entera suministrado por vía oral, demostró efectos gastroprotectores en modelos de ulcerogénesis etanólica en ratas (Gurbuz I. et al., 2002).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: Las viscotoxinas (abundantes en los frutos) son tóxicas a nivel digestivo, provocando náuseas, vómitos y diarreas. También presentan toxicidad en el plano cardiovascular, generando contracción muscular y despolarización progresiva del miocardio, al interferir con el calcio a nivel de membrana celular. Altas ingestas de sus bayas (alrededor de 15) pueden provocar además, cuadros neurológicos de tipo convulsivo, especialmente en niños. La ingesta de 25 bayas es considerada mortal para un ser humano, por provocar depresión de los centros bulbares respiratorios y cardíacos (Arteche García A. et al., 1998; Alonso J., 1998). Por lo tanto, deberán suministrarse con precaución en casos de hipotensión arterial, arritmias y cardiopatías subyacentes. Recordar que las *viscotoxinas* no son solubles en agua, debiéndose incorporar en soluciones inyectables. Bajo aplicación local y en altas dosis puede presentar efectos necrotizantes, por lo que sólo se recomienda cuando se deseen tratar ciertos tumores de piel (Blumenthal M., 1998).

La administración de 2,5 mg del extracto fermentado de *Viscum album* en 37 pacientes oncológicos fue bien tolerado en prácticamente la totalidad de los casos. Asimismo, un reporte sobre mil pacientes que recibieron el preparado comercial Iscador®, indicó una muy buena tolerancia del producto, observándose unos pocos casos de fiebre y leucocitosis leves (Evans M. & Preece A., 1973). Por otra parte, la administración de extractos de *V. album* sobre células amnióticas de diez mujeres que experimentaron amniocentesis, no arrojaron cambios citogenéticos ni experimentaron mutagenicidad (Bussing A. et al., 1995). En un estudio clínico que abarcó 884 pacientes con diferentes tipos de tumores, la administración de un extracto estandarizado con lectinas de muérdago (2,5 g/k/s.c.), produjo un 93% de tolerancia la cual fue considerada entre buena y excelente (Finelli A. et al., 1998).

Pacientes portadores de HIV que han recibido extractos estandarizados de muérdago en forma subcutánea, demostraron una muy buena tolerabilidad del producto, registrándose unos pocos casos de gingivitis, fiebre y eosinofilia. El proteinograma arrojó, en algunos casos, un leve descenso en la tasa de proteínas y un discreto incremento de urea y creatinina (Gorter R. et al., 1999). Las glucoproteínas presentes en esta especie pueden provocar cuadros de hipersensibilidad alérgica (Stein G. & Berg P., 1999). Se ha documentado un caso de hepatitis en una paciente que refiere haber ingerido un té de muérdago, pero de dudosa procedencia (Capasso R. et al., 2000).

Los tratamientos, al igual que con otros productos vegetales, se harán en forma discontinua. Las formulaciones inyectables que se expenden en Europa indican tomar algunos recaudos antes de iniciar el tratamiento: reposo luego del día de inyección, evitar antibióticos y antipiréticos durante las primeras 24 horas (suele ser común la elevación de la temperatura a 38,5-39° durante el primer día de aplicación). En mujeres, recomiendan administrar el producto recién a partir del 3er. día de la menstruación. Las aplicaciones deberán hacerse fuera del área de irradiación en aquellos casos sometidos a ese tratamiento (Quireza Ramos O., 1991).

Estudios en Animales: La inyección intravenosa de *viscotoxinas* a gatos, en una dosis de 35 mg/k, produce un efecto inotrope negativo sobre el músculo cardíaco, con hipotensión arterial y bradicardia refleja (Rossel S. & Samuelsson G., 1966). Las *viscotoxinas A3* y *B* provocan una progresiva despolarización en la musculatura esquelética y cardíaca aisladas (Anderson K. & Johansson M., 1973). La DL50 de las *viscotoxinas* por vía intraperitoneal en ratas fue

calculada en 0,7 mg/k (Samuelsson G., 1966). La DL50 de las *lectinas* totales en ratas alcanza los 80 mg/k, comparado con los 3 mg/k de la *ricina*. La DL50 para la *lectina ML-1* en ratas es de 28 µg/k y de 55 µg/k para la *lectina ML-3*. En ratas, la DL50 de la fracción polisacárida de las bayas por vía intraperitoneal resultó > 2,25 mg/k; en tanto para el producto comercial Iscador® fue de 276 mg/k (Blokma N. et al., 1982).

CONTRAINDICACIONES

Tanto el principio cardioactivo como la *tiramina* aislados del muérdago, producen efectos uterotónicos en animales, por lo que no se recomienda su empleo durante el embarazo (Newall C. et al., 1996). Se contraindica, además, en presencia de hipersensibilidad a las proteínas, y en el curso de infecciones crónicas como la tuberculosis (McGuffin M. et al., 1997; Blumenthal M., 1998). En presencia de hipertensión endocraneana se recomienda mucha cautela (Bianchi A. et al., 1997).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Extractos de muérdago pueden interferir con tratamientos antihipertensivos e hipotensores arteriales, antidepresivos, inmunosupresores y anticoagulantes (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

El muérdago se encuentra registrado en las Farmacopeas de Alemania (DAB-10, DAC, 1986), Francia (Xª Ed) y Gran Bretaña (BHP, 1983). Canadá y Argentina, entre otros, no han aprobado al muérdago como suplemento dietario (ANMAT, 2001). En Australia, los rótulos de los productos en base a muérdago advierten no prescribirlos junto a medicamentos antihipertensivos (McGuffin M. et al., 1997). La Comisión E de Alemania ha aprobado el muérdago para uso humano, recomendándolo en forma inyectable en enfermedades inflamatorias articulares degenerativas y como inmunoestimulante inespecífico en el tratamiento de tumores malignos (Blumenthal M., 1998).

USOS MEDICINALES

La vía de administración parenteral es la que mejores resultados ofrece. De ahí que existan muchos preparados europeos inyectables a disposición de los médicos. Estas inyecciones se aplican en forma subcutánea y en el lugar proximal o vecino al tumor: por ejemplo en la región epigástrica en casos de un carcinoma de estómago. Existen diferentes concentraciones de los productos comercializados (desde el 0,00001% al 1%), los cuales se administran incrementando secuencialmente la dosis hasta hallar una concentración que sea efectiva. Se comienza con una concentración baja (por ej. 0,01%) y se continúa incrementando lentamente la concentración, a razón de 2-3 inyecciones por semana. Se suelen prescribir 2 series de 7 ampollas, separadas por 2 semanas de descanso (Quireza Ramos O., 1991, Schulz V. et al., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea la infusión de las hojas y ramas en casos de hipertensión arterial, palpitaciones, ansiedad, espasmos, vértigo, amenorrea, diabetes, corea, arteriosclerosis, cáncer de pulmón y cáncer de ovario. En Turquía emplean la decocción de los frutos en casos de bronquitis. En forma externa sobre articulaciones inflamadas, úlceras, condilomas, papilomas y sabañones. También se emplea tópicamente el jugo de la planta fresca. La viscosidad de las semillas se aprovecha para hacer madurar inflamaciones y tumores de piel.

FORMAS GALÉNICAS

Teniendo en cuenta que parte de los principios activos del muérdago son termolábiles, se recomienda prescribir formas galénicas estabilizadas obtenidas en frío.

Infusión: De hojas y ramas al 3%, a razón de 2-3 tazas diarias, preferentemente después de las comidas.

Jugo: De la planta fresca, en dosis de 2-7,5 ml, 1-3 veces al día.

Polvo: 1-1,5 g/día, en forma de cápsulas (200 mg c/u).

Extracto seco: Relación 5:1, se administra en cápsulas de 100 mg cada una, a razón de 1-3 cápsulas diarias.

Extracto Fluido: Relación 1:1 en alcohol 25% (1g= 31 gotas), se prescribe a razón de 20-30 gotas, 1-3 veces al día, tratando de no sobrepasar los 4 g diarios.

Tintura: Relación 1:10, se administra en base a 25-35 gotas tres veces al día.

OTROS USOS

Las *lectinas* se emplean en laboratorio en reacciones de aglutinación para la detección de grupos sanguíneos, o para separar eritrocitos de leucocitos en los hemogramas. Debido a su capacidad de unirse a glucoproteínas de la superficie celular, las *lectinas* se emplean en biopsias para diferenciar células malignas (McGuffin M. et al., 1997).

CURIOSIDADES

La excesiva viscosidad de las semillas del muérdago son indispensables para asegurar su propagación. A los pájaros que se alimentan con la pulpa de sus frutos, suelen adherírseles en el pico. Al querer quitarlas frotando contra ramas o troncos de un árbol, las semillas se adhieren a ellos, quedando unidas durante el tiempo necesario para germinar, formar la raíz y apoderarse de los nutrientes que aseguren su sobrevivencia. Por su consistencia coriácea, las hojas desprenden muy poca agua, de ahí que el muérdago cortado se mantiene fresco mucho tiempo. De esta manera sobrevive al invierno manteniendo su follaje, y absorbiendo el agua de su hospedante. Debido a la abundante clorofila que posee, puede realizar fotosíntesis (Burrel I Floría G., 1990).

En algunos pueblos de América y Europa, el muérdago es apreciado como símbolo de unión entre dos amantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J: *Tratado de Fitomedicina: bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Anderson K. and Jóhannsson M.: Effects of viscotoxin on rabbit heart and aorta, and on frog skeletal muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 23: 223-31 (1973).
- ANMAT: Disposición n° 1637/01. Suplementos Dietarios. Boletín Oficial-Rep. Argentina. 3 de abril (2001).
- Arteche García A.; Vanaochoa B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edic. (1998).
- Beuth J.; Ko H.; Tunggal L. et al.: Comparative studies on the immunoactive action of galactoside-specific mistletoe lectin. Pure substance compared to the standardized extract. *Arzneimittelforsch.* 43 (2): 166-9 (1993).
- Bianchi A.; Adamoli R.; Durante A. e Saibene A.: *Piante Medicinali e AIDS*. Edit. Tecnico Nuove. Italy. (1997).
- Blokma N.; Schmicrmann P.; De Reuver M. et al.: Stimulation of humoral and cellular immunity by viscum preparation. *Planta Med.* 46: 221-7 (1982).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Edit. Grijalbo. 1996.
- Bruseth S. and Enge A.: Mistletoe in the treatment of cancer. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 113 (9): 1058-1060 (1993).
- Bungert M., Thiel R., Goedings P., Becker H.: (E,E)-alpha-farnesene the main substance of the volatiles of the flowers from European mistletoe (*Viscum album* L.). *Z Naturforsch* 57(1-2):205-7 (2002).
- Burrel I Floría G.: *Gran Enciclopedia de la Botánica*. Edit. Plaza & Janés. España. Vol. 2. Pp. 180-6 (1990).
- Bussing A.; Azhari T.; Ostendorp H.; Lehnert A. and Schweizer K.: *Viscum album* extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Eur. J. Cancer.* 30A (12):1836-41 (1994).
- Bussing A.; Lehnert A.; Schink M.; Martens R. and Schweizer K.: Effect of *Viscum album* L. on rapidly proliferating amniotic fluid cells. *Arzneimittelforschung.* 45 (1): 81-3 (1995).
- Bussing A.; Multani A.; Pathak S.; Pfuller U. and Schietzel M.: Induction of apoptosis by the N-acetyl-galactosamine-specific toxic lectin from *Viscum album* L. is associated with a decrease of nuclear

- p53 and Bcl-2 proteins and induction of telomeric association. *Cancer Lett.* 130 (1-2): 57-68 (1998).
- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. USAC, Guatemala. (1996).
- Cañigueral S.; Vilá R. y Wicht M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF S.R.L. Internacional. España. (1998).
- Cappaso R.; Izzo A.; Pinto L.; Bifulco T.; Vitobello C. y Mascolo N.: Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*. 71 (Suppl.): 58-65 (2000).
- Chernyshov V.; Heusser P.; Omelchenko L.; Chernyshova L. et al.: Immunomodulatory and clinical effects of *Viscum album* in children with recurrent respiratory infections as a result of the Chernobyl nuclear accident. *Am. J. Ther.* 7 (3): 195-203 (2000).
- Cocugnet E. and Elek E.: Immunomodulation with *Viscum album* and *Echinacea purpurea* extracts. *Oncology* 10 (3): 27-33 (1987).
- Deliorman D.; Calis I.; Ergun F.; Dogan B.; Buharalioglu C. and Kansik I.: Studies on the vascular effects of the fractions and phenolic compounds isolated from *Viscum album* ssp. *album*. *J. Ethnopharmacol.* 72 (1-2): 323-9 (2000).
- Der Marderosian A. and Liberti L.: *Natural Product Medicine*. Philadelphia. George F. Stickley. Pp. 388 (1988).
- Dhawan B.; Dubey M.; Mehrotra B.; Raswtogi R.; Tandon J.: Screening of Indian plants for biological activity. Part IX. *Indian J. Exp. Biol.* 18: 594-606 (1980).
- Dold U.; Edler L.; Mäurer H.; Müller Wening D.; Sakellariou B.; Trendelenburg F.: Krebszusatztherapie beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom. G. Thieme. Verlag, Stuttgart. (1991).
- Ergun F.; Deliorman D.; Özçelik B. and Abbasoglu U.: Screening of antifungal activities of various *Viscum album* L. samples. Dep. Pharmacognosy and Microbiology. Faculty of Pharmacy. Gazi University. Ankara, Turkey (1996).
- Finelli A.; Lämberg R.; Scheithe K.: Mistel-Lektin bei Patienten mit Tumorerrkrankungen. *Diagnostik und Therapie im Bild*. Pp. 2-5 (1998).
- Franz H. et al.: Phytochemicals of *Viscum album*. *Biochem. J.* 195: 481-4 (1980).
- Friess H.: Treatment of advanced pancreatic cancer with mistletoe: results of a pilot trial. *Anticancer Res.* 16: 915-920 (1996).
- Gabius H.; Gabius S.: From ill-defined extracts to the immunomodulatory lectin: will there be a reason for oncological application of mistletoe? *Planta Med.* 60 (1): 2-7 (1994).
- Gallagher A.; Flatt P.; Duffy G. and Abdel Wahab Y.: The effects of traditional antidiabetic plants on in vitro glucose diffusion. *Nutrition Res.* 23 (3): 413-24 (2003).
- Girre L.; Amoros M.; Conan M.: Sur l'activité antihépatique d'extraits de végétaux d'origine marine ou terrestre et la standardisation de l'étude des propriétés antivirales. *Fitoterapia*. 58: 371-8 (1987).
- Gorter R.: Bestimmung der Virusbelastung mittels branched-DNA bei HIV-positiven mit Iscador Qu FrF-Behandlung. V. München AIDS Conference. Jan. 1996. In: AIDS und HIV-Infektion in Klinik und Praxis. Vol. 5: 228-9 (1996).
- Gorter R.; Van Wely M.; Reif M. and Stoss M.: Tolerability of an extract of European mistletoe among immunocompromised and healthy individuals. *Altern. Ther. Health Med.* 5 (6): 37-44/47-8 (1999).
- Gray A. and Flatt P.: Insulin-secreting activity of the traditional antidiabetic plant *Viscum album*. *J. Endocrinol.* 160 (3): 409-14 (1999).
- Grossarth Maticsek R.; Kiene H.; Baumgartner S. and Ziegler R.: Use of Iscador®, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment. *Altern. Ther. Health Med.* 7 (3): 57-76 (2001).
- Gurbuz I.; Ustun O.; Yesilada E.; Sezik E.; Akyurek N.: In vivo gastroprotective effects of five Turkish folk remedies against ethanol-induced lesions. *J. Ethnopharmacol.* 83 (3):241-4 (2002).
- Hajto T.; Hostanska K. and Saller R.: Mistletoe therapy from the pharmacological perspective. *Forsch. Komplementarmed.* 6 (4): 186-94 (1999).
- Heiny B. and Beuth J.: Das Lektin der mistel als immunomodulator: Effektorwirkung auf â-endorphin und zytokinfreisetzung bei mammakarzinom patientinnen. *Deutsche Zschr. Onkologie.* 26: 4 (1994).
- Hirano T.; Fukuoka K.; Oka K.; Naito T.; Hosaka K. et al.: Antiproliferative activity of mammalian lignan derivative against human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. *Cancer Invest.* 8: 595-601 (1990).
- Jones C.: Mistletoe eases chemotherapy pain. *Herbs for Health*. Pp. 75. Sept-Oct. (1997).
- Jung M.; Baudino S.; Riberau-Gayon G. et al.: Characterization of cytotoxic proteins from mistletoe. *Cancer Letters.* 51 (2): 103-8 (1990).
- Kannan S.; Gabius H.; Chandran G.; Pillai M. et al.: Expression of galactoside specific endogenous lectins and their ligands in human oral squamous cell carcinoma. *Cancer Letters.* 85 (1): 1-7 (1994).
- Karata Dügenci S.; Arda N. and Candan A.: Some medicinal plants as immunostimulant for fish. *J. Ethnopharmacol.* 88 (1): 1: 99-106 (2003).
- Karkabounas S.; Assimakopoulos D.; Malamas M.; Skaltsounis A.; Leonce S.; Zelovitis J.; Stefanou D. and Evangelou A.: Antiproliferative and anticarcinogenic effects of an aqueous preparation of *Abies alba* and *Viscum album*, on a L-1210 malignant cell line and tumor-bearing Wistar rats. *Anticancer Res.* 20 (6B): 4391-5 (2000).
- Kim M.; Lee J.; Lee K.; Yang S. et al.: Involvement of hydrogen peroxide in mistletoe lectin-II-induced apoptosis of myeloleukemic U937 cells. *Life Sci.* 73 (10): 1231-43 (2003).
- Kleijnen J. and Knipschild P.: Mistletoe treatment for cancer. Review of controlled trials in humans. *Phytotherapy*. 1: 255-60 (1994).
- Klett C. and Anderer A.: Activation of natural killer cell cytotoxicity of human blood monocytes by a low molecular weight componen from *Viscum album* extract. *Arzneimittelforschung.* 39 (12): 1580-5 (1989).
- Kovacs E.: Serum levels of IL-12 and the production of IFN-gamma, IL-2, and IL-4 by peripheral blood mononuclear cells in cancer patients treated with *Viscum album* extracts. *Biomed. Pharmacother.* 54 (6): 305-10 (2000).
- Kovacs E.: The in vitro effect of *Viscum album* extract on DNA repair of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in cancer patients. *Phytother Res.* 16 (2):143-7 (2002).
- Kunze E.; Schulz H. and Gabius H.: Inability of galactoside-specific mistletoe lectin to inhibit N-methyl-N-nitrosourea-induced tumor development in the urinary bladder of rats and to mediate a local cellular immune response after long-term administration. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 124 (2): 73-87 (1998).
- Kuttan G. and Kuttan R.: Immunomodulatory activity of a peptide isolated from *Viscum album* extract (NSC-635089). *Immunol. Invest.* 21 (4): 285-96 (1992).
- Kuttan G. and Kuttan R.: Reduction of leukopenia in mice by *Viscum album* administration during radiation and chemotherapy. *Tumori.* 79 (1): 74-6 (1993).
- Kuttan G.; Menon L. Antony S. and Kuttan R.: Anticarcinogenic and antimetastatic activity of Iscador®. *Anticancer Drugs.* 8 (1): S15-6 (1997).
- Lee R.; Gabius H. and Lee Y.: The sugar combining area of the galactose specific toxic lectin of mistletoe extends beyond the terminal sugar residue: comparison with a homologous toxic lectin ricin. *Carbohydrates Res.* 254: 269-76 (1994).
- Lyu S.; Choi S.; Park W.: Korean mistletoe lectin-induced apoptosis in hepatocarcinoma cells is associated with inhibition of telomerase via mitochondrial controlled pathway independent of p53. *Arch Pharm Res.* 25 (1):93-101 (2002).
- Maier G.; Fiebig H.: Absence of tumor growth stimulation in a panel of 16 human tumor cell lines by mistletoe extracts in vitro. *Anticancer Drugs.* 13 (4):373-9 (2002).
- Mansky P.: Mistletoe and cancer: controversies and perspectives. *Semin Oncol.* 29 (6):589-94 (2002).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Mueller E.; Hamprecht K. and Anderer F.: Biochemical characterization of a component in extracts of *Viscum album* enhancing human NK cytotoxicity. *Immunopharmacol.* 17 (1): 11-8 (1989).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Olsnes S. et al.: *J. Biol. Chem.* 257: 1371 (1982).
- Pelletier M.; Lavastre V.; Savoie A.; Ratthe C.; Saller R.; Hostanska K. and Girard D.: Modulation of IL-15 induced human neutrophil responses by the plant lectin *Viscum album* agglutinin-1. *Clin. Immunol.* 101 (2): 229-36 (2001).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaolocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Coleg. Farmac. Valencia. Ed. Micof. (1995).
- Quireza Ramos O.: Efectos antitumorales del muérdago (*Viscum album*). *Med. Holist.* 26: 48-54 (1991).
- Rosell S. and Samuelsson G.: Effect of mistletoe viscotoxin and phoratoxin on blood circulation. *Toxicom.* 4: 107-110 (1966).
- Salzer J. and Havelec L.: Estudio concerniente a la acción del *Viscum album* fermentado (Iscador - ®) sobre las recidivas de carcinomas bronquiales operados entre 1969-1971. *Oncologie.* 1 (6): 264 (1980).
- Samuelsson G.: Screening of plants of the family Loranthaceae for toxic proteins. *Acta Pharmac. Suec.* 3: 353-62 (1966).
- Savoie A.; Lavastre V.; Pelletier M.; Hajto T.; Hostanska K. and Girard D.: Activation of human neutrophils by lectin *Viscum album* agglutinin-I. *J. Leukoc. Biol.* 68 (6): 845-53 (2000).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4ª Ed. Edit. Omega S. A. (1980).
- Schlodder D.: O *Viscum album* e as Ciências Naturais para O Tratamento do Câncer na Medicina Antroposófica. Rev. Ampliação da Arte Médica. Inverno. Pp. 17-28 (1998).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer Verlag. (2001).
- Siegle I.; Fritz P.; McClellan M.; Gutzeit S. and Murdter T.: Combined cytotoxic action of *Viscum album* agglutinin-1 and anticancer agents against human A549 lung cancer cells. *Anticancer Res.* 21 (4A): 2687-91 (2001).
- Stein G. and Berg P.: Non-lectin component in a fermented extract from *Viscum album* L. grown on pines induces proliferation of lymphocytes from healthy and allergic individuals in vitro. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 47 (1): 33-8 (1994).
- Stein G. and Berg P.: Characterization of immunological reactivity of patients with adverse effects during therapy with an aqueous mistletoe extract. *Eur. J. Med. Res.* 4 (5): 169-77 (1999).
- Stein G.; Pfüller U. and Schietzel M.: Viscotoxin-free aqueous extracts from European mistletoe (*Viscum album* L.) stimulate activity of human granulocytes. *Anticancer Res.* 19 (4B): 2925-8 (1999).
- Stoss M. and Gorter R.: No evidence of INF-gamma increase in the serum of HIV-positive and healthy subjects after subcutaneous injection of a non-fermented *Viscum album* L. extract. *Nat. Immun.* 16 (4): 157-64 (1998).
- Stoss M.; Peter E. and Gorter R.: Decrease of activated lymphocytes 4 and 9 hours after a subcutaneous injection of a *Viscum album* L. extract in healthy volunteers. *Nat. Immun.* 16 (5-6): 185-97 (1998).
- Straático F.: Acción del extractos fermentados de *Viscum album* sobre la actividad citotóxica de los macrófagos. - Instituto de Investigaciones "Mario Negri" de Milán. Informe personal. (1980).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Tabiasco J.; Pont F.; Fournie J.; Vercellone A.: Mistletoe viscotoxins increase natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Eur J Biochem* 269 (10):2591-600 (2002).
- Timoshenko A. and Gabius H.: Influence of the galactoside-specific lectin from *Viscum album* and its subunits on cell aggregation and selected intracellular parameters of rat thymocytes. *Planta Med.* 61(2):130 (1995).
- Timoshenko A.; Cherenkevich S. and Gabius H.: *Viscum album* agglutinin-1 induced aggregation of blood cells and the lectin effects on neutrophil function. *Bio-med. Pharmacother.* 49 (3): 153-8 (1995).
- Tonevitskii A. et al.: Chimeric toxin of the A-subunit of viscum and the B-subunit of ricin. *Molecular Biolog. Mosk.* 28 (3): 574-9 (1994).
- Van Huyen J.; Bayry J.; Delignat S.; Gaston A.; Michel O.; Bruneval P.; Kazatchkine M.; Nicoletti A.; Kaveri S.: Induction of Apoptosis of Endothelial Cells by *Viscum album*. A Role for Anti-Tumoral Properties of Mistletoe Lectins. *Mol Med* 8(10):600-6 (2002).
- Wagner H.; Feil B.; Seligmann O. et al.: Phenylpropanes and lignans of *Viscum album* cardioactive drugs V. *Planta Med.* 2: 102-4 (1986).
- Weber K.; Mengs U.; Schwartz T.; Hajto T.; Hostanska K.; Allen T.; Weyhenmeyer R. and Lentzen H.: Effects of a standardized mistletoe preparation on metastatic B16 melanoma colonization in murine lungs. *Arzneimittelforschung.* 48 (5): 497-502 (1998).
- Wildfeuer A. and Mayerhofer D.: The effects of plant preparations on cellular functions in body defense. *Arzneimittelforschung.* 44 (3): 361-6 (1994).
- Yoon T.; Yoo Y.; Choi O.; Do M.; Kang T. et al.: Inhibitory effect of Korean mistletoe extract on tumor cells in mice. *Cancer Letters.* 97 (1): 83-91 (1995).
- Zarkovic N.; Vukovic T.; Loncaric I.; Miletic M.; Zarkovic K.; Borovic S.; et al.: An overview on anticancer activities of the *Viscum album* extract Isorel. *Cancer Brother. Radiopharm.* 16 (1): 55-62 (2001).

MUIRA PUAMA



NOMBRE CIENTÍFICO

Ptychopetalum olacoides Benth.

NOMBRES POPULARES

Español: muirapuama, madera de potencia, raíz del macho.

Portugués: marapuama, muira puama, mirantã.

Inglés: muira puama, potency wood.

Otros: muira puama (Francés), muira Puama, Potenzholz (Alemán), marapuama (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol poco resistente perteneciente a la familia de las Olacáceas, caracterizado por presentar una altura entre 5-15 metros; raíz fibroleñosa de color marrón claro; corteza gris cuarteada; hojas pecioladas oblongas, coriáceas, de color marrón oscuro, con un diámetro cercano a los 5 cm; flores diminutas blancas, con aroma similar al jazmín, provistas de pétalos externamente glabros e internamente lanosos que preceden a un fruto conformado por una drupa elíptica alargada, inicialmente verdosa, que torna a amarillo-anaranjada en su madurez.

HÁBITAT

El árbol es originario de los bosques tropicales de la cuenca amazónica (en especial del Brasil y Guyana). Crece silvestre sobre suelos húmedos y sombreados, tolerando temperaturas mínimas de 15-18°C, lo cual lo hace poco resistente y poco apto para crecer en otras regiones.

PARTE UTILIZADA

Corteza de la raíz y secundariamente las ramas.

HISTORIA

Los nativos de la selva amazónica utilizaron durante muchos tiempos la decocción de la corteza de las raíces y ramas de este árbol como energizante, antidiarreico y afrodisíaco. Con este último fin también lo empleaban en forma de baños genitales. A su vez, los baños con esta planta eran indicados en casos de Beri-Beri. En lengua indígena *muira* significa «madera» y *puama* «potente». Otros autores sostienen que el término *muira puama* deriva de *myra* = «collar» y *puam* = «redondeado», en alusión a que las mujeres indígenas de la región usan sus frutos esféricos para hacer collares. En 1925 se realiza en Brasil el primer estudio farmacológico, en el cual se considera a la especie como efectiva en el tratamiento de diversos desórdenes del SNC y como estimulante sexual. En 1930 M. Penna da a conocer una serie de estudios llevados a cabo por Rebourgeon en Francia, confirmando la eficacia de la planta en casos de

astenia, trastornos neurológicos e impotencia sexual.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides (0,6%): muirapuamina (0,05%), relacionada químicamente con la yohimbina.

Triterpenos: Principalmente ácido behenólico y ésteres del lupeol.

Ácidos Orgánicos: ácidos araquídico, lignocérico, uncósánico, tricosánico, pentacosánico.

Otros: flobafenos (0,6%), ácido α -resínico (6%), β -resínico (7%), taninos, esteroides (β -sitosterol, campesterol, lupeol), aceite volátil (α -pineno, α -humuleno, β -pineno, canfeno, alcanfor, β -cariofileno).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La muira puama tiene una larga reputación como energizante y afrodisíaco, habiéndose realizado algunos estudios en humanos al respecto. Para una mejor comprensión se clasificarán sus actividades de acuerdo a los ensayos biológicos realizados.

Esfera Sexual

Debido a la semejanza estructural del alcaloide *muirapuamina* con la *yohimbina*, a esta especie le atribuyen propiedades afrodisíacas, por bloqueo de los receptores α . Los primeros estudios datan de la década del '20 y '30 (Dias da Silva R., 1925; Penna M., 1930).

Si bien aún se discute el papel de la *yohimbina* como estimulante sexual, el parentesco estructural no necesariamente va a cumplir una misma función (para mayores detalles se sugiere consultar la monografía de Yohimbo). Sin embargo, algunos trabajos más recientes parecen confirmar esta actividad. En ese sentido, en el Instituto de Sexología de París (Francia), se llevó a cabo un estudio con 262 pacientes que presentaban disfunción sexual eréctil. Al cabo de dos semanas de tratamiento y tras la administración de 1-1,5 g/día de un extracto oral de muira puama, el 62% de los pacientes evidenciaron mejorías clínicamente significativas sin manifestar efectos adversos o indeseables. Si bien queda por desentrañar el mecanismo íntimo de acción del extracto, no se descartan mejorías en la esfera psicológica del paciente a través de un estímulo del SNC (Waynberg J., 1990). En otros estudios controlados se pudo constatar que la muira puama resultaba ser más efectiva que la *yohimbina* en el abordaje de la disfunción eréctil masculina (Murray M., 1994; Waynberg J., 1995). Un estudio doble ciego controlado con placebo, realizado en el Instituto de Sexología de París, demostró la efectividad (65%) de un preparado mixto de muira puama y *Ginkgo biloba* en el abordaje de trastornos de la libido en mujeres pre y posmenopáusicas (Waynberg J. & Brewer S., 2000).

Finalmente, se ha realizado un estudio sobre cuerpos cavernosos aislados de conejos, a partir de un producto herbal (Catuama®) compuesto por extractos de *Paullinia cupana*, *Trichilia catigua*, *Zingiber officinalis* y *Ptychopetalum olacoides*. En dosis de 1, 3 y 10 mg, el producto demostró producir una relajación (dosis-dependiente) de los cuerpos cavernosos aislados, aunque no pareció afectar en mayor medida la síntesis de óxido nítrico. El estudio de cada uno de los componentes en forma aislada determinó que la mayor actividad relajante era proporcionada por *Paullinia cupana*, produciendo incrementos mayores en los niveles de cAMP respecto a *P. olacoides* (Antunes E. et al., 2001).

Otros

La muira puama ha demostrado a través de varios años de ensayos, poseer propiedades estimulantes sobre S.N.C. y orexígenas (Días Da Silva R., 1925; De Almeida E., 1993;

Pieris J. et al., 1995). Los extractos alcohólicos e hidroalcohólicos de muira puama han demostrado bloquear los temblores inducidos por *harmalina* y *eserina*, como así también los estados catatónicos inducidos por perfenazina y la ptosis e hiperactividad inducida por reserpina. A su vez, el extracto hidroalcohólico demostró en ratas potenciar los efectos letales por sobredosis de *yohimbina* (Siqueira I. et al., 1997). En tanto, el extracto etanólico de la raíz (0,2-0,6 mg/ml) evidenció actividad neuroprotectora al combatir radicales libres formados por isquemia experimental sobre tiras de hipocampo de ratas (Siqueira I. et al., 2003).

A nivel digestivo los extractos proporcionan una actividad eupéptica y orexígena. Los taninos proporcionan su consabido efecto astringente útil en casos de diarrea. El extracto hidroalcohólico de la raíz (80 mg/kg) y de la corteza (60 mg/kg) demostraron efectos analgésicos al inhibir en ratas las contorsiones inducidas por ácido acético (Cardoso V. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis recomendadas la muira puama suele ser bien tolerada. Un tratamiento promedio debe durar unas cuatro semanas, siendo seis el mínimo de días consecutivos requerido para observar resultados positivos (Teske M & Trentini A., 1996). La *muirapuamina* puede provocar hipertensión arterial en algunos pacientes, debiéndose tener en cuenta este aspecto en casos de prescripciones geriátricas.

CONTRAINDICACIONES

Hasta tanto obtener datos sobre inocuidad de empleo en casos de embarazo y lactancia, se recomienda abstenerse de su prescripción en estas circunstancias. No debe prescribirse a niños.

STATUS LEGAL

La muira puama se encuentra incorporada en la Farmacopea Brasileira desde 1956. De acuerdo con la larga tradición de uso de muira puama en Inglaterra, se encuentra enlistada en

la *British Herbal Pharmacopeia* y reconocida por la *British Herbal Medicine Association*, recomendándose para el tratamiento de disenterías e impotencia sexual. La Asociación Americana de Productos Herbales de USA la ha categorizado en clase 1, es decir, como especie que puede ser utilizada con seguridad en las dosis recomendadas (McGuffin M. et al., 1997)

USOS ETNOMEDICINALES

La decocción de la corteza de las raíces y ramas de muira puama se emplea popularmente en casos de astenia, agotamiento físico, convalescencia de enfermedades, depresión, impotencia sexual (solo o combinado con *catuaba*) y anorexia. También en forma de gargarismos en anginas y en baños genitales en casos de impotencia sexual. Externamente en casos de caída de cabellos, dolores reumáticos y neuralgias.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión o Decocto: 20 g/l. Tomar 50-200 ml diarios.

Tintura: Al 20% en alcohol de 60°. Se administra a razón de 2,5 ml, 2-3 veces al día. No sobrepasar los 10 ml diarios.

Como la mayoría de los principios activos son poco solubles en agua, la forma de tintura suele estar mejor indicada que las decocciones o infusiones.

Extracto Seco: Según la Farmacopea Brasileña se administra hasta 0,2 g en dosis de 0,05 g.

Extracto Fluido: En alcohol de 60° donde 1 g = 52 gotas. La dosis usual es de 0,5 ml 2-3 veces al día, tratando de no sobrepasar los 2 ml diarios.

Polvo: Hasta 2 g diarios, con dosis unitarias máximas de 0,5 g.

Uso Externo: La tintura se aplica en forma de fricciones en casos de caída de cabello, existiendo en el comercio lociones y champúes. La raíz triturada en decocción (50-60 g/l) se utiliza en casos de neuralgias y dolores.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. S. A. Buenos Aires. (1998).
- Antunes E.; Gordo W.; De Oliveira J.; Teixeira C.; Hyslop S. and De Nucci G.: The relaxation of isolated rabbit corpus cavernosum by the herbal medicine *Catuaba* and its constituents. *Phytother. Res.* 15 (5): 416-21 (2001).
- Austerhoff H. et al.: Components of muira puama. II. *Arch. Pharm. Ver. Dtsch. Pharm. Ges.* 302 (3): 209-12 (1969).
- Austerhoff H. et al.: Lipophilic constituents of muira puama. *Arch. Pharm. Ver. Dtsch. Pharm. Ges.* 304 (3): 223-8 (1971).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
- British Herbal Pharmacopeia. *BHM Association*. West York England. Pp. 13 (1983).
- Bucek E. et al.: Volatile constituents of *Psychopetalum olacoides* root oil. *Planta Med.* 53 (2): 231 (1989).
- Cardoso V.; Costa A.; Palhano S.; Aguiar M. dos S.; Costa J.: Avaliação da atividade antinociceptiva do extrato etanólico de *Psychopetalum olacoides*. FeSBE 2003 - XVIIIª Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- De Almeida E.: *Plantas Mediciniais Brasileiras, Conhecimentos Populares e Científicos*. Hemus Edit. (1993).
- Dias da Silva R.: Medicinal plants of Brazil. Botanical and Pharmacognostic Studies. Muira puama. *Rev. Brasil. Med. Pharm.* 1 (1): 37-41 (1925).
- Grünwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.(Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).
- Iwasa J. et al.: Constituintes de muira puama. *Yakugaku Zasshi.* 89 (8): 1172-4 (1969).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press, USA. (1997).
- Murray M.: Yohimbine vs. Muira puama in the treatment of erectile dysfunction. *Am. J. Nat. Med. Nov.* (1994).
- Olofsson E.: Action of extract of *Liriodendron ovata* on the blood pressure, vessels and respiration in rabbit. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 97: 1639-40 (1927).
- Penna M.: *Notas sobre plantas brasileiras*. Araujo Penn. & Cia., Rio de Janeiro. Pp. 258 (1930).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. MICOE. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- Raffauf J.: Las plantas medicinales y tóxicas del noroeste amazónico. Ed. Dioscóridos. (1990).
- Rain Tree database - Internet: *Muira puama*. (2001).
- Siqueira I.; Lourenço A.; Nunes D. and Elisabetsky E.: Psychopharmacology properties of *Psychopetalum olacoides* extracts. WOCMAP II°. Mendoza, Argentina. Abstract P-343. (1997).
- Siqueira I.; Fochesatto C.; Cimarosti H.; Salbego C.; Elisabetsky E.; Alexandre Netto C.: Atividade neuroprotectora de *Psychopetalum olacoides* (Marapuama). FeSBE 2003 - XVIIIª Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- Steinmetz E.: Muira puama. *Quart. J. Crude Drug Res.* 11 (3): 1787-9 (1971).
- Teske M. y Trentini A.: *Compêndio de Fitoterapia*. Herbarium. 3ª Ed. Brasil. (1996).
- Waynberg J.: Contributions to the clinical validation of the traditional use of *Psychopetalum guyanna*. 1º Congress of Ethnopharmacology. Strasbourg, France. June 5-9. (1990).
- Waynberg J.: Male sexual asthenia. Interest in a traditional plant derived medication. *J. Ethnopharmacol.* March. (1995).
- Waynberg J.; Brewer S.: Effect of Herbal vx on libido on sexual activity in premenopausal and postmenopausal women. *Adv. Ther.* 17 (5): 255-62 (2000).
- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos*. Ed. Grijalbo. México. (1994).

MUÑA MUÑA

NOMBRE CIENTÍFICO

Satureja parvifolia (Phil.).

Sinonimias: Se citan 14 sinonimias para esta especie.

NOMBRE POPULAR

Español: muña muña (Argentina)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perteneciente a la familia de las Lamiales (Labiadas) caracterizado por presentar una altura cercana los 2 metros, provisto de hojas oblongas enteras, subsésiles, con pelos pequeños en ambas caras. Flores solitarias o en cimas, de aroma agradable. Tubo de corola de 1,2 a 1,4 mm. de largo. Núculas oblongo-obovadas.

HÁBITAT

El género *Satureja* presenta más de 100 especies, distribuidas en las regiones templadas de ambos hemisferios, muchas de las cuales son aromáticas. *Satureja parvifolia* se encuentra en mesetas y en la alta montaña de la región noroeste de Argentina (provincias de Jujuy, Salta, Tucumán) y en la región de Cuyo (Catamarca y La Rioja), entre los 1.300 y 3.000 m.s.n.m.

PARTE UTILIZADA

Hojas y tallos tiernos.

HISTORIA

Durante muchos siglos esta especie ha sido empleada por las distintas etnias que habitaron el noroeste de Argentina como estomáquica y contra infecciones diversas. Inicialmente la muña muña fue comenzada a estudiar por Ducloix y Zelada (1925) y más tarde por Fester (1961) y Zygadlo et al. (1993).

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite Esencial (1-4%): Se ha identificado óxido de piperitona (30-67%), carvacrol (34%), acetato de carvacrilo (15%), *p*-cimeno (14%), óxido de piperitenona (13%), mentol (10-20%), lipiafenol (3%), lipiona y dihidrolipiona, carvona, linalol, isopulegol, pulegona, α y β -pineno, limoneno, 1,8-cineol, sabineno. La composición y porcentaje de estos componentes varía según la altura y región.

Flavonoides (partes aéreas): Se trataría de compuestos 3',4' dihidroxilados en el anillo B y derivados 3-O-glicosilados.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Esta especie goza de mucha popularidad en Argentina como planta afrodisíaca. Sin embargo no hay evidencias firmes aún, desde el punto de vista científico, que sostengan dicha aseveración. No obstante esta actividad está siendo actualmente investigada en Argentina. Su espectro antimicrobiano y sus propiedades digestivas han demostrado ser hasta el momento sus principales virtudes. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

Se han realizado ensayos de actividad antimicrobiana muy promisorios con esta especie. En orden de hallar los compuestos responsables, se ensayaron diferentes fracciones empleando solventes de distinta polaridad: *n*-hexano, cloroformo, etil-acetato y agua. El extracto acuoso demostró ser el más eficaz, habiendo generado halos de inhibición de

5 mm frente a *Staphylococcus aureus*. No se produjeron halos inhibitorios frente a *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris* y *Escherichia coli*. El extracto acuoso total ha dado halos inhibitorios frente a *E. coli* (10 mm), *Pseudomonas aeruginosa* (11 mm), *Shigella sp.* (11 mm), *Streptococcus pyogenes* (6 mm) y *Staphylococcus aureus* (8 mm). La actividad antimicrobiana para el extracto hexánico fue negativa (Hernández N. et al., 1999). En principio la mayor actividad antimicrobiana parece estar relacionada no solo con componentes del aceite esencial, sino también con la presencia de flavonoides mono y dihidroxilados en el anillo B. (Hernández N. et al., 2000).

Otro estudio efectuado a través del método de difusión en agar, evaluó la actividad del extracto etanólico de muña muña en una concentración de 50 mg/ml, observándose halos inhibitorios para *Staphylococcus cobnii* (15,3 mm), *Staphylococcus epidermidis* (16 mm), *Staphylococcus aureus* (13 mm), *Bacillus subtilis* (15 mm), *Escherichia coli* (17,6 mm), *Klebsiella pneumoniae* (15 mm), *Pseudomonas aeruginosa* (15,3 mm), *Salmonella sp.* (13 mm) y *Serratia sp.* 15,3 mm). (Fersin G. et al., 2000).

Se ha comprobado actividad *in vitro* del aceite esencial frente a *Trypanosoma cruzi* en concentración de 250 mg/mL. Los componentes responsables de dicha actividad están relacionados con la presencia de óxido de piperitona, piperitenona y lipiafenol. No hubo actividad frente a *Leishmania sp.* (Fournet A. et al., 1999). Finalmente se ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* (IC₅₀ = 3 µg/ml) frente a *Plasmodium falciparum* cloroquina/pirimetamina-resistente, a partir del extracto metanólico de muña muña. En este caso, el extracto acuoso también demostró ser activo (Debenedetti S. et al., 2002).

Actividad Afrodisíaca

La misma está citada por varios autores a partir de su empleo popular (Ratera E. y Ratera M., 1981; Toursarkisian M., 1981; Burgstaller Chiriani C., 1994). Un estudio efectuado sobre músculo liso de tiras de cuerpo cavernoso obtenidas de cobayos, demostró el efecto relajante (dosis dependiente) del extracto diclorometánico de *S. parvifolia*. La actividad demostrada fue del 95% con una concentración de 2,5 mg/ml. Cuando se ensayó el extracto metanólico, se obtuvo un 84% de relajación con una concentración de 10 mg/ml. Estos resultados resultaron comparables a los obtenidos con los mismos extractos elaborados a partir de *Turnera diffusa*, conocida como damiana en el continente americano (Coussio J. et al., 2000; Hnatyszyn O. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis recomendadas la muña muña por lo general es bien tolerada. Sólo se mencionan algunos casos de intolerancia digestiva y cefaleas. Estudios de toxicidad aguda en el bioensayo de *Artemia salina* con el extracto acuoso de *Satureja parviflora* arrojaron un resultado positivo en una concentración de 10.000 µg/ml. Esta cifra se considera como el límite máximo para diferenciar entre extractos acuosos tóxicos de aquellos no tóxicos. En virtud de ello no se recomienda la toma de infusiones de muña muña durante períodos prolongados. (Mongelli E. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

En virtud de la falta de ensayos que prueben la inocuidad de esta especie en etapa gestacional, no se recomienda su empleo durante el embarazo y la lactancia.

USOS ETNOMEDICINALES

En la región del noroeste del país se emplea la infusión de muña muña al 2% (sola o mezclada con *arçayuyo* y azú-

car) para combatir el “empacho” (indigestión) en los niños. En la comunidad puneña de Yavi (Jujuy) emplean la planta junto con harina de maíz y agua para la preparación de una comida llamada “pire”. En adultos se emplea como estomáquico (eupéptico) y ligeramente purgante. También como afrodisíaco en los hombres (uso muy arraigado en la población masculina), como emenagogo y contra la infertilidad en la mujer. En la puna la infusión se le da de beber a las ovejas para que tengan más leche.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2%, a razón de 2-3 tazas al día. Se recomienda en casos de trastornos digestivos.

Decocción: Como afrodisíaco se preparan cocimientos al 20‰, a razón de 3 tazas al día.

Tintura madre: Se prepara con 25 g de partes aéreas de muña muña en 100 cc de alcohol de 70°. Se administran 25-30 gotas, 3 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Burgstaller Chiriani C.: *La vuelta a los vegetales*. Edit. Edicial. 15ª Ed. (1994).
- Bustos D.; Tapia A.; Feresin G. y Ariza Espinar. *Fitoterapia*. Vol. LXVII (5): 411-6 (1996).
- Cousio J. *Comunicación Personal*. Buenos Aires. *Cát. Farmacognosia*. (UBA). Agosto. (2000).
- Debenedetti S.; Muschietti L.; Van Baren C.; Clavin M.; Broussalis A.; Martino V.; Houghton P.; Warhurst D. and Steele J.: *In vitro antiparasitic activity of extracts of Argentinian plants*. *J. Ethnopharmacol.* 80 (2-3): 163-6 (2002).
- Feresin G.; Tapia A. and Bustos D.: *Antibacterial activity of some medicinal plants from San Juan, Argentina*. *Fitoterapia*. 71: 429-432 (2000).
- Fournet A.; Viturro C. y Molina A.: *Evaluación de actividad antiparasitaria de aceites esenciales de especies aromáticas de Jujuy (Argentina)*. 3er. Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile. (1999).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, Colombia. (1995).
- Hernández N.E.; Tereschuk M.L. y Abdala L.R.: *Bioassays of satureja parvifolia*. 3er. Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile (1999).
- Hernández N.; Tereschuk M. and Abdala R.: *Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Tafi del Valle (Tucumán, Argentina)*. *J. Ethnopharmacol.* 73 (1-2): 317-22 (2000).
- Molina A.; Viturro C.; Heit C.; Juárez M. y Elechosa M.: *Composición de volátiles de Satureja parvifolia y Satureja odorata del centro de Argentina*. Abstract. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires, Argentina. 8-10 de mayo (2002).
- Monguelli E.; Cousio J. y Cicia G.: *Estudio de toxicidad aguda de plantas medicinales argentinas mediante el bioensayo de Artemia salina*. *Dominguezia*. 12 (1): 35-38 (1995).
- Montes M.; Valenzuela R.; Wilkomirsky T. and Arrive M.: *Some constituents of the essential oil of Satureja gilliesii*. *Ann. Pharm. Fr.* 33 (12): 707-9 (1975).
- Ratera E.L. y Ratera M.O.: *Plantas de la Flora Argentina empleadas en Medicina Popular*. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina. (1981).
- Vignale N.D. y Gurni A.A.: *Estudio etnofarmacobotánico de las hojas de tres especies medicinales andinas*. 3er. Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile (1999).
- Toursarkissian M.: *Plantas Medicinales de la Argentina*. Edit. Hemisferio Sur. (1981).
- Viturro C.I. y Molina A.C.: *Composición del aceite esencial de Satureja parvifolia de la puna jujeña*. Abstract P-010. *Woemap II*. Mendoza (Argentina). Noviembre 10-15 (1997).

N NARANJO AMARGO



NOMBRE CIENTÍFICO

Citrus aurantium L.

Sinonimias: Se citan 5 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: naranja amargo, naranja agrio, azahar, apipú.

Portugués: laranja amarga, laranja azeda, laranjeira.

Inglés: bitter orange, sour orange, Seville orange.

Otros: orange amère (Francés), arancio amaro (Italiano), Pomeranzenschale, Bitterorangenschale (Alemán), apepú (Guaraní).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol siempreverde, perteneciente a la familia

de las Rutáceas, caracterizado por presentar abundante ramaje y una altura cercana a los 8-10 metros; hojas aovado-lanceoladas de hasta 8 cm de largo, sinuosas o crenadas, brillantes y con pecíolo alado; flores (azahares) aromáticas blancas o rosadas, ubicadas en la axila de las hojas; el fruto es globoso, de 7,5 cm de diámetro y de color naranja en su madurez. La floración ocurre en el verano y la fructificación en otoño. Debe diferenciarse de *Citrus aurantium* var. *sinensis* (ó *Citrus sinensis* L.) el cual se diferencia del anterior por sus frutos de cáscara más delgada y su sabor dulce. De ahí que a este último se le conozca como naranja dulce.

HÁBITAT

La familia Rutáceas comprende 161 géneros y unas 1600 especies, la mayoría nativas de climas tropicales. El naranja amargo es oriundo de Asia (India, sureste de China y sur de Vietnam). Fue posteriormente introducido y naturalizado en Europa y América. Existen ejemplares silvestres y cultivados, siendo en ocasiones utilizado como base de injerto para el naranja dulce. En Europa se encuentra principalmente cultivado en el sur de Francia, Portugal, Italia (Sicilia) y de España (Sevilla). También se produce en Israel, California y Florida (USA).

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el epicarpio (y parte externa del mesocarpio) del fruto maduro. También son consideradas como droga vegetal los botones florales desecados (en su mayor parte aún cerrados), y las hojas. Según las Farmacopeas Alemana (1996) y Austríaca, el contenido en aceite esencial del epicarpio del fruto no debe ser inferior al 1%. La Farmacopea Italiana (9ª Ed) contempla hasta un 2% y la Farmacopea Helvética (7ª Ed) hasta 3%.

HISTORIA

El naranja amargo ya fue empleado en la época de la antigua Grecia, siendo cultivado en Europa a partir del siglo XII (tres siglos antes que el naranja dulce), a través de los navegantes portugueses procedentes de las Indias Orientales. Fue el primer *Citrus* en llegar a América, siendo na-

turalizado en México en el año 1568 y en Brasil en 1587. El nombre *aurantum* deriva del latín *aureantius* = «naranja». En Túnez, desde épocas inmemoriales, se rinde culto a este árbol, en especial en las celebraciones de la «Fiesta de la Naranja» que se realizan anualmente en Nabeul. Las flores, conocidas como azahar (en idioma árabe significa *perfume*), son recolectadas en dicho país a fines de marzo para adornar la celebración.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

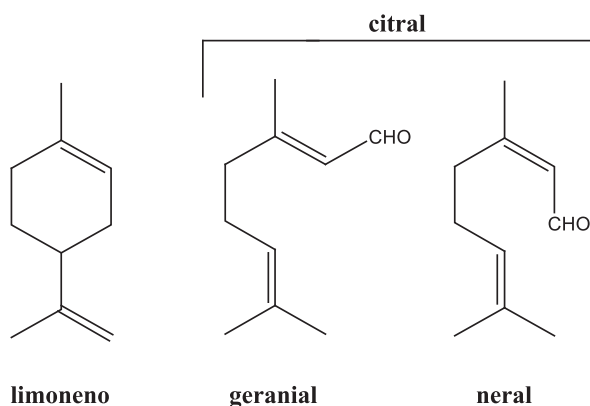
Aceite esencial (1-2,5%): Compuesto por mirceno (1,3-5,5%), *cis* y *trans*- β -ocimeno, *p*-cimeno (1-3%), limoneno (90%), alcoholes monoterpénicos (linalol, α -terpineol, nerol, geraniol, citronelol), acetatos de geraniol, nerilo, citronelilo y linalino; aldehidos (neral, citronelal, geranial, undecanal, decanal y nonanal), cumarinas y furanocumarinas volátiles (aurapteno, auraptenol, bergapteno, bergaptole, escoparona, citropteno).

Del naranjo amargo se puede obtener tres tipos de esencias: a partir de la cáscara (la más empleada), a partir de yemas florales y flores (esencia de *neroli*), y finalmente a partir de las hojas, ramas y frutos (esencia de *petit grain*). La primera se obtiene por expresión en frío, en cambio las dos últimas se obtienen por destilación con vapor de agua. En estos casos el rendimiento es pobre: para obtener 1 litro de esencia de *petit grain* se requieren 350 k de materia vegetal; y para obtener 1 k de esencia de *neroli* se necesitan 1.000 k de flores.

Flavonoides: neohesperidina, hesperidina, neohesperidina dihidrochalcona y naringina (principios amargos responsables de su sabor), lonicerina, rutina, aurantina, tangeretina, nobiletina y sinensetina. Según la Farmacopea Alemana (1996) el índice de amargor para los principios amargos de *Citrus aurantium* no debe ser inferior a 600. Para la Farmacopea Helvética (7ª Ed) no debe ser inferior a 16 unidades.

Otros: ácido hesperidínico y ácido auranciamarínico (sustancias amargas), umbeliferona, pectina (pericarpio de los frutos), resina amarga, ácidos cítrico, ascórbico y málico (frutos), aminoácidos presentes en las flores (adenosina, asparagina, tirosina, valina, isoleucina, alanina), azúcares en el fruto (sacarosa, dextrosa y levulosa), limonina en la semilla (principio amargo de naturaleza triterpénica), alcaloides (estaquidrina, narcotina en muy escasa cantidad), esteroides en las flores (β -sitosterol, β -daucasterol), carotenos (derivados la mayoría de la criptoxantina y en menor medida de la luteoxantina, auroxantina y zeaxantina).

Análisis Proximal cada 100 g del fruto: Calorías 44; agua 87,5 g; proteínas 0,7 g; grasa 0,1 g; hidratos de carbono 11,2 g; fibra 2 g; cenizas 0,5 g; calcio 42 mg; fósforo 20 mg; hierro 0,4 mg; caroteno 70 μ g; tiamina 0,07 mg; riboflavina 0,03 mg; niacina 0,30 mg; ácido ascórbico 43 mg. (Duke J. & Atchley A., 1986).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Teniendo en cuenta que son varias las partes de esta especie reconocidas como droga vegetal, las acciones farmacológicas dependerán de la parte a ser empleada. En el caso del epicarpio del fruto, mayormente se emplea como amargo orexígeno y corrector del sabor. En el caso de las flores blancas (azahar), se emplean como sedante suave.

Actividad sobre S.N.C.

Algunos componentes del aceite esencial tales como el *linalol*, *acetato de linalilo*, *nerol* y *geraniol* presentan un efecto sedante y ligeramente hipnótico (Adesina S., 1982; Hong N. et al., 1984). En ese sentido es muy empleado el *agua de azahar* (obtenido del destilado de las flores) como sedante y antiespasmódico (Forster H. et al., 1980; Itokawa H. et al., 1983). La *hesperidina* presenta efecto depresor sobre el SNC y actividad miorrelajante. En cambio, la *neohesperidina dihidrochalcona* no presenta efecto depresor central, aunque sí provoca incremento de la actividad motora espontánea y del tono muscular (Suárez J. et al., 1996).

Estudios en ratas demostraron que el aceite esencial (70%) del naranjo amargo prolonga 2,1 veces la actividad inductora del sueño del pentobarbital sódico, respecto a un grupo control. La fracción diclorometánica del extracto hidroetanólico, prolonga ese efecto 3 veces y la del extracto hexánico 2,8 veces. Comparado con los aceites esenciales de otras especies, los resultados fueron algo menores: *Ocimum gratissimum* (3,2 veces) y *Cymbopogon citratus* (3,5 veces) (Blanco M. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana - Insecticida

Los extractos acuoso y alcohólico del fruto de *C. aurantium* han demostrado actividad bacteriostática frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Protens mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus- β -hemolítico* (Janssen A. et al., 1986; Ebana R., 1991; González N. et al., 2001). Por su parte, el aceite esencial demostró actividad antimicótica *in vitro*, sobre *Trichoderma viride*, *Aspergillus aegyptiacus* y *Penicillium cyclopium* (El Keltawi N. et al., 1980). Incluso se mostró efectivo en pacientes con micosis rebeldes a otros tratamientos (Ramadan W. et al., 1996).

A su vez, el aceite esencial demostró propiedades insecticidas frente a *Callosobruchus phaseoli*, *Cochliomyia bominiworax*, *Dysdercus cingulatus* y *Plutella xylostella*. Los compuestos responsables serían los alcaloides *estaquidrina* y *narcotina* (Morton J., 1987; Grainge M., 1988). A nivel microbiano, dicho aceite no evidenció actividad inhibitoria significativa frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans*, *Diplococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella sp.* y *Shigella sp.* (Naqvi S. et al., 1991).

Actividad Antitumoral

Ensayos *in vitro* han demostrado que el *limoneno* del epicarpio del fruto posee actividad antitumoral en diferentes modelos de cultivo celular (Boik J., 1995). En la última década fueron llevados a cabo importantes avances en el abordaje del cáncer de próstata, a través de un producto estandarizado obtenido de la pectina del naranjo amargo y al cual se le conoce como MCP (Modified Citrus Pectin). Esta sustancia ha exhibido actividad antimetastásica *in vitro* (dosis dependiente) sobre células malignas de próstata (Pienta K., 1995). En dicha actividad estarían involucrados residuos galactosídicos del MCP, como ser el *rhamnogalacturonano*, el cual atraería al sitio de acción a los linfocitos CD3+ para que ejerzan su efecto citotóxico (Zollner J. et al., 1993; Zhu T. et al., 1994). En la actualidad, se comercializa en Norteamérica con el nombre de Pecta-Sol®.

Aparato Cardiovascular

En animales con septicemia, la inyección de extractos de frutos inmaduros (ricos en *sinefrina* y *N-metiltiramina*) permitió contrarrestar el colapso cardiocirculatorio usual en estos casos con una efectividad del 96%. Ello se debe a que ambos compuestos incrementan la circulación sanguínea a nivel arterial cerebral y cardíaco (Chen X., 1981; Zhao X., 1989).

Sin embargo, en ensayos efectuados en ratas la administración en la ración diaria de 2.5-20 mg/k de extractos estandarizados del fruto de *Citrus aurantium* (con valoración del 4 y 6% de *sinefrina*) demostraron una disminución del peso en los animales, a la vez que se verificó arritmias ventriculares y alargamiento del segmento QRS, lo cual resulta indicativo de estimulación adrenérgica y cardiotoxicidad. En efecto, la administración de *sinefrina* en corazón aislado de cobayos reserpinizados produce actividad cronotropa positiva y agonista β_1 -adrenérgica (Calapi G. et al., 1999).

Por su parte, la administración intravenosa de extractos de *C. aurantium* en dosis de 1,25-5 mg/k produce elevación de la presión arterial debido a un mecanismo de vasoconstricción, a lo cual sigue una caída de la presión. Estas acciones son bloqueadas, respectivamente, por propanolol y atropina, pero no por clorisondamina, prazocina ni ciproheptadina (Moon Y. et al., 1990; Huang Y. et al., 1995).

Actividad Adelgazante

En la actualidad se comercializan productos antiobesidad basados en el principio activo *sinefrina* presente en los frutos de *Citrus aurantium*, generalmente en reemplazo de la norepinefrina. Esta sustancia tendría efectos simpaticomiméticos, lipolíticos e incrementadores de la termogénesis. Su mecanismo de acción radica en estimular los receptores β_3 -adrenérgicos (situados principalmente en adipocitos y células hepáticas). (Blumenthal M. et al., 2000). La administración reiterada a ratas de extractos de esta sustancia al 4% y 6% durante siete días, provoca una reducción en el consumo de alimentos y un descenso en la ganancia de peso, acompañado de cardiotoxicidad (Jordan R. et al., 1987).

Un estudio clínico simple efectuado en 9 pacientes obesas, demostró que el extracto de *Citrus aurantium* (325 mg, padronizado con 52-65 mg de aminos activas) incrementa la pérdida de peso de un régimen hipocalórico (1.000 kc/día) con un descenso promedio de 2,44 kg/sem, respecto a la pérdida de peso producida por el régimen solo (0,94 kg/sem). Asimismo, se comprobó que es un potente activador de la fosforilasa en el metabolismo graso (Park J. et al., 1998).

Otros

Los extractos acuoso y alcohólico de *Citrus aurantium* administrados por vía oral a ratas, presentaron acción inhibitoria en las reacciones alérgicas de tipo I inducidas por suero IgE de *Ascaris antiniditrofenilado* (Koda A. et al., 1982). Algunos componentes del aceite esencial tales como el *linalol*, *acetato de linalilo*, *nerol* y *geraniol* presentan un efecto antiespasmódico (Adesina S., 1982; Hong N. et al., 1984). La administración del extracto acuoso del pericarpio demostró en animales ejercer varios efectos: relajante sobre útero de ratas en estro, antihemorrágica en mucosa gastrointestinal erosionada por salicilatos y efecto antiespasmódico sobre íleon de cobayo (Forster H. et al., 1980; Mae E. et al., 1983).

Los flavonoides exhiben una actividad protectora capilar y ligeramente diurética. La cáscara del fruto contiene *neobesperidina dibidrohalcona* en concentración variable (2,4-2,8% en fruto maduro y hasta 14% en fruto tierno). Esta sustancia ha demostrado ser 20 veces más dulce que la sacarina y 200 veces más dulce que el ciclamato (Cáceres A. et al.,

1987). La *pectina* es un agente hemostático e hipolipemiante, empleado en el tratamiento de infecciones gastrointestinales, ya que debido a su capacidad de retener agua, resulta útil como protector mucoso y antiarreico (Leung A. & Foster S., 1996).

La *vitamina C* es antiescorbútica y antioxidante. Los principios amargos le confieren una acción tónica, aperitiva y carminativa. El *limoneno* por su parte, demostró tener propiedades expectorantes, lo cual coincide con el uso tradicional de infusiones de naranjo amargo en procesos respiratorios (Acosta de la Luz, L. 1993). La *sinefrina* se encuentra en algunos preparados antialérgicos o descongestivos nasales en reemplazo de la *efedrina* (Blumenthal M. et al., 2000). Finalmente, el compuesto polifenólico *cianidin-3-O- β -glucopiranosido* ha demostrado *in vitro* propiedades antioxidantes (Cervellati R. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general, los extractos de naranjo amargo son bien tolerados. La ingesta de *esencia de neroli* puede producir embriaguez, cefalea y vértigos. Síntomas similares pueden ocurrir en personas muy sensibles al olor flores de azahar (Arnaud F., 1934). Se tendrá en cuenta que las *furanocumarinas* son agentes fototóxicos y potenciales mutágenos del ADN celular. La esencia de naranjo amargo también puede dar fenómenos de hipersensibilidad, sobretudo bajo exposición solar luego de aplicación con lociones que lo contengan (McGuffin M. et al., 1997). El *nerol*, y en menor medida los terpenos *citronelol*, *linalol* y *geraniol*, serían los principios hipersensibilizantes (Gruenwald J., 1998).

En el caso del vitiligo, la fotosensibilidad provocada por aceites de origen cítrico (en especial el de bergamota) es considerada terapéutica (Pellecuer J., 1995). Estudios de toxicidad aguda sobre peces del género *Mollinesia* a partir de extractos acuosos y etanólicos de hojas, corteza y raíz (500 mg/k) no arrojaron señales de toxicidad (Planter 1989). La DL50 del extracto padronizado en aminos (325 mg) administrado por vía oral a ratas fue calculado en 10.000 mg/k, lo cual es un indicador de inocuidad del producto (Abdel Alim M. et al., 1990).

CONTRAINDICACIONES

No se conocen. En virtud de la falta de estudios que acrediten su empleo en embarazo y lactancia, no se recomienda por el momento su utilización en dichas circunstancias. Pacientes obesos con cardiopatías declaradas no deberían tomar este producto. No obstante, deberá consultarse a un facultativo sobre el supuesto beneficio de consumir extractos de esta especie como tratamiento adelgazante.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El alto contenido en pectinas puede retardar la absorción de antibióticos e insulina (Kuklinski C., 2000).

STATUS LEGAL

El epicarpio desecado del naranjo amargo maduro, o a punto de madurar, se encuentra registrado en la 6ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina (Amorín J., 1980). El epicarpio del fruto es droga oficial en la Farmacopea Británica, considerándosele como tónico-amargo. Tanto epicarpio, mesocarpio, tintura y aceite esencial figuran en la Real Farmacopea Española (2ª Ed.). La Comisión «E» de Monografías de Alemania considera al epicarpio del fruto dentro del listado de hierbas aprobadas para uso humano, en casos de inapetencia y dispepsia, en tanto las hojas y flores se recomiendan como sedante menor tanto en adultos como en niños (Blumenthal M. et al., 2000). Esta especie ha sido autorizada para uso medicinal humano por los Mi-

nisterios de Sanidad de Bolivia, Costa Rica (hojas y flores), Cuba, España y Venezuela (corteza del fruto). (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplean las flores, hojas, frutos, jugos y cáscara como aperitivo, antiespasmódico, carminativo, diurético, colagogo, sedante, vermífugo y tónico. El *aceite de nerolí* en vaselina es empleado en India como preventivo contra las picaduras de sanguijuelas. La infusión de hojas y flores se indican como sedante, antidiarréico, orexígeno y en fricciones como antipirético. Antiguamente en Chile se empleaban compresas de hojas de naranjo amargo para tratar parálisis faciales.

En Cuba, la decocción del fruto se emplea como anti-hemorrágico en lesiones de la mucosa digestiva. El jugo se recomienda como antidiarreico, antidisentérico y antitérmico. En México recomiendan el cocimiento de las hojas como diurético, a razón de tres tazas diarias. Como anti-es-corbúatico y antiartrítico, suelen tomar altas dosis del jugo del fruto. En forma de baños de pies, el cocimiento de las hojas se aplica para combatir dismenorreas y cefaleas.

En Malasia, aplican localmente el jugo del fruto contra el dolor de cabeza. Las hojas o la corteza en infusión se emplean en Fidji para combatir cefaleas. En China la cáscara desecada del fruto inmaduro es empleada en problemas digestivos y prolapso uterino. La esencia de neroli se emplea internamente en casos de palpitaciones, diarreas y como inductor del sueño. La esencia de petit grain se emplea en casos de angustia y cuadros depresivos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Con hojas y flores al 5%. Tomar 2-3 tazas diarias. Para el epicarpio se recomiendan 2 g en 150 ml de agua hirviendo. Tomar 3 veces al día.

Decocción: A partir del epicarpio. Se administran 1-2 cucharadas de postre por taza, 1-3 veces al día.

Extracto fluido: (1g=50 gotas) se administra a razón de 30-40 gotas, 3 veces al día.

Extracto Seco: 1-2 g diarios.

Tintura: Relación 1:5 (1g = 25 gotas). Tomar 45-50 gotas 3 veces al día. Según la Farmacopea Alemana (7ª Ed), la dosis es de 2-3 g al día.

Aceite esencial: No superar la dosis de 5 gotas por toma, ni superar las tres tomas diarias.

Enolado: Al 5%, bajo maceración de dos semanas, a administrar 2-3 vasos (80 cc.) diarios.

Jarabe: Se prepara con el 5-10% del extracto fluido. Se administran 2-4 cucharadas operas al día.

Agua de azahar: Se prepara a partir de 10-50 g. de hojas y flores. Se administra 1 cucharadita, 1-3 veces al día, como complemento de infusiones o decocciones.

USOS CULINARIOS

La *hesperidina* se emplea como aromatizante amargo en algunas bebidas alcohólicas. En la cocina árabe suelen colocar 2 de gotas de azahar sobre la carne en cocción. También se suele agregar al café turco antes del primer sorbo.

OTROS USOS

La *esencia de neroli* se usa en perfumería como agente aromatizante. El agua de flores (azahar) y la corteza, se emplean como correctores organolépticos, en especial sobre sustancias salinas y amargo-salinas.

CURIOSIDADES

En Túnez es costumbre de muchos hogares e incluso de restaurantes, arrojar algunas gotas de agua de azahar sobre los hombros del visitante en señal de hospitalidad y de deseos que regrese.

Dioscórides mencionaba lo siguiente: «...» *Hácese de la flor del naranjo el agua llamada de azahar, odoriferísima sobre todas las otras, y excelente para esforzar la virtud vital, principalmente de las recién paridas, cuando les sobrevienen desmayos...*»

Antiguamente la naranja simbolizaba la fecundidad, debido al número de semillas de sus frutos. Las flores blancas del naranjo amargo simbolizaban la pureza, de ahí que aún hoy se les acerque un ramo de ellas a las novias cuando se acercan al altar.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel Alim M. et al.: The constituents of *Citrus aurantium*. *Fitoterapia*. 61 (5): 470-1 (1990).
- Acosta de la Luz L.: *Cultive plantas medicinales*. Edit. Científico-Técnica de la Habana, Cuba. (1993).
- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noroeste Mexicana*. Ediciones Castillo. 1ª. Ed. (2000).
- Adesina S.: Studies on some plants used as anticonvulsants in Amerindian and African traditional medicine. *Fitoterapia*. 53: 147-62 (1982).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arnaud F.: *Terapéutica Farmacología y Materia Médica*. Salvat Ed. Barcelona, España. (1934).
- Ávila J.: Del naranjo al azahar. *Fitoterapia*. 8: 51-4. (1997).
- Blanco M.; Carvalho Freitas M.; Feniman De Stefano G.; Freire C.; Ricardo V.; Sena L. and Costa M.: Neuropharmacological evaluation of species used as central nervous system depressant in Brazilian traditional medicine. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Abstract B-168. Barcelona, España. September 8-12 (2002).
- Boik J.: *Cancer and Natural Medicine: A textbook of Basic Science and Clinical Research*. Princeton, Minnesota. Oregon Medical Press. (1995).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinkmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission "E" Monographs*. ABC Ed. USA. (2000).
- Bross B.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
- Cáceres A.; Biron L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19 (3): 233-45 (1987).
- Calapai G.; Firenzuoli F.; Saitta A.; Squadrito F.; Arlotta M.; Costantino G. and Inferrera G.: Antiobesity and cardiovascular toxic effects of *Citrus aurantium* extracts in the rat: a preliminary report. *Fitoterapia*. 70: 586-92 (1999).
- Cervellati R, Renzulli C, Guerra M., Sponi E.: Evaluation of antioxidant activity of some natural polyphenolic compounds using the briggs-rauscher reaction method. *J. Agric Food Chem* 50 (26):7504-9 (2002).
- Chen X.; Liu L.; Deng H. et al.: The effects of *Citrus aurantium* and its active ingredient N-methyltyramine on the cardiovascular receptors. *Yao Hsueh Hsueh Pao*. 16 (4): 253-9 (1981).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Dietrich G.: *Aceites esenciales en aromaterapia*. Edit. Integral S. A. 1ª Edic. Oasis. (1992).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. CRC Press, Boca Raton, Florida (1986).
- Ebana R.; Madunagu B.; Ekpe E. et al.: Microbiological exploitation of cardiac glycosides and alkaloids from *Garcinia kola*, *Borreria acymoides*, *Kola nitida* and *Citrus aurantifolia*. *J. Appl. Bact.* 71 (5): 398-401 (1991).
- El Keltawi N.; Megalla S. and Ross S.: Antimicrobial activity of some Egyptian aromatic plants. *Herba Pol.* 26 (4): 245-50 (1980).
- Forster H.; Nikias H. and Lutz S.: Antispasmodic effects of some medicinal plants. *Planta Med.* 40 (4): 309-19 (1980).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED, Colombia (2000).
- González N.; Quintero A.; Sánchez F. y Usubillaga A.: *Composición y actividad biológica de aceites esenciales de cítricos venezolanos*. VII Simposio Argentino de Farmacobotánica. Abstract P-54. Comodoro Rivadavia, Chubut. Abril 8-11. (2001).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plants with Pest-Control Properties*. J. Wiley & Sons. (1988).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).
- Hong N.; Chang I.; Lee S. and Kum N.: Studies on the efficacy of combined preparation of crude drugs. XVI. Effects of "Bojungkigi Tang" on the central nervous system. *Korean J. Pharmacog.* 15 (3): 115-120 (1984).
- Huang S, Hu S, Shi J, Yang Y.: Studies on chemical constituents from the flower of *Citrus aurantium*. *Zhong Yao Cai* 24 (12):865-7 (2001).
- Huang Y.; Wang G.; Chen C.; Chen F.; Hong C. and Yang M. *Life Sci.* 57: 2011 (1995).
- Itokawa H.; Mihashi S.; Watanabe K. et al.: Studies on the constituents of crude drugs having inhibitory activity against contraction of the ileus caused by histamine or barium chloride. *Shoyakugaku Zasshi*. 37 (3): 223-8 (1983).
- Janssen A.; Chin N.; Scheffer J. et al.: Screening for antimicrobial activity of some essential oils by the agar overlay technique. *Pharmac. Weekblad. Scientific Edition*. 8 (6): 289-92 (1986).

- Jordan R.; Midgley J.; Thonoor C. and Williams C. J. *Pharm. Pharmacol.* 39: 752 (1987).
 - Koda A.; Nishiyori T.; Nagai H.; Matsura N. and Tsuchiya H.: Antialergic functions from chinese herbs. *Fol. Pharmacol. Japan.* 80: 31-40 (1982).
 - Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. España. (2000).
 - Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. John Wiley & Sons. USA. (1996).
 - Ma E. et al.: The treatment of severe hemorrhage of the gastrointestinal tract in burn children by combined traditional chinese and western medicine. *Chung I*

Isa Chih. 3 (1): 59-61 (1983).
 - McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
 - Moon Y. et al.: Influence of sopungtang on the blood pressure response of the rat. *Korean J. Pharmacol.* 21 (2): 173-78 (1990).
 - Morton J.: *Fruits of warm climates*. Greensboro Media Inc. (1987).
 - Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: Antibacterial, antifungal and anthelmintic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*.62 (3): 221-8 (1991).
 - Park J.; Keeley L. *Gen. Comp. Endocrinol.* 110: 88 (1998).

- Pellati F, Benvenuti S, Melegari M, Firenzuoli F: Determination of adrenergic agonists from extracts and herbal products of *Citrus aurantium* L. var. *amara* by LC. *J Pharm Biomed Anal* 29(6):1113-9 (2002).
 - Pellecuer J: Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. *Natura Medica-trix.* 37: 36-40 (1995).
 - Peris J; Stübing G. y Vanaclocha B: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Colegio Farm. Valencia. (1995)
 - Pienta K.: Modified citrus pectin in reducing the spread of cancer. *Proc. Annu. Meet. American Association Cancer Res.* 36: A377 (1995).

- Ramadan W; Mourad B; Ibrahim S. and Sonbol F: Oil of bitter orange: new topical antifungal agent. *Int. J. Dermatol.* 35 (6): 448-49 (1996).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).
 - Zhao X.; Li J.; Zhu Z. et al.: Anti-shock effects of synthetic effective compositions of fructus aurantii inmaturus *Chinese Med. J. England.* 102 (2): 91-3 (1989).
 - Zollner J. et al.: *Anticancer Res.* 13 (4): 923-30. Jul-Aug. (1993).
 - Zhu T. et al.: *J Cancer Res Clin. Oncol.* 120 (7): 383-88 (1994).

NONI



NOMBRE CIENTÍFICO
Morinda citrifolia L.

NOMBRES POPULARES

- Español:** noni
- Portugués:** noni
- Inglés:** noni, Indian mulberry, Indian musyndrome, awl tree.
- Otros:** morinde (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol pequeño, perteneciente a la familia de las Rubiáceas, caracterizado por presentar una altura de hasta 8 metros; hojas oblongo-aovadas de 10-30 cm de largo, con ápice agudo y redondeadas en la base; flores blancas fragantes, dispuestas en cabezuelas globosas u ovals; corola tubular de aproximadamente 10 mm; fruto fétido en sincarpio blanco-cremoso, de forma oval, de 5-7 cm de longitud.

HÁBITAT

El género *Morinda* abarca unas 50-80 especies de plantas caducas y árboles o arbustos trepadores leñosos, ubicados en la franja tropical de África, Australia y Asia. El noni es nativo de Asia (fronjas costeras de India, Sri Lanka y sudeste del continente), islas del Océano Pacífico (Polinesia, Hawái) y Australia. Ha sido naturalizado y cultivado en América tropical. Al no ser una especie muy resistente, se llevan a cabo cultivos especiales requiriendo para ello suelos arenosos, bien drenados y soleados.

PARTE UTILIZADA

Las hojas, el fruto y la raíz.

HISTORIA

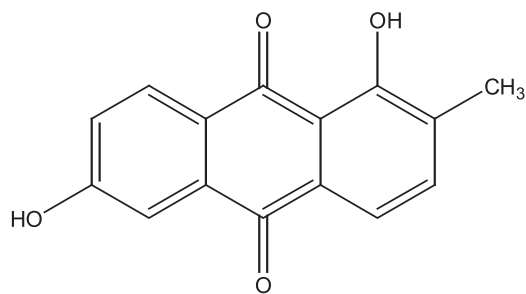
Se ha hecho referencia que *Morinda citrifolia* tiene una tradición de uso medicinal en la región de Polinesia desde hace

unos 2.000 años. El tinte amarillo que segregan sus raíces (*morindina*) solía usarse en el batik de Java. En el siglo XIX se recomendaba para el cultivo en invernadero.

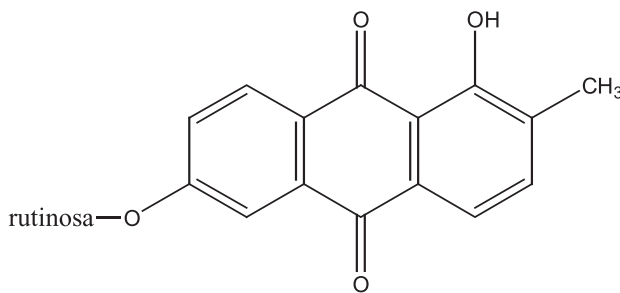
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hoja: monoterpénos (monotropeína), triterpeno (ácido ursólico), ácido gentístico (benzenoide), β-sitosterol, iridoïdes (citrifolinósido A, asperulósido, ácido asperulosídico), flavonoides.
Raíz: morindina (colorante), alizarina-α-metiléter, rubiadi-na-1-metiléter, ácido rubiclórico, antraquinonas (morinda-di-ol, soranjidiol, damnacanthal, morindona, morenona-1, morenona-2), selenio.

Flores: antraquinonas, flavonoides (acacetin-glucopirano-sido, dimetilapigenina-galactopirano-sido).
Frutos: Contiene pequeñas cantidades de aceite esencial, incluyendo los ácidos octoico y hexoico, más los ésteres de alcoholes etílico y metílico. También fue identificado el ácido asperulosídico (iridoïde) y el flavonoïde rutina.



soranjidiol



morindina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El noni es empleado popularmente para tratar gran cantidad de patologías. Sin embargo hasta la fecha, no se han desarrollado trabajos clínicos en humanos. Los estudios sobre actividad antiinflamatoria y en el área de la inmu-

nooncología experimental, han arrojado resultado muy promisorios. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria

Experiencias realizadas en animales, han podido determinar efectos antiinflamatorios en extractos de la hoja de esta especie, los cuales estarían relacionados a la presencia de *ácido gentístico* (Negwer M., 1987; McKoy M. et al., 2002). Tanto la actividad antiinflamatoria como la analgésica, no pudieron ser comprobadas con el extracto hidroetanólico de partes aéreas, administrado por vía intraperitoneal a ratones, en dosis de 0,375 mg/k (Dhawan B. et al., 1977). En cambio, el extracto acuoso liofilizado elaborado a partir de la raíz de noni, exhibió en los tests de contorsiones algéscas y del plato caliente, un efecto analgésico central (dosis-dependiente), lo cual fue corroborado por la actividad antagonista de naloxona (Younos C. et al., 1990).

Un reciente estudio *in vitro* ha demostrado que un extracto elaborado con polvo del fruto de *M. citrifolia* ejerce efectos inhibitorios sobre la enzima COX1 con una IC50 = 163 µg/ml. Las sustancias de referencia (indometacina y aspirina) mostraron una IC50 = 241 y 1,2 µg/ml, respectivamente (Li R. et al., 2003). Los iridoides presentes en diferentes fracciones del extracto metanólico de las hojas de la especie relacionada *M. morindoides*, también demostraron efectos antiinflamatorios, al inhibir *in vitro* la vía clásica del complemento con una IC50 = 58-69 microM. (Cimanga K. et al., 2003).

Actividad Hipotensora Arterial

Uno de los primeros trabajos realizados en animales con extractos totales de la raíz de esta especie, evidenciaron un efecto antihipertensivo y vasculoprotector (Van Ho D., 1955). Por su parte, la decocción de la raíz (2:1) en dosis de 1 ml/k, administrada por vía intravenosa a ratas y conejos, demostró reducir rápidamente (entre 15-20 minutos) la presión arterial en el orden del 15-16%, respecto a las cifras basales. De igual modo, el extracto alcohólico de la raíz (2:1) en dosis de 4 ml/k vía oral, demostró reducir la presión arterial en un 45% a los 240 minutos. En principio, los extractos demostraron actuar generando vasodilatación arterial, antagonizando los efectos hipertensores de adrenalina y noradrenalina, como así también contrarrestando los efectos vasoconstrictores de la nicotina. La excreción urinaria de electrolitos, como así también el ritmo y contractilidad cardíaca, no fueron afectados (Van Truyen L. & Chan N., 1999).

Oncología Experimental

Ensayos realizados en cultivos de fibroblastos humanos, determinaron que el compuesto antraquinónico *damnacanthal* presente en la raíz de noni, ejerce una potente actividad inhibitoria frente a receptores de la enzima tirosina quinasa, induciendo la apoptosis celular mediada por rayos ultravioleta (Hiwasa T. et al., 1999). Un estudio realizado en ratas a partir del jugo del fruto de *Morinda citrifolia*, administrado por vía oral durante una semana de tratamiento, determinó un efecto preventivo sobre los primeros estadios de formación de células tumorales (en modelos de inducción tumoral por DMBA), lo cual se vincula al efecto antioxidante demostrado en el test de hidroperóxidos lipídicos (Wang M. & Su C., 2001).

Entre los componentes del jugo evaluados con propiedades antitumorales *in vitro*, destacan la fracción polisacáridica y varios glucósidos. La fracción polisacáridica demostró efectos inhibitorios del crecimiento de células carcinomatosas de pulmón (células de Lewis) y células carcinomatosas de peritoneo

(Hirazumi A. et al., 1994; Hirazumi A. & Furusawa E., 1999).

Esta actividad estaría determinada por un incremento en la síntesis de moduladores inmunológicos, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleukina-1- β (IL-1 β), IL-10, IL-12p70, interferón-gamma (IFN- γ) y óxido nítrico. En cambio, no se detectó actividad sobre IL-2 e IL-4. Cuando la fracción polisacáridica se administra junto a drogas quimioterápicas convencionales (adriamicina, cisplatino, 5-fluoracilo o vincristina), se constató en varios lotes de animales, un incremento en la sobrevida y efectos curativos, lo cual posicionaría al noni como un suplemento coadyuvante en los tratamientos convencionales del cáncer (Hirazumi A. & Furusawa E., 1999).

Respecto a los glucósidos con actividad antitumoral presentes en el jugo, se destaca el *ácido asperulosídico*, el cual demostró inhibir en células epidérmicas de ratas, el efecto promotor tumoral del acetato de 12-O-tetradecanoilforbol (Liu G. et al., 2001).

Otros

El extracto hidroetanólico de partes aéreas administrado por vía intraperitoneal a ratones, en dosis de 0,375 mg/k, no produjo actividad anticonvulsivante ni hipoglucemiante. En dosis de 0,185 mg/k, tampoco demostró ejercer actividad diurética. Los ensayos antibacterianos, antimicóticos y los tests sobre actividad espasmolítica en íleon de cobayo, fueron negativos (Dhawan B. et al., 1977; Cheeptham N. et al., 2002). El extracto alcohólico de la hoja, en cambio, mostró una buena actividad *in vitro* sobre *Ascaris lumbricoides* humano, la cual incluso demostró ser superior a la evidenciada por el extracto alcohólico de *Allium sativum* (Raj R., 1975). Un ensayo *in vitro* con extractos metanólicos y clorofórmicos de *Morinda citrifolia* demostró una débil actividad antimalárica (Ancolio C. et al., 2002).

El extracto metanólico del fruto y ramas indujo un 5% de actividad inhibitoria *in vitro* sobre la enzima transcriptasa reversa del HIV, en concentración de 200 µg/ml (Tang G. et al., 1991). Al respecto, existe una patente medicinal de un producto fitoterápico compuesto por hojas de noni, fruto y frijol de *Merremia mammosa*, hoja de *Andrographis paniculata*, rama y raíz de *Cyclea barbata*, rizomas de *Curcuma domestica* y *C. xanthorrhiza*. Este producto sería de utilidad en casos de hepatitis B y hepatitis no-A no-B, relacionados con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Blanck W. et al., 1990).

Estudios efectuados en ratas con extractos de hojas y raíz de noni, determinaron un efecto laxante (por presencia de antraquinonas), sedante (por inducción del sueño) y suavemente depresor de la motilidad voluntaria de los animales (Younos C. et al., 1990; Van Truyen L. & Chan N., 1999).

En cuanto al aporte nutricional del jugo de noni, se pudo constatar que presenta una concentración de potasio = 56.3 mEq/l, cifra similar a la hallada en los jugos de naranja y tomate (Mueller B. et al., 2000). Finalmente los flavonoides e iridoides presentes en las hojas de noni, demostraron poseer propiedades antioxidantes *in vitro* (Sang S. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El fruto (e incluso la hoja) son comestibles y bien tolerados. El extracto hidrometanólico (1:1) de la hoja, administrado por vía intraperitoneal en ratones, arrojó una DL50 = 1 g/k (Nakanishi K., 1965). Estudios de toxicidad aguda realizados con extractos de la raíz administrados por vía oral a ratones albinos de ambos sexos en dosis de 80 g/k no produjo señales de intoxicación. Estudios de toxicidad subcrónica en conejos de ambos sexos, con dosis de 8 g/k/día a lo largo de 15 días de tratamiento, no produjo cambios en los parámetros serológicos ni alteraciones en el funcio-

namiento de hígado, riñón y corazón. Todos estos estudios son indicativos de una baja toxicidad de los extractos de noni. (Van Truyen L. & Chan N., 1999).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en el embarazo, especialmente en el último mes, debido a la constatación de efectos relajantes del tono muscular uterino (Goh S. et al., 1995). La riqueza en potasio del jugo del fruto de noni hace peligroso su consumo en pacientes con insuficiencia renal crónica (Mueller B. et al., 2000).

Status legal

El fruto pelado de *Morinda citrifolia* es empleado en Tailandia para tratar náuseas y vómitos en los centros de Atención Primaria de la Salud.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Si bien no han sido señalados casos puntuales con otros fármacos, se recomienda no administrar extractos de noni en pacientes que estén recibiendo drogas antihipertensivas o diuréticas, por la eventual posibilidad de incrementar los efectos.

ADULTERANTES

En Vietnam suelen realizar sustituciones con *Morinda persicaefolia* Ham. var. *oblonga* Pitard.

USOS ETNOMEDICINALES

Tisanas elaboradas con sus hojas se recomiendan en casos

de náuseas, fiebre, tos, diarrea, disentería, cefalea, parásitos, dismenorreas, arteriosclerosis y decaimiento general. En Tailandia la recomiendan, además, para tratar hipertensión arterial, alergias e infecciones de la boca. En Malasia indican la decocción de las hojas para tratar diabetes. Las hojas se aplican en forma de emplastro, en casos de reumatismo y forunculosis.

La aplicación de la decocción por vía externa tiene indicación de uso en casos de heridas, sarna, psoriasis y úlceras cutáneas. También como insecticida. La decocción de la raíz se emplea como antihipertensivo, febrífugo y laxante. En aplicación externa, en casos de dolores reumáticos y gota. El fruto ingerido con sal es considerado estomacal, laxante y emenagogo. Se lo considera efectivo en metrorragias, leucorrea, diabetes y asma. Cocinado y administrado por vía oral, es indicado en disentería. El jugo del fruto es recomendado en Hawái y Tahití como anticancerígeno.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 2 cucharaditas de la raíz troceada por taza. Tomar 2-3 tazas diarias.

Jugos: A partir del fruto. Se toman 250 cc. diarios, repartidos en 2 tomas.

Tintura: A partir de la raíz, 30-40 gotas 2-3 veces al día.

OTROS USOS

Los frutos se suelen añadir a salsas currys.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad V. and Bano S.: Isolation of beta-sitosterol and ursolic acid from *Morinda citrifolia* L. *J. Chem. Soc. Pak.* 2 (2): 71 (1980).

- Blanck W. et al.: Processes for the preparation of medicinal compositions, obtained by these processes and use thereof for the preparation of medicines against viral hepatitis B and acquired immunodeficiency syndrome. U.S. Patent & Trademark Office. Patent nº 8.805.304. June. (1990).

- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. España. (1998).

- Cheeptham N.; Towers G.: Light-mediated activities of some Thai medicinal plant teas. *Fitoterapia*. 73 (7-8): 651-62 (2002).

- Cimanga K.; Hermans N.; Apers S.; Van Miert S.; Van den Heuvel H.; Clacys M.; Pieters L. and Vlietinck A.: Complement-inhibiting iridoids from *Morinda morindoides*. *J. Nat. Prod.* 66 (1): 97-102 (2003).

- Dhawan B.; Patnaik G.; Rastogi R. et al.: Screening of indigenous plants for biological activity. VI. *Indian J. Exp. Biol.* 15: 208 (1977).

- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. 1ª Ed. Edit. TRAMIL. Santo Domingo. (1996).

- Goh S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular Diseases*. Pelanduk Publications. Malaysia. (1995).

- Hirazumi A.; Furusawa E.; Chou S.; Hokama Y.: Anticancer activity of *Morinda citrifolia* on intraperitoneally implanted Lewis lung carcinoma in syngeneic mice. *Proc. West Pharmacol. Soc.* 37: 145-6 (1994).

- Hirazumi A. and Furusawa E.: An immunomodulatory polysaccharide rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* with antitumour activity. *Phytother. Res.* 13 (5): 380-7 (1999).

- Hiwasa T.; Arase Y.; Chen Z.; Kita K.; Umezawa K.; Ito H. and Suzuki N.: Stimulation of ultraviolet-induced apoptosis of human fibroblast UVR-1 cells by tyrosine kinase inhibitors. *FEBS Lett.* 444 (2-3): 173-6 (1999).

- Levand O. and Larson H.: Some chemical constituents of *Morinda citrifolia*. *Planta Med.* 36 (2): 186-7 (1979).

- Li R.; Myers S.; Leach D.; Lin G. and Leach G.: A cross-cultural study: anti-inflammatory activity of Australian and Chinese plants. *J. Ethnopharmacol.* 85 (1): 25-32 (2003).

- McKoy M.; Thomas E. and Simon O.: Preliminary investigation of the anti-inflammatory properties of an aqueous extract from *M. citrifolia* (noni). *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 45: 76-8 (2002).

- Mueller B.; Scott M.; Sowinski K. and Prag K.: Noni juice (*Morinda citrifolia*): hidden potential for hyperkalemia?. *Am. J. Kidney Dis.* 35 (2): 310-2 (2000).

- Nakanishi K.: Phytochemical survey of malasian plants. Preliminary chemical and pharmacological screening. *Chem. Pharm. Bull.* 13: 882-90 (1965).

- Negwer M.: *Organic chemical drugs and their synonyms (an international survey)*. Akademie Verlag, 6ª Ed. Berlin. Vol. 1 y 2: 1046 (1987).

- Ong H. and Nordiana M.: Malay ethno-medico botany in Machang, Kelantan, Malaysia. *Fitoterapia*. 70 (5): 502-513 (1999).

- Raj R.: Screening of indigenous plants for antihelmintic actions against human *Ascaris lumbricoides*. Part II. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 19: 1 (1975).

- Sang S.; Cheng X.; Zhu N.; Stark R.; Badmaev V.; Ghai G.; Rosen R. and Ho C.: Flavonol glycosides and novel iridoid glycoside from the leaves of *Morinda citrifolia*. *J. Agric. Food Chem.* 49 (9): 4478-81 (2001).

- Sang S.; Cheng X.; Zhu N.; Wang M.; Jhoo J.; Stark R.; Badmaev V.; Ghai G.; Rosen R. and Ho C.: Iridoid glycosides from the leaves of *Morinda citrifolia*. *J. Nat. Prod.* 64 (6): 799-800 (2001).

- Sang S.; He K.; Liu G.; Zhu N.; Cheng X.; Wang M.; Zheng Q.; Dong Z.; Ghai G.; Rosen R. and Ho C.: A new unusual iridoid with inhibition of activator protein-1 (AP-1) from the leaves of *Morinda citrifolia* L. *Org Lett.* 3 (9): 1307-9 (2001).

- Tang G.; Pezzuto J.; Kinghorn A. et al.: Evaluation of natural products as inhibitors of human immunodeficiency virus type HIV-1 reverse transcriptase. *J. Nat. Prod.* 54 (1): 143-54 (1991).

- Van Truyen L. and Chan N.: *Selected Medicinal Plants in Vietnam*. Vol. II. Pp. 102-5. Hanoi, Vietnam (1999).

- Wang M.; Kikuzaki H.; Csiskar K.; Boyd C.; Maunakea A.; Fong S.; Ghai G.; Rosen R.; Nakatani N. and Ho C.: Novel trisaccharide fatty acid ester identified from the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni). *J. Agric. Food Chem.* 47 (12): 4880-2 (1999).

- Wang M.; Kikuzaki H.; Jin Y.; Nakatani N.; Zhu N.; Csiskar K.; Boyd C.; Rosen R.; Ghai G. and Ho C.: Novel glycosides from noni (*Morinda citrifolia*). *J. Nat. Prod.* 63 (8): 1182-3 (2000).

- Wang M. and Su C.: Cancer preventive effect of *Morinda citrifolia* (Noni). *Ann. N. Y. Academ. Sci.* 952: 161-8 (2001).

- Wang M.; West B.; Jensen C.; Nowicki D.; Su C.; Palu A. and Anderson G.: *Morinda citrifolia*: a literature review and recent advances in Noni research. *Acta Pharmacol. Sin.* 23 (12): 1127-41 (2002).

NOPAL



NOMBRE CIENTÍFICO

Opuntia ficus-indica (L.) Mill.

NOMBRES POPULARES

Español: nopal, nopalli, chumbera, higo chumbo, tuna, higuera de pala, fica moresca.

Portugués: figueira da India.

Inglés: prickly pear.

Otros: figuier de barbarie (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta arbustiforme leñosa, perteneciente a la familia de las Cactáceas, caracterizada por presentar una altura de hasta 2 metros, tallo carnoso en forma de segmentos ovales aplanados (conocidos como pencas o palas), recubierto de espinas; flores amarillas o rojizas de hasta 6 cm de longitud. El fruto es una baya carnosa (se lo conoce como *higo chumbo*) con una cáscara correosa y gruesa, cubierta de espinas con varias semillas blancas en su interior, cubiertas por un arilo duro. Algunos nopales suelen presentar excrescencias determinadas por insectos parásitos de la planta que al triturarse dan origen a la cochinilla, de donde se obtiene un tinte color carmín.

HÁBITAT

El género *Opuntia* presenta más de 200 especies distribuidas en las regiones secas de América cálida y templada. El nopal es originario de México, estando naturalizado en Europa, en la cuenca del Mediterráneo. En México se cultiva en la región de Xochimilco y sur de la ciudad de México, en la Villa de Milpa Alta.

PARTE UTILIZADA

El parénquima de los filocladios o cladodios (pencas). También se emplean los frutos y flores.

HISTORIA

Desde épocas antiguas el nopal fue apreciado por el valor alimenticio de sus frutos y tallos. Los indígenas de México empleaban los tallos aplicados sobre la piel para curar heridas. El término *Opuntia* deriva del griego *Opus*, nombre de la capital de la provincia de Lócrida (Grecia) en la cual Teofrastó citó la existencia de unas plantas carnosas que Tournefort en 1700 había confundido con nopales. La palabra *nopal* deriva del nahuatl *nopalli*. La contextura mucilaginoso de los tallos (conocido como «baba de nopal») permitió su uso en el arte pictórico prehispánico, como fijador de la pintura mural y en la construcción de muros de estuco.

La planta habría sido llevada a Europa en el siglo XVI. Fray Bernardino de Sahagún en 1565 describía al nopal como «árbol monstruoso cuyo tronco se compone de las hojas, y las ramas se hacen de las mismas hojas». Fray Juan de Navarro hizo una excelente descripción de esta especie en su manuscrito «Jardín Americano». En la región de Xochimilco (México) comenzaron a conocerse sus bondades terapéuticas, en especial en el campo de la diabetes. Recién en 1978 aparecieron los primeros reportes científicos como especie hipoglucemiante.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Frutos: pectina, taninos, carotenoides, betaxantinas, vitamina C, ácido cítrico, sales minerales (calcio, fósforo, potasio, sodio), sucrosa, fibra, alfa-amirina (aislada del extracto hexánico), metilésteres del ácido málico y cítrico (en el extracto etilacético).

Flores: flavonoides antociánicos (opuntiaflavonósido), isoramnetina (flavonoide), mucílagos.

Tallo: Los componentes mucilaginosos más abundantes de la pulpa son glucosa (35%) y fructosa (29%), mientras que la piel o cubierta del tallo contiene esencialmente glucosa (21%). La concentración de proteínas es del 5,1% (pulpa), 8,3% (piel) y 11,8% (semillas). Las fibras de la pulpa son ricas en pectina (14,4%), en cambio la piel y las semillas lo son en celulosa (29,1% y 45,1%) respectivamente. La piel es rica en potasio (3,4%) y calcio (2,09%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se destacan principalmente las cualidades hipoglucemiantes del jugo fresco. En menor medida su actividad hipolipemiante y diurética. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hipoglucemiante

El jugo extraído de los tallos y administrado por vía oral a conejos y ratas con diabetes experimental, demostró efectos hipoglucemiantes (Ibañez Camacho R., 1979). Similares resultados se obtuvieron con un producto semipurificado obtenido de la variedad emparentada *Opuntia streptocantha*, al ser administrado por vía oral e intravenosa en conejos (Meckes M. & Ibañez R., 1989). En un ensayo realizado en ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina, la combinación de extractos de nopal (1 mg/k/día) e insulina redujeron los valores de glucemia elevados. Al continuar el ensayo, pero dejando solo el extracto de nopal sin la insulina, los valores normales de glucemia se mantuvieron estables durante 7 semanas (Trejo González A. et al., 1996). Uno de los primeros trabajos clínicos efectuados en México con el jugo fresco de nopal, demostró en personas normoglicémicas, actividad hipoglucemiante y reductora de los lípidos séricos y del peso corporal. El jugo o licuado se prepara en base a 100-300 g de tallos frescos por litro de agua. Se licúa y se da a beber 250 ml en ayunas. Durante la primera hora de administrado, se observan descensos de glucemia de hasta un 20% de las cifras basales. El efecto se prolonga durante 2-3 horas, acompañado de un gradual descenso de los triglicéridos (Fratí Munari A. et al., 1983).

Tres años más tarde se reportó el efecto hipoglucemiante del jugo de nopal en pacientes diabéticos tipo II, con un 20% de descenso de la glucemia durante la primera hora de administrado y con reducción también de las cifras de triglicéridos (Meckes M. & Ramos R., 1986). El uso repetido de este procedimiento durante meses, permitiría mantener al paciente diabético dentro de los niveles normales de glucemia y triglicéridos (Fratí Munari et al., 1990).

El mecanismo de acción hipoglucemiante aún no ha sido bien dilucidado. Se piensa que la constitución fibrosa del nopal es capaz de impedir la absorción de glucosa a nivel intestinal, con lo que la hipoglucemia observada sería un mecanismo indirecto por depleción del glucógeno hepático (Fratí Munari A. et al., 1987). Por otra parte la configuración molecular de los polisacáridos presentes en el mucílago, sugieren que su capacidad de formar complejos con cationes es muy elevada, circunstancia que podría explicar los efectos metabólicos descriptos (Cabrera Armas C., 1995).

Los problemas técnicos que se presentan para conservar las propiedades de un extracto acuoso de nopal, ha dificultado la identificación y aislamiento del componente activo hipoglucemiante. Por este motivo y dado los antecedentes de uso tradicional, comenzaron a hacerse ensayos clínicos en pacientes diabéticos directamente con el jugo fresco. Por el momento, no ha podido desarrollarse un fitofármaco a partir de los polisacáridos presentes en el mucílago, ya que pierden sus propiedades a las pocas horas de ser conservados a temperatura ambiente y en condiciones de refrigeración. Todo proceso de deshidratación de los tallos de la planta, destruye la actividad farmacológica por inactivación de los componentes activos. Así lo demuestran los pobres resultados observados con la administración de cápsulas con extractos deshidratados de nopal en humanos (Fratí Munari A. et al., 1994; Lozoya X., 2000).

Actividad Hipolipemiante

La administración por vía oral e intravenosa en conejos,

de un extracto semipurificado obtenido de la especie relacionada *Opuntia streptocantha*, evidenció un efecto reductor de la tasa plasmática de triglicéridos en los animales (Meckes M. & Ibañez R., 1989). Estudios realizados en cobayos alimentados con una dieta rica en grasas, determinaron que las pectinas del nopal son capaces de alterar el metabolismo hepático del colesterol, sin afectar su absorción en intestino. Por otra parte, interactúan de manera reversible con el receptor de lipoproteínas de baja densidad, promoviendo descensos de hasta el 34% en los niveles de LDL-colesterol. Los animales alimentados con nopal en su ración diaria (12%) no observaron ganancias de peso significativas respecto al grupo control, a pesar de la dieta rica en grasas (Fernández E. & Trejo González A.; 1992; Fernández E. & Trejo González A., 1994; Cárdenas Medellín M. et al., 1998).

Actividad Diurética

Las flores de nopal en infusión (1 y 2,5%) presentaron en ratas actividad diurética de tipo natriurética, la cual sería atributo de los flavonoides y sales minerales. En concentración del 1% se observó una importante exfoliación de potasio (Perfumi M. & Tacconi R., 1996). En cambio la infusión con los cladodios, flores y frutos de nopal (especialmente estos últimos), administrados a ratas en tratamiento crónico, demostró un efecto diurético importante, con muy leve natriuresis y kaliuresis (Galati E. et al., 2002a). La administración de estos cladodios en diferentes formas farmacéuticas, ha sido preconizado en Perú como suplemento nutricional de utilidad en casos de insuficiencia renal crónica (Molina Salgado A., 2002).

Otros

En medicina veterinaria, se pudo verificar la utilidad de un extracto de nopal y *Portulaca oleracea* al 0,50% (p/v) de solubles totales, en una solución etanólica al 30%, en casos de difterovirus en palomas. El extracto se administró por vía oral en dosis de 0,1 ml/cabeza/día durante 1 semana, observándose una remisión completa de las lesiones (nódulos necróticos en dorso de lengua y borde de la boca) al cabo de 5 días. Hay que tener en cuenta que los tratamientos convencionales en este tipo de patología, remiten recién a los 20-30 días de administrar antibióticos (Pallero D. et al., 1997).

El tenor en vitamina C, casi un 50% inferior al limón, le proporciona relativas cualidades antiescorbúticas. La riqueza de mucílagos de las pencas hace que se emplee como planta antiinflamatoria, digestiva y demulcente en aparato respiratorio. Los taninos de los frutos le proporcionan acción astringente (Arteche García A. et al., 1998). Los metilésteres de los ácidos cítrico y málico aislados de los frutos de nopal demostraron *in vitro* efecto inhibitorio de la enzima monoaminoxidasa (MAO), en especial sobre la MAO-B (Han Y. et al., 2001).

Del extracto metanólico de los tallos de nopal se ha aislado β -sitosterol, compuesto responsable de la actividad antiinflamatoria demostrada en modelos experimentales en ratas, en una dosis de 200 mg/k intraperitoneal. Dicha actividad fue considerada algo menor a la demostrada en el mismo ensayo por 1 mg/k de hidrocortisona (Park E. et al., 2001). Por otra parte el extracto metanólico (9,5%) de los tallos de nopal y sus fracciones hexánica y etilacética, aplicadas tópicamente a ratas, demostraron actividad reparadora y cicatrizante en heridas de piel (Park E. & Chun M., 2001). La administración de un extracto liofilizado de los cladodios de nopal ha demostrado efecto antiulcerogénicos en ratas sometidas a úlceras por etanol (Galati E. et al., 2001). La composición mucilaginoso jugaría un papel

muy importante en esta actividad, a lo cual se suma una mayor producción de mucus y una mayor participación de fibroblastos a nivel de la mucosa gástrica (Galati E. et al., 2002b). Por último, componentes de la corteza y frutos de *Opuntia ficus indica* var. *saboten* (nativo de Corea) demostró en cultivos de células corticales de ratas, efectos neuroprotectores a través de su efecto antioxidante inhibitorio de la peroxidación lipídica celular (Jin C. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No se han reportado por el momento con la administración del jugo fresco o con aplicaciones tópicas de la penca.

CONTRAINDICACIONES

No se han señalado hasta la fecha. En virtud de la ausencia de trabajos que confirmen la inocuidad del nopal durante el embarazo y la lactancia, no se recomienda su empleo en dichas circunstancias.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El jugo fresco puede interactuar con terapias hipoglucemiantes (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El tallo, flores y frutos del nopal se encuentran autorizados por las autoridades sanitarias de Bolivia para su empleo en humanos (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Con los tallos frescos se elabora en México una bebida recomendada como hipoglucemiante en ayunas. Se prepara con los fragmentos libres de cutícula y espinas, los cuales se muelen en agua o jugo de naranja. También es común dar la penca tierna, preparada en forma de ensalada verde o asada, como parte del desayuno del enfermo diabético, así como para mejorar la fisiología gastrointestinal y el metabolismo del colesterol. Las pencas hervidas se emplean como cataplasmas emolientes. También se emplean tópicamente en casos de cefalea, erisipela, oftalmía y otitis. Las flores y frutos en infusión se recomiendan en el norte de África como antidiarreicos.

En Argentina se utilizan jarabes elaborados con los cladodios, en casos de tos convulsa y bronquitis. El mucílagos de los cladodios se consume como protector hepático. En el sur de Italia aplican los tallos directamente sobre heridas de piel, picaduras de insectos, irritaciones cutáneas, focos reumáticos y en herpes. Por vía interna, se aplican en el tratamiento de gastritis y úlceras. La cochinilla suele aplicarse como reforzador y hemostático sobre encías sangrantes.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Con las flores: 1 cucharada de postre por taza. Se infunden 10 minutos. Se toman 3 tazas diarias.

Decocción: Con las pencas mondadas. 2 cucharadas por taza. Tomar 3 tazas diarias.

USOS ALIMENTARIOS

Las pencas más tiernas y jóvenes son muy apreciadas como verdura comestible. Cada penca contiene 80-90% de agua, lo cual representa un excelente recurso hídrico en las zonas desérticas. Con los frutos se preparan dulces, miel (conocida como *miel de tuna*, se prepara con la fruta cocida) y bebidas como es el caso del «colonche», elaborado con el jugo fermentado. Las pencas al ser cocidas desprenden una sustancia gelatinosa (Burrell I Flora G., 1990). Se ha evaluado la constitución de los azúcares del nopal, determinándose que el mismo puede officinar de agente edulcorante, aunque el índice de dulzor (67) sea sensiblemente menor al

de la sacarosa (100). (Sáenz C. et al., 1998).

OTROS USOS

El carácter adherente del mucílago de la penca hace que se emplee como pegamento, mezclado con sal y cal, dando mayor resistencia. La planta entera se emplea como combustible en algunas zonas de México, para evitar la erosión del suelo o como cerco vivo en la delimitación de terrenos, en campos de labranza y en cultivos de olivo. De la cría de la *cochinilla* (insecto que parasita la penca cuyo nombre científico es *Dactylopius coccus*) se obtiene un valioso tinte carmín (*ácido carmínico*), empleado en la industria alimentaria, cosmética y textil (Burrel I Floría G., 1990). El proceso de extracción es un poco caro y laborioso. Perú

es el mayor productor, seguido de las Islas Canarias, hacia donde los insectos fueron llevados en el siglo XVIII. El colorante se extrae de las hembras secas con agua caliente, dada la rápida solubilidad del *ácido carmínico*, aunque en realidad lo que se utiliza como colorante es un derivado de dicho ácido denominado «carmín de cochinilla». Se obtiene por reacción del *ácido carmínico* con sales de calcio y aluminio (Sharapin N., 2000).

CURIOSIDADES

El nopal forma parte del emblema nacional mexicano. Aparece en el escudo de la bandera, donde un águila devora a una serpiente apoyada encima de unos nopales.

BIBLIOGRAFÍA

- Artech García A.; Vanaeloch B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. (1998).
- Ballero M.; Poli F.; Sacchetti G. and Loi M.: Ethnobotanical research in the territory of Fluminimaggiore (south-western Sardinia). *Fitoterapia*. 72 (7): 788-801 (2001).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Sandy, Oregon. (1998).
- Burrel I Flora G.: *Gran Enciclopedia de la Botánica*. Vol. 2. Edic. Plaza & Janés. (1990).
- Cabrera Armas C.: Caracterización de la goma y el mucílago de nopal (*Opuntia sp*) por cromatografía de gases. Tesis. Escuela Química de la Universidad La Salle. México. (1995).
- Cárdenas Medellín M.; Serna Saldivar S.; Velazco de la Garza J.: Effect of raw and cooked nopal (*Opuntia ficus-indica*) ingestion on growth and profile of total cholesterol, lipoproteins, and blood glucose in rats. *Arch. Latinoam. Nutr.* 48 (4): 316-23 (1998).
- El Kossori R.; Villaume C.; El Boustani E.; Sauvairé Y. and Mejean L.: Composition of pulp, skin and seeds of prickly pears fruit (*Opuntia ficus indica* sp.). *Plant Foods Hum. Nutr.* 52 (3): 263-70 (1998).
- Fernández E. and Trejo A.: Prickly pear (*Opuntia sp*) pectin reverses low density lipoprotein receptor suppression induced by a hypocholesterolemic diet in guinea pig. *J. Nutr.* 122 (12): 2330-40 (1992).
- Fernández E. and Trejo A.: Prickly pear (*Opuntia sp*) pectin alters hepatic cholesterol metabolism without affecting cholesterol absorption in guinea pigs fed with hypercholesterolemic diet. *J. Nutr.* 122 (12): 2330-40 (1994).
- Frati Munari A. et al.: Efecto del nopal (*Opuntia sp*) sobre lípidos séricos, glucemia y peso corporal. *Arch. Med. Res.* 14 (2): 117-25 (1983).
- Frati Munari A. et al.: Estudios sobre el mecanismo de acción hipoglucemiante del nopal. *Arch. Med. Res.* 18 (1): 7-12 (1987).
- Frati Munari A.; Del Valle L. et al.: Acción hipoglucemiante de diferentes dosis de nopal en pacientes con diabetes tipo II. *Arch. Med. Res.* 20 (2): 197-200 (1990).
- Frati Munari A.; Vera Lastra O. and Ariza Andraca C.: Evaluation of nopal capsules in diabetes mellitus. *Gac. Med. Mex.* 128 (4): 431-6 (1992).
- Galati E.; Monforte M.; Tripodo M.; D'Aquino A. and Mondello M.: Anti-ulcer activity of *Opuntia ficus indica* (L.) Mill.: ultrastructural study. *J. Ethnopharmacol.* 76 (1): 1-9 (2001).
- Galati E.; Tripodo M.; Trovato A.; Miceli N. and Monforte M.: Biological effect of *Opuntia ficus indica* waste matter. Note I.: diuretic activity. *J. Ethnopharmacol.* 79 (1): 17-21 (2002a).
- Galati E.; Pergolizzi S.; Miceli N.; Monforte M. and Tripodo M.: Study on the increment of the production of gastric mucus in rats treated with *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. cladodes. *J. Ethnopharmacol.* 83 (3): 229-33 (2002b).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.) CYTED. (2000).
- Han Y.; Choo Y.; Lee Y.; Moon Y.; Kim S. and Choi J.: Monoamine oxidase B inhibitors from the fruits of *Opuntia ficus-indica* var. *saboten*. *Arch. Pharm. Res.* 24 (1): 51-4 (2001).
- Ibañez Camacho R. y Román Ramos R.: Efecto hipoglucemiante del nopal (*Opuntia sp*). *Arch. Med. Res.* 10 (4): 223-30 (1979).
- Jin C.; Lee E.; Kim H.; Lee J.; Song Y.; Cho J.; Park M.; Park H. and Lee Y.: Neuroprotective effects of antioxidant constituents isolated from *O. ficus-indica* var. *saboten* Makino. Poster A096. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, España. 8-12 de Septiembre (2002).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. y Mehltreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Edit. LOLA. Buenos Aires. (1998).
- Loxoya X.: *Opuntia sp*. Conferencia. 1º Curso Iberoamericano de Fitoterapia Clínica. Antigua, Guatemala. 21-26 Febrero. (2000).
- Martínez M.: *Las Plantas Medicinales de México*. Edic. Botas. México. 7ª Reimpresión. (1996).
- Meckes M. and Ibañez R.: Hypoglycemic activity of *Opuntia streptacantha* through its annual cycle. *Amer. J. Chinese Med.* 27 (3-4): 221-4 (1989).
- Meckes M. and Ramos R.: *Opuntia streptacantha* a coadjutor in the treatment of Diabetes mellitus. *Amer. J. Chinese Med.* 14 (3-4): 116-8 (1996).
- Molina salgado A.: Propiedades terapéuticas de *Opuntia ficus-indica* en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal en diferentes estadios evolutivos. IVº Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Abstract. Colegio de Médicos del Perú. 5-8 de noviembre (2002).
- Pallero D.; Pastor R.; Miglietta M.; Martínez R. y Miglietta H.: Tratamiento de la diferovirus de la palma con extractos crudos vegetales. IIº Congreso Mundial de Plantas Aromáticas y Medicinales. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. Abstract P-407. Noviembre 10-15 (1997).
- Park E.; Kahng J.; Lee S. and Shin K.: An antiinflammatory principle from cactus. *Fitoterapia*. 72 (3): 288-90 (2001).
- Park E. and Chun M.: Wound healing activity of *Opuntia ficus-indica*. *Fitoterapia*. 72 (2): 165-7 (2001).
- Perfumi M. and Tacconi R.: Effect of *Opuntia ficus-indica* flower infusion on urinary and electrolyte excretion in rats. *Fitoterapia*. 67 (5): 463-4 (1996).
- Pochettino M.; Martínez M.; Itten B. y Zucaro M.: Las plantas medicinales como recurso terapéutico en una población urbana: estudio etnobotánico en hernández (Pdo. La Plata, Prov. Buenos Aires). *Parodiaria*. 10 (1-2): 141-52 (1997).
- Sáenz C.; Estévez A.; Sepúlveda E. and Mecklenburg P.: Cactus pear fruit: a new source for a natural sweetener. *Plant Foods Hum. Nutr.* 52 (2): 141-9 (1998).
- Sharapin N.: *Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterápicos*. Pinzón R. (Ed.). CYTED. (2000).
- Stintzing FC, Schieber A, Carle R.: Identification of betalains from yellow beet (*Beta vulgaris* L.) and cactus pear (*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.) by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 50(8):2302-7 (2002).
- Trejo González A.; Ortiz G.; Puebla Pérez A.; Huízar Contreras M.; Munguía Mazariegos M.; Mejía Arreguín S. and Calva E.: A purified extract from *Opuntia fuliginosa* Griffiths controls experimentally induced diabetes in rats. *J. Ethnopharmacol.* 55: 27-33 (1996).
- Uchoa A.; Souza P.; Zárate R.; Gomes-Filho E. and Campos F.: Isolation and characterization of a reserve protein from the seeds of *Opuntia ficus-indica* (Cactaceae). *Braz. J. Med. Biol. Res.* 31 (6): 757-61 (1998).

NUEZ COLA



NOMBRE CIENTÍFICO

Cola acuminata (P. Beauv.) Schott & Endl.

NOMBRES POPULARES

Español: nuez cola, cola, árbol de la cola

Portugués: coleira, noz-de-cola, obi.

Inglés: kola nut, cola nut, cola tree, guru nut, bissy nut.

Otros: colatier (Francés), kola (Alemán), cola (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol siempreverde, perteneciente a la familia de las Esterculiáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 15 metros; hojas coriáceas, enteras, oval-oblongas y pecioladas de unos 10-20 cm de longitud; flores en panículas, amarillas, con tubo calicino verde; fruto polifolículo estrellado, de 10-15 cm de largo, con 5-10 semillas rojas o

blancas de gran tamaño en su interior. La especie que contiene sólo dos semillas en su fruto y un tamaño mayor de las mismas, se conoce como *Cola nitida* (Vent.) Schott & Endl.

HÁBITAT

La nuez cola es originaria de la costa noroccidental de África (Sierra Leona, Costa de Marfil, Nigeria, Camerún, Gabón) conformando bosques y siendo integrante del segundo estrato arbóreo. Actualmente se cultiva en países tropicales como Brasil, Java, Sri Lanka, Indonesia, Nigeria y Jamaica. Se exporta como fuente para la elaboración de metilxantinas (cafeína y teobromina).

HISTORIA

Se cree que el hombre paleolítico ya utilizaba plantas con alcaloides metilxantínicos con los cuales preparaba sus bebidas. Los primitivos nativos de Sudán solían masticar sus semillas para lograr efectos estimulantes y mitigadores del hambre. Se exportaba desde los trópicos occidentales a las regiones áridas a través de camellos, a los cuales les hacían masticar las semillas para que no se fatigasen en la larga travesía. La nuez cola participa de algunas ceremonias sociales en África y Asia, siendo transmitida a las culturas afroamericanas. Fue descrita por primera vez por Leo Africanus en el siglo XVI, quien la denominó *gora* o *goru*. La denominación *kola* probablemente derive de *kongo*, el nombre en lengua mandinga de la planta. En América Latina fue introducida por los esclavos africanos para poder hacer frente al trabajo fatigante y recuperar energías.

PARTE UTILIZADA

Semilla desecada (sin la capa tegumentaria). En los comercios suele venderse de esta manera.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

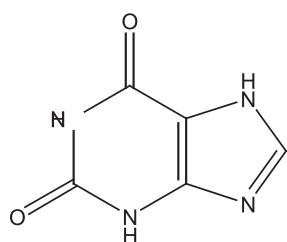
Alcaloides metilxantínicos: cafeína (0,6-3%) y teobromina (mayor a 0,1%).

Taninos condensados (5-10%): d-catequina, l-epicatequina.

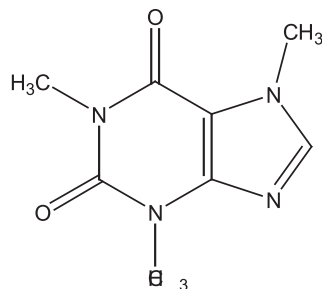
Otros: betaína, flobataninos, colina, sales minerales (fósforo, magnesio, calcio y potasio), ácido silícico, celulosa, ácidos grasos, pigmentos rojos en base a proantocianidinas del grupo B (5-10%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las plantas que contienen metilxantinas (nuez cola, guaraná, yerba mate, té, café, cacao, etc) son consideradas estimulantes del sistema nervioso central. Las acciones farmacológicas de las metilxantinas han sido explicadas con mayores detalles en otras monografías (ver guaraná, yerba mate). Sólo nos limitaremos a recordar que estas plantas actúan mejorando la función intelectual (asociación de



xantina



cafeína

ideas, atención); estimulan la actividad cardiorrespiratoria al actuar sobre los centros bulbares, vasomotor y vagal, generando un aumento en la frecuencia cardíaca, vasodilatación coronaria e incremento del ritmo respiratorio; aumentan el metabolismo basal y la lipólisis; estimulan la actividad musculo-esquelética; relajan la musculatura lisa; producen un suave efecto diurético y estimulan la secreción gástrica (Ibu J. et al., 1986; Goodman L. & Gilman A., 1990; Newall C. et al., 1996). Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad estimulante en S.N.C.

La administración subcrónica a ratas de extractos frescos estabilizados de las semillas de nuez cola, demostraron efectos psicoestimulantes y reactividad conductual similar a la cafeína pura (Scotto G. et al., 1987). Respecto a la actividad locomotriz se ha podido observar en animales que la administración de diferentes extractos de nuez cola producen, a dosis medias, un efecto estimulante; en cambio a dosis altas, la actividad se ve disminuida (Ajarem J., 1990).

Se ha observado que las bebidas que contienen extractos de nuez cola asociados a cafeína retrasan la eliminación de dicho alcaloide por parte del organismo, lo cual potencia el efecto estimulante inicial. La nuez cola caracteriza por tener las bases xantínicas ligadas al clorogenato de potasio (u otros polifenoles) lo que permite una eliminación lenta de la cafeína, haciendo que su efecto estimulante sea más suave y progresivo que el del café (Vaille A. et al., 1993). La nuez cola suele indicarse como coadyuvante en casos de depresión (Bradley P., 1992). En efecto, la actividad que ejerce la nuez cola sobre los sistemas catecolaminérgicos, está relacionada con un aumento del AMP cíclico que producen las xantinas, como consecuencia de la inhibición competitiva de la fosfodiesterasa (Peris J. et al., 1995).

Otros

Tras la administración subcrónica (18 semanas) de extractos de nuez cola por vía oral a ratas albinas macho, se pudo comprobar una disminución del peso corporal, con aumento de peso en hígado, riñón, cerebro y testículos. En dichos órganos se observó una disminución de las proteínas totales, ARN y ADN; en tanto la actividad de las enzimas β -glucuronidasa y β -galactosidasa fue inducida solo en riñón, cerebro y testículo. Asimismo, fueron observados ascensos en los niveles séricos de colesterol total y fosfomonoesterasas, a la vez que los niveles de bilirrubina conjugada y bilirrubina total disminuían (Ikegwuonu F. et al., 1981).

Los extractos hidroalcohólicos han demostrado inhibir, *in vitro*, la secreción hipofisaria de LH bajo inducción de LH-RH, lo cual abre una puerta de investigación en el campo de la regulación de la fertilidad (Benie T. et al., 1987). A nivel infectológico, tanto el extracto acuoso como el alcohólico, exhiben *in vitro* actividad antimicrobiana frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus β -hemolítico* (Ebana R. et al., 1991).

La especie emparentada *Cola attiensis* ha exhibido actividad antileishmaniásica en concentración de 50 μ g/ml o menor (Iwu M. et al., 1992). Finalmente cabe consignar que los taninos de esta especie proporcionan una acción astringente útil en casos de diarreas, en tanto las catequinas flavónicas aumentan la resistencia y disminuyen la permeabilidad de los capilares (Peris J. et al., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general están asociados a los alcaloides metilxantínicos (ver guaraná). La cafeína puede generar excitación,

insomnio y agravar cuadros de gastritis pre-existentes. Se ha relacionado la alta ingesta de metilxantinas con la enfermedad fibroquística de mama (Ernster V. et al., 1982; Boyle C., 1984). El consumo excesivo de extractos o refrescos conteniendo cafeína puede ocasionar ansiedad, palpitaciones, temblores, insomnio, diarrea, excitación (seguido de depresión) y cefalea (McGuffin M. et al., 1997).

En muy contados casos el masticado de semillas de nuez cola genera una pigmentación amarilla brillante a nivel gingival (Ashri N. & Gazi M., 1990). En países como Sudán donde se mastica en forma habitual (como estimulante y afrodisíaco) se ha observado una mayor incidencia de cáncer, probablemente debido a la acción de los taninos y/o por formación de nitrosamidas durante el masticado (Morton J., 1992; Atawodi S. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

Por su tenor en *cafeína* no suministrar en casos de hipertensión arterial, úlcera gastroduodenal, insomnio, individuos hiperexcitados, embarazo, trastornos cardíacos severos y distonías neurovegetativas en general. Las metilxantinas pasan a la leche materna, aunque en muy ínfimas cantidades como para que constituya un riesgo para el bebé. No obstante, se recomienda que altas dosis de nuez cola deberán evitarse durante este período. Tampoco es conveniente su suministro a niños (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

La nuez cola se encuentra registrada en la 6ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina (Amorín J., 1980), en la British Herbal Pharmacopeia (1983 y 1990) y categorizada en lista N2 por el Council of Europe, como recurso natural alimentario o saborizante para empleo humano con dosificación limitada (Council of Europe). En Estados Unidos integra el listado GRAS, es decir la lista de especies consideradas como seguras para consumo humano (Leung A., 1996). La Comisión «E» de Monografías de Alemania ha aprobado el empleo de nuez cola en casos de fatiga física y mental (Blumenthal M. et al., 2000). La Real Farmacopea Española exige un mínimo de 1,5% de cafeína respecto a la droga desecada. Los cotiledones de esta especie tienen reconocimiento de uso medicinal por las autoridades sanitarias de Bolivia (García González M., 2000). Asimismo se encuentra en el listado del fascículo 3 de plantas a ser incluidas en la Farmacopea Brasileira (Henriques A., 2001).

ADULTERACIONES

En los comercios suelen venderse (no como adulterantes

o falsificaciones) otras especies conocidas como cola, tales como *Cola verticillata* y *Cola anomala* (Trindall R., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Los cotiledones secos se emplean a nivel popular como estimulantes, antidepresivos, orexígenos y defatigantes. Se pueden masticar, tomar en decocción o preparar bajo diversas formas galénicas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión - Decocción: Al 2,5%. Se administran 50-200 ml al día.

Extracto fluido: Relación 1:1 (alcohol 60%), contiene un 1% de cafeína. Se aconsejan 20-60 gotas, 1-3 veces/día.

Extracto seco: En relación 5:1, a razón de 300-1.500 mg diarios.

Polvo: A razón de 1-2 g/día.

Tintura: Relación 1:5 (alcohol 60%). Se prescribe en base a 1-4 ml, 2-3 veces al día.

Pomadas-cremas: Extractos de cola nítida (0,5-1,5%) con un 14% de cafeína, para tratamiento de celulitis.

USOS CULINARIOS

Las principales bebidas o gaseosas cola contienen extractos de nuez cola. También se emplea como saborizante en postres, bebidas alcohólicas, gelatines y budines. En USA, el máximo nivel permitido para postres helados es de 0,045% (446 ppm). (Leung A. & Foster S., 1996). Las nueces frescas son consumidas crudas antes de las comidas para mejorar la digestión. Durante el masticado de las semillas, se pierde el sabor picante inicial por acción de la ptialina y la separación de los azúcares. Con ello muchos nativos mitigan el hambre.

CURIOSIDADES

Los árboles de nuez cola se suelen plantar como sombra para el cacao. Fructifican recién a los 12-15 años, produciendo alrededor de 10-16 kilos anuales hasta alcanzar los 70-100 años.

La nuez de semillas rojas era empleada ceremonialmente por diversos pueblos africanos para las declaraciones de guerra, en tanto las blancas simbolizaban la paz. Por otra parte eran colocadas en las tumbas de los recién fallecidos, para que tuvieran alimento durante el largo viaje hacia la inmortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Ajarem J: Effects of fresh kola nut extract on the locomotor activities of male mice. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 16 (4): 10-5 (1990).
- Alonso J: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre. (1980).
- Artech García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed.. Coleg. Farmac. Vizcaya y Asoc. Española de Médicos Naturistas. España (1998).
- Ashri N. and Gazi M.: More unusual pigmentations of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Pathol.* 70 (4): 445-9 (1990).
- Atawodi S.; Mende P.; Pfundstein B.; Preussmann R. and Spiegelhalter B.: Nitrosatable amines and nitrosamide formation in natural stimulants: *Cola acuminata*, *Cola nitida* and *Garcinia kola*. *Food Chem. Toxicol.* 33 (8): 625-30 (1995).
- Benie T.; El Izzi A.; Tahiri C. et al.: Natural substances regulating fertility. *C. R. Seanc. Soc. Biol. Fil.* 181 (2): 163-7 (1987).
- Boyle C.; Berkowitz G.; Livolsi V. et al.: Caffeine consumption and fibrocystic breast disease: a case-control epidemiologic study. *J. Nat. Comm. Ingrid.* 72: 1015-19 (1984).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. A. (1996).
- Bradley P. (Ed.): *British Herbal Compendium*. Vol. 1. British Herbal Medicine Association. Bournemouth (1992).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Ed. Strasbourg. (1981).
- Ebaná R.; Madunagu B.; Ekpe E. et al.: Microbiological exploitation of cardiac glycosides and alkaloids from *Garcinia kola*, *B. oeymoides*, *Kola nitida* and *Citrus aurantifolia*. *J. Appl. Bacter.* 71 (5): 398 (1991).
- Ernster V.; Mason L.; Goodson W. et al.: Effects of caffeine-free diet on benign breast disease: a random trial. *Surgery*. 91: 263-67 (1982).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Productos Fitoterápicos y Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Goodman L. & Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed. Panamericana. 8ª Edic. (1990).
- Henriques A.: *Plantas Medicinables e a Farmacopeia Brasileira*. Conferencia. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia (Argentina). 8-11 Abril. (2001).
- Ibu J.; Iyama A.; Ijije C. et al.: The effect of *Cola acuminata* and *Cola nitida* on gastric acid secretion. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 39-45 (1986).
- Ikegwuonu F.; Aire T. and Ogwuegbu S.: Effects of kola nut extract administration on the liver, kidney, brain, testis and some serum constituents of the rat. *J. Appl. Toxicol.* 1 (6): 292-94 (1981).
- Iwu M.; Jackson J.; Tally J. and Klayman D.: Evaluation of plant extracts for antileishmanial activity using a mechanism-based radiorespirometric microtechnique. *Planta Med.* 58 (5): 436-41 (1992).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. N. York. J. Wiley & Sons. USA. (1996).
- Maillard C.; Ollivier B.; Balansard G.; De Meo M.: Dosage de cafeine, theobromine, de catechine et d'epicatechine par HPLC dans un extrait de graines de cola. *Ann. Pharm. Fr.* 44 (6): 495-500 (1986).
- McGuffin M.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Morton J.: *Atlas of Medicinal Plants of*

Middle America. J. F. Morton Edit. New York. (1981).
 - Morton J.: Widespread tannin intake via stimulants and masticatories, especially guarana, kola nut, betel vine and accessories. *Basic Life Sci.* 739-65 (1992).
 - Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical

Press, London. (1996).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Mico S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
 - Scotto G.; Maillard C.; Von Dury J.; Balansard G. and Jadot G.: Behavioral effect resulting the sub-chronic treatment of rats with extract of fresh stabi-

lized cola seeds. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 26 (4): 841-45 (1987).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
 - Simonetti G.: *Guide to Herbs and Spices*. Stanley Schuler Ed. (1990).
 - Trindall R.: *Ethnobotanical Leaflets: The*

Culture of Cola. Southern Illinois University Herbarium. (1997).
 - Vaillé A.; Balansard G. and Jadot G.: Effects of a subacute treatment in rats by a fresh cola extract on E.E.G. and pharmacokinetics. *J. Pharmacol. Pharm.* 45 (4): 791-6 (1993).

NUEZ MOSCADA



NOMBRE CIENTÍFICO

Myristica fragrans Hoult. Sinonimia: *M. aromatica* Lam.

NOMBRES POPULARES

Español: *nuez moscada, mirística*

Portugués: *noz-moscada; noz-moscadeira; noce-moscada.*

Inglés: *nutmeg.*

Otros: *muscadier (Francés), Muskatbaum (Alemán)*

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perenne, perteneciente a la familia Miristicáceas, caracterizado por presentar una altura de 12 metros; corteza gris-marrón; hojas amarillentas, oblongo-lanceoladas, de 5-12 cm de largo; flores pequeñas dispuestas en umbelas axilares, de unos 6 mm de longitud; fruto piriforme de color amarillo o rojizo, pedunculado, que al madurar se abre permitiendo dar paso a una semilla ovoidal (nuez) cubierta por un arilo (macis) de color escarlata.

HÁBITAT

La *nuez moscada* es originaria de las Islas Molucas, Islas Banda y Nueva Guinea, siendo posteriormente introducida en Sri Lanka, Antillas y demás regiones tropicales. Crece preferentemente sobre suelos húmedos, umbrosos o volcánicos. Se cultiva en India, Sri Lanka, Zanzíbar, Java, Sumatra y Brasil entre otros. Estos árboles viven unos 80 años dando sus frutos (nueces) recién al cabo de 9-10 años. Suelen hacerse tres cosechas al año.

HISTORIA

La *nuez moscada* fue desconocida por griegos y romanos, existiendo vagas referencias de su empleo en Egipto, como sucedáneo del hachís. Los primeros datos acerca del uso de la *nuez moscada* se remontan al siglo VI d.C. a partir de los árabes e hindúes, cuando fue introducida por comerciantes árabes en Europa en 1191. En ese año, en ocasión de la coronación de Enrique VI, se esparcieron por las calles de Roma, mezclas de hierbas aromáticas entre las que destacaban las semillas de *nuez moscada*. El nombre genérico *Myristica* proviene de una palabra muy usada en el medioevo que

significa «ideal para untar»; en tanto *fragrans* hace mención al aroma fragante que posee. Esta especie procede de las Islas Molucas, las que fueron tomadas por los portugueses entre 1506-1512 para así asegurarse su monopolio. En 1576 ocurrió el primer caso de intoxicación a través de una mujer inglesa embarazada que consumió entre 10 y 12 nueces, presentando un cuadro de embriaguez y delirio. En la traducción del libro de Dioscórides, Laguna hace mención a esta especie como «correctora del mal aliento, clarificadora de la vista, digestiva y fortificante del hígado y bazo».

PARTE UTILIZADA

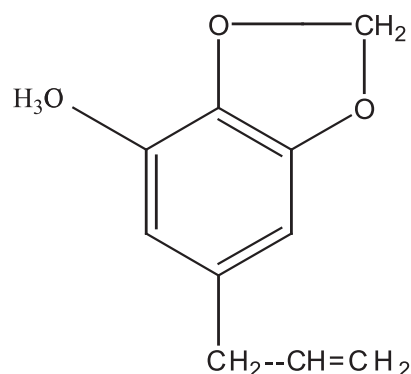
Semillas. La cubierta exterior se conoce como *macis* y la semilla propiamente dicha corresponde a la *nuez*. Ambas partes se secan para destilar aceite o se usan para hacer decocciones, polvos u otras formas galénicas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

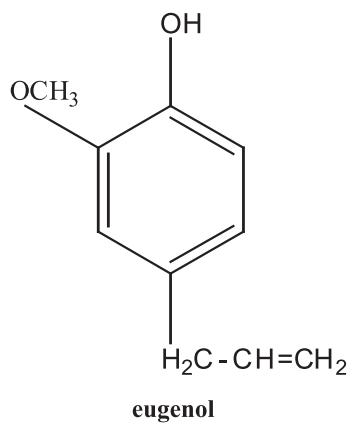
Aceite esencial (5-15%): Contiene hidrocarburos terpénicos: pineno (80%), canfeno, cimeno, α -tuyona, terpineno, dipenteno y sabineno; alcoholes terpénicos (borneol, geraniol, linalol, terpineol), eugenol, isoeugenol, safrol (3%), metileugenol, elemicina, miristicina (0,9-8 %). El tenor de aceite esencial en el arilo es menor al de la *nuez* (7-9 %).

Otros: aceite fijo o materia grasa (30-40%) compuesta principalmente por miristina o ácido mirístico (11,8%) y glicéridos de los ácidos oleico (5,2%), esteárico (1,2%), láurico (0,4%), linoleico (1,2%) y palmítico (14,3%); lignanos, neolignanos (nectandrina B), siete clases de diarilpropanoides, pectina, niacina, esclareol, fragransinas, esteroides (β -sitosterol, campesterol), etc.

Análisis proximal cada 100 g de *nuez*: calorías 525; agua 6,2 g; proteínas 5,8 g; grasa 36,3 g; carbohidratos 49,3 g; fibra 4 g; ceniza 2,3 g; calcio 184 mg; fósforo 213 mg; hierro 3 mg; sodio 16 mg; potasio 350 mg; caroteno 61 μ g; tiamina 0,35 mg; riboflavina 0,06 mg; niacina 1,30 mg. (Duke J. & Atchley A., 1986).



miristicina



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El conjunto de sustancias que conforman el aceite esencial proporciona actividad eupéptica, carminativa, antiséptica, estimulante central, nematocida y antimicrobiana. Se han llevado a cabo estudios *in vitro*, en animales y humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los mismos de acuerdo a la actividad biológica ensayada.

Actividad sobre S.N.C.

En los primeros ensayos realizados en la década del '50 y '60 el aceite esencial de nuez moscada había demostrado efecto depresor sobre SNC cuando fue ensayado en peces (Wesley-Hadzija B. et al., 1956). En cambio la *miristicina* (presente también en el perejil pero en menor concentración), por su semejanza estructural con las aminas simpáticas, presentó un efecto inhibitorio sobre la enzima *monoaminoxidasa*, lo cual podría explicar la actividad antidepresiva que se le atribuye a este especie (Truitt E., 1962). La potencia inhibitoria corresponde a 1/3 de la producida por iproniazida (Cootes P., 1982).

Estudios recientes demostraron que el extracto hexánico de las semillas (10-30 mg/k) y la fracción insoluble en acetona del mismo extracto (30-100-300 mg/k), exhiben actividad ansiogénica cuando son administrados por vía intraperitoneal en ratas. Dicha actividad fue constatada en los tests de campo abierto y de la tabla agujereada. Un derivado de la *miristina* (*trimiristina*), produjo la mayor actividad ansiogénica, demostrando reducir la actividad de diazepam y drogas antagonistas de receptores para la 5HT (Sonavane G. et al., 2002).

Actividad Antiinflamatoria - Analgésica

Entre los componentes del aceite esencial, la *miristicina* ha demostrado poseer propiedades antiinflamatorias en modelos de edema plantar en ratas inducido por carragenina. Se postula como mecanismo de acción un efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandinas, de manera similar al evidenciado por *indometacina* (Misra V. et al., 1978; Kiuchi F. et al., 1983). En ensayos en humanos con artritis crónica la administración oral de extractos con el arilo seco a dosis variable ha demostrado efectos estadísticamente significativos como antiinflamatorio (Dabral D. & Sharma A., 1983).

El extracto metanólico del arilo seco demostró efecto analgésico en dosis de 0,3 g/k al ser administrado por vía intragástrica en el ratón (Ozaki Y. et al., 1989). Asimismo el extracto clorofórmico del arilo seco ha exhibido en ratas disminución del edema plantar inducido por carragenina, como así también el número de contorsiones provocadas por ácido acético. Por otra parte dicho extracto también ha demostrado ofrecer protección contra la trombosis inducida por la mezcla de ADP y adrenalina (Olajide O. et al., 1999).

Actividad Antimicrobiana

Se ha descrito actividad antibacteriana del aceite esencial frente a gérmenes Gram positivos y negativos (Nes I. et al., 1984; Janssen A. et al., 1986; De M. et al., 1999; Dorman H. & Deans G., 2000). En cambio, sobre gérmenes ginecológicos, ha resultado escasamente activo (Arnal Schnebelen B., 1999). Asimismo, los extractos acuoso y hexánico han demostrado ser inactivos frente a *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Perumal Samy R. et al., 1998). La fracción fenólica del extracto etanólico del arilo de *Myristica fragrans* ha exhibido actividad antifúngica frente a *Tricophyton mentagraphytes*, *Microsporum canis* y *Cryptococcus neoformans*. El compuesto responsable sería un neolignano conocido como nectandrina B (Pezzenati G. et al., 1996).

Actividad Afrodisiaca

Vale la pena mencionar que esta especie es muy reputada en los pueblos asiáticos como afrodisiaca desde tiempos remotos. En un único estudio llevado a cabo en 56 pacientes con disfunción eréctil a lo largo de cuatro semanas, la administración oral de un extracto de *nuez moscada* evidenció en la mayoría de los casos una mejor erección, mayor extensión en la duración del coito y post-coito, como así también una mayor satisfacción sobre la performance sexual (Sankaran T., 1984).

Otros

El extracto etéreo del arilo de *Myristica fragrans* ha demostrado ejercer una fuerte actividad antioxidante en concentración del 0,1% (Saito Y. et al., 1976; Verma S. & Bordia A., 1998). En otro orden de cosas, la nuez moscada ha sido ensayada con éxito en el control de los síntomas de la Enfermedad de Chron (Shafkan I. et al., 1977). El aceite esencial de las hojas así como el extracto acuoso del arilo demostraron *in vitro*, en dosis de 1 µg/ml, actividad antiespasmódica calcio antagonista sobre músculo liso (Lim H., 1977; Ichikawa K. et al., 1989). En ensayos *in vitro* el *eugenol* y el *isoeugenol* presentan efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria (Rasheed A. et al., 1984).

Por su parte los *lignanos* de la nuez moscada han demostrado disminuir la actividad de algunas enzimas hepáticas en casos de intoxicaciones o infecciones (Prabhakar Y., 1990) y tendrían efecto antitumoral *in vitro* en ratas con cáncer de piel y útero (Goh S. et al., 1995). El extracto etanólico del arilo administrado a conejos, en dosis de 500 mg/k diarios durante 2 meses, ha provocado efectos hipocolesterolemiantes (reducción del colesterol total y LDL) aunque sin provocar cambios significativos en la tasa de HDL-colesterol. Asimismo, la *niacina* también exhibió los mismos efectos (Ram A. et al., 1996). En modelos en ratas donde fueron evaluadas 49 hierbas y especias, la nuez moscada ha demostrado efecto hipoglucemiante moderado por aumento de la actividad insulínica, siendo el mismo inferior al demostrado por la *canela*, el *té verde* y *té negro* (Broadhurst C. et al., 2000).

Cabe consignar que el *eugenol* obtenido de *Myristica fragrans*, administrado por vía oral a ratas en dosis entre 10-100 mg/k, ha demostrado efectos antiulcerogénicos en modelos de úlcera gástrica inducidas por etanol y Factor de Agregación Plaquetaria (PAF) de manera dosis-dependiente. El PAF es un fosfolípido endógeno que ha demostrado causar erosión hemorrágica en mucosa y submucosa, no pudiendo ser inhibido por cimetidina. Su presencia se ha relacionado con varios trastornos del tracto gastrointestinal, tales como shock endotóxico, necrosis isquémica de colon, diarrea infecciosa, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. El *eugenol* demostró en los animales no sólo reducir

el número de úlceras, sino también la gravedad de las lesiones (Capasso R. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TOXICOS

El uso como condimento dentro de proporciones adecuadas es inocuo. La *miristicina* administrada en humanos en dosis mayores a 5 g, puede provocar cuadros convulsivos y alucinatorios lindantes con la locura, debido a sus propiedades anticolinérgicas y psicotrópicas. La dosis tóxica para la semilla ha sido calculada en 15 g/persona. Sin embargo, es justo señalar que la *miristicina* no es la única sustancia en provocar estos cuadros, estando involucrados otros compuestos como el *safrol*, *elemicina*, *eugenol*, etc (Hoffer A. et al., 1967; Shulgin A. et al., 1969; Painter J., 1971; Servan J. et al., 1998).

Las personas intoxicadas revelaron haber padecido una sensación de irrealidad, aislamiento, despersonalización, alucinaciones musicales y en menor medida de tipo ópticas y auditivas. Presentan además una gran fragilidad emotiva pasando de la euforia al llanto. Finalmente caen en un profundo sueño que en algunos casos llegó a durar dos días. Entre las manifestaciones vegetativas figuran taquicardia, fluctuaciones de la presión arterial, sequedad bucal, vómitos, cefaleas, dolor abdominal y miosis. Todos estos síntomas pueden persistir hasta diez días (Weiss G., 1960; Weil A., 1965; Sangalli B. & Chiang W., 2000).

Se ha mencionado el caso de un niño de 8 años que falleció a las 24 horas de haber ingerido dos nueces enteras. Estudios llevados a cabo en Centroamérica han demostrado que el aceite de *nuez moscada* no es irritativo para la piel, aunque en conejos ha demostrado moderada irritabilidad cutánea cuando es aplicado (sin diluir) con vendaje oclusivo durante 24 horas (Opdyke D., 1976). Por otra parte se comprobó en animales, que la *miristicina* y la *elemicina* se transforman en *3-metoxi-4,5-metilendioxi-anfetamina*, manteniendo entre ambas una estrecha relación estructural. El efecto psíquico de estas sustancias es aproximadamente el doble respecto a la *mescalina*, con la cual presentan semejanzas químicas. Ello explicaría de alguna manera los cuadros alucinatorios. (Buchanan R., 1978). La *elemicina* y el *safrol* también han sido reportados como sustancias que pueden provocar efectos narcóticos en altas dosis (Efferetz B. et al., 1979).

Respecto al *safrol* (componente minoritario del aceite esencial), se ha demostrado que es una sustancia mutagénica y hepatocarcinogénica en roedores, aunque esto último no ha podido ser confirmado en humanos. Asimismo puede atravesar la barrera placentaria en ratas causando daños en el ADN y proliferando rápidamente en los tejidos fetales (Mc Guffin M. et al., 1997).

Se ha comprobado que el aceite de *nuez moscada* disminuye la tasa de fertilidad de roedores (Pecevski J. et al., 1980). En ratas, la DL50 de la *miristicina* resultó < 1 g/k, en tanto para el aceite esencial fue = 2.600 mg/k. La DL50 del aceite es = 4.620 en el ratón, y de 6.000 mg/k en hamsters (Duke J., 1985). La *miristicina* se ha comprobado como sustancia mutagénica, a la vez que atravieza la membrana placentaria pudiendo provocar taquicardia en el feto (Lavy G., 1987). En ratas, altas dosis de *miristicina* producen vértigo, sordera, hipotensión arterial, esteatosis hepática, lesiones renales, bradisfigmia y parálisis motora (Newall C. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia y niños. Tampoco en pacientes con síndromes neurológicos, antecedentes psiquiátricos o adictos a las anfetaminas (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *nuez moscada* puede potenciar la acción de fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La *nuez moscada* se encuentra registrada por la FDA de USA como saborizante, integrando el listado GRAS de hierbas seguras (Mc Caleb R., 1993). También integra el Formulario Nacional (9ª Ed). A su vez, figura en varias Farmacopeas: Francia (9ª Ed), Egipto (1953), India (1955-1960); Indonesia (1965); Corea (2ª Ed); Holanda (1966), Suiza (7ª Ed), Códex Farmacéutico Británico (1973), Directorio de Drogas de Japón (1973) y Farmacopeas de Medicina Oriental (1969). (Penso G., 1980). Para la Comisión «E» de Monografías de Alemania, la *nuez moscada* se enlista dentro del grupo de hierbas no aprobadas para uso medicinal. En cambio está aprobada como saborizante y corrector de aroma (Blumenthal M., 1998).

ADULTERACIONES

Cabe señalar que existen adulteraciones con frutos de calidad inferior: *Myristica argentea*, *M. malabarica*, *M. tomentosa* y *M. fatua* (Bown D., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos populares más difundidos del aceite esencial figuran su aplicación como tónico-estimulante, carminativo, orexígeno, antiemético, antidiarreico, afrodisíaco y antirreumático. El aceite también es empleado como aromatizante, insecticida y como ingrediente en linimentos y lociones capilares. En Tailandia se emplea además como antipirético; en México contra la colitis; en Malasia contra la hipertensión arterial y en las Islas Banda (Indonesia) se aplica el aceite frotando sobre el abdomen o las sienes, en casos de dolores cólicos y cefaleas respectivamente. También como buches en odontalgias.

La *nuez moscada* rallada y mezclada con manteca es recomendada como excelente remedio para las hemorroides. En Seychelles emplean la *nuez* rallada y mezclada con brandy para aliviar dolores. En Marruecos emplean el *macis* junto con *Pimenta officinalis*, *Ammodaucus leucotrichus* y *miel* para el tratamiento de asma y reumatismo. En tanto la semilla se usa como colagoga, estomáquica, afrodisíaca y antiinflamatoria. En el Caribe emplean la *nuez* en polvo para realizar fricciones pectorales en casos de neumopatías, y por vía oral en casos de vértigos.

FORMAS GALÉNICAS

Aceite esencial: A razón de 2-3 gotas, 2-3 veces al día, en un terrón de azúcar o incorporado en una infusión.

Polvo: Con el polvo se preparan cápsulas de 300 mg cada una, para ser administradas en base a 0,3-1 g por dosis. Se administran 2-3 g diarios.

Uso externo: Se prepara un linimento conocido como *mantequilla de mirística* para ser aplicada como rubefaciente en casos de dolores reumáticos y neuralgias. De acuerdo a la Farmacopea Caribeña elaborada por el grupo Tramil, se recomienda la dosis de 3-5 g de polvo de la *nuez* para aplicación externa sobre frente (uso tradicional de cefaleas) y de 10-15 g para aplicación sobre tórax y dorso.

USOS ALIMENTARIOS

Esta especie molida o triturada se emplea para aromatizar *bechamel* y otras salsas. También aromatiza productos de panadería, budines, bebidas, carnes, verduras (en especial hongos y espinacas), rellenos de pastas y platos de quesos. El máximo nivel permitido para alimentos ronda entre 2.594-3.125 ppm (Leung A. & Foster S., 1996). El *macis* tie-

ne un aroma menos intenso que la propia nuez y se prefiere para aromatizar soufflés, pescados y caldos.

OTROS USOS

Con la *mantequilla de mirística* se fabrican perfumes, jabones y velas. El aceite es utilizado como fragancia para la elaboración de jabones, detergentes, cremas, lociones y perfumes. En India el máximo nivel permitido para elaborar perfumes es de 0,3% (Leung A. & Foster S., 1996).

CURIOSIDADES

Hubo muchos personajes famosos adictos a la *nuez moscada*. Entre ellos cabe mencionar al músico de jazz Charlie Parker y al líder político negro Malcom X durante su estancia en cárcel en 1946. En ambos casos, pedían las nueces en tiendas, almacenes o en la cocina de la cárcel (Rudgley R., 1999).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonzo J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Arnal Schnebelen B.: Nuevo estudio sobre aceites esenciales con aromatógramas. *Med. Holística*. 55: 73-4 (1999).

- Arteche García A.; Vanacllocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Mason S. A. Col. Farmac. Vizcaya. (1998).

- Barret B. and Kiefer D.: Ethnomedical, biological, and clinical support for medicinal plant use on Nicaragua's Atlantic Coast. *J. Herbs, Spices Medicinal Plants*. 4 (3): 77-108 (1996).

- Blumenthal M. (Ed) et al.: *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Ed. USA. (1998).

- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).

- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).

- Broadhurst C.; Polansky M. and Anderson R.: Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts *in vitro*. *J. Agric. Food. Chem.* 48 (3): 849-52 (2000).

- Buchanan R.: Toxicity of spices containing methylenedioxy-benzene derivatives. A review. *J. Food Safety*. 1: 275-93 (1978).

- Capasso R.; Pinto L.; Vuotto M. and Di Carlo G.: Preventive effect of eugenol on PAF and ethanol-induced gastric mucosal damage. *Fitoterapia*. 71 (Suppl): 131-137 (2000).

- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).

- Cootes P.: *British Medical Journal*. 285: 1719 (1985).

- Dabral D. and Sharma A.: Evaluation of the role of rumalaya and geriforte in chronic arthritis. A preliminary study. *Probe*. 22 (2): 120-27 (1983).

- De M.; Krishna D. and Banerjee A.: Antimicrobial screening of some Indian species. *Phytother. Res.* 13 (7): 616-18 (1999).

- Dorman H. and Deans S.: Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J. Appl. Microbiol.* 88 (2): 308-16 (2000).

- Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. CRC Press. Boca Raton, Florida, USA. (1985).

- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Boca Raton, Florida. CRC Press. USA. (1986).

- Effertz B. et al.: *Z. Pflanzenphysiol.* 92: 319 (1979).

- Germosen Robineau L. (Ed): *Farmacopea Caribeña*. 1ª Ed. Santo Domingo. (1996).

- Goh S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants*. Pelanduk Publications. (1995).

- Hoffer A. and Osmond H.: *The hallucinogens*. Acad. New York. (1967).

- Ichikawa K.; Kinoshita T. and Sankawa U.: The screening of Chinese crude drugs for Ca+2-antagonist activity. *Chem. Pharm. Bull.* 37 (2): 345-48 (1989).

- Janssen A.; Chin N.; Scheffer J. and Baerheim - Svendsen A.: Screening for antimicrobial activity of some essential oils by the agar overlay technique. *Pharmaceutisch Weekblad. Sci. Ed.* 8 (6): 289 (1986).

- Juhasz L.; Kurti L. and Antus S.: Simple synthesis of benzofuranoid neolignans from *Myristica fragrans*. *J. Nat. Prod.* 63 (6): 866-70 (2000).

- Kiuchi F.; Shibuya M.; Kinoshita T. and Sankawa U.: Inhibition of prostaglandin biosynthesis by the constituents of medicinal plants. *Chem Pharm Bull.* 31 (10): 3391-96 (1983).

- Lavy G.: Nutmeg intoxication in pregnancy. *J. Reprod. Med.* 32: 63-4 (1987).

- Lim H.: *Some pharmacological actions of nutmeg leaves. Proceedings of the third. Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices*. 20-A. Colombo, Sri Lanka. (1977).

- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).

- Merzouki A.; Ed-derfoufi F. and Moleiro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. *Fitoterapia*. 71: 278-307 (2000).

- Misra V.; Misra N. and Unger W.: Role of nutmeg in inhibiting prostaglandin biosynthesis. *Indian J. Medical Research*. 67: 482-4 (1978).

- Nes I.; Skjelkvale R.; Olsvik O. and Berdal B.: *The effect of natural spices and oleoresins on Lactobacillus plantarum and Staphylococcus aureus*. *Food Proc. Int.* Pp. 435-40 (1984).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).

- Olajide O.; Ajayi F.; Ekhehar A.; Awe S.; Makinde J. and Alada A.: Biological effects of *Myristica fragrans* extract. *Phytother. Res.* 13 (4): 344-5 (1999).

- Opydyke D.: *Food Cosmet. Toxicol.* 14: 631 (1976).

- Ozaki Y.; Soedigdo S.; Watlimena Y. and Sugemda A.: Antiinflammatory effect of mace, aril of *Myristica fragrans*. Its active principles. *Japan J. Pharmacol.* 49: 155 (1989).

- Painter J.; Shanor S. and Winek C.: Nutmeg poisoning. A case report. *Clinic. Toxicol.* 4: 1 (1971).

- Pecevski J. et al.: *Toxicol Letters*. 7: 739 (1980).

- Pellicuer J.: Árboles y Medicamentos. *Natura Medicatrix*. 30: 20-22 (1992).

- Pellicuer J.: Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. *Natura Medicatrix*. 37: 36-40 (1995).

- Penso G.: *Inventory of medicinal plants used in the different countries*. World Health Organization. (1980).

- Perumal Samy R.; Ignacimuthu S. and Sen A.: Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 173-82 (1998).

- Pezzenati G.; Rodríguez G.; Santechia C.; Orellana G.; Zacchino S. et al.: *Estudio de la actividad antifúngica de la Nectandrina B. constituyente fenólico del arilo de Myristica fragrans*. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract 56. Montevideo, Uruguay. (1996).

- Prabhakar Y. and Suresh Kumar D.: A survey of cardioactive drug formulation from Ayurveda. *Fitoterapia*. 61 (5): 395-415 (1990).

- Ram A.; Lauria P.; Gupta R. and Sharma V.: Hypolipidaemic effect of *Myristica fragrans* fruit extract in rabbits. *J. Ethnopharmacol.* 55: 49-53 (1996).

- Rasheed A. et al.: *Planta Medica*. 50 (2): 222 (1984).

- Rudgley R.: *Enciclopedia de las sustancias psicoactivas*. Paidós Divulgación. (1999).

- Saito Y.; Kimura Y. and Sakamoto T.: The antioxidant effects of petroleum ether soluble and insoluble fractions from spices. *Eiyo Shokuryo Vrya*. 29: 505-510 (1976).

- Sangalli B. and Chiang W.: Toxicology of nutmeg abuse. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 38 (6): 671-78 (2000).

- Sankaran T.: Problem of male virility: an oriental therapy. *J. Natl. Integ. Med. Assoc.* 26 (11): 315-17 (1984).

- Servan J.; Chochon F. and Duclos H.: Hallucinations after voluntary ingestion of nutmeg: an unrecognized drug abuse. *Rev. Neurol. Paris*. 154 (10): 708 (1998).

- Shafran I. et al.: Pharmacological activities of *Myristica fragrans*. *New England J. Med.* 296: 694 (1977).

- Shulgin A.; Sargent T. and Naranjo C.: Structure-activity relationship of one ring psychotomimetics. *Nature*. 221: 537 (1969).

- Sonavane G.; Sarveiya V.; Kasture V. and Kasture S.: Anxiogenic activity of *Myristica fragrans* seeds. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71 (1-2): 239-44 (2002).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herbosisteria*. Edit. Omega S. A. (1981).

- Uchibayashi M.: The nutmeg story. *Yakushigaku Zasshi*. 36 (1): 76-9 (2001).

- Van Gils C. and Cox P.: Ethnobotany of nutmeg in the Spice Islands. *J. Ethnopharmacol.* 42: 117-124. (1995).

- Weil A.: Nutmeg as a narcotic. *Econ. Botany*. 19: 194 (1965).

- Weiss G.: Hallucinogenic and narcotic like effects of powdered myristica. *Psychiat. Quart.* 34: 346 (1960).

- Wesley Hadzija B.; Bohing P.: Influence of some essential oils on the central nervous system of fish. *Ann. Pharm. Fr.* 14: 283 (1956).

- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants*. Penerbit Fajar Bakti Sdn. K. Lumpur. (1994).

NUEZ VÓMICA

NOMBRE CIENTÍFICO

Strychnos nux vomica L.

NOMBRES POPULARES

Español: nuez vómica, vomiquero, mataperros, matakán.

Portugués: noz-vômica.

Inglés: quakerbuttons, poison nut, vomiting nut.

Otros: noix vomique, vomiquier (Francés), noce vomica (Italiano), Krähenaugen (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perenne, perteneciente a la familia de las

Loganiáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 15 metros; corteza gris muy ramificada; hojas de 6 cm de largo por 4 cm de ancho, ovaladas y opuestas, de color verde-grisáceo brillante; flores pequeñas blancas dispuestas en cimas terminales que hacen su aparición en primavera; y frutos en forma de baya de 4-5 cm de diámetro, color naranja, que tiende a caer cuando madura, conteniendo 2 a 5 semillas en su interior (las nueces propiamente dichas).

HÁBITAT

La nuez vómica es originaria de la India, norte de Australia y los bosques tropicales del sudeste asiático (Vietnam, Sri Lanka, Tailandia, Laos, Camboya y Malasia). Requiere para desarrollar suelos ricos en humus, bien drenados, soleados (o parcialmente soleados) y temperaturas mayores

a 15°C (no soporta heladas). Los principales exportadores son Camboya y Sri Lanka.

HISTORIA

La palabra *Strychnos* deriva del griego y significa *amargo*. El término *nux vomica* ha sido traducido erróneamente como nuez vomitiva, ya que este árbol no tiene propiedades eméticas. En tanto el término *vomica* en realidad hace alusión a la concavidad que tiene la semilla la cual, según la leyenda, se originó en la huella digital de Dios. Su empleo medicinal data de 1540 pero recién en el siglo XVIII se popularizó. Las tribus nativas de América preparaban con ella y otras variedades de *Strychnos*, el famoso veneno conocido como *curare*, lo cual fue señalado en los viajes de Humboldt y Bonpland por América Central y del Sur. En 1595 Sir Walter Raleigh lleva las primeras muestras de curare a Inglaterra, mientras que recién en 1745 hace lo mismo La Condamine en Francia. En el siglo XVI se introdujo en Alemania como veneno para ratas, zorros y como plaguicida (uso este último que aún persiste), siendo responsable de la mayoría de las intoxicaciones accidentales. En 1857 Claude Bernard describe por primera vez el mecanismo de acción del curare.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la semilla. La misma es inodora y de sabor extremadamente amargo. Se emplea como fuente de *estricnina* al igual que *Strychnos ignatii* B. conocida como «haba de San Ignacio».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides indólicos (1-5%): *estricnina* (40-50%), *isoestricnina* (5-8,5%), *brucina* (40-45%) e *isobrucina* (1,50%). De menor importancia: *protoestricnina*, *N-oxi-estricnina*, *pseudoestricnina*, *igasurina*, α y β -*colubrina*, *icajina*, *3-metoxi-icajina*, *vomicina*, *novacina*. De la raíz de nuez vomica se ha aislado el alcaloide *estricnocrisina*.

Otros: *loganina* o *meniantina* y *loganetina* (glucósidos), ácido clorogénico, ácido málico, ácido cafeotánico, alcoholes terpénicos, sustancias grasas (4%), pigmento amarillento, polisacáridos (estructura de galactomananos), gomas, azúcares, agua (2-3%) y sales silícicas.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El principal alcaloide de la nuez vómica, *estricnina*, carece en la actualidad de aplicación farmacológica en humanos debido a su toxicidad. Sin embargo es muy útil como herramienta en investigaciones fisiológicas y neuroanatómicas.

Actividad sobre S.N.C.

La *estricnina*, es un poderoso excitante del SNC, actuando por efecto bloqueador de los impulsos inhibitorios que le llegan a las neuronas (a nivel espinal), de ahí que la respuesta de éstas aumenta y los estímulos sensitivos producen efectos reflejos exacerbados. Entre sus numerosas actividades destaca la convulsivante, caracterizada por una extensión tónica del tronco y extremidades, precedida y seguida (durante la fase de depresión post-ictal) de impulsos extensores simétricos fásicos que pueden dar comienzo ante cualquier modalidad de impulso sensitivo (Goodman L. & Gilman A., 1990; Wu H. et al., 1994).

La actividad convulsivante es debida a interferencia con la inhibición postsináptica mediada por glicina (Curtis D., 1969). Debe recordarse que la glicina es un neurotransmisor inhibitorio de las neuronas motoras e internunciales a nivel medular. En este sentido, la *estricnina* se comporta como un antagonista competitivo selectivo que bloquea los efectos inhibitorios de la glicina actuando sobre el

mismo u otros receptores (Kuno M. & Weakly J., 1972; Johnston G., 1978).

Esta forma de convulsión producida por *estricnina*, difiere de aquellas generadas por estimulantes neuronales centrales directos, que originan una respuesta asimétrica e incoordinada. Un hecho destacable es que dosis convulsivantes de *estricnina*, no producen efectos detectables sobre el músculo esquelético, más allá de la hipertonía muscular debida a la acción central de la droga. Si bien la *estricnina* alcanza a actuar sobre el bulbo, no tiene la suficiente potencia farmacológica para ser considerada un analéptico (Mark L., 1967). Sí en cambio, actúa sobre los centros vasomotores (incluso en bajas dosis) provocando cuadros de hipertensión durante la fase convulsiva. Debido a sus efectos cerebroespinales se ha propuesto para el tratamiento de parálisis y hemiplejías, aunque no existen evidencias científicas que demuestren la eficacia e inocuidad en estas circunstancias.

Actividad Afrodisíaca

En la década del '60 fue muy popular en los Estados Unidos un producto denominado Afrodex® que contenía en su formulación *estricnina* mezclada con *yohimbina* y *testosterona*. No se dieron a conocer entonces los resultados de su prescripción, existiendo únicamente testimonios sobre una supuesta eficacia clínica. Algunos médicos incluían en la fórmula tioridazina, un tranquilizante capaz de atenuar los efectos adversos de la *estricnina* (Mazza O. & Zeller F., 1998).

El empleo de *sulfato de estricnina* en dosis de 1,5 mg, combinado con 12 mg de *yohimbina* y 5 mg de *metiltestosterona*, fue evaluado durante un estudio no controlado, en 100 pacientes con disfunción eréctil, a razón de tres tomas diarias, por espacio de 2 meses. La capacidad eréctil fue medida con rigidometría de inflexión digital, considerándose como respuesta positiva a quienes presentaban una erección peniana con mediciones superiores a 500 g. Terminado el estudio, el 40% de los pacientes evidenció una franca mejoría, en tanto el 15% reflejó algún grado de intolerancia, manifestada por dispepsia, excitabilidad y mareos (Arrondo J., 1995).

Otros

A nivel gastrointestinal, la semilla demostró actuar como laxante (en el estreñimiento atónico) y como estomáquico amargo, a través de un aumento en la secreción cloropéptica. No obstante, su potencial toxicidad contraindica cualquier empleo de índole digestiva (Goodman & Gilman A., 1986). En cambio, el extracto metanólico de la corteza de la raíz ha demostrado reducir el tiempo de generación de diarrea en ratas sometidas a la toma de aceite de ricino (Shoba F. & Thomas M., 2001). En modelos de analgesia en plato caliente y ácido acético efectuado en ratas, la fracción alcaloidea pura de las semillas de nuez vómica que fueron procesadas en método de baño de arena, demostró poseer el mayor efecto antinociceptivo (Cai B. et al., 1996).

El *óxido de brucina* demostró efecto antiinflamatorio en el test de carragenina sobre pata de ratón y efecto analgésico en la prueba de formalina (Yin W. et al., 2003). La estimulación de centros bulbares cardiovasculares que provoca la semilla de nuez vómica, genera hipertensión arterial y bradicardia. A nivel cardíaco estimula la fuerza contráctil del miocardio, incluso en bajas dosis (Peris J. et al., 1995; Villar del Fresno A., 1999).

A nivel infectológico, los extractos hexánico, acuoso y alcohólico provenientes de las hojas de esta especie, no demostraron actividad inhibitoria frente a *Bacillus subtilis*, *Es-*

Escherichia coli, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella typhimurium* (Perumal Samy R. et al., 1998). En cambio, estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron la actividad inhibitoria de varios alcaloides del género *Strychnos* frente a *Plasmodium falciparum* (Fréderich M. et al., 2002).

Por su parte, la *estricnina* presente en el extracto alcohólico de las semillas, sería responsable de la actividad inhibitoria de la peroxidación lipídica, a través de la quelación del hierro libre (Tripathi Y. & Chaurasia S., 2000). No existen en realidad empleos terapéuticos que justifiquen su prescripción, salvo el caso puntual de la hiperglicemia no cetósica del lactante, un trastorno metabólico infrecuente caracterizado por altas tasas de glicina a nivel del encéfalo y LCR, en las cuales se administra junto al benzoato de sodio (Sankaran K., 1982). En dosis homeopáticas (C30) y en forma de tintura madre diluida, produce en ratones un rechazo a la toma de etanol (Sukul N. et al., 2001).

Farmacocinética

La *estricnina* se absorbe rápidamente a partir del tracto gastrointestinal o de los sitios de inyección. Es metabolizada en el sistema microsomal hepático, apareciendo posteriormente en un 20% por orina. Su velocidad de eliminación suele ser tan alta que a veces dosis letales no han provocado signos de toxicidad (Adamson R. & Fouts J., 1959).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La mayoría debido al consumo accidental de plaguicidas o raticidas, aunque su sabor altamente amargo hace muy difícil altas ingestas de los mismos. En los cuadros tóxicos se observa en primera instancia contractura de los músculos faciales (risa sardónica) y cervicales, a lo que sigue una excitabilidad refleja, en la cual cualquier estímulo sensitivo puede promover una abrupta respuesta motora. Es común apreciar un impulso extensor coordinado seguido de una convulsión tetánica completa que deja el cuerpo en un arqueamiento hiperextensivo conocido como opistótonos, en el cual únicamente las regiones parietales de la cabeza y los talones del paciente pueden tocar el suelo.

La intoxicación puede ocurrir aún por dosis bajas suministradas en forma reiterada, debido a la fácil acumulación y lenta eliminación orgánica de la *estricnina*. Los episodios convulsivos (dolorosos) pueden ser muy repetitivos, de acuerdo a la llegada de impulsos sensitivos (táctiles, auditivos, etc). El paciente, en estado de conciencia, entra en una situación de temor angustiante y pánico entre cada convulsión. De no tratarse de inmediato, una segunda o tercera convulsión puede acabar con su vida. En las etapas terminales todos los músculos voluntarios entran en contracción, comprometiendo la vida del sujeto por la contracción de los músculos torácicos y del diafragma. La hipoxia respiratoria y las intensas contracciones musculares pueden ocasionar acidosis respiratoria y metabólica severas. La muerte sobreviene por parálisis bulbar (Boyd R. et al., 1983).

La DL50 en animales de laboratorio es de aproximadamente 1 mg/k. El tratamiento de la intoxicación debe ser rápido y atender principalmente dos aspectos: el cese de las convulsiones y la asistencia respiratoria. En el primer caso el diazepam (en dosis para adultos de 10 mg por vía endovenosa) caracteriza por antagonizar las convulsiones sin potenciar la depresión post-ictal común con algunos barbitúricos o depresores no selectivos del SNC (Maron B. et al., 1971). En el segundo caso se podrá optar por la asistencia respiratoria mecánica. Otras medidas opcionales son el bicarbonato de sodio (en casos de acidosis metabóli-

ca), ácido tánico al 2%, carbón activado, permanganato de potasio (1:5000) o tintura de yodo diluida en agua (1:250), pueden resultar indispensables para retrasar la absorción de la droga (Boyd R. et al., 1983).

Se ha demostrado que la citotoxicidad de los alcaloides de nuez vómica depende de los métodos de procesamiento de las semillas. Por ejemplo, los procesos en baños de arena demostraron mayor margen de seguridad que aquellos procesamientos tradicionales o con semillas no procesadas (Cai B. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No administrar durante el embarazo, lactancia, niños y ancianos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *estricnina* puede antagonizar la acción hipnótica de los barbitúricos.

STATUS LEGAL

La nuez vómica se encuentra registrada en la 6ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina. No figura en el listado GRAS de hierbas seguras para uso humano en USA. A su vez, la semilla forma parte del grupo de hierbas no aprobadas para uso humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea en muy pequeñas dosis como orexígeno, eupéptico, tónico nervioso, afrodisíaco, en incontinencia urinaria e hipotensión arterial. En India emplean las hojas en forma de cataplasmas para la cura de heridas y escaras en piel. En la preparación artesanal del *curare* se trozan y trituran raíces, cortezas y tallos de esta especie (también de otras como la *pareira*) y se ponen a macerar en agua a ebullición hasta obtener un líquido amarillento. El mismo se filtra a través de un paño grueso y se evapora en una cantidad suficiente que permita obtener un extracto. El mismo se envasa en recipientes (cañas de bambú, calabazas) y es allí donde se colocan las puntas de las flechas para que tomen contacto con el mismo.

El *curare* bruto se presenta como un extracto sólido oscuro (negro-rojizo), brillante, soluble en agua y alcohol, de sabor muy amargo y olor *sui generis*. Como en la composición del *curare* intervienen varios vegetales, es común encontrar otros alcaloides tales como la *toxiferina*, *calabazacurarina*, *d-tubocurarina*, etc.

FORMAS GALÉNICAS

Polvo: Para la elaboración de cápsulas (0,06-0,010 g diarios).

Extracto fluido: Presenta aproximadamente 2,5% de alcaloides, en donde 1 g = 50 gotas. Se administran 2-4 gotas, 2-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, con una valoración de alcaloides del 0,25%, para una administración de 15-60 gotas diarias repartidas en 2-3 tomas.

Homeopatía: *Nux vomica* es uno de los denominados policrestos en homeopatía (remedios constitucionales más importantes), pudiéndose administrar en dosis infinitesimales sin ningún tipo de restricciones tanto en niños como en adultos.

ESPECIES RELACIONADAS

Existen alrededor de 200 especies de *Strychnos*, algunas de las cuales han permitido obtener de sus semillas *curare* (mezcla de alcaloides tóxicos) como veneno para las fle-

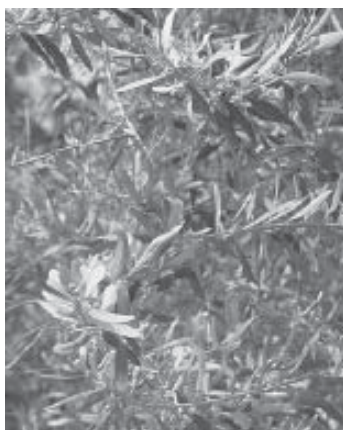
chas. Entre esas variedades se puede mencionar a *Strychnos toxifera* Benth., *S. guianensis* L. y *S. castelnaei* W., procedentes especialmente del alto Orinoco. De la Guayana Francesa

y del norte del Perú se envasa *curare* en cañas de bambú (200-300 g por unidad), siendo su principal componente la *pareira brava* o *butua* (*Chondodendron tomentosum*).

BIBLIOGRAFÍA

- Adamson R. and Fouts J.: Enzymatic metabolism of strychnine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127: 87 (1959).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre. (1980).
- Arrondo J.: *Tratamientos médicos de la impotencia*. Boletín de la Reunión Nacional de Andrología (Asociación Española de Urología). Pág. 5-6 (1995).
- Biala R.; Tits M.; Penelle J.; Frederich M.; Brandt V.; Proserpi C.; Llabres G. and Angenot L.: Strychnochrysin, a new bisindole alkaloid from the roots of *Strychnos nux-vomica*. *J. Nat. Prod.* 61 (1): 139-41 (1998).
- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission "E" Monographs*. ABC Ed. USA. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Boyd R.; Brennan P.; Deng J. et al.: Strychnine poisoning: recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia and rhabdomyolysis. *Amer J. Med.* 74: 507-512 (1983).
- Cai B.; Wang T.; Kurokawa M.; Shiraki K.; Hattori M.: Cytotoxicities of alkaloids from processed and unprocessed seeds of *Strychnos nux-vomica*. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 19 (5): 425-28 (1998).
- Cai B.; Nagasawa T.; Kadota S.; Hattori M.; Namba T. and Kuraishi Y.: Processing of nux vomica. VIII. Antinociceptive effects of crude alkaloids from the processed and unprocessed seeds of *Strychnos nux vomica* in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 19 (1): 127-31 (1996).
- Chen W.; Liu L.; Li X.; Li J.; Ji S.; Zhang G. and Chai Y.: Separation and determination of strychnine and brucine in *S. nux vomica* L. and its preparation by capillary zone electrophoresis. *Biomed Chromatogr.* 14 (8): 541-43 (2000).
- Corsaro M.; Giudicianni I.; Lanzetta R.; Marciano C.; Monaco P. and Parrilli M.: Polysaccharides from seeds of *Strychnos* species. *Phytochemistry.* 39 (6): 1377-80 (1995).
- Curtis D.: The pharmacology of postsynaptic inhibition. *Prog. Brain Res.* 31:171-89 (1969).
- Fréderich M.; Jacquier M.; Thépénier P.; De Mol P.; Tits M. et al.: In vitro and in vivo activities of various Strychnos alkaloids against *Plasmodium falciparum*. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-222. Barcelona, España. Sept. 8-12 (2002).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases terapéuticas de la Farmacología*. 8^a Ed. Edit. Panamericana. (1990).
- Johnston G.: Neuropharmacology of amino acid inhibitory transmitters. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18: 269-289 (1978).
- Jhulan Bandyopadhyay B. and Datta P.: Presence of vomicine in callus cultures of *Strychnos nux-vomica* L. *Fitoterapia.* 66 (2): 183. (1995).
- Kelder M.: *Plantas mágicas de la medicina*. Edit. Albatros S. A. Buenos Aires. (1979).
- Kuno M. and Weakly J.: Quantal components of the inhibitory synaptic potential in spinal motoneurons of the cat. *J. Physiology.* 224: 287-303 (1972).
- Mark L.: Analeptics: changing concepts, declining status. *Americ. J. Med. Sci.* 254: 296-302 (1967).
- Maron B.; Krupp J. and Tune B.: Strychnine poisoning successfully treated with diazepam. *J. Pediatrics.* 78: 697-9 (1971).
- Mazza O. y Zeller F.: *Tratamiento Farmacológico de la Disfunción Eréctil*. Fascículo 3. Edit. Panamericana. Buenos Aires. (1998).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Col. Farmac. Valencia. (1995).
- Perumal Samy R.; Ignacimuthu S. and Sen A.: Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *Fitoterapia.* 62: 173-182 (1998).
- Plotkin M.: *Aprendiz de Chamán*. Edit. Emecé. Buenos Aires. (1997).
- Sankaran K.; Casey R.; Zalweski W. and Mendelson I.: Glycine encephalopathy in a neonate: treatment with intravenous strychnine and sodium benzoate. *Clin. Pediat. (Philadelphia).* 21: 636-7 (1982).
- Shoba F. and Thomas M.: Study of anti-diarrhoeal activity of four medicinal plants in castor-oil induced diarrhoea. *J. Ethnopharmacol.* 76 (1): 73-6 (2001).
- Sukul N.; Ghosh S.; Sinhababu S. and Sukul A.: *Strychnos nux-vomica* extract and its ultra-high dilution reduce voluntary ethanol intake in rats. *J. Altern. Complement. Med.* 7 (2): 187-93 (2001).
- Tripathi Y. and Chaurasia S.: Interaction of *Strychnos nux vomica*-products and iron: with reference to lipid peroxidation. *Phytomedicine.* 7 (6): 523-28 (2000).
- Wu H.; Cai B.; Zheng P. et al.: Effect of processing on the alkaloids in *Strychnos nux-vomica* L.. *Chung. Kao Chung Yao Tsa Chih.* 19 (5): 277-9 (1994).
- Yang X. and Yan Z.: Studies on the chemical constituents of alkaloids in seeds of *Strychnos nux vomica*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 18 (12): 739-40 (763-64).
- Yin W.; Wang T.; Yin F. and Cai B.: Analgesic and anti-inflammatory properties of brucine and brucine N-oxide extracted from seeds of *Strychnos nux-vomica*. *J. Ethnopharmacol.* 88 (2-3): 205-14 (2003).

O OLIVO



NOMBRE CIENTÍFICO

Olea europaea L.

NOMBRES POPULARES

Español: olivo, aceituno.

Portugués: oliveira

Inglés: olive

Otros: olivier (Francés), olivo (Italiano), olivembaum (Aleman).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perennifolio, perteneciente a la fami-

lia de las Oleáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 8 metros; corteza y ramaje grisáceo; hojas opuestas, enteras, lanceoladas u oblongas, blancoplateadas por el envés; flores fragantes blanquecinas, numerosas, con cuatro pétalos, reunidas en pequeños racimos axilares; y fruto en drupa ovoide (aceituna) de color verde al inicio y negruzco en su maduración, apareciendo recién a partir de los 10 años de vida del árbol.

HÁBITAT

El olivo es originario de la región mediterránea, siendo posteriormente introducido en otras latitudes. Este árbol por lo general es cultivado, existiendo variedades silvestres conocidas popularmente como *acebuche* y nombradas como *Olea europaea* var. *oleaster*, que se distinguen por sus ramajes espinosos, sus hojas más anchas y sus frutos más pequeños. Se encuentra aclimatado en la región de California, Perú, Chile y sur de Australia.

PARTE UTILIZADA

Hojas y aceite. El aceite de oliva virgen o extra-virgen, deberá ser extraído por el método de primera presión en frío para preservar activamente todos sus ingredientes (en especial los elementos antioxidantes que normalmente se pierden a través del refinamiento).

El producto así obtenido presenta una coloración entre amarilla y verdosa, con olor y sabor frutado o picante. También se encuentra en el mercado el aceite puro de oliva, recuperado de la primera presión en frío, refinado y adicionado con aceite virgen, sin sabor ni olor característicos. Ha de tenerse en cuenta que el oleoeuropeósido (ver luego composición química) es inestable, por lo que es conveniente usar las hojas frescas o los extractos estabilizados.

HISTORIA

El olivo fue cultivado hace más de 3.000 años, constituyendo un símbolo de paz en la antigüedad. Ello hizo que figurara en varios escritos griegos y romanos e incluso fuera mencionado con frecuencia en la Biblia (Génesis 8:11; Éxodo 27:20; Levítico 24:2; Salmos 52:8; Isaías 41:19, etc). El propio Moisés eximía de las labores militares a quienes cultivaban olivos. Los griegos aprendieron de los egipcios el método de extracción del aceite, consagrando este árbol a Atenea, como símbolo de sabiduría, paz y abundancia. Los romanos confeccionaban guirnalda con las ramas para premiar a los mejores ciudadanos. En Italia ingresó en el siglo VII a.C. y posteriormente a la Galia, a través de Marsella.

Los conquistadores españoles ingresaron el olivo en América a través de México. De allí pasó al Perú y luego, atravesando la Cordillera de los Andes, arribó a la Argentina (provincias de La Rioja y Catamarca). La denominación genérica *Olea* proviene del griego *oleum*, que significa «aceite», en alusión al producto que se obtiene de esta especie. Asimismo, la palabra *aceite* es sinónimo de *aceite de oliva* ya que deriva del árabe *az-zait* que significa *jugo de la oliva*. Un médico llamado Mazet radicado en la ciudad francesa de Niza, fue quien en la década del '30, reconoció por primera vez las propiedades hipotensoras de las hojas de olivo.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

De las hojas

Secoiridoides (6%): secologanósido, precursor de varios iridoides entre los que destacan el oleoeuropeósido, oleuropeína, dimetil-oleoeuropeósido y del éster dimetilico del oleósido y del ligustrósido.

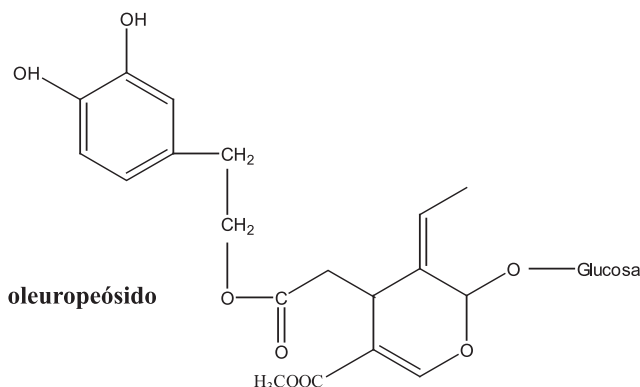
Principio amargo: olivamarina.

Flavonoides: rutina, pigmentos flavónicos, hesperidina, luteolina, luteolina-7-glucósido, apigenina, apigenina-7-glucósido, quercetina, quercetina-3-O-rhamnósido, crisoeriol, crisoeriol-7-glucósido, kaempferol y olivina (chalcona).

Otros: aceite esencial (trazas), taninos pirogálicos, derivados triterpénicos (3-4%) entre los que destaca el ácido oleanólico, el ácido maslínico y el eritrodil; sales orgánicas de los ácidos málico, tartárico, láctico y glicólico, carotenoides, manitol, colina.

Aceite del fruto: El fruto contiene hasta un 70% de aceite que abunda en glicéridos de los ácidos oleico (55-83%), palmítico (7,5-20%), esteárico (0,5-5%), mirístico (0,2%), palmitoleico (0,3-3,5%), linolénico (0-1,5%) y linoleico (3,5-21%); proteínas, sales minerales (calcio especialmente), vitaminas A y D, ácido maslínico (carozo o hueso), oleuropeína y oleoeuropeósido (en menor cantidad que en las hojas).

Valor Nutricional por 100 g de aceite virgen: calorías 900; hidratos de carbono 0 g; proteínas 0 g; grasas 100 g (colesterol 0 g; ácidos grasos saturados 14,9 g; ácidos grasos poliinsaturados 9,9 mg; ácidos grasos monoinsaturados 75,2 mg); fibra 0 g; sodio 0 g; potasio 0 g; vitamina E 27 U.I.; ácido úrico 0 g; vitamina E 27 U.I (Elmadfa I. et al., 1994).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De las hojas de olivo destacan en primer término sus propiedades antihipertensivas y en menor grado sus cualidades hipolipemiantes. La importancia de consumir aceite de oliva extravirgen radica en que durante el proceso de refinado se pierden elementos importantes como la vitamina E, compuestos fenólicos, fitoesteroles, alcoholes terpénicos, fosfolípidos e hidrocarburos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antihipertensiva

El olivo es muy reputado como agente antihipertensivo desde hace muchos años, en especial a partir de un artículo publicado por el Dr. M. Mazet en la *Gazeta Médica de Francia* en 1938, que dio lugar posteriormente a numerosas investigaciones. El *oleoeuropeósido*, aislado en la década del '20 de las hojas del olivo, presenta en ratas actividad hipotensora importante por vasodilatación periférica prolongada sobre aorta aislada. A ello se suma la actividad diurética de los flavonoides y posiblemente la de algún otro componente aún no identificado presente en la hoja (Lassère B. et al., 1983; Ribeiro R. et al., 1986; Zarzuelo A. et al., 1991).

Dentro del mecanismo de acción propuesto para el extracto acuoso de las hojas de olivo, se ha podido demostrar *in vitro*, actividad inhibitoria de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), de forma similar a la que actúan algunos drogas antihipertensivas. Del screening fitoquímico realizado en el extracto acuoso, la *oleaceína* fue el único iridoide que presentó tal actividad (Hansen K. et al., 1996).

Otros estudios efectuados con extractos acuosos de hojas de olivo, tanto en humanos sanos como en hipertensos, demostraron producir un efecto hipotensor arterial significativo, siendo más marcado en aquellos sujetos hipertensos ($p < 0.001$). En ningún caso se observaron efectos adversos (Fauron R., 1993; Cherif S. et al., 1996). Similares resultados fueron constatados a partir de un extracto purificado (EFLA-943) suministrado a ratas hipertensas bajo inducción con L-nitroarginina metiléster (50 mg/k). La dosis empleada fue de 100 mg/k, a lo largo de 4 semanas de tratamiento (Khayyal M. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

La *oleuropeína* (glucósido agrio presente en la pulpa del fruto y en las hojas del olivo) junto al *hidroxitirosol* (proveniente de la hidrólisis enzimática de *oleuropeína* y responsable de la alta estabilidad del aceite de oliva), han demostrado ejercer una importante acción antimicrobiana *in vitro* sobre gérmenes del tracto respiratorio e intestinal. En efecto, ambos componentes han evidenciado actividad antiprotozoaria, antiviral (coxsackievirus, parainfluenza-3, herpes virus, virus de la estomatitis vesicular, virus de la pseudorrabia, virus Sindbis, virus de la polio y virus de la encefalomiocarditis) y antimicrobiana (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus* y *Micrococcus sp.*). En cambio, la *oleuropeína* no ha demostrado ser efectiva *in vitro* frente a *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (Da Vinci Lab., 1999; Bisignano G. et al., 1999).

Los compuestos aldehídos alifáticos de cadena larga presentes en el aceite (especialmente los α y β -insaturados tales como *hexanal*, *nonanal*, (*E*)-2-*bexenal*, (*E*)-2-*eptenal*, (*E*)-2-*octenal*, (*E*)-2-*nonenal*, (*E*)-2-*decenal* y (*E,E*)-2,4-*decadienal*), demostraron poseer actividad antimicrobiana *in vitro* frente a gérmenes Gram positivos y Gram negativos habituales del tracto respiratorio e intestinal humano (Bisignano G. et al., 2001). La *oleuropeína* actuaría en principio a través de uno de sus productos hidrolíticos, conocido como *ácido elenólico*. Asimismo, un subproducto de éste, el *elenolato* de

calcio, ha demostrado ser un potente agente antimicrobiano (Da Vinci Lab., 1999; Fedeli E. et al., 1999). Por último, el *ácido maslínico* presenta actividad inhibitoria *in vitro* frente a plasmodios de la malaria. (Univ. Granada, 2000).

Area Inmunológica

Un estudio efectuado sobre 12 voluntarios humanos que consumieron 240 ml diarios de aceite de oliva en forma de emulsión acuosa de 720 ml de volumen, evidenció una disminución en la capacidad de fagocitosis del sistema retículo endotelial (S.R.E.). Estos volúmenes considerados como muy altos, son muy a menudo consumidos en algunas regiones mediterráneas. A las tres horas de efectuado el estudio, se constató una caída en la albúmina marcada con yodo-125 previamente inyectada en vena (dosis de 2,5 mg/k), lo cual es un indicador de una merma en la función fagocitaria del S.R.E (Berken A. & Sherman A., 1972).

Un extracto elaborado a partir de las hojas de olivo (rico en *oleuropeína* y *enolato de calcio*) comercializado en Estados Unidos con el nombre de Eden®, es empleado junto a naltrexona y DNCB como coadyuvante en la terapia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y en numerosas patologías degenerativas. La principal virtud terapéutica del extracto radica en su reconocida propiedad antioxidante (Bianchi A. et al., 1997). Al respecto, investigadores españoles han descubierto que el *ácido maslínico*, presente en el carozo o hueso del fruto del olivo, inhibe una enzima del HIV encargada de destruir la pared protectora de las células a infectar (Univ. Granada, 2000).

Actividad Hipolipemiante

Tanto los preparados elaborados con el polvo de las hojas como el aceite de oliva, han demostrado en animales disminuir la fracción LDL del colesterol e incrementar la fracción HDL, lo cual redanda en beneficio de patologías de origen cardiovascular. En este sentido los ácidos monoinsaturados del aceite de oliva (*ácido oleico*) cumplirían un rol muy importante, sin menospreciar el resto de ácidos grasos poliinsaturados (esenciales) que son minoritarios (Peris J. et al., 1995).

Otros

El *oleuropeósido* demostró en animales acción broncodilatadora, espasmolítica, antiarrítmica y vasodilatadora coronaria (Petkov V. & Manolov P., 1972). El extracto acuoso de las hojas demostró en humanos actividad hipocalcemiantes discreta, hipouricemiantes (Fehri B. et al., 1994) e hipoglucemiantes moderada, útil en diabetes tipo II (Cherif S. et al., 1996). Por su parte, la *olimarina* tendría actividad hipotérmica (Peris J. et al., 1995).

Asimismo, se ha reportado del aceite de oliva actividad colecistoquinética, antiácida (por el *ácido oleánico*), laxante suave, hipolipemiante y emoliente por aplicación tópica (Munier C., 1986; Svensson A. et al., 1991). Los compuestos fenólicos del aceite le brindan propiedades antioxidantes lo cual fue constatado en varios estudios *in vitro* (Mc Donald S. et al., 2001; Briante R. et al., 2002). También se ha documentado actividad antioxidante y fotoprotectora de extractos y geles elaborados a partir de la hoja de olivo, frente a pieles expuestas a radiación UV-B (Fedeli E. et al., 1999). En cuanto a la fracción flavonoide presente en extractos de hojas de olivo, las mismas demostraron *in vitro* una fuerte inhibición de la vía clásica del complemento (Pieron A. et al., 1996).

Respecto a la supuesta actividad disolvente de cálculos biliares, la mezcla de aceite de oliva y jugo de limón (empleada en medicina popular) permite observar en materia fecal únicamente micelas de colesterol, que la gente confunde con cálculos eliminados. Los estudios ecográficos *a posteriori* del tratamiento revelan la ausencia de actividad. Incluso el efecto

contráctil sobre la vesícula del aceite de oliva, puede enclavar un cálculo en colédoco, lo cual agravaría la situación (Murray M. & Pizzorno J., 1998). Por el contrario, existen evidencias en animales (aún no hay evidencias en humanos) que el *ácido oleico* (componente principal del aceite de oliva) aumenta la formación de cálculos biliares en conejos y ratas por aumento del contenido de colesterol en vesícula (Lee S. et al., 1986; Bcynen A., 1988; Baggio C. et al., 1988). Finalmente, el extracto acuoso de hojas de olivo demostró en ratas un efecto estimulante tiroideo (Al-Qarawi A. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No observados en las dosis usuales. Un estudio efectuado con un extracto acuoso de hojas de olivo en 30 pacientes hipertensos, no arrojó efectos adversos, aunque se observaron ligeros cambios en parámetros hematológicos como ser un moderado descenso de la glucemia y la calcemia (Cherif S. et al., 1996). De ello se desprende que las personas con hipotensión arterial u osteoporosis, deberán consultar con su médico antes de consumir en forma prolongada extractos con olivo. En ratas, la administración reiterada de diferentes concentraciones de extractos acuosos de hojas de olivo (37,5, 75, 150, 300, 600 y 1.200 mg/k/día) a lo largo de 2 meses, produjo aumento de peso, hipotensión arterial, hipoglucemia e hipouricemia en los animales (Fehri B. et al., 1994).

Pacientes con trastornos hepatovesiculares podrán consumir en la comida aceite de oliva en forma cruda y en cantidades controladas. Su alto valor calórico limita el empleo en casos de obesidad. Respecto al polen del olivo, presente en ciertos extractos y en el aire del Mediterráneo y California, sería el agente causal de polinosis, rinitis y asma bronquial, habiéndose identificado los componentes alérgicos: Ole e-1, Ole e-2, Ole e-3, Ole e-4, Ole e-5, Ole e-6, Ole e-7 y el rOle e-1 (este último es un alérgeno recombinante), observándose reacciones cruzadas con pólenes de otras especies. (Quiralte J. et al., 2000; González E. et al., 2000; Carnes J. et al., 2002; Quiralte J. et al., 2002).

El Ole e-7 aparece frecuentemente en pacientes con reacciones anafilácticas tras consumir frutos de olivo (Florido López J. et al., 2002). En cuanto a la *oleuropeína*, su administración a ratones en dosis de 1 g/k durante 7 días, no produjo efectos tóxicos. La DL50 no pudo ser determinada debido a las grandes cantidades que deberían administrarse a los animales, aún sin que se advirtiera toxicidad. De ello se deduce que la *oleuropeína* es considerada una sustancia segura. (Da Vinci Lab., 1999).

CONTRAINDICACIONES

En caso de obstrucción de las vías biliares no se recomienda el empleo de extractos o aceite de oliva debido a su efecto colagogo (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El aceite de oliva tiene un efecto favorecedor de la absorción de vitaminas liposolubles. Por otra parte, el efecto estimulante tiroideo observado en ratas a partir del extracto acuoso podría interferir con tratamientos antihipotiroides basados en levotiroxina o triiodotironina (Al-Qarawi A. et al., 2002).

STATUS LEGAL

Las hojas y el aceite del olivo se encuentran por el momento dentro del listado de hierbas no aprobadas por la Comisión «E» de Monografías de Alemania en virtud de no haberse constatado fehacientemente sus virtudes terapéuticas. (Blumenthal M., 1998). En cambio, el fruto del olivo está reconocido para uso medicinal humano por el Ministerio de Sanidad de Bolivia (García González M., 2000). El aceite de oliva se encuentra registrado por las Farmacopeas de Italia (Xª Ed.), Real Farmacopea Española (2ª. Ed) y Europeas (3ª

Ed.), entre otras (Franchi G. & Massarelli P., 2001).

ADULTERANTES

El aceite de oliva es ofrecido en el mercado con diferentes grados de pureza. Muchas veces preparan un aceite en base a la pulpa con disulfato de carbono mezclada con agua caliente y comprimida nuevamente, o también con los deshechos de las aceitunas puestas a fermentar, todo lo cual lleva a obtener un producto rebajado y de inferior calidad (Robbers J. et al., 1997). En un estudio realizado en 1995 por la FDA norteamericana sobre 73 muestras de aceite de oliva, sólo el 4% resultó ser puro. Estos datos contrastan notablemente con las cifras obtenidas un año antes donde el 71% de las muestras demostraron ser 100% puros (Muto S., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

El empleo popular de infusiones con hojas de olivo está indicado en casos de hipertensión arterial, arteriosclerosis, diabetes, bronquitis, asma y enfisema. La decocción de las hojas en forma tópica se recomienda en casos de heridas y como antiséptico. El aceite virgen en uso interno se emplea en base a 1-2 cucharadas soperas con jugo de limón, en ayunas, como laxante, colagogo o antiinflamatorio intestinal. Por vía externa el aceite es empleado como linimento, en especial como vehículo de sustancias más activas. También para realizar enemas (200-400 g) o ablandar la cera de los oídos. En Italia el aceite de los frutos tiene amplio uso como antiinflamatorio y analgésico por vía externa. Instilado en el conducto auditivo se recomienda en casos de otitis. La etnia albanesa residente en Italia emplea la decocción de las partes aéreas como hepatoprotector.

En Marruecos emplean la hoja en decocción para tratar dolores de estómago, tos, hipertensión arterial y diabetes; en tanto la corteza en decocción en forma de colutorio y

gárgaras para tratar estomatitis y aftas. Asimismo, algunas parteras suelen untar al bebé recién nacido con aceite de oliva para evitar infecciones. Las aceitunas machacadas y colocadas en forma de cataplasma se recomiendan en casos de forunculosis. Finalmente, la raíz forma parte de un remedio tradicional compuesto por otras 11 raíces de diferentes plantas para tratar la esterilidad.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5% empleando las hojas. Se administran 2-3 tazas diarias.

Extracto Fluido: En relación 1:1 (1 g = 40 gotas). Se prescriben 3-5 g diarios.

Extracto Seco: Relación 5:1. Se administran 0,3-1 g/día.

Tintura: Relación 1:5. Se administran 15-20 ml diarios.

Vía externa: Se emplean tanto el aceite como la decocción de las hojas.

Aceite: Por vía oral se administran 30-60 g diarios.

USOS CULINARIOS

El aceite tiene un amplio empleo en el arte culinario, reconocido por sus virtudes nutritivas y organolépticas, en especial como aderezo de ensaladas, en la elaboración de salsas y panes de la cocina mediterránea.

OTROS USOS

El aceite de oliva es empleado como retrasante de la solidificación de cementos dentarios, en la elaboración de jabones, emplastos y linimentos.

CURIOSIDADES

En la tumba de Tutankamon, en Egipto, se encontraron restos de ramas y frutos de olivo como ofrenda de «alimento para la otra vida».

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Qarawi A, Al-Damegh M, El-Mougy S.: Effect of freeze dried extract of *Olea europaea* on the pituitary-thyroid axis in rats. *Phytother Res.* 16 (3):286-7 (2002).

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Beynen A.: Dietary monounsaturated fatty acids and liver cholesterol. *Artery.* 15: 170-5 (1988).

- Berken A. and Sherman A.: Reticuloendotelial system depression in man after olive oil ingestion. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 141: 656 (1972).

- Bianchi A.; Adamoli R.; Durante A. e Saibente A.: Piante medicinali e AIDS. Edit. Technische Nnoe. Italia. (1997).

- Bisignano G, Lagana M, Trombetta D, Arena S, Nostro A, Uccella N, Mazzanti G, Saija A.: In vitro antibacterial activity of some aliphatic aldehydes from *Olea europaea* L. *FEMS Microbiol Lett* 198 (1):9-13 (2001).

- Briante R, Patumi M, Terenzi S, Bismato E, Febráio F, Nucci R.: *Olea europaea* L. leaf extract and derivatives: antioxidant properties. *J Agric Food Chem* 50 (17):4934-40 (2002).

- Brinker F.: Herb Contraindications and Drug Interactions. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).

- Cabezón Martín C.: Diccionario de plantas medicinales según la tradición marroquí. Edit. Noesis. (1997).

- Carnes J, Fernández-Caldas E.: Ole-e-4 and Ole-e-5, important allergens of *Olea europaea*. *Allergy* 57 (Suppl) 71:24 (2002).

- Cherif S.; Rahal N.; Hacuala M.; Hizgoui B.; Dargouth F.; Gueddiche M.; Kallel Z.; Balansard G. and Boukef K.: A clinical trial of a titrated *Olea* extract in the treatment of essential arterial hypertension. *J. Pharm. Belg.* 51 (2): 69-71.

- Du Vinci Laboratorios: Olivir: extracto de la hoja de olivo. *Natura Medicatrix.* 52: 40-44 (1999).

- De Laurentis N.; Stefanuzzi L.; Milillo M. and Tantillo G.: Flavonoids from leaves of *Olea europaea* L. cultivars. *Ann. Pharm. Fr.* 56 (6): 268-73 (1998).

- De Waal M.: Hierbas Medicinales en la Biblia. Edit. Tikal. (1997).

- Elmadjia I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. and Diedrich Cremer H.: La gran guía de la Composición de los Alimentos. Ediciones Integral. España 3ª. Ed. (1994)

- Fauron R.: Dossiers universitaires européens de phytothérapie et de plantes medicinales. Université de Montpellier. Faculté de Pharmacie. (1993).

- Fedeli E.; Sirigi S.; Maramaldi G.: Antiradicalico dall'olivo. *Cosmetic Technol.* 4: 27-31 (1999).

- Febri B.; Aiache J.; Memmi A.; Korbi S.; Yaoubi M.; Mrad S. and Lamaison J.: Hypotension, hypoglycémie et hypouricémie enregistrées a la suite d'une administration reiteree d'un extrait aqueux de feuilles d'*Olea europaea*. *J. Pharm. Belg.* 49 (2): 101-8 (1994).

- Florido López J, Quiralte Enriquez J, Arias de Saavedra Alias J, Sáenz de San Pedro B, Martín Casanuez E.: An allergen from *Olea europaea* pollen (Ole-e-7) is associated with plant-derived food anaphylaxis. *Allergy* 57 (Suppl) 71:53-9 (2002).

- Fox B. and Cameron A.: Ciencia de los alimentos, nutrición y salud. Limusa. Noriega Edit. 1ª Edic. (1992).

- Franchi G. and Massarelli P.: Piante medicinali e loro derivati in Farmacopea (parte seconda). *Acta Phytotherapeutica.* 4 (1): 41-7 (2001).

- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).

- González E.; Villalba M. and Rodríguez R.: Allergic cross-reactivity of olive pollen. *Allergy.* 55 (7): 658-63 (2000).

- Hansen K. et al.: Estrazione di un enzima ACE inibitore da *Olea europaea* e *Olea lancea*. *Phytomedicine.* 2 (4): 319-25 (1996).

- Khayyal M, el-Ghazaly M, Abdallah D, Nassar N, Okpanyi S, Kreuter M.: Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-N-NAME induced hypertension in rats. 1: *Arzneimittelforschung* 52 (11):797-802 (2002).

- Lassère B. et al.: *Olea europaea*. *Naturwissenschaften.* 70: 95 (1983).

- Lee S.; Tassmann Jones C. and Carlisle V.: Oleic acid-induced cholelithiasis in rabbits. *Am. J. Pathol.* 124: 18-24 (1986).

- McCaleb R.: Herb Safety Report. *American Botanical Council.* U.S.A. (1993).

- McDonald S.; Prenzler P.; Antolovich M. and Robards K.: Phenolic content and antioxidant activity of olive extracts. *Food Chem.* 73 (1): 73-84 (2001).

- Murray M. and Pizzorno J.: Enciclopedia de Medicina Natural. Bastyr University. Ed. Tutor. S. A. (1998).

- Mennier C.: La feuille d'olivier, *Olea europaea*. Tesis doctoral en Farmacia. Paris XI (1986).

- Muto S.: Impurity of olive oil is raising concern. *New York Times.* January 3. (1996).

- Palmese M.; Uncini Manganelli R. and Tomei P.: An ethno-pharmacobotanical survey in the Sarrabus district (south-east Sardinia). *Fitoterapia.* 72 (6): 619-43 (2001).

- Peris J.; Stibing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof. S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).

- Petkov V. y Manolov P.: *Arzneimittelforschung.* 22 (9): 1476 (1972).

- Pieroni A.; Heimler D.; Pieters L.; Van Poel B. and Vlietinck A.: In vitro anti-complementary activity of flavonoids from olive (*Olea europaea*) leaves. *Pharmacazie.* 51 (10): 765-8 (1996).

- Pieroni A.; Quave C.; Nebel S. and Heinrich M.: Ethnopharmacology of the ethnic Albanians of northern Basilicata, Italy. *Fitoterapia.* 73 (3): 217-41 (2002).

- Quiralte J.; González E.; Arias de Saavedra J.; Villalba M.; Florido J.; Sáenz de San Pedro B. and Rodríguez R.: Immunological activity of recombinant Ole-e-1 in patients with *Olea europaea* pollinosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 122 (2): 101-7 (2000).

- Quiralte J, Florido F, Arias de Saavedra J, Gómez A, Sáenz de San Pedro B, González E, Rodríguez R.: Olive allergen-specific IgE responses in patients with *Olea europaea* pollinosis. *Allergy* 57 (Suppl) 71:47-52 (2002).

- Ribeiro R.; Finza de Melo M.; De Barros F.; Gomes C. and Trolin G.: Acute antihypertensive effect in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of Sao Paulo. *J. Ethnopharmacol.* 15 (3): 261-269 (1986).

- Rombi M. and Lecomte A.: Tratado de Fitomedicina. Ed. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).

- Ryan D.; Robards K.; Prenzler P.; Jardine D.; Herli T. and Antolovich M.: Liquid chromatography with electrospray ionisation mass spectrometric detection of phenolic compounds from *Olea europaea*. *J. Chromatogr. A.* 855 (2): 529-37 (1999).

- Savournin C, Baghdikian B, Elias R, Dargouth-Kesraoui F, Boukef K, Balansard G.: Rapid high-performance liquid chromatography analysis for the quantitative determination of oleuropein in *Olea europaea* leaves. *J Agric Food Chem* 49 (2): 618-21 (2001).

- Svensson A; Bojs G.; Hradil E. et al.: Garlic and olive oil: good in food but unsuitable for skin care. *Lokartid.* 88 (9): 733-4 (1991).

- Stuart M.: Enciclopedia de hierbas y herboristeria. Edit. Omega S. A. (1981).

- Universidad de Granada. Actividad inhibitoria in vitro del ácido maslínico presente en *Olea europaea* L. Departamento de Biotecnología y Química de Productos Naturales de la Universidad de Granada (España). *En: Esencial, Salud y Bienestar.* 5: 8 (2000).

- Zarzuelo A.; Duarte J.; Jiménez J.; González M. and Utrilla M.: Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Med.* 57 (5): 417-419 (1991).

ONAGRA



NOMBRE CIENTÍFICO

Oenothera biennis L. Sinonimia: *Onagra biennis* (L.) Scop.

NOMBRES POPULARES

Español: onagra, hierba del asno, primula.

Portugués: primula, onagra.

Inglés: evening primrose.

Otros: onagre (Francés), rapunzel ogelbe (Alemán), rapunzia (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual o bienal, perteneciente a la familia de las Onagráceas, caracterizada por presentar una raíz gruesa y cónica de color amarillo; tallo robusto rojizo de 1,20 cm de altura, bien ramificado; hojas inferiores, obtusas, de 60 cm de diámetro, formando una roseta basal; hojas superiores alternas, ovado-lanceoladas, con bordes dentados y de unos 4 cm de longitud; flores amarillas aromáticas, de unos 4 cm de diámetro, cuatripétalas, conformando espigas erectas, caracterizando por aparecer en primavera y abrir en horas del anochecer para marchitarse a la mañana siguiente. Existen variedades dependiendo de la forma de la flor. El fruto es de tipo capsular con numerosas semillas en su interior.

HÁBITAT

La onagra es oriunda de Norteamérica, siendo posteriormente introducida en Europa. Crece en terrenos baldíos, suelos arenosos, pedregosos y secos, con abundante sol, siendo a veces naturalizada en determinadas zonas donde conforma ecótopos ruderal-viarios. Se cultiva principalmente en China.

PARTE UTILIZADA

Semillas. De ellas se obtiene por prensado en frío el aceite de onagra.

HISTORIA

Fueron los nativos de América del Norte (Utah y Nevada) quienes primero descubrieron las virtudes comestibles y medicinales de esta planta. Los Ojibwa empleaban la decocción de la planta entera como cataplasma en casos de golpes o magulladuras; en tanto los Cherokee hacían una bebida con su raíz para perder peso. Los Potawatomi fueron los primeros en revalidar el uso medicinal de las semillas, en tanto algunas sectas religiosas de USA, como los Shakers, recomendaban el empleo de las hojas y la raíz por vía externa en casos de heridas, e internamente durante episodios dolorosos de estómago. La onagra fue introducida en Europa en el año 1619 a partir de los barcos cargueros

que trasportaban algodón, siendo cultivada inicialmente en el jardín botánico de Padua, debido a la fragancia de sus flores similares al de las uvas.

En el siglo XIX fue muy considerada sus raíz como aperitivo en Alemania. En 1917 un científico de ese país llamado Unger, comenzó a investigar el contenido de las semillas de onagra, y en 1927 tres de sus discípulos aislan el principal componente del aceite: el *ácido-gamma-linolénico*. A partir de estudios iniciados en la Universidad de Liverpool en la década del '40 se comprende el papel que juegan estos ácidos en el organismo y en la década del '70 comenzaron las primeras investigaciones acerca de la aplicación de ácidos esenciales en enfermedades tales como esclerosis múltiple y esquizofrenia. El origen de la palabra *Oenothera* resulta algo incierto, aunque algunos lo atribuyen a una antigua palabra griega que significa «deseos por el vino».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (14-20%): Compuesto por los ácidos grasos esenciales: *cis*-linoleico (65-80%), *cis*- γ -linolénico (8-16%), ácido palmítico (7-10%), ácido esteárico (1,5-3,5%) y ácido oleico (6-11%). También presenta compuestos insaponificables como el β -sitosterol (mayoritario) y citrostadienol.

Otros: proteínas (24%), fibra vegetal (40%) compuesta principalmente por celulosa y lignina. En el resto de la planta se encuentra: taninos, mucílagos, resina, sales de potasio, principio amargo.

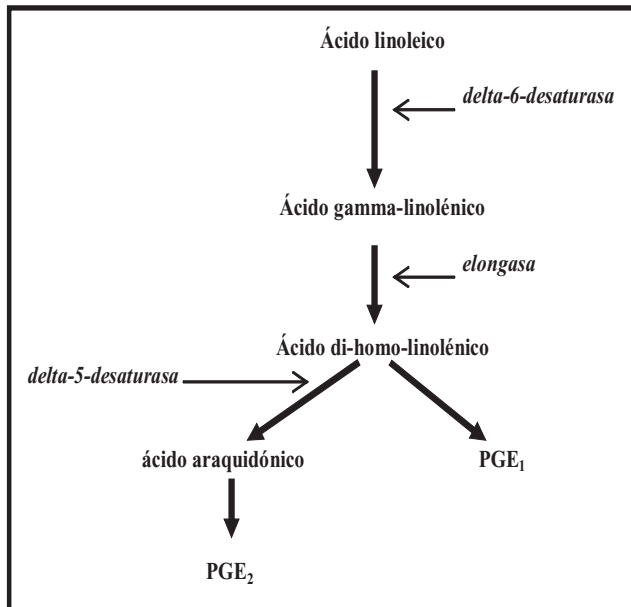
ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La onagra es empleada en medicina principalmente por sus virtudes antiagregantes, antiinflamatorias y antioxidantes. Su alto tenor en ácidos grasos esenciales hace de ella un producto de primer orden para la correcta función celular. Hay que tener en cuenta que la leche materna es otra fuente natural de *ácido γ -linolénico*, el cual permite que se generen compuestos precursores de eicosanoides conocidos como prostaglandinas (PGE1), tromboxanos y leucotrienos.

Los ácidos grasos esenciales (AGE), conocidos antiguamente como vitamina F, son fundamentales para el funcionamiento del organismo ya que el mismo no puede sintetizarlos, requiriendo de fuentes externas para su obtención. De ellos dependen por ejemplo, la permeabilidad y flexibilidad de las membranas celulares (forman parte de la estructura fosfolipídica), la regulación de la temperatura corporal y el aporte de energía al organismo (Maurice E., 1994, Alonso J., 1998). El *ácido γ -linolénico* se forma a partir del *ácido linoleico* por acción de la enzima δ -6-desaturasa. Sin embargo existen determinadas condiciones que ofician como agentes bloqueantes de este pasaje: exceso de grasas saturadas en la dieta, alcohol, envejecimiento, insuficiencia hepática, desnutrición, radiaciones, cáncer, déficit de zinc, stress, nicotina, corticoterapia, diabetes, enfermedades virales, eczema atópico, SIDA, radiaciones, etc. (Manku M et al., 1984).

La ventaja de proporcionar aceite de onagra radica en el aporte directo de *ácido γ -linolénico*, saltando la activación enzimática del precursor *ácido linoleico* y evitando, a la vez, la acción deletérea de los agentes bloqueantes (Gibson R. et al., 1992). El *ácido γ -linolénico* se encuentra en los aceites de muy pocas especies: *Oenothera biennis* (2-16%), *Borago officinalis* (21%), *Ribes nigrum*.

Recordemos que existen en el organismo varios tipos de prostaglandinas, la PG1, PG2, PG3, PGE1, PGE3, etc. No todas son beneficiosas, ya que por ejemplo la PG2 y PG3 participan de los procesos inflamatorios requiriendo agentes inactivadores, como es el caso de la aspirina. La PGE2 (protrombótica), al igual que el tromboxano A2,



Biosíntesis de PGE1 y PGE2 a partir del ácido linoleico

se forma a partir del ácido araquidónico. La PGE3 por ejemplo, se forma a partir del *ácido linoléico*, el cual a su vez es el precursor de los ácidos omega-3: *ácido eicosapentanoico* y *ácido docosahexanoico*, cuyas fuentes naturales más importantes son el salmón, la caballa, el arenque, la sardina o el atún (Molina T., 1995). Por su parte la PGE1 presenta varios efectos beneficiosos: vasodilatación arterial, antiagregante, antitrombótica, hipocolesterolemizante, antiinflamatoria, activadora de los linfocitos T, inhibidora de la fosfolipasa A2 (necesaria para la movilización del ácido araquidónico a partir de los depósitos de fosfolípidos de las membranas) e inhibidora de la proliferación celular (Barber H., 1988; Li W., 1991).

El déficit de AGE se manifiesta a través de hiperqueratosis e hidratación cutánea, trastornos metabólicos basales, trastornos de la coagulación, inmunológicos, de crecimiento y sexuales, etc. El *ácido-γ-linolénico* presenta una buena absorción cutánea por lo que se suele emplear en dermatología y cosmética. Un meta-análisis de 9 ensayos clínicos efectuados en pacientes con eczemas y dermatitis demostró una mejoría sintomática, basada fundamentalmente en el cese del prurito. En cambio, otros dos ensayos clínicos no demostraron beneficios (Kleijnen J., 1994). Algunos laboratorios han elaborado este ácido para ser administrado por vía endovenosa con las limitaciones relacionadas a su corta vida media. En muchas oportunidades suele ser reemplazado o adulterado por aceite de borraja o con hígado de bacalao (Horrobin D., 1990).

Algunos inconvenientes de los AGE radican en que al ser poliinsaturados son muy inestables ante la luz y el calor, por lo que en su exposición sufren procesos oxidativos generando peróxidos y polímeros tóxicos, en especial cuando se emplean para la cocción. Ello hace que cuando se administren por vía interna estén acompañados de vitamina E o C principalmente (Hallivell B., 1994). Entre los aportes de los AGE a la salud humana se contabilizan una serie de patologías que se han visto beneficiadas con su empleo: artritis reumatoidea, eczema atópico, Síndrome de Sjögren, enfermedades virales, endometriosis, esquizofrenia, alcoholismo, enfermedad de Alzheimer, cáncer, esclerosis en placas, síndrome premenstrual, neuropatía diabética, patologías renales, hepáticas y cardiovasculares en general (Newall C. et al., 1996).

Síndrome Premenstrual

Este síndrome está caracterizado por la aparición, entre los dos y catorce días previos al período menstrual, de trastornos de índole físico y psíquico. Entre los primeros figuran: senos dolorosos, gastritis, jaqueca, dorsalgia, acné, eczemas, incremento del apetito, piernas cansadas, edema en tobillos, aumento circunstancial de peso, dolencias gástricas, etc. Entre los síntomas psíquicos destacan cuadros depresivos pasajeros, irritabilidad y trastornos en la memoria o concentración (Girman A. et al., 2003).

El examen serológico de estas pacientes arroja por lo general una baja concentración de *ácido-γ-linolénico* en contraste con altos niveles de ácido linoleico. Esa baja concentración conduce a un exceso en la formación de prolactina, la cual genera a nivel mamario una serie de molestias típicas de este síndrome. Según diferentes estudios randomizados a doble ciego, el aporte de *ácido-γ-linolénico* en estos casos arroja, en promedio, un 61% de mejorías sintomatológicas (la mayoría relacionada con la congestión mamaria y los edemas), un 24% de alivio parcial y un 15% de resultados nulos (Brush M., 1982; Horrobin D., 1983; Pye J., 1985).

Esclerosis Múltiple

Esta enfermedad presenta una etiología no muy bien definida, en la cual existiría un compromiso de origen vascular a nivel neurológico (excesiva permeabilidad con extravasación sanguínea), conjuntamente con una importante demielinización neuronal, autoanticuerpos que deterioran el sistema inmunológico y una alteración del metabolismo lipídico. A nivel serológico se observa una disminución en la tasa de *ácido linoleico* y *ácido araquidónico* plasmáticos, lo cual se exacerba durante los brotes de la enfermedad.

Algunos estudios realizados en centros hospitalarios europeos revelaron que el agregado de aceite de onagra en el tratamiento de esta enfermedad producía un aumento en los niveles de linfocitos T-supresores, reforzamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, transformación de los eritrocitos defectuosos en normales (detectado a través del test de la motilidad electroforética) e inhibición de la agregación plaquetaria. Asimismo se lograba retrasar la aparición de rebrotes de la enfermedad (Field J., 1980; Barber H., 1988).

Área Dermatológica

En casos de eczema atópico, se ha detectado que los pacientes presentan a nivel plasmático y de manera hereditaria, una baja concentración de la enzima δ-6-desaturasa, lo cual interfiere con el pasaje de *ácido linoleico* a *ácido-γ-linolénico*. En un estudio doble-cego controlado con placebo, se pudo constatar que la administración de este último ácido reduce de manera significativa los fenómenos subsecuentes derivados de esta afección, en especial el prurito (Lowell C. et al., 1981; Manku M. et al., 1984; Schalin Karrila M. et al., 1987; Stewart J. et al., 1991). De un metaanálisis surgido a través de la revisión de 10 estudios clínicos randomizados a doble ciego, *versus* placebo (sobre un total de 200 pacientes con eczema atópico), se pudo constatar que a lo largo de tres meses de tratamiento la dosis adecuada para manejar este tipo de afección (con resultados clínicamente significativos) se encuentra entre los 160-320 mg diarios de *ácido-γ-linolénico* en niños (1-12 años de edad), y entre 320-480 mg en los adultos. El producto comercial ensayado en todos estos casos fue el Epogam® (Morse P. et al., 1989; Mc Henry P. et al., 1995).

Se ha señalado también la utilidad del aceite de onagra en acné y psoriasis (Allen R., 1989). Asimismo se pudo comprobar una reducción en la necesidad de empleo de agentes antihistamínicos, antibióticos y corticoides en pa-

tologías de piel (Horrobin D., 1990). También en medicina veterinaria se pudo constatar el beneficio de la administración de aceite de onagra en un estudio doble ciego controlado con placebo, sobre 36 perros afectados de dermatitis atópica, comprobándose cambios plasmáticos sustanciales en el grupo tratado, como ser el incremento en los niveles de *ácido linoleico* y *ácido araquidónico* (Scarff D. & Lloyd D., 1992). No obstante, otras investigaciones en humanos no pudieron encontrar beneficios en esta patología (Bamjord J. et al., 1985; Bert Jones J. & Graham Brown R., 1993).

Artritis Reumatoidea

Esta enfermedad multisistémica afecta particularmente el tejido conectivo de las articulaciones a través de un proceso autoinmune, perjudicando a casi el 5% de la población. A nivel serológico hallamos, entre otros parámetros, un déficit de PGE1, de la enzima δ -6-reductasa y de linfocitos T. En estudios doble ciego *versus* placebo se pudo constatar al cabo de 24 semanas de tratamiento, una mejoría en los síntomas dolorosos articulares y una reducción en las necesidades de toma de antiinflamatorios en los grupos tratados con 1,4 g diarios de *ácido- γ -linolénico*, aunque no se detectaron cambios serológicos en los parámetros habituales de control de la evolución de esta enfermedad (Li W., 1991; Leventhal L. et al., 1993).

Es importante tener en cuenta que algunas drogas antiinflamatorias no esteroideas como la indometacina o la aspirina, entre otras, inhiben la conversión del ácido dihomo- γ -linolénico en PGE1. Asimismo los corticoides bloquean el paso de *ácido linoleico* a *ácido- γ -linolénico*. Los beneficios con el aporte de este ácido se observan, en promedio, entre las 6 y 12 semanas de haber comenzado con el tratamiento (Olin B., 1993).

Actividad Antitrombótica - Antioxidante - Hipolipemiante

El aceite de onagra administrado en ratas con obesidad de origen genético demostró disminuir la ganancia de peso durante la dieta diaria respecto a otro grupo control (Cunnane S. et al., 1986). Por otra parte, dicho aceite incorporado en la dieta de ratas alimentadas con alimentos ricos en grasas, demostró efectos inhibitorios sobre el incremento de colesterol total sérico como así también en VLDL y LDL-colesterol. Esto mismo pudo comprobarse en humanos con insuficiencia coronaria e hiperlipidemia (Horrobin D., 1990; Fukushima M et al., 1997). En un estudio efectuado en conejos con una dieta rica en ácidos grasos saturados durante seis semanas, la administración de aceite de onagra demostró poseer actividad antioxidante evidenciada a través de un incremento en los niveles de glutatión (en especial en aorta y plaquetas) a la vez que se comprobó un descenso de la enzima glutatión peroxidasa y un incremento en los niveles de glutatión reductasa y glutatión transferasa en todos los tejidos analizados. También demostró una acción antitrombótica evidenciada por una menor adhesión plaquetaria al endotelio vascular y menor grado de lesión provocada por el exceso de lípidos (Villalobos M. et al., 1998; De la Cruz J. et al., 1999). En la harina de las semillas de onagra se han identificado compuestos polifenólicos de bajo peso molecular (epicatequina, catequina y ácido gálico) con actividad antioxidante (Wettasinghe M. et al., 2002). Esteres derivados del 3-O-transcafeoil de los *ácidos betulínico, morólico* y *oleánico* presentes en el aceite de onagra obtenido por presión en frío demostraron *in vitro* actividad antioxidante (Hamburger M. et al., 2002).

Sistema Hepático y Renal

El tejido renal es especialmente rico en AGE y prosta-

glandinas de la serie E, los cuales son importantes para mantener una adecuada función de la filtración glomerular. Un estudio simple controlado con placebo, demostró en 45 pacientes trasplantados renales que habían recibido aceite de onagra, mayores tasas de supervivencia respecto al grupo de 44 pacientes que habían recibido placebo (Horrobin D., 1990).

De modo similar, la administración oral de aceite de primula en ratas con insuficiencia renal crónica por nefrectomía parcial provocó mejorías evaluables a través de una menor tasa de pérdida de proteínas por orina, niveles incrementados de PGE1 y PGE2 en corteza y médula renal, disminución de la colesterolemia, disminución de las lesiones glomerulares entre otros parámetros (Bi Z. et al., 1992). Asimismo, se observaron beneficios en pacientes con insuficiencia hepática de diferentes etiologías (incluyendo alcoholismo), observándose mejoras en los parámetros enzimáticos y en la sintomatología subyacente a partir de las 3 semanas de tratamiento (Horrobin D., 1990).

Esquizofrenia

Se ha postulado que la PGE1 puede antagonizar la excesiva actividad dopaminérgica central observada en esta enfermedad. Estudios serológicos de pacientes con esquizofrenia realizados en Escocia, Irlanda, Japón y Estados Unidos evidenciaron una alta tasa de ácidos grasos saturados en su dieta, los cuales ya se ha visto que se comportan como agentes bloqueadores de la conversión del *ácido linoleico* en *ácido- γ -linolénico*. Los grupos de pacientes que recibieron este ácido junto a complementos de zinc, niacina, piridoxina y vitamina C, evidenciaron menores recaídas y mejorías clínico-sintomatológicas objetivas respecto a los grupos placebo (Horrobin D., 1990; Li W., 1991).

Otros

En un estudio controlado doble ciego *versus* placebo, la administración de *ácido- γ -linolénico* proveniente del aceite de onagra ha mostrado revertir el proceso de deterioro de las membranas neuronales afectadas en pacientes con neuropatía diabética (Jamal G. et al., 1986). En casos de endometriosis, se ha documentado a través de estudios doble ciego *versus* placebo, mejorías sintomatológicas en el 90% de las mujeres que habían recibido una fórmula mixta con *ácido- γ -linolénico* y *ácido eicosapentaenoico*, mientras que el 90% del grupo placebo no demostró mejorías (Hawkrige C. et al., 1988; Caspar R. et al., 1991).

También mostraron mejorías clínicamente significativas los grupos de pacientes con Síndrome de Sjögren, hipertensión arterial, infecciones virales, niños hiperquinéticos, displasias mamarias y Enfermedad de Alzheimer. Asimismo, determinados cultivos de células tumorales mostraron menor poder de multiplicación cuando fueron expuestos al *ácido- γ -linolénico* (Horrobin D., 1990; Li W., 1991). El aceite de primula (1 g/k) agregado a la dieta de cobayos previamente sensibilizados con ovoalbúmina, demostró luego de 5 días de tratamiento, una disminución significativa de los síntomas alérgicos bronquiales caracterizados principalmente por fenómenos de broncoespasmo (Dorsch W. et al., 1995).

En la Universidad de Okayama (Japón), un grupo de investigadores pudo aislar el tanino hidrolizable *oenoteína A* (presente en las hojas de *Oenothera biennis*) el cual demostró poseer actividad antitumoral *in vitro* (Yoshida T. et al., 1991). Un extracto desprovisto de la fracción grasa obtenido de las semillas de onagra, demostró inducir la apoptosis celular en cultivos de células de tumor de Ehrlich (Arimura T. et al., 2003).

En nueve pacientes con gliomas grado 4 y gliomas recu-

rrentes tras cirugía, radiación o quimioterapia, la inyección intratumoral de 1 mg de *ácido- γ -linolénico* a lo largo de una semana de tratamiento, demostró mejorías clínicas importantes y una relativa mayor tasa de supervivencia respecto a la normal evolución esperada para estos procesos (Bakshi A. et al., 2003).

Un ensayo *in vivo* sobre ratones, demostró que el aceite de la semilla presenta propiedades inmunoestimulantes frente a la inmunodepresión inducida por ciclofosfamida (Ahn Y. et al., 1992). La administración intragástrica del aceite fijo de onagra (0,6 ml diarios) a ratas preñadas en los días 4-8 de gestación, demostró reducir la embriotoxicidad del etanol (Varma P. et al., 1982). En el área digestiva, la administración de aceite de primula en dosis de 5 y 10 ml/k evidenció efectos protectores en la ulcerogénesis experimental inducida en ratas con ligadura pilórica por administración de antiinflamatorios no esteroides (aspirina, indometacina y fenilbutazona), estrés hipotérmico y agentes necrotizantes (Al-Shabanah O., 1997).

Un informe dio cuenta que el *ácido gálico* proveniente de la raíz de *Oenothera biennis* ha demostrado *in vitro* actividad antimicótica frente a *Alternaria alternata* aunque de menor cuantía respecto a componentes aislados de *Argyrea speciosa*. En cambio la actividad fitotóxica sobre la germinación de semillas de trigo fue superior a aquella (Shukla Y. et al., 1999).

FARMACOCINÉTICA

Estudios farmacocinéticos realizados sobre 6 voluntarios sanos luego de una administración oral de 6 cápsulas diarias con aceite fijo de primula (500 mg cada una) administrados la mitad a la mañana y la otra mitad a la tarde, evidenció una vida media corta para el *ácido- γ -linolénico* medido sobre la administración vespertina (2,7 horas) mientras que la medición sobre las dosis administradas de mañana revelaron una vida media algo más larga (4.4 horas). Los niveles séricos de *dibomo- γ -linolénico* y *ácido araquidónico* no se incrementaron luego de la administración del aceite fijo (Martens Lobenhoffer J. & Meyer F., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis adecuada el aceite de onagra suele ser bien tolerado. Ocasionalmente se han observado trastornos digestivos (náuseas, pérdida de consistencia de las heces, dispepsia) y cefalea, los cuales ceden al suspender el tratamiento. Altas dosis pueden provocar dolores cólicos intestinales (Hänsel R. et al., 1993). Los estudios de teratogenicidad en animales han sido negativos (D.S.C., 1994-5).

CONTRAINDICACIONES

No existen datos acerca de la inocuidad en la administración de AGE durante el embarazo, recomendándose únicamente su prescripción en caso de real beneficio para la paciente e indicado únicamente por el facultativo. En ese sentido se ha constatado que durante el embarazo puede existir una carencia de ácidos grasos esenciales, recomendándose el *ácido- γ -linolénico* para evitar las depresiones postparto. En cuanto a la lactación debe recordarse que la leche materna por sí misma tiene altas concentraciones de AGE (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se ha reportado la posibilidad de incrementar el riesgo de crisis epiléptica del lóbulo temporal en aquellos pacientes

esquizofrénicos que simultáneamente estén tomando drogas epileptogénicas como la fenotiazina. En ese sentido se ha observado una disminución en el umbral de actividad de drogas anticonvulsivantes (D.S.C., 1994 -95; Miller L., 1998).

STATUS LEGAL

El aceite de onagra se encuentra registrado como suplemento dietario en numerosos países, entre ellos Canadá, Estados Unidos, Argentina y Gran Bretaña. En este último país está incluso aprobado para el tratamiento del eczema atópico (Foster S., 1995). Figura además en la 30ª edición de Martindale y en las monografías de la OMS.

USOS MEDICINALES

Existen en el mercado varios productos conteniendo aceite de onagra en cápsulas (con una valoración en *ácido- γ -linolénico* del 8%) los cuales están categorizados como suplemento dietario. En Alemania se ha aprobado para tratamiento de eczema atópico, productos comerciales en cápsulas con un contenido de aceite de primula de 0,5 g, equivalentes a 40 mg de *ácido- γ -linolénico*. Las dosis habituales para adultos en casos de eczema atópico rondan los 6-8 g diarios, mientras que en los niños oscila entre 2 y 4 g diarios.

El aceite puede ingerirse solo, con leche o junto a las comidas. En otras patologías, las dosis quedan a criterio del médico. Por ejemplo, en casos de alcoholismo, tabaquismo, insuficiencia hepática (donde se presupone un déficit de la enzima Δ -6-desaturasa), la dosis puede alcanzar los 5-6 gramos diarios. Los resultados suelen observarse a las pocas semanas de iniciado el tratamiento, debiéndose continuar por períodos de tres meses con descansos posológicos de algunas semanas antes de comenzar un nuevo ciclo.

USOS ETNOMEDICINALES

En el campo popular se recomienda la infusión de la planta entera como sedativa, astringente, antiasmática, analgésica, antitusiva, antiespasmódica y eupéptica. Las flores del cáliz son recomendadas en infusión contra el reumatismo. Externamente (cataplasma) se emplea en casos de heridas, eczemas y hematomas. Las semillas masticadas se utilizan para aliviar los síntomas previos a la menstruación.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: La toma de infusiones de la semilla o las flores secas no genera los beneficios que sí brinda el producto estandarizado.

Aceite: En uso interno se administra a razón de 1,5-4 g diarios. Farmacéuticamente se pueden preparar cápsulas o soft-gels (con glicerogelatina) de 500 mg acompañadas de vitamina E o C. Para el tratamiento del eczema atópico, la OMS en su monografía, recomienda una dosis 320-480 mg de aceite de onagra (calculado en *ácido- γ -linolénico*) varias veces al día. Para el tratamiento de mastalgias, preconiza el aceite en dosis de 240-320 mg, varias veces al día.

Extracto fluido: 5 g diarios.

Uso externo: Emulsiones (0/A al 5%) para aplicar en casos de eczemas, hiperqueratosis, psoriasis o pieles seniles. Para champúes, lociones y cremas nutritivas se emplea el aceite al 2-3%.

OTROS USOS

Todas las partes de esta planta son comestibles, en especial la raíz tierna (hervida o preparada en adobo).

BIBLIOGRAFÍA

- Ahn Y.; Oh Y.; Kim J. Immunostimulant effect of *primula* seed. *Yakbak Hoe Chii*. 2: 93-109 (1992).

- Al-Shabanah O.: Effect of evening primrose oil on gastric ulceration and secretion induced by various ulcerogenic and necrotizing agents in rats. *Food Chem. Toxicol.* 35 (8): 769-75 (1997).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Arimura T.; Kojima Yuasa A.; Watanabe S.; Suzuki M.; Kennedy D. and Matsui Yuasa I.: Role of intracellular reactive oxygen species and mitochondrial dysfunction in evening primrose extract-induced apoptosis in Ehrlich ascites tumor cells. *Chem. Biol. Interact.* 145 (3): 337-47 (2003).

- Bakshi A.; Mukherjee D.; Bakshi A.; Banerji A. and Undurti N.: Gamma-linolenic acid and therapy of human gliomas. *Nutrition.* 19 (4): 305-9 (2003).

- Bamford J. et al.: Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil. *J. Amer Acad Dermatol.* 13: 959-65 (1985).

- Barber H.: Evening primrose oil: ¿A panacea?. *Pharmac. J.* 240: 723-5 (1988).

- Berth Jones J. and Graham Brown R.: Placebo controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet.* 341: 1557-60 (1993).

- Bi Z.; Bo Y. and Duan J.: Treatment of chronic renal failure with *Oenothera biennis* L. in rats with subtotal nephrectomy. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih.* 31 (1): 7-10 (1992).

- Brush M.: Efficacy of evening primrose oil in the treatment of the premenstrual syndrome. *Clinical Use For Essential Fatty Acids*, Horrobin DF (Ed.), Buffalo, N. York. Eden

- Caspar R. and Machusky N.: Dietary supplementation with polyunsaturated fatty acids in the treatment of Endometriosis. *Endometriosis Society Newsletter.* 62 (1991).

- Cumane S.; McAdoo K. and Horrobin D.: N-3 essential fatty acids decrease weight gain genetically obese mice. *Br. J. Nutr.* 56 (1): 87-95 (1986).

- De la Cruz J.; Quintero L.; Gálvez J.; Villalobos M.; Sánchez de la Cuesta F.: Antioxidant potential of evening primrose oil administration in hyperlipemic rabbits. *Life Sci.* 65 (5): 543-55 (1999).

- D.S.C. (Data Sheet Compendium): Efamast, Epogam, Epogam Paediatric. Searle. Anon. (1994-5).

- Dorsch W. and Schmidt O.: Antiasthmatic effects of GLA high dose evening primrose oil and borage oil stimulate allergen tachyphylaxis of sensitized guinea pigs and prevent allergen sensitization. *Phytomedicine.* 4: 271-5 (1995).

- Field J.: Evening primrose in multiple sclerosis. *Medical Research Council. London. Report.* (1980).

- Foster S.: Evening primrose: an important treatment for essential fatty-acid deficiency. *The Herb Companion: 65-6.* October-November (1995).

- Fukushima M.; Matsuda T.; Yamagishi K. and Nakano M.: Comparative hypocholesterolemic effects of six dietary oils in cholesterol-fed rats after long-term feeding. *Lipids.* 32 (10): 1069-74 (1997).

- Gibson R.; Lines D. and Neumann M.: Gamma linolenic acid content of encapsulated evening primrose oil products. *Lipids.* 27 (1): 82-4 (1992).

- Girman A.; Lee R.; Kligler B.: An integrative medicine approach to premenstrual syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188 (5 Suppl): S56-65 (2003).

- Halvell B.: Radicales libres, antioxidantes y enfermedad humana. ¿Curiosidad, causa o consecuencia?. *Lancet.* 334: 721-4 (1994).

- Hamburger M.; Riese U.; Graf H.; Melzig M.; Ciesielski S.; Baumann D.; Dittmann K. and Wegner C.: Constituents in evening primrose oil with radical scavenging, cyclooxygenase and neutrophil elastase inhibitory activity. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-026. Barcelona, España. 8-12 Septiembre (2002).

- Hänsel R.; Keller K.; Rimpler H.; Schneider G.: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. (1993).

- Hawkrigde C. and Brush M.: The role of improvements in communication and nutrition in the support of endometriosis sufferers. In *Functional Disorders of the Menstrual Cycle*. Cap. XVII. J. Wiley & Son Ltd. (1988).

- Horrobin D.: The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. *J. Reprod. Med.* 28: 465-8 (1983).

- Horrobin D.: Gamma-linolenic acid: an intermediate in essential fatty acid metabolism with potential as an antihypertensive and as a food. *Rev. Contemp. Pharmacother.* (1): 1-45 (1990).

- Jamal G. et al.: Gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Lancet.* I. Pp. 1098 (1986).

- Kleijnen J.: Evening primrose oil. *Br. Med. J.* 309: 824-5 (1994).

- Leventhal L.; Boyce E. and Zurier R.: *Ann. Int. Medicine.* 116 (9): (1993).

- Li W.: Evening primrose oil. *Pharmac. J.* 246: 670-6 (1991).

- Lowell C. et al.: Treatment of atopic eczema with evening primrose oil. *Lancet.* I. Pp. 278 (1981).

- Manku M.; Horrobin D.; Morse N. et al.: Essential fatty acid levels in plasma phospholipids of patients with atopic eczema. *Por. J. Dermatol.* 110: 634-48 (1984).

- Maurice E.; Hils S. and Shike M.: Modern nutrition in health and disease. 8^a Ed. Edit. Sea Fobiger. (1994).

- Mc Henry P. et al.: Management of atopic eczema. *British Med. J.* 310: 843-7 (1995).

- Miller L.: Herbal medicinal: select clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med.* 158: 2200-11 (1998).

- Molina T.: *Terapéutica Nutricional. Natura Medicatrix.* 40: 14-23 (1995).

- Morse P.; Horrobin D.; Manku M.; Stewart J. et al.: Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam® in the treatment of atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 121: 75-90 (1989).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press.* London. (1996).

- Olin B. (Ed): *Evening primrose. Lawrence Review of Natural Products.* November (1993).

- Peris J.; Stibing G. y Vanadocha B.: *Fito-terapia Aplicada.* Edit. Micof S. A. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).

- Horrobin D.: Clinical experience of a drug treatment for mastalgia. *Lancet.* II. Pp. 373-7 (1985).

- Scarff D. and Lloyd D.: Double blind, placebo-controlled, crossover study of evening primrose oil in the treatment of canine atopy. *Vet. Rec.* 131 (5): 97-9 (1992).

- Schalin Kariila M. et al.: Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema. *British J. Dermatol.* 117: 11-9 (1987).

- Pye J. et al.: Senamayake S. and Shabidi F.: Enzyme-assisted acidolysis of *Borago officinalis* and *Oenothera biennis* oil. *J. Agric. Food. Chem.* 47 (8): 3105-12 (1999).

- Shukla Y.; Srivastava A.; Kumar S. and Kumar S.T.: Phytochemical and antimicrobial constituents of *Argyrea speciosa* and *Oenothera biennis*. *J. Ethnopharmacol.* 67 (2): 241-5 (1999).

- Stewart J. et al.: Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil: a multicentre study. *J. Nutr. Med.* 2: 9-15 (1991).

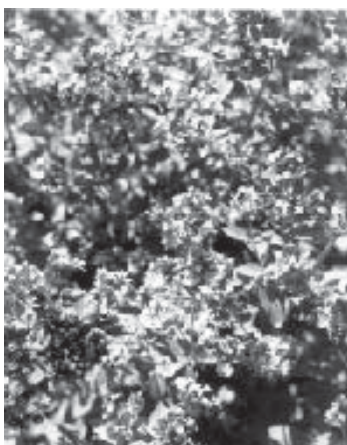
- Varma P. et al.: Protection against ethanol-induced embryonic damage by administering GLA and LA. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine.* 8: 641-5 (1982).

- Villalobos M.; De la Cruz J.; Martín Romero M.; Carmona J.; Smith Agreda J. and Sánchez de la Cuesta F.: Effect of dietary supplementation with evening primrose oil on vascular thrombogenesis in hyperlipemic rabbits. *Thromb. Haemost.* 80 (4): 696-701 (1998).

- Wettasinghe M.; Shabidi F. and Amarawicz R.: Identification and quantification of low molecular weight phenolic antioxidants in seeds of evening primrose (*Oenothera biennis* L.). *J. Agric. Food Chem.* 50 (5): 1267-71 (2002).

- Yoshida T.; Chou T.; Matsuda M.; Yasuhara T.; Yagaki K.; Hatano T.; Nitta A. and Okada T.: Woodfordin D and oenonthein A, trimeric hydrolyzable tannins of macro-ring structure with antitumor activity. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.* 39 (5): 1157-62 (1991).

ORÉGANO



orégano europeo.
Portugués: oregão.
Inglés: wild marjoram
Otros: origan, marjolaine sauvage (Francés), dost, wilder Majoran (Alemán), origano (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática perenne perteneciente a la familia de las Labiadas (Lamiáceas), cuyo tallo erguido, de color vinoso, puede alcanzar 75-90 cm de altura. Las hojas son aovadas, opuestas, con bordes dentados en su mayoría, de color verde salvo las superiores que pueden tener tonalidad rojiza. Las flores son pequeñas, de color rosado con tonalidades cambiantes entre el púrpúreo y el blanquecino, haciendo su aparición desde finales de verano hasta mediados de otoño. El fruto es un tetraquenio liso.

HÁBITAT

El orégano es oriundo del Mediterráneo y otras regiones occidentales de Asia, creciendo en suelos poco fértiles, calcáreos, correspondientes a zonas calurosas. También puede observarse en bosques poco densos, zonas montañosas y a la vera de los caminos. No debe confundirse con otras especies también conocidas como orégano (en especial en México y Guatemala) tales como *Lippia graveolens* y *Lippia palmeri*. Entre los productores tradicionales se encuentran

NOMBRE CIENTÍFICO

Origanum vulgare L. Sinonimias: Han sido citadas 7 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: orégano, mejorana (Caribe), mejorana silvestre,

Grecia, Turquía, España y Francia. En América se destacan México, Perú y Chile. Países como Alemania, Estados Unidos y Francia consumen alrededor de 400 toneladas anuales. En Argentina, el 80% de la producción se encuentra en las provincias de Cuyo.

PARTES UTILIZADAS

Sumidades floridas. Ocasionalmente el aceite esencial. Se recolecta en invierno cortando las sumidades floridas de manera tal que quede el tallo por lo menos unos 10 cm. sobre el nivel del suelo, a efectos de evitar las partes leñosas y desfoliadas.

HISTORIA

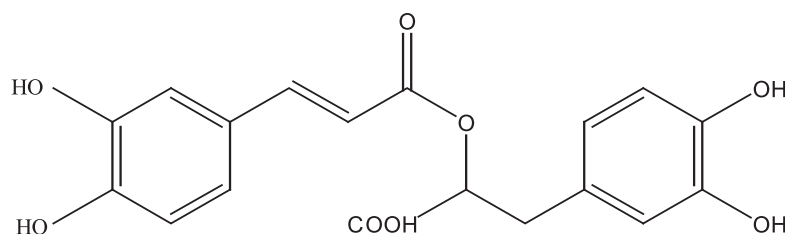
El nombre genérico *Origanum* proviene del griego *oros* y *ganos* = «adorno», «alegría de la montaña»; haciendo referencia al aspecto y aroma agradable de esta planta que solían emplear como aperitivo amargo, tónico y desinfectante de heridas. En la antigua Roma era considerada planta portadora de felicidad y paz, por lo cual solía ornamentar las casas de familia. Fue introducida en Inglaterra por los romanos durante la época de la conquista. Allí comenzó a emplearse contra el coqueluche y la tos convulsa. También fue utilizada en algunos países europeos para aromatizar la cerveza.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,15-0,90% de la planta seca): El aceite se obtiene por destilación con vapor de agua, de las plantas frescas o desecadas cortadas al momento de la floración, pudiendo variar según la zona de donde provenga la planta. Presentan mayores concentraciones los ejemplares provenientes de las zonas cálidas que los de las zonas frías. El 90 % de la esencia está compuesto por fenoles: timol, terpineol y carvacrol. Además contiene hidrocarburos monoterpénicos (limoneno, α y β -pineno, *p*-cimeno) y sesquiterpénicos (β -cariofileno, bisaboleno).

Otros: Ácidos fenólicos (cafeico, rosmarínico, ursólico, clorogénico), flavonoides (derivados del kaempferol, luteolina, apigenina, diosmetina), taninos, resina, principio amargo, ácidos aristolóquicos I y II, etc.

Aporte Nutricional: Cada 100 gramos de orégano en estado fresco contiene: 250 calorías; 50 g. de carbohidratos; 10 g. de proteínas; 10 g. de grasas; 10 g. de fibra; 120 mg. de calcio; 33 mg. de hierro; 150 mg. de fósforo; 1.250 mg. de potasio; 52 U.I. de provitamina A y 0,5 mg. de Vitamina B1. Cada 100 g. de orégano en estado seco contienen: 20 calorías; 3,1 g. de carbohidratos; 0 g. de proteína; 0,4 g. de grasas; 0,8 g. de fibra; 32 mg. de calcio; 4 mg. de hierro; 8 mg. de fósforo y 590 mg. de potasio (Elmadfa I. et al., 1994).



ácido rosmarínico

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se centran en el empleo de su aceite en patologías digestivas, respiratorias, micóticas y como antioxidante. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos bio-

lógicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antioxidante

Los ácidos fenólicos demostraron ejercer actividad antioxidante, debido a la presencia de tocoferoles en la fracción no polar extraída con hexano (Lagouri V. & Boskou D., 1996). La actividad antioxidante también se da como resultado de la inhibición de la quimioluminiscencia y generación de peróxidos hidrogenados por parte del *ácido rosmarínico*. El extracto hidroalcohólico de *O. vulgare* contiene *ácido rosmarínico* en una concentración del 5,5% del peso seco y derivados hidroxicinámicos totales (7,1% del peso seco) los cuales son responsables de su potente actividad antioxidante con una EC50 = 16 μ g/ml (Lamaison J. et al., 1991). Recientes estudios *in vitro* demostraron el efecto inhibitorio de la peroxidación lipídica del aceite esencial de orégano (Stashenko E. et al., 2002).

Aparato Respiratorio

La esencia presenta un efecto vagotonizante lo cual motivó que fuera empleada con cierto éxito en forma de extracto fluido y jarabe en afecciones espasmódicas del árbol respiratorio tales como coqueluche, traqueítis, rinitis, bronquitis y tos espasmódica (Podkolzin A. et al., 1986). Asimismo, la administración de 10-20 mg/k en forma endovenosa a conejos demostró inhibir experimentalmente el desarrollo del llamado síndrome de distrés respiratorio, lo cual se debería a la actividad antioxidante y anticomplementaria antes descrita (Nuytinck J. et al., 1985).

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial ha demostrado poseer actividad antibacteriana, antimicótica y antiviral (Herrmann K., 1962; Montes M. et al., 1992; Dorman H. & Deans S., 2000). Un estudio realizado en Alemania demostró que tanto el orégano, como el pimentón, la canela, el clavo de olor y los granos de mostaza son excelentes fungicidas para controlar el hongo *Aspergillus ochraceus* y la producción de la micotoxina *ochratoxina A* (Basílico M. & Basílico J., 1999). Estudios *in vitro* efectuados con el aceite de orégano demostraron actividad fungicida frente a *Aspergillus flavus*, hongo contaminante de las semillas de maíz en los cultivos (Montes Belmont R., 1998) y frente a *Penicillium digitatum* (Daferera D. et al., 2000).

El extracto clorofórmico de orégano demostró actividad insecticida (30% en los primeros 10 días) frente a *Tribolium castaneum* una plaga común de granos almacenados (Clemente S. et al., 1996). En estudios *in vitro*, el aceite esencial demostró ser activo frente a *Enterobacter aerogenes*, *E. agglomerans*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Hafnia alvei* y *Klebsiella pneumoniae* con una MBC₉₀ = 7,4 mg/ml (Montes M. et al., 1998). Estudios recientes confirmaron la actividad inhibitoria del aceite esencial de orégano frente a bacterias Gram negativas, siendo el *carvacrol* y el *terpinen-4-ol* los probables componentes responsables de dicha actividad (González C. et al., 2002). Por último, extractos de partes aéreas de orégano demostraron *in vitro* actividad inhibitoria frente a *Helicobacter pylori* (Stamatis G. et al., 2003).

Otros

Los principios amargos del aceite esencial proporcionan un efecto eupéptico, en tanto los ácidos fenólicos una actividad colerética. A su vez, el aceite esencial en conjun-

to presenta actividad diurética leve. El *ácido rosmarínico*, en dosis de 20 mg/k por vía endovenosa, tendría un efecto inhibitorio sobre la formación de prostaglandinas, lo que indicaría una actividad antiinflamatoria, aunque no actuaría por la vía de la ciclo-oxigenasa o síntesis de prostaciclina, sino por inactivación del factor C₃ del complemento (Bult H. et al., 1985; Rampart M. et al., 1986). De acuerdo con algunas experiencias, el efecto vagotónico de la esencia de orégano podría ser empleado en trastornos del ritmo cardíaco (Duraffourd C. et al. 1987). Los *ácidos aristolóquico I y II*, junto a la *d-rafinosa*, demostraron efectos inhibitorios de la actividad de la trombina. A su vez, dichos ácidos demostraron *in vitro* inhibición sobre el crecimiento de algunas líneas de células leucémicas (Goun E. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Altas dosis del aceite esencial pueden provocar somnolencia marcada. Se ha detectado un caso de alergia en la piel de una persona que consumió condimentos de orégano y tomillo (Benito M. et al., 1996). El *ácido rosmarínico* exhibe una baja toxicidad siendo la DL50 por vía i.v. en ratas = 561 mg/k (Parnham M., 1985).

CONTRAINDICACIONES

No suministrar el aceite esencial durante el embarazo y la lactancia. Algunas especies del género *Origanum* han demostrado en cobayos interrumpir el embarazo. De modo similar, en ratas, ratones y hámsters demostró provocar un efecto antiimplante (Morton J., 1977; Brinker F., 1998). En Uruguay se documentaron varios casos de aborto tras la ingesta de una tisana de venta libre conocida como Carachipa® compuesto por *orégano*, *Mentha pulegium*, *Margiricarpus pinnatus* y *Statice brasiliensis* (Ciganda C. & Laborde A., 2003).

STATUS LEGAL

Las sumidades floridas de orégano están registradas como droga oficial en varias farmacopeas, en tanto la FDA norteamericana la considera suplemento dietario (Mc Caleb R., 1993). La Asociación Americana de Productos Herbarios la categoriza en clase 1, indicativo de seguridad humana en las dosis adecuadas (McGuffin M. et al., 1997). Hasta el momento la planta entera se encuentra dentro del listado de hierbas no aprobadas por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, debido a la falta de evidencias científicas contundentes que justifiquen su empleo humano (Blumenthal M., 1998). Los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Colombia y España han autorizado el empleo de hojas y flores de orégano en medicina humana (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de las sumidades aéreas de orégano es utilizada especialmente en trastornos digestivos y respiratorios como antiespasmódico, aperitivo, antifatulento, expectorante y antitusivo. Por vía externa se emplea como antiséptico, analgésico y cicatrizante. También se le reconoce un efecto sedante suave, tónico y emenagogo. La infusión de flores de orégano y flores de eucalipto combinadas (2 % cada una) está indicada en casos de asma de origen nervioso. La decocción en leche de las partes aéreas del orégano también constituye un método para el abordaje de trastornos respiratorios.

La decocción de toda la planta se utiliza en Colombia con buenos resultados en el tratamiento de la diabetes. En las comunidades indígenas del Cuzco (Perú) se utiliza la infusión como normalizador del ciclo menstrual. En Marruecos tanto el orégano como la mejorana (*Origanum majorana*) son empleados en casos de insomnio, nerviosismo,

esterilidad y galactógeno.

En uso externo se utiliza en forma de baños, vahos (30 g/litro), cataplasmas, linimentos, pomadas y alcoholaturas. También se utiliza la planta fresca machacada y calentada en sartén a efectos de ser aplicada localmente en casos de torticolis y torceduras. En forma de gargarismos es útil frente a laringitis y amigdalitis. Combinado con *romero* y *tomillo* se elabora un eficaz aceite antirreumático basado en la maceración (durante 7 días al sol o en lugar tibio) en partes iguales de 90 g en un litro de aceite de oliva. Se filtra y se aplica en forma de fricción, pudiéndosele agregar alcanfor.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2-4%. Se administran 2-3 tazas diarias.

Extracto Fluido: Se administra a razón de 3-5 g diarios.

Extracto seco: En relación 3:1, en base a 200-750 mg diarios.

Aceite esencial: se administra en forma de gotas: 2-5 gotas en agua o terrón de azúcar, 2-3 veces al día.

USOS CULINARIOS

Sus comprobadas propiedades digestivas hacen del orégano un condimento indispensable en el arte culinario (pizzas, salsas, guisos de carne, rellenos, etc) utilizando a tal fin las hojas y sumidades. El aceite se emplea como antioxidante en la elaboración de embutidos y demás derivados de la carne.

OTROS USOS

El aceite esencial se emplea en perfumería (para dar olor a determinados tipos de jabones), cosmética y farmacia (en la elaboración de pomadas y cremas dermatológicas).

ESPECIES EMPARENTADAS

***Origanum majorana* L. (*Majorana hortensis* Moench):**

Conocida vulgarmente como *mejorana*, esta especie (anual o bienal según el clima) es oriunda de Oriente Medio, norte de África y países mediterráneos, siendo actualmente cultivada en Europa y América. Algo menor en altura que *O. vulgare*, la mejorana alcanza entre 15 y 40 cm de envergadura. Sus tallos son ramosos, las hojas pequeñas y redondeadas y las florillas tornan entre blancas y rosadas. Los tallos se recortan antes de la floración mientras que las hojas y flores se desprenden de los tallos mecánicamente.

Toda la planta presenta un aceite esencial (variable según las regiones geográficas entre 1-2,7%) conformado en un 40% por terpenos (*terpineno*, *terpineol* y *borneol*), polisacáridos solubles en agua; flavonoides (*diosmetina*, *luteolina*, *apigenina* y sus C y O-glucósidos los cuales incluyen *vitexina*, *orientina*, *timonina*, etc), *arbutina* (0,15-0,45%) y taninos. El rendimiento del aceite esencial es menor (entre un 0,5-0,9%).

Sus usos populares (hierba seca, fresca o esencia) le confieren actividad aperitiva, digestiva, antifatulenta, diurética, antiséptica y expectorante. En menor medida se recomienda en casos de insomnio y jaquecas (Merzouki A. et al., 2000). Se ha descrito actividad inhibitoria *in vitro* del aceite esencial frente a gérmenes Gram negativos (González C. et al., 2002). La infusión (10 g de hojas por litro de agua) se emplea a razón de una taza antes de cada comida. En aromaterapia se prescriben 1-2 gotas tres veces al día. Popularmente se emplean como atenuador del deseo sexual. En el arte culinario se utiliza en la fabricación de embutidos y como condimento. La FDA norteamericana ha catalogado a la mejorana como suplemento dietario (McCaleb R., 1993). Las hojas y flores han sido reconocidas para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Chile, Colombia y España (García González M., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- *Acosta de la Luz L.*: *Proporciónese Salud. Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico-Técnica. La Habana, Cuba. Ministerio de Cultura. (1993).

- *Alonso J.*: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- *Anónimo*: *Orégano*. Sección Agro. Prensa Aromática. 2 (8):2-3 (1996).

- *Arteche García A.*: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción* Masson Publicaciones. España. (1998).

- *Basilico M. and Basilico J.*: Inhibitory effects of some spice essential oils on *Aspergillus ochraceus* NRRL 3174 growth and ochratoxin A production. *Let. Appl. Microbiol.* 29 (4): 238-41 (1999).

- *Battlori Fabrega L.*: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: El Orégano*. Farmacia Profesional. Mayo (1991).

- *Benito M.; Jorro G.; Morales C.; Peláez A. and Fernández A.*: Labiate allergy: systemic reactions due to ingestion of oregano and thyme. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 76 (5): 416-8 (1996).

- *Brinker F.*: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. (1998).

- *Bross B.*: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).

- *Bult H. et al.*: Modification of endotoxin-induced haemodynamic and haematological changes in the rabbit by methylprednisolone. *British J. Pharmacol.* 84: 317-27 (1985).

- *Ciganda C. and Laborde A.*: Herbal infusions used for induced abortion. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41 (3): 235-9 (2003).

- *Clemente S.; Broussalis A.; Martino V.; Ferraro G. and Mareggiani G.*: Evaluación del efecto de extractos de especies *Lamiáceas* sobre *Tribolium castaneum* H., plaga de granos almacenados. XIIº Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Córdoba, Argentina. (1996).

- *Dajferera D.; Ziozas B. and Polissiou M.*: GC-MS analysis of essential oils from some Greek aromatic plants and their fungitoxicity on *Penicillium digitatum*. *J. Agric. Food Chem.* 48 (6): 2576-81 (2000).

- *Dorman H. and Deans S.*: Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J. Appl. Microbiol.* 88 (2): 308-16 (2000).

- *Diğenci S.; Arda N. and Candan A.*: Some medicinal plants as immunostimulant for fish. *J. Ethnopharmacol.* 88 (1): 99-106 (2003).

- *Duraffourd C.; d'Hervicourt L.; Lapraz J.*: *Afecciones Cardiovasculares. Cuadernos de Fitoterapia Clínica*. Editorial Masson S. A. (1987).

- *García González M.*: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).

- *González C.; Vitorro C. and Molina A.*: Actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram negativas de volátiles de especies aromáticas adaptadas en Jujuy. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires. Abstract P-51. 8-10 de mayo (2002).

- *Goun E, Cunningham G, Solodnikov S, Krasnykh O, Miles H.*: Antithrombin activity of some constituents from *Origanum vulgare*. *Fitoterapia* 73 (7-8):692-4 (2002).

- *Herrmann K.*: *Lebens. Unters. Forchung*. 116: 224. (1962).

- *Lagouri V. and Boskou D.*: Nutrient antioxidants in oregano. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* 47 (6): 493-7 (1996).

- *Lamaison J.; Petitjean Freyret C. and Carnat A.*: *Lamiaceas medicinales a propriétés antioxydantes, sources potentielles d'acide rosmarinique*. *Pharm. Acta Helv.* 66 (7): 185-8 (1991).

- *McCaleb R.*: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).

- *McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.*: *Botanical Safety Herbs*. CRC Press. (1997).

- *Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Molero Mesa J.*: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. Folk medicine in NW Morocco. *Fitoterapia*. 71 (3): 278-307 (2000).

- *Molina A.; Vitorro C.; Campos E. et al.*: Resultados de algunos ensayos introductorios de *Origanum vulgare* y *Origanum majorana*. WOCMAP IIº. Abstract P-009. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).

- *Montes Belmont R. and Carvajal M.*: Control of *Aspergillus flavus* in maize with plant essential oils and their components. 61 (5): 616-9 *J. Food Prot.* (1998).

- *Montes M.; Wilkomirsky T.; Bello H.*: Antibacterial activity of essential oils from aromatic plants growing in Chile. *Fitoterapia*. 69 (2): 170-172 (1998).

- *Morton J.*: *Quart. J. Crude Drug. Res.* 15: 165 (1977).

- *Naytinck J. et al.*: Inhibition of experimentally induced microvascular injury by rosmarinic acid. *Agents and Actions*. 17: 373-4 (1985).

- *Pank F.; Novak J.; Hoffmann M.*: Evaluation of 49 marjoram accessions *Origanum majorana*. WOCMAP IIº. Abstract 0-002. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).

- *Parnham M. and Kesselring K.*: *Rosmarinic acid*. *Drugs Future*. 10: 756-7 (1985).

- *Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.*: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micoif S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).

- *Pitèros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.*: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas. Colombia. (1988).

- *Podkolzin A.; Petrov A.; Didenko V. et al.*: Effect of *St. John's wort* and wild majoram on the course of experimental acute rinitis. *Vestn. Otorinolaringol.* 5: 40-4 (1986).

- *Rampart M. et al.*: Complement dependent stimulation of prostacyclin biosynthesis: inhibition by rosmarinic acid. *Biochem. Pharmacol.* 35: 1397-1400 (1986).

- *Santos A.; Frizzo C.; Lorenzo D. et al.*: *Aceites esenciales de Origanum vulgare L. del sur de Brasil y Uruguay* WOCMAP IIº. Abstract P-029. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).

- *Stamatis G.; Kyriazopoulos P.; Golegov S.; Basayianis A.; Skaltsas S. and Skaltsas H.*: *In vitro anti-Helicobacter pylori activity of Greek herbal medicines*. *J. Ethnopharmacol.* 88 (2-3): 175-9 (2003).

- *Stashenko E., Puertas M., Martínez J.*: SPME determination of volatile aldehydes for evaluation of in-vitro antioxidant activity. *Anal Bioanal Chem* 373 (1-2):70-4 (2002).

- *Velazco Neregueta A.; Pérez Alonso J.; Esenarro Abarca G.*: *Medicinal Plants from Pampallakta: an andean community in Cuzco (Perú)*. *Fitoterapia*. 66 (5): 447-461 (1995).

ORTIGA



NOMBRE CIENTÍFICO

Urtica dioica L. Sinonimia: *U. galeopsifolia* Wierzb. ex Opiz.

NOMBRES POPULARES

Español: ortiga mayor, ortiga,

Portugués: urtiga maior, urtiga

Inglés: nettle, stinging nettle.

Otros: ortie (Francés), ortica (Italiano), grosse brennessel, haarnessel (Alemán)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, dioica, perteneciente a la familia de las Urticáceas, que mide entre 0,50-1,50 m de altura. El tallo es cuadrangular y acanalado, densamente cubierto de pelos urticantes al igual que las hojas, presentando escasas ramificaciones. Las hojas, opuestas y pecioladas,

caracterizan por presentar sus bordes aserrados. Las flores son muy pequeñas y de color verde, haciendo su aparición desde mediados de verano hasta mediados de otoño. Los frutos son de color marrón-amarillento, ovalados y en su interior asienta una sola semilla.

HÁBITAT

La familia Urticáceas comprende 52 géneros y poco más de 1.000 especies originarias de climas tropicales y subtropicales. *Urtica dioica* es originaria de Europa y Asia y se encuentra ampliamente distribuida en el resto del mundo. Los países balcánicos son los principales productores de frutos de ortiga. Crece en terrenos baldíos, terraplenes, estercoleros y suelos húmedos, ya que soporta altas concentraciones de sustancias nitrogenadas. Es considerada mala hierba en huertos y cultivos de otras especies.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por las hojas o la parte aérea desecada con los tallos de no más de 3mm de grosor, recolectados durante la época de floración. También son considerados en menor medida el rizoma y el fruto o la planta entera. Se recolecta para su empleo medicinal desde principios de primavera hasta mediados de verano.

Historia

La ortiga fue una planta muy utilizada en la antigüedad. Su fibra es empleada desde la edad de bronce para fabricar vestimentas. El término latino "urtica" deriva de la palabra *ob urendo*, que significa "urente", "quemante". El efecto urticante y rubefaciente de sus hojas al ser frotada en todo el cuerpo proporcionaba el calor y abrigo necesario para soportar las inclemencias invernales. Sus hojas eran

recomendadas por Galeno y Dioscórides como diuréticas y laxantes, en tanto Plinio hacía referencia a sus propiedades hemostáticas. Los romanos sacudían las articulaciones dolorosas con ramas de ortiga para aliviar sus dolores, costumbre que se mantuvo hasta finales del siglo pasado. En la Edad Media fue considerada una de las nueve hierbas para “combatir los espíritus”. Por otra parte, con sus largas fibras lináceas se fabricaba hasta el siglo XVIII papel y arpillera, como así también se tejían sogas y redes de pesca. Esto último motivó el nombre de “nettle” con el que se conoce a la ortiga en Inglaterra y que deriva de la palabra *net* = “red”. Por otra parte, el jugo de ortiga servía también para teñir los alimentos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Parte aérea: flavonoides (heterósidos de quercetina, isoramnetina y kaempferol en las flores), vitaminas B, C y K, esteroides (β -sitosterol), sales minerales (sílice, calcio, potasio, manganeso, hierro, azufre), clorofila (sobretudo en las hojas), mucílago, betaína, colina, carotenoides, prótidos (15% del peso seco) en especial lisina, polisacáridos, ésteres del ácido cafeico (ácido clorogénico, ácido cafeil-málico), taninos, etc.

Pelos: histamina (0,2-1%), acetilcolina (>1%), serotonina, ácido acético, ácido gálico, ácido fórmico, colina.

Raíz: taninos, fenilpropanoides (alcohol homovanílico, epoxilignanos), fitoesteroides (β -sitosterol, campesterol, estigmasterol, etc), heterósidos esteroideos, escopoletina, lectinas (0,1-0,2%, divididas en 6 isoelectinas), flavonoides, cumarinas y polisacáridos (glucanos, glucogalacturoranos, arabinogalactano).

Semilla (aceite): ácido linoleico (73,7%), ácido oleico (11,5%), ácido linolénico (7%), ácidos saturados, glicerol (45%) y material insaponificable.

Aporte Nutricional por cada 100 g de planta entera: La planta fresca contiene 5-6 g de proteínas con gran cantidad de aminoácidos esenciales (30,5 mmol/k de aminoácidos libres en peso seco); 1-1,2 g de grasas (en la planta seca 4,8-8,1 g), β -caroteno 2,95 g (porcentajes muy altos en la planta seca cuando es recolectada en primavera); 80 mg de vitamina B1; vitamina B5 o ácido pantoténico (0,001 g. en la hoja), vitamina B2 o riboflavina (0,0015 g. en la hoja), ácido ascórbico 20-60 mg; vitamina K1 (0,0004 g.), sales minerales en plantas secas jóvenes antes de la floración: hierro (32,2 mg), calcio (2.970 mg), sílice (680 mg), fósforo (680 mg), azufre (540 mg), sodio (140 mg), potasio (3.450 mg), cloro (270 mg), magnesio (650 mg), manganeso (4,3 mg), trazas de cobre y zinc; y 15,7 mg de clorofila α y β (0,60-0,75% en la hoja seca). En ese sentido es una de las plantas más ricas en clorofila.

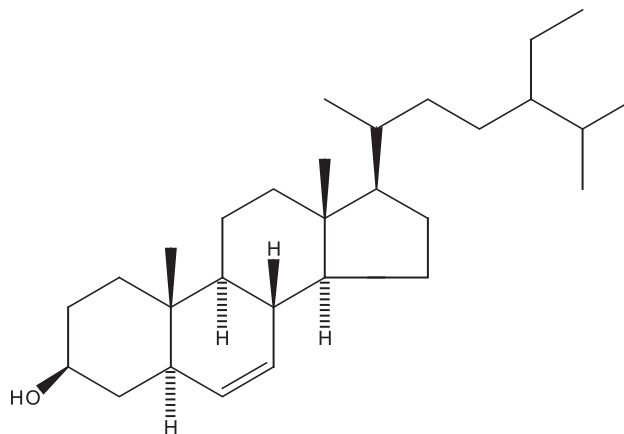
El fruto de ortiga contiene principalmente proteínas, lípidos (es rico en ácido linoleico), mucílago, tocoferol y carotenoides. El aceite de las semillas es rico en lípidos (25-33%) con preponderancia de ácido palmítico (7%), oleico (11,5%), linoleico (73,7%), linolénico (1,7%), glicerol (4,5%) e insaponificable (1,6%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades biológicas halladas en la ortiga mayor corresponden al área antiinflamatoria y al área prostática. Se han realizado varios estudios multicéntricos en pacientes portadores de hiperplasia benigna prostática y enfermedad articular. Para una mejor comprensión se dividirán los trabajos por aparatos o sistemas.

Actividad Antiprostática

Los fitoextractos son los fármacos más utilizados en Euro-



β -sitosterol

pa para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna (H.B.P), siendo Alemania el país donde mayor cantidad de pacientes se somete a este tipo de tratamiento (alrededor del 90%). En diversos estudios clínicos multicéntricos que abarcaron casi 18.000 pacientes, el extracto de raíz de ortiga administrado en cápsulas (en dosis de 600 mg/diarios durante 6-8 semanas) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la H.B.P, reduciendo significativamente los síntomas relacionados: nocturia, polaquiuria y tenesmo miccional (Vandierendounck E. et al. 1985; Vontobel H. et al., 1985; Montanari E. et al. 1991; Friesen A., 1988; Thiel U. et al., 1994).

Este efecto se ha visto sinergizado por la adición de extractos de *Pygeum africanum* (75 mg/diarios) a través de otros ensayos doble ciego efectuados en 63 pacientes. Esta combinación produjo mejorías sintomatológicas más rápidas y con menor volumen residual post-miccional que utilizando *P. africanum* solamente (Krzieski T. et al. 1993; Wilt T. et al., 2000). Asimismo la combinación de *U. dioica* y *Serenoa repens* tendría efectos similares en el control de la HBP (Koch E., 2001).

El mecanismo de acción en la reducción de la H.P.B está relacionado principalmente con la inhibición de la enzima 5- α -reductasa que convierte a la testosterona en un compuesto diez veces más potente: la 5- α -dihidroxi-testosterona. La presencia de β -sitosterol y lignanos en la raíz tendría ingerencia en este accionar (Steenkamp V., 2003). Otro mecanismo propuesto está en relación a una posible interacción de los principios activos de la ortiga con las proteínas séricas transportadoras de andrógenos, lo que modificaría la concentración de andrógenos libres (Schmidt K., 1983).

También se ha comprobado que los componentes no hidrófilos de la ortiga (*fitoesteroides*), inhiben la actividad Na-K-ATPásica de la membrana prostática, con lo cual se reduce el metabolismo celular y se inhibe su crecimiento (Hirano T. et al., 1994). Asimismo, tanto el extracto de ortiga como el de *Pygeum africanum* inhiben la enzima aromataza responsable de la conversión de testosterona en estradiol, lo cual también es útil ya que los niveles altos de estradiol están involucrados en la etiopatogenia de la H.P. B. (Gansser D. & Spiteller G., 1995). Los componentes de la ortiga involucrados en este mecanismo de acción, parecerían estar relacionados también con la acción antiinflamatoria ejercida por los polisacáridos y la acción inmuno-endócrino-reguladora de las lectinas (Wagner H., 1993).

En ese sentido la fracción polisacárida de un extracto metanólico de *Urtica dioica* al 20%, demostró inhibir en un 33%, el crecimiento de tejidos fetales del seno urogenital implantados en la porción ventral de próstata de ratas (Li-

chius J. et al., 1999). Las lectinas, a su vez, podrían cumplir un papel mucho más importante que el que *a priori* habían demostrado ejercer. *In vitro* evidenciaron ligarse a receptores del factor de crecimiento epidérmico, como uno de los mecanismos involucrados en la HBP (Le Moal M. et al., 1992; Wagner H. et al., 1995). Un reciente informe da cuenta que el extracto metanólico de raíz de ortiga presenta un efecto antiproliferativo en cultivos de células prostáticas malignas (Konrad L. et al., 2000).

Actividad Antiinflamatoria

Respecto a esta actividad, algunos estudios sugieren que *Urtica dioica* no actúa por inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, sino a través de un mecanismo de activación del complemento, en especial referido a la acción de la histamina, demostrado en los PAF-test de inducción de exocitosis (Platelet Activation Factors) (Tunón et al. 1995). Sin embargo, un estudio posterior pudo establecer que los compuestos fenólicos de la hoja de ortiga trabajan en parte por inhibición de la vía de la ciclooxigenasa y por inhibición de la producción de 5-lipooxigenasa, vía leucotrieno B4 (Obertreis B. et al., 1996). A su vez, estudios en ratas demostraron que los polisacáridos de la raíz de ortiga presentan actividad antiinflamatoria en el modelo de edema plantar por carragenina (Wagner H. et al., 1989).

En cuanto a estudios en humanos, fue realizado un primer ensayo en Colombia sobre actividad antiinflamatoria en 78 pacientes con prurito asociado a distintas enfermedades de la piel. Se utilizó el extracto de ortiga en forma de aplicación local, lográndose los siguientes resultados: 53% excelente, 40% bueno y 7 % nulo (Piñeros C. et al., 1988). En un estudio abierto, randomizado, la inclusión de 50 g de extractos de ortiga asociados a 50 mg de diclofenac diarios producían los mismos resultados antiinflamatorios que la administración de 200 mg diarios de diclofenac. La ventaja de la inclusión de extractos de ortiga permitió comprobar la menor cantidad de efectos adversos observados por lo general con monodrogas AINE. (Ramm S., 1996; Chrubasik S. et al., 1997). Un estudio más reciente sobre 18 pacientes portadores de diversos procesos reumáticos, demostró que la toma de un extracto de ortiga por vía oral, ejerció un alivio sintomático en 17 de ellos, reportándose como muy buena la tolerancia al producto, registrándose un solo caso de reacción adversa, manifestada a través de un rash cutáneo pasajero (Randall C. et al., 1999).

Recientemente se ha podido comprobar en cultivos de condrocitos humanos puestos en contacto con un extracto elaborado con componentes aislados de los pelos urticantes de la hoja de ortiga (Hox- α y ácido HO-octadecatriénico), una disminución de la degradación de la matriz extracelular, por bloqueo de la actividad de la interleuquina 1 beta (IL-1 β) relacionada con el accionar de metaloproteasas degradantes de la referida matriz (Schulze Tanzil G. et al., 2002).

Inmunidad

Las lectinas de la ortiga (denominadas UDA = *Urtica Dioica* Aglutininas) jugarían un papel importante, ya que presentan actividad antiinflamatoria, aglutinante eritrocitaria y actividad estimulante de la proliferación de linfocitos (Shibuya N. et al., 1986). Estas lectinas han sido sugeridas como método de análisis para evaluar la activación de células T por superantígenos (Galelli A. & Truffa Bachi P., 1993). En un trabajo clínico randomizado a doble ciego, el extracto liofilizado de ortiga (acorde al uso de la escuela Ecléctica Norteamericana), demostró una relativa utilidad en el abordaje de 69 pacientes con rinitis alérgica (Mittman P. et al., 1990).

En un ensayo realizado sobre voluntarios sanos, el extracto de la hoja de ortiga demostró inhibir la producción de citoquinas evidenciado por una reducción en sangre del factor α inductor de necrosis tumoral y de IL-1 β (Teucher T. et al., 1996). Un estudio realizado reciente sobre el pez conocido como *trucha arco iris* (*Oncorhynchus mykiss*), dio cuenta que el suministro durante 21 días del extracto acuoso liofilizado (0,1-1,0%) de raíz de ortiga, en su ración diaria (al 2% de su peso), produjo un incremento significativo de las proteínas plasmáticas e incremento de la respuesta inmune no específica (Dügener S. et al., 2003).

Actividad Diurética - Antihipertensiva

Hay varios trabajos experimentales que avalan el uso de las sumidades de ortiga como diurético y en la eliminación de cloruros y ácido úrico del organismo, debido a la acción de los flavonoides y ácidos orgánicos (Weiss R. 1980; Lutomski J. & Speichert H., 1983). Asimismo el jugo de la planta fresca obtenido de la sumidad demostró en animales a lo largo de 14 días de tratamiento, un aumento del volumen urinario, con disminución del peso corporal y una leve reducción de la presión sistólica (Kirchhoff H., 1983).

En ratas anestesiadas, la perfusión continua de un extracto acuoso elaborado a partir de las partes aéreas de ortiga (en dosis de 4 y 24 mg/k/hora) a lo largo de 85 minutos, produjo una reducción de la presión arterial basal (15% y 38%, respectivamente) debido a un incremento en la diuresis (11% y 84%, respectivamente), la cual resultó ser de tipo natriurética (Tahri A. et al., 2000). A efectos de corroborar si la actividad hipotensora arterial de la ortiga sería debida a una mayor eliminación de orina del organismo, se pudo comprobar en anillos aislados de aorta de ratas precontraídos con cloruro de potasio o norepinefrina, una actividad vasodilatadora arterial de los extractos de raíz de ortiga a través de una mayor liberación de óxido nítrico y actividad inotrópica negativa (Testai L. et al., 2002).

Otros

Se pudo observar efecto hipoglucemiante de las partes aéreas de ortiga en conejos con diabetes experimental inducida por altas dosis de adrenalina (Bever O., 1979). En ese sentido, la ortiga forma parte de algunas fórmulas herbales mixtas hipoglucemiantes (Petlevski R. et al., 2001). Los altos contenidos en sales minerales, en especial hierro y silicio, son muy útiles en la corrección de trastornos de faneras, como es el caso de la fragilidad capilar. Sus virtudes homeostáticas preconizadas por la medicina popular se deberían a su alto tenor en sales minerales. En la década del '30 el célebre Dr. Leclerc (Francia) manifestó haber verificado personalmente el caso de tres enfermas que pudieron suprimir sus hemorragias uterinas a través de la toma de jugos de ortiga. Se han realizado estudios para evaluar la actividad hematopoyética de la ortiga, comprobándose que el jugo de la misma administrado a por vía oral, eleva el porcentaje de hemoglobina y el número de eritrocitos luego de seis semanas de tratamiento, de manera comparable a los suplementos de hierro. En pruebas sobre animales, la ortiga ha exhibido actividad depresora doble el SNC observable a través de una reducción en la actividad espontánea de ratas y ratones (Broncano J. et al., 1987). También se pudo observar una disminución en la respuesta motora inducida por agentes convulsivantes, una disminución en la temperatura corporal en ratas (Lasheras B. et al., 1986) y un efecto bradicardizante e hipotensor marcado en gatos (Broncano F. et al., 1983).

El alto contenido en sales minerales y clorofila le otorgan a esta planta una acción reconstituyente y remineralizante muy útil en la tercera edad. *In vitro*, la ortiga mayor ha

demostrado inhibir el crecimiento de cultivos de *Staphylococcus aureus* y *S. albus* (Lezhneva L. et al., 1986) e inhibir la replicación del HIV (vía lectinas), citomegalovirus, virus sincicial respiratorio y virus de la influenza A (Balzarini J. et al., 1992).

El mecanismo inhibitorio sobre la enzima 5- α -reductasa, sumado al efecto vasoactivo de los pelos urticantes, jugarían un importante papel en los tratamientos de alopecia. Los taninos, debido a su efecto astringente, presentan una acción antidiarreica y cicatrizante de heridas. Por su parte, el contenido en *vitamina C* es tan alto como el del limón o la grosella; mientras que los altos niveles de *vitamina K* le confieren propiedades anticoagulantes. Los ácidos orgánicos (*gálico, fórmico y acético*) junto a la *clorofila* y las *sales minerales* proporcionan un efecto diurético y colágeno (Alonso J., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos y demás formas galénicas de ortiga mayor por lo general son bien tolerados. Ocasionalmente se ha observado alergias cutáneas, edema, oliguria e irritación gástrica tras la toma de tisanas (Cañigüeral S. et al., 1998). En estudios multicéntricos que abarcaron cerca de 18.000 pacientes, los extractos estandarizados de ortiga mayor tuvieron un 90 % de buena tolerancia (Tosch U., 1983; Stahl H., 1984; Friesen A., 1988; Thiel U., 1994). La ingesta en forma comestible de las hojas (con los pelillos) produce cuadros de irritación gástrica. La DL50 por vía intraperitoneal en ratas fue calculada en 3.625 g/k (Lasheras B. et al., 1987).

CONTRAINDICACIONES

El uso de la parte aérea de la ortiga se desaconseja en presencia de edemas de origen cardíaco o renal, por peligro de disminución de las funciones de ambos órganos (Cartañá C. 1994). Debido a sus propiedades coagulantes, no debe suministrarse a pacientes con tromboflebitis o aquellos que presenten elevados porcentajes de protrombina en sangre. Extractos de ortiga han sido reportados como agentes uterotónicos en ratas (en dosis de 250 mg/k), por lo que no deberán prescribirse durante el embarazo (Sharma B. et al., 1983; Broncano F. et al., 1987).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El empleo de extractos de ortiga puede interferir con terapias antidiabéticas, antihipertensivas y anticoagulantes, en este último caso por antagonismo debido a la presencia de *vitamina K* (Newall C. et al., 1996; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El *Council of Europe* ha catalogado a la ortiga mayor como recurso natural para uso alimentario en la categoría N3, con limitaciones de uso debido a la falta de información más detallada sobre inocuidad o toxicidad. Figura entre las monografías de la ESCOP y de la Comisión "E" de Alemania, recomendándose en el abordaje de hipertrofia benigna prostática. A su vez, se halla incorporada en la 31ª Edición de Martindale y en las Farmacopeas de Alemania (DAB 10 y St. Zul.), Inglesa (BHP 1983, 1990, 1996) y Suiza (7ª Ed). Este último país incluye también a *Urtica urens*. Existen en Europa gran cantidad de extractos de ortiga mayor en venta en farmacias, en su mayoría elaborados bajo extracción etanólica. En USA se encuentra dentro del listado de hierbas de seguridad indefinida. En Argentina se encuentra dentro del listado positivo de hierbas aprobadas como suplemento dietario.

ADULTERANTES

En Europa ocasionalmente se adultera con hojas de *Lamium album* (ortiga blanca). En Argentina la especie que abunda es la ortiga menor (*Urtica urens*). En muchos de los envases de tisanas que se venden en comercios no se especifica a cual ortiga pertenece el producto, lo cual trae confusión en el público consumidor.

USO MEDICINAL

La ortiga es una especie que puede ser empleada en inflamaciones articulares e hiperplasia benigna de próstata. La Comisión "E" de Monografías de Alemania recomienda para estos dos empleos 8-10 g diarios de la droga vegetal (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Por lo general, la ortiga es empleada popularmente como diurético, antirreumático, uricosúrico, antidiabético y fortificante capilar. Poco antes de la floración y un tiempo después de la misma, representa el momento más urticante de esta planta. En esas circunstancias se emplea lo que se conoce como "urticación", consistente en refregarse con hojas frescas sobre las superficies dolorosas, seguida de una frotación con agua fría, lo cual resulta útil en casos de lumbociatalgias, neuralgias ó artralgias. Cuando se quiera conservar esta planta durante varios meses, se la debe escaldar, picar y salar (50 g de sal por cada kg de hojas) para posteriormente guardarlas en frascos en un sitio fresco y oscuro. El efecto urticante de contacto se debe a la acción de la histamina y otros compuestos, almacenados en los pelos unicelulares punzantes, que se liberan al rozarlos o pincharse con ellos. La decocción de la planta entera es utilizada en Guatemala como depurativo (en casos de acné) y diurético.

Comer sus hojas hervidas ó utilizarlas en forma de rapé, resultaría útil para detener hemorragias nasales. Es probable que cazadores de la antigüedad hayan sido los primeros en percatarse que las heridas tapadas con hojas frescas y desmenuzadas de esta planta, dejaban de sangrar y cicatrizaban más rápido.

En Perú y Bolivia se frota las ramas y las hojas sobre la sien como remedio contra los dolores de cabeza y el apunamiento o "soroche". En Ecuador se emplea el zumo de las ramas y hojas (100 g) para detener hemorragias; también contra el cansancio (se toma la planta y se soba todo el cuerpo), en catarros respiratorios, en los dolores menstruales y en el mejoramiento de la "borrachera". Respecto a este último punto, en Perú se mezcla el zumo de ortiga con una medida de alcohol de caña para contrarrestar los efectos de la intoxicación alcohólica. La medicina popular rusa prepara una infusión tibia, a tomar 3 veces al día, media hora antes de las comidas y durante dos semanas, en casos de tuberculosis, anemias y furunculosis.

Los habitantes del valle de Karnah perteneciente a la región de Kashmir Himalaya (1.900-2.400 m), utilizan para desparasitar el organismo, la decocción de la raíz como bebida a ser tomada durante siete mañanas consecutivas. Los usos de la raíz de ortiga son análogos a los de la parte aérea, siendo empleada esta planta en forma de gargarismos, debido a las propiedades astringentes conferidas por los taninos. Es muy utilizada como digestivo, ya que estimularía las secreciones biliares, gástricas y pancreáticas.

Como tónico capilar recomiendan echar unas cucharadas de hojas en un frasco, agregar agua y vinagre en partes iguales y luego dejar macerar durante 1 semana. Posteriormente se filtra para emplearse de inmediato en frías sobre el cuero cabelludo. Para este mismo fin puede utilizarse la infusión, dejándose enfriar para luego ser

aplicada directamente sobre el cuero cabelludo. El fruto se utiliza popularmente por vías externa para combatir afecciones cutáneas y reumatismo; y por vía interna, en casos de diarrea, alteraciones de la secreción biliar y como hemostático.

FORMAS GALÉNICAS

- Infusión:** Al 5%. Se administran 3-4 tazas al día.
- Decocción:** 50 g/l de las hojas o 1,6 g/taza de los frutos. Hervir 10 minutos. Tomar 4 tazas al día.
- Polvo:** Se prepara con la raíz u hojas en base a 1-3 g/diarios.
- Extracto fluido:** (1:1 en alcohol al 25%), se administran 3-5 ml tres veces al día.
- Extracto seco:** (5:1) a razón de 0,5-2,5 g diarios repartidos en 2-3 tomas.
- Tintura:** (1:10) 40-60 gotas, 1-4 veces al día. En relación 1:5 en alcohol de 45%, 2-6 ml.
- Uso externo:** La tintura madre al 10% resulta útil en formas de friegas sobre superficies dolorosas. También la decocción (50-100 g/l hirviendo 30 minutos) o la infusión (25 g/l) pueden emplearse en uso externo (fricciones en cuero cabelludo, compresas, colutorio, etc).

OTROS USOS

Las hojas de ortiga (con mayor frecuencia las de ortiga menor) constituyen una excelente fuente de clorofila. Se emplean en la elaboración de desodorantes, pastas dentales, lociones, champúes y chicles (Leung A. & Foster S., 1996). También se utiliza en el arte culinario, al ser agregada en ensaladas luego de quitarle los tallos fibrosos. Su sabor resulta parecido al de la espinaca. Para ello se escogen las hojitas superiores y se lavan con agua caliente, frotándolas con los dedos para quitarles los pelos urticantes. Asimismo, las hojas trituradas resultan un excelente abono para otras plantas.

CURIOSIDADES

Los usos populares de lejanos antepasados le permitieron a los médicos soviéticos utilizar extractos de ortiga en la cicatrización de heridas en varios hospitales durante la Segunda Guerra Mundial. De esta manera evitaron

miles de infecciones y amputaciones tan comunes en esa época.

Para conservar carne o pescado en los días calurosos de verano, se suele envolver la presa en varias capas de hojas de ortiga. De esa manera se mantienen fresco (es un secreto de cazadores y pescadores experimentados).

ESPECIES RELACIONADAS

Lamiun album L.: Conocida como *ortiga muerta* u *ortiga blanca*, esta especie europea posee entre sus principios activos: *muclágos, flavonoides (lamiósidos), ácidos fenólicos, taninos catéquicos (5-10 %), trazas de aceite esencial, estaquiosa y saponinas*. Los taninos le confieren la consabida actividad astringente, mientras que los flavonoides y fenoles proporcionan una ligera actividad hemostática y antiséptica. Los muclágos generan una acción demulcente útil a nivel renal y digestivo.

Por vía interna (infusión 30 g/l) se aconseja su uso en casos de diarrea, bronquitis, metrorragias y como depurativo renal y digestivo. Menos frecuentemente como antidiabético, en gingivitis, hemorroides, vaginitis, glositis, heridas y quemaduras (vía externa, decocción 50 g/l). El extracto seco (4:1) se administra a razón de 0,3-2 g diarios, repartidos en 3-4 tomas. También en forma de jarabe (40% de tintura) a razón de 10-20 g, 3 veces al día. El extracto fluido: 25-30 gotas, 2-3 veces al día (Arteche García A. et al. 1998).

Urtica urens L.: Conocida vulgarmente como *ortiga menor*, es una planta anual más pequeña que *U. dioica*. Sus hojas son acorazonadas y menos pubescentes. Se utiliza en medicina popular como depurativa, diurética, digestiva y en trastornos menstruales. Presenta sustancias activas similares a la ortiga mayor, aunque su uso está delimitado principalmente a la obtención de remedios homeopáticos. Se encuentra registrada por la Farmacopea Suiza. En el noroeste argentino es conocida como *rupa chíicu*, empleándose la infusión del tallo y la raíz contra la disentería y enfermedades renales. La infusión de las semillas es utilizada contra la epilepsia y los trastornos nerviosos. El zumo, por expresión de las hojas, como diurético y para deshacer cálculos de riñón y vejiga. Localmente se emplea en el fortalecimiento del cuero cabelludo, y al igual que *U. dioica*, se hacen "azotes" con sus ramas en casos de reumatismo.



BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Arteche García A. (Ed) y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Cita S. A. Colegio Farm. Vizcaya. (1994).

- Anila Granados J.: *La Ortiga*. *Fitofarmacía*. *Rev. Farmacia Profesional*. pp. 15-16. Marzo (1993).

- Balzarini J.; Neys J.; Sebols D. et al.: *The mannose-specific plant lectins from Cymbidium hybrid, E. belleborine and the N-glucosamine-n specific plant lectin from Urtica dioica are potent and selective inhibitor of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus replication*. *Antin. Res*. 18 (2): 191-207 (1992).

- Bever O.; Zabland G.: *Plants with oral hypoglycaemic activity*. *Quart. J. Crude Drug Res*. 17: 139-96 (1979).

- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council*. (1998).

- Brinker F.: *Herb contraindications and drug interactions*. *Eclectic Medical Public*. USA. (1998).

- Broncano F. et al.: *Étude de l' effet sur le centre cardiovasculaire de quelques préparations de l' Urtica dioica*. *Planta Med*. 17: 222-9 (1983).

- Broncano F. et al.: *Estudio del efecto sobre la musculatura lisa uterina de distintos preparados de las hoja de Urtica dioica*. *An.Real Academia Farm*. 53: 69-76 (1987).

- Broncano J. et al.: *Estudios de diferentes preparados de Urtica dioica sobre S.N.C*. *An. Real Academia Farm*. 53: 284-91 (1987).

- Cáceres A.; López B.; Girón M.; Logeman H.: *Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. I. Screening for antimycotic activity of 44 plant extracts*. *J. Ethnopharmacol*. 31 (3):223 (1991).

- Cañigual S.; Vila R. and Wächt M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional SRL. (1998).

- Cartaña C.: *Ortiga: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales*. *Rev. Farmacia Profesional*. Octubre (1994).

- Chrubasik S.; Enderlein W.; Bauer R. and Grabner W.: *Evidence for antirheumatic effectiveness of Herb Urticae dioicae in acute arthritis: A pilot study*. *Phytomedicine*. 4 (2): 105-8 (1997).

- Friesen A.: *Statische Analyse einer Multi-zenter-Langzeitstudie mit ERU*. In: *Benigne Prostate Glandhyperplasie II*. Edit. Bauer H. *Urologie*. 19: 121-130 (1988).

- Galelli A. and Truffa Bachì P.: *J. Immunol*. 151 (4): 1821 (1993).

- Gansser D. and Spittler G.: *Aromatase inhibitors from Urtica dioica roots*. *Planta Med*. 61: 138-40 (1995).

- Hirano T.; Homma M. and Oka K.: *Effects of stinging nettle root extracts and their steroidal components on the Na+, K+, ATPase of the benign prostatic hyperplasia*. *Planta Medica*. 60 (1): 30-3 (1994).

- Kirchhoff H.: *Z. Phytother*. 4: 621 (1983).

- Koch E.: *Extracts from fruits of saw palmetto and roots of stinging nettle*. *Planta Med*. 67 (6): 489-500 (2001).

- Konrad L.; Muller H.; Lenz C.; Laubinger H.; Aumuller G. and Lichius J.: *Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (Urtica dioica) extract*. *Planta Med*. 66 (1): 44-7 (2000).

- Krzeski T.; Kazón M.; Borowski A.; Witeska A. y Kuznera J.: *Combined extracts of Urtica dioica and Pigeum africanum in the treatment of H.P.B.: double-blind comparison of two doses*. *Clinical Therapeut*. 15 (6): 1011-1020 (1993).

- Lasheras B. et al.: *Étude pharmacologique préliminaire de Prunus spinosa L. Amenlachier ovalis medikus J. communis L. et Urtica dioica L.* *Plant Méd. Phytother*. 20: 219-26 (1986).

- Le Moal M.; Colle J.; Galelli A. and Truffa Bachì P.: *T-lymphocyte activation by Urtica dioica agglutinin*. *Res. Immunol*. 143: 701-9 (1992).

- Lichius J.; Renneberg H.; Blaschek W.; Aumuller G. and Muth C.: *The inhibiting effects of components of stinging nettle roots on experimentally induced prostatic hyperplasia in mice*. *Planta Med*. 65 (7): 666-8 (1999).

- Lutowski J. and Speichert H.: *Pharmazie in unserer Zeit*. 12: 181 (1983).

- Mittman P.: *Randomized, double blind study of freeze-dried Urtica dioica in the treatment of allergic rhinitis*. *Planta Med*. 56: 44-47

(1990).
 - Montanari E.; Mandressi A.; Magri V. et al.: *Phytotherapy of benign prostatic hypertrophy (BHP) without complications*. Der Informierte Arz. 6-A: 593-598 (1991).
 - Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
 - Obertreis B.; Giller K.; Teucher T.; Behnke B. and Schmitz H.: *Effects of Urtica dioica folia extract in comparison to caffeic malic acid*. Arzneim. Forsch. 46: 52-6 (1996).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fito-terapia Aplicada*. Ed. Micol S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
 - Petlevski R.; Hadzija M.; Slijepcevic M. and Juretic D.: *Effect of antidiabetic herbal preparation on serum glucose and fructosamine in NOD mice*. J. Ethnopharmacol. 75 (2-3): 181-4 (2001).
 - Piñeros Corpas J.; García B.; Montaña B.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas. (1988).
 - Ramm S.; Hansen C.: *Brennesselblätter-extrakt bei arthrose und rheumatoider arthritits*. Therapienwoche 28: 3-6 (1996).
 - Randall C.; Meethan K.; Randall H. and Dobbs F.: *Nettle sting of Urtica dioica for joint pain: an exploratory study of this complementary therapy*. Complement. Ther. Med. 7 (3): 126-31 (1999).
 - Rios Cañavate: *Fitoterapia de la Inflamación*. Natura Medicatrix N° 37-38: 80-85. (1995).
 - Rombi M.; Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Asoc. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
 - Schmidt K.: *Effect of radix urticae extract and its several secondary extracts on blood S.H.B.G in benign prostate hyperplasia*. Forstchr. Med. 101 (15): 713-6 (1983).
 - Schulze Tanzi G.; Behnke B.; Klingelhofer S.; Scheid A. and Shakibaei M.: *Effects of the antirheumatic remedy box alpha, a new stinging nettle leaf extract, on matrix metalloproteinase in human chondrocytes in vitro*. Histol. Histo-pathol. 17 (2): 477-85 (2002).
 - Sharma B. et al.: *Antifertility screening of plants. Part. I. Effect of ten indigenous plants on early pregnancy in albino rats*. Internal J. Crude rug Res. 21: 183-7 (1983).
 - Shibuya N. et al.: *Carbohydrates binding properties of the stinging nettle (Urtica dioica) rhizome lectin*. Arch. Biochem. Biophys. 249: 215-24 (1986).
 - Singh V.: *Herbal remedies for worm infestation in Kashmir Himalaya*. Fitoterapia.65 (4): 354 (1994).
 - Stahl H.: *Die therapie prostatiscber nikturie mit standardisiertem extractum radice Urticae (ERU)*. Zeitschrift für Allgemeine Medizin. 60: 128-132 (1984).
 - Tabri A.; Yamani S.; Legsyer A.; Arziç M.; Mekhlji H.; Bnouham M. and Ziyat A.: *Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of Urtica dioica in the rat*. J. Ethnopharmacol. 73 (1-2): 95-100 (2000).
 - Testai L.; Chericoni S.; Calderone V.; Nencioni G.; Nieri P.; Morelli I. and Martinotti E.: *Cardiovascular effects of Urtica dioica L. roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies*. J. Ethnopharmacol. 81 (1): 105-9 (2002).
 - Teucher T.; Obertreis B.; Ruttkowski T.; Schmitz H.: *Cytokinescretion in whole blood of healthy volunteers after oral ingestion of an Urtica dioica leaf extract*. Arzneim. Forsch. 46: 906-10 (1996).
 - Thiel U.; Grobkurth U.: *Kanoldt dokumentation zur Anwendungsbeobachtung*. (1994).
 - Tosch U. and Mübiggang H.: *Medikamentöse behandlung der benignen prostatahyperplasie*. Euromed. 6: 334-336 (1983).
 - Tunón H.; Olausdotter C. and Bohlin L.: *Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis*. J. Ethnopharmacol. 48: 61-76 (1995).
 - Van Ginkel A.: *Monografía: La Ortiga*. Fitomédica. 19: 70-75 (1999).
 - Vandierendouck E.; Burkhardt P.: *Extractum Radicis Urticae bei Fibromyoadenom der Prostata mit Nüch-tlicher Polakisurie*. Ther Schweiz. 2: 892-895 (1986).
 - Velasco Noguera A.; Pérez-Alonso J. and Esenarro Abarca G.: *Medicinal plants from Pampallakta: an andean community in Cuzco (Perú)*. Fitoterapia. 65 (5): 447-61. (1995).
 - Vontobel H.; Herzog R.; Rutishauser G. et al.: *Results of a double-blind study on the effectiveness of E.R.U. (extractum radicis urticae) capsules in conservative treatment of benign prostatic hyperplasia*. Urologe A. 24 (1): 49-51 (1985).
 - Wagner H.; Willer F. y Kreber B.: *Planta Med. 55:452* (1989).
 - Wagner H.: *Benigne Prostata Hyperplasie: Brennessel - Extrakt wirkt Antiproliferativ und Antiproliferativ*. Arztl. Praxis. 45 (26): 15 (1993).
 - Wagner H.; Geiger W.; Boos G. and Samtleben R.: *Studies on the binding of Urtica dioica agglutinin (UDA) and other lectins in an vitro epidermal growth factor receptor test*. Phytomedicine. 4: 287-90 (1995).
 - Weiss R.: *Lehrbuch der Phytotherapie*. Hippokrates Verlag. pp. 296. Stuttgart. (1980).
 - Wilt T.; Ishani A.; Rutks I. and MacDonald R.: *Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia*. Public Health Nutr. 3 (4): 459-72 (2000).

ORTOSIFÓN



NOMBRE CIENTÍFICO

Orthosiphon stamineus Benth.
 Sinonimias: Antiguamente *Orthosiphon aristatus* (Blume) Miquel.

NOMBRES POPULARES

Español: ortosifón, té de Java, té de riñón (Cuba).
Portugués: chá de Java.
Inglés: Java tea.

Otros: orthosiphonblätter (Alemania), orthosiphon o barbillore (Francia), té de Giava (Italiano), kumis (Indonesia).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto de hasta 1,20 m de altura, perteneciente a la familia de las Lamiáceas (Labiadas), caracterizado por presentar un tallo cuadrangular liso o algo veloso, con la parte inferior de color violeta oscuro y

la superior verde-violácea; hojas pecioladas, romboidales-elípticas, con borde dentado y asimétricas en la base, con nervaduras y pecíolo violáceos; flores en espiga terminal con corola bilabiada blanquecista y estambres que sobresalen ampulosamente. El fruto es un tetraquenio de superficie rugosa.

HÁBITAT

El ortosifón es originario del sudeste asiático (Java, Indonesia, Indochina) y norte de Australia, siendo posteriormente introducido en las regiones tropicales de Sudamérica. Crece preferentemente en climas con 25°C de promedio de temperatura y abundantes precipitaciones (temperaturas inferiores a 3° C terminan con esta planta). El principal exportador es precisamente Indonesia, estando cultivada en Java desde 1928.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas. Ocasionalmente se emplean las yemas terminales o la sumidad florida entera.

HISTORIA

El ortosifón o *té de Java* sigue siendo aún muy empleado por los nativos del archipiélago Malayo como antiséptico urinario, depurativo, hepatoprotector y diurético. Los colonizadores británicos de esta región tomaron conocimiento de ello y lo exportaron a Europa, aunque se comprobó que la planta sólo desarrolla en climas húmedos tropicales como los de Centroamérica y Sudamérica. Recién en 1928 es reconocida medicinalmente en Europa, siendo incorporada por primera vez a una farmacopea en Holanda, en el año 1936. Sus propiedades medicinales fueron confirmadas en diferentes ensayos clínicos en el Instituto de Medicina de Moscú, en la década del '50.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,02-0,06%): Constituido principalmente por sesquiterpenos entre los que destacan β-elemeno, β-selineno, β-cariofileno, etc.

Flavonoides (0,2%): cirsimarina, eupatorina, salvigenina

na, sinensetina (0,2%), 3-HO-5,6,7,4-tetrametoxilflavona, tri-oximetiluteolina, ladaneina, tetra-O-metilescutelarina (0,1%), ramnagina, etc.

Diterpenos: estaminoles A y B, norestaminona A, estaminolactonas A y B, ortosifoles A-Z, secoortosifoles A-C, ortosifononas A y B, neoortosifol A, norortosifonólido A, ortosifonona A, norstaminona A y norstaminol A.

Otros: sales de potasio (3%), sales de magnesio, polifenoles (ácido rosmarínico, ácido dicafeil-tartárico), β -sitosterol, α -amirina, inositol, betaína, colina, metil-ripariocromeno A (derivado benzopiránico), ortosifonina (glucósido amargo), saponinas triterpénicas (saponina), vomifoliol, acetato de aurantiamida, ácido betulínico, taninos (5-10%), ácidos orgánicos (ácidos ursólico, glicólico y benzoico), etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad terapéutica del ortosifón radica en su acción diurética. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Aparato Urinario

El ortosifón es ampliamente utilizado como diurético y antiséptico urinario. La actividad diurética observada en extractos acuosos estaría determinada por el efecto sinérgico entre la alta cantidad de sales potásicas, los flavonoides y el aceite esencial, generando una actividad de tipo azotúrica, uricosúrica, natrúrica y clorúrica. Experimentalmente se contactó que la actividad diurética resulta comparable a la furosemida en dosis de hasta 20 mg (Casadebaig Lafon J. et al., 1989; Loew D. et al., 1991; Englert J. et al., 1992). En ratas albinas, el suministro de *sinensetina* y *3-HO-5,6,7,4-tetrametoxiflavona*, en dosis de 10 mg/k vía i.v., evidenció un efecto diurético por incremento en la secreción de orina. Dicho efecto resultó inferior al demostrado por hidroclorotiazida (Van Truyen L., 1999).

Un ensayo clínico, a doble ciego, realizado en voluntarios humanos, no halló mayores diferencias entre ortosifón y un placebo, respecto al volumen urinario y el sodio excretado en 12-24 horas (Doan D. et al., 1992). Sin embargo, otros estudios posteriores demostraron que tanto la decocción de las hojas como el compuesto *metil-ripario-cromeno A* (sustancia mayoritaria presente en la decocción de las hojas), exhiben en ratas incremento del volumen urinario y de la excreción de sodio, potasio y cloro, a las 3 horas posteriores del suministro oral del preparado (León Padilla M. et al., 1996; Matsubara T. et al., 1999; Ohashi K. et al., 2000).

Estudiadas en forma aislada, las flavonas *tetrametilescutelarina*, *sinensetina* y *3-HO-5,6,7,4-tetrametoxiflavona*, en concentración 10 μ g/ml, no demostraron efectos antimicrobianos frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus sp.* (Van Truyen L., 1999). En Cuba se realizaron distintos ensayos con la infusión de ortosifón, en más de 200 pacientes portadores de infecciones urinarias, produciendo a las 2 semanas la negativización de los urocultivos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa* (Simón E. et al., 1988; Barroso E. et al., 1988). El empleo prolongado de infusiones con las hojas de ortosifón produce una alcalinización de la orina, lo que favorece la eliminación de pequeños cálculos urinarios y ejerce un efecto preventivo sobre la formación de cristales o piedras de ácido úrico (Nirdnoy M. & Muangman V., 1991).

Un ensayo clínico randomizado, efectuado en 48 pacientes con cálculos urinarios, demostró la utilidad de la toma (en 24 pacientes) de dos tazas diarias de ortosifón (2,5

g/día) durante 18 meses de tratamiento. El grupo control (24 pacientes) recibió citrato sodio-potásico (5-10 g/día). El índice ROSRPY evidenció una reducción en el tamaño de los cálculos en ambos grupos, sumado a una excreción importante de calcio y ácido úrico en la orina de ambos grupos. Estos resultados indicarían la eficacia del ortosifón en la disolución de pequeños cálculos urinarios (Premgamon A. et al., 2001).

Otras

Se han reportado a través de pruebas en animales, actividad hipocolesterolemia, espasmolítica y colagoga suave de las hojas de ortosifón (Peris J. et al., 1995; Ohashi K. et al., 2000). Un estudio realizado en Taiwán, demostró que el extracto acuoso de las hojas posee actividad antibacteriana (MIC = 7.8-23.4 mg/ml) frente al germen cariogénico *Streptococcus mutans* (Chen C. et al., 1989). El extracto acuoso de hojas de ortosifón, en dosis de 1 g/k, ha exhibido actividad hipoglucemiante en ratas normales y con diabetes inducida por inyección intravenosa (65 mg/k) de estreptozotocina (Mariam A. et al., 1996).

Distintos principios activos del ortosifón fueron evaluados en casos de carcinoma de colon 26-L5 con metástasis en hígado de ratas, demostrando los diterpenos *isopimaranos ortosifoles* junto a los flavonoides *eupatorina*, *tri-oximetiluteolina*, *ladaneina* e *HO-trimetoxiflavona* actividad citotóxica, con una ED50 valorada entre 10-90 μ g/ml (Tezuka Y. et al., 2000; Awale S. et al., 2001; Awale S. et al., 2002). Por su parte el *metil-ripario-cromeno A* evidenció un descenso continuo en la presión sistólica de ratas con hipertensión arterial experimental. Esta misma sustancia demostró, de manera dosis-dependiente, suprimir las contracciones inducidas por altos niveles de potasio, fenilefrina y PGF2- α sobre endotelio aislado de aorta torácica de ratas (Ohashi K. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis usuales no se han registrado efectos indeseables, salvo estados nauseosos por su intenso sabor amargo. Precisamente los principios amargos y taninos presentes en esta especie inducen un aumento en la secreción cloropéptica, lo cual puede generar molestias gástricas (Arteche García A. et al., 1998). Los estudios de genotoxicidad y mutagenicidad para el extracto fluido de ortosifón han resultado negativos (Ramos Ruíz A. et al., 1996). De igual modo los estudios de toxicidad aguda, los cuales resultaron negativos para la dosis de 2.000 mg/k (León Padilla M. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

Edemas por insuficiencia renal o cardíaca, litiasis oxálicas (la alcalinización de la orina puede precipitar las sales oxálicas en forma de cálculos).

STATUS LEGAL

Actualmente se encuentra registrada por las farmacopeas de más de 15 países, sobretodo de Asia. En América las hojas de ortosifón se encuentran reconocidas para uso medicinal humano por los Ministerios de Sanidad de Cuba (*O. aristatus*) y Venezuela (*O. stamineus*). (García González M., 2000). La infusión de sus hojas forma parte de la Atención Primaria de la Salud en Tailandia, para el abordaje de infecciones urinarias en hospitales.

USOS ETNOMEDICINALES

El ortosifón se emplea en terapias de adelgazamiento, gota, reumatismo y como antiséptico urinario. Menos frecuentemente como colagogo y antidiabético. En Malasia emplean

la decocción de la planta entera (sola o mezclada con *Curcuma xanthorrhiza*) en casos de cálculos de vejiga. En China emplean la infusión de ortosifón (20 g/l) para el tratamiento de la hipertensión arterial.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: La ESCOP recomienda 2-3 g de droga vegetal

desechada en 150 ml de agua. Se prescriben 2-3 tazas al día. **Extracto fluido:** (1:1), se administran 30-60 gotas, 1-3 veces al día, media hora antes de las comidas. No sobrepasar los 5 g diarios.

Extracto seco: (5:1), se administra en forma de cápsulas no sobrepasando los 2 g diarios repartido en varias tomas.

Tintura: (1:5) a razón de 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científica-Técnica de la Habana. (1993).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arteché García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson. (1998).
- Avale S.; Tezuka Y.; Banskota A.; Kouda K.; Tun K. and Kadota S.: *Five novel highly oxygenated diterpenes of Orthosiphon stamineus from Myanmar*. J. Nat. Prod. 64 (5): 592-6 (2001).
- Avale S.; Tezuka Y.; Banskota A.; Kouda K.; Tun K. and Kadota S.: *Four highly oxygenated isopimarane-type diterpenes of Orthosiphon stamineus*. Planta Med. 68 (3): 286-8 (2002).
- Barroso E.; Simon E.; Milián R.; Oro J. et al.: *Valoración preliminar del empleo terapéutico del té de riñón en la enfermedad litiasica y la urosepsis en 200 pacientes tratados*. Rev. Cubana Farm. 22 (3): 125-34 (1988).
- Bombardelli E.; Bonati A.; Gabetta B. y Mustich G.: *Flavonoids constituents of Orthosiphon stamineus B*. Fitoterapia. 43 (2): 35-40 (1972).
- Cañigüeral S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional S.R.L. (1998).
- Casadebaig Lafon J.; Jacob M.; Cassanas G.; Marion C.; Puech A.: *Adsorbed plant extracts, use of extracts of dried seeds of Orthosiphon stamineus Benth*. Pharm. Acta Helv. 64 (8): 220-4 (1989).
- Chen C.; Chung C. and Tsuneo N.: *Screening of Taiwanese crude drugs for antibacterial activity against Streptococcus mutans*. J. Ethnopharmacol. 27 (3): 285-296 (1989).
- Doan D.; Nguyen N.; Doan H.; Nguyen T. et al.: *Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (Zea mays, Imperata cylindrica, Plantago major and Orthosiphon stamineus)*. J. Ethnopharmacol. 36 (3): 225-31 (1992).
- Englert J.; Harnischfeger G.: *Diuretic action of aqueous Orthosiphon extract in rats*. Planta Med. 58 (3): 237-8 (1992).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Productos Naturales y Fitofármacos*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gob S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular Diseases*. Pelanduk Publications, Malaysia. (1995).
- Loew D.; Heimsath V.; Kuntz E. et al.: *Fitofármacos. Farmacología y Clínica de los Diuréticos Vegetales. Diuréticos: Química, Farmacología y Terapéutica incluida Fitoterapia*. Barcelona, Salvat. (1991).
- Mariam A.; Asmani M. and Sadikun A.: *Hypoglycaemic activity of the aqueous extract of Orthosiphon stamineus Benth*. Fitoterapia. 67 (5): 465-8 (1996).
- Matsubara T.; Bohgaki T.; Watarai M.; Suzuki H.; Ohashi K. and Shibuya H.: *Antihypertensive actions of methylpariobromene A from Orthosiphon aristatus, an Indonesian traditional medicinal plant*. Biol. Pharm. Bull. 22 (10): 1083-8 (1999).
- Nikonov G. and Savina A.: *Phytochemical study of Orthosiphon stamineus*. Farmatsiia. 20 (1): 29-31 (1971).
- Nirdnoy M.; Muanman V.: *Effects of folia orthosiphonis on urinary stone promoters and inhibitors*. J. Medic. Association Thai. 74 (6): 318-21 (1991).
- Ohashi K.; Bohgaki T. and Shibuya H.: *Antihypertensive substance in the leaves of kumis kucing (Orthosiphon aristatus) in Java Island*. Yakugaku Zasshi. 120 (5): 474-82 (2000).
- Peris J.; Stibing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- Prengamone A.; Sriboonlue P.; Disatapornjaroen W.; Maskasem S.; Sinsupan N. and Apinives C.: *A long-term study on the efficacy of a herbal plant, Orthosiphon grandiflorus, and sodium potassium citrate in renal calculi treatment*. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 32 (3): 654-60 (2001).
- Ramos Ruiz A.; Villacusa González A.; Vizoso Parra A.: *Ausencia de genotoxicidad en extractos de fluidos de Orthosiphon aristatus B. y Lepidium virginicum*. Rev. Cubana Plant. Med. 1 (2): 38-43 (1996).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Ed. Medicinas Complementarias (1992).
- Sánchez E.; Acosta L. y Durand D.: *Algunos índices farmacognósticos en Orthosiphon stamineus B. bajo diferentes tipos de fertilización*. Rev. Plant. Med. 5: 73-86 (1985).
- Schneider G.; Tan H.: *Die lipophilen flavone von folia Orthosiphonis*. Deutsche Apotheker Zeitung. 113 (6): 201-2 (1973).
- Simón E.; Milián R.; Oro J.; Ordaç F.; Torres E. y Soler B.: *Valoración preliminar del empleo terapéutico del té de riñón (Orthosiphon stamineus B.) en la enfermedad litiasica y la urosepsis en 200 pacientes tratados*. Revista Cubana de Farmacia. 22 (3): 125-34 (1988).
- Stamponlis P.; Tezuka Y.; Banskota A.; Tran K.; Saiki I. and Kadota S.: *Staminolactones A and B and norstaminol A: three highly oxygenated staminane type diterpenes from Orthosiphon stamineus*. Org. Lett. 1 (9): 1367-70 (1999).
- Tezuka Y.; Stamponlis P.; Banskota A.; Avale S.; Tran K.; Saiki I. and Kadota S.: *Constituents of the vietnamese medicinal plant Orthosiphon stamineus*. Chem. Pharm. Bull. Tokyo. 48 (11): 1711-9 (2000).
- Steenkamp V.: *Phytomedicine for the prostate*. Fitoterapia. 74 (6): 545-52 (2003).
- Van Truyen L.: *Selected Medicinal Plants in Vietnam*. Science and Technology Publishing, Hanoi, Vietnam (1999).
- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants*. Penerbit Fajar Bakti Sdn. Malaysia. (1994).

P

PAICO



NOMBRE CIENTÍFICO

Chenopodium ambrosioides L.

Sinonimia: Se citan 48 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: paico, ambrosía, yerba de Santa María, té de los jesuitas, apasote y epazote (Centroamérica), té de Méjico.

Portugués: erva-de-Santa-Maria, pasotle, erva-formigueira, mastruz, mastruço.

Inglés: American wormseed, goosefoot, feather geranium, Jerusalem oak.

Otros: wurmsamen (Alemán), chénopode (Francés), chenopodio (Italiano), ca'aré (Guaraní).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual perenne y aromática, perteneciente a la familia de las Chenopodiáceas, caracterizada por presentar una altura entre 40 cm a un metro; hojas pecioladas oblongo-lanceoladas, de 3 a 10 cm de largo por 1 a 5 cm de ancho; inflorescencia en forma de espigas con numerosas flores verdosas dispuestas en panícula piramidal, que hacen su aparición en el verano. El fruto es un utrículo y la semilla es alargada, de color negro brillante.

HÁBITAT

El género *Chenopodium* comprende unas 250 especies de amplia distribución en todo el mundo. El paico es oriundo de México y de las zonas templadas de todo el continente americano, creciendo espontáneamente en las cercanías de chacras, bordes de jardines, potreros, orillas de caminos, terraplenes, terrenos de cultivo y parques, hasta los 2.760 metros sobre el nivel del mar.

PARTES UTILIZADAS

Hojas y frutos. El olor de las hojas es desagradable.

HISTORIA

El paico es una especie de larga tradición de uso en América, abarcando desde las etnias indígenas norteamericanas

hasta las de Argentina y Bolivia. Los aztecas utilizaron el paico en casos de disentería y contra la picadura de insectos y arañas. El nombre *Chenopodium* proviene del griego = "pata de ganso" en alusión a la forma que tienen las hojas de algunas de estas especies. El término *ambrosioides* deriva del latín *ambrosia* = "manjar de los dioses". Entre las referencias post-colombinas de su uso medicinal, se destaca la realizada por Cobo en 1654, publicada en el libro "Historia del Nuevo Mundo", donde señala "... Es el paico una yerba muy medicinal, sus hojas aplicadas en forma de emplastro sobre cualquier tumor, lo resuelve. El cocimiento, con mucha sal, deshincha las piernas gotosas...".

Con anterioridad, ya había sido mencionado por Francisco Hernández, en 1571, quien destacó por primera vez su utilidad como antihelmíntico. Posteriormente en el siglo XIX distintos autores fueron revelando otras aplicaciones: como antiasmático, antitusígeno, antirreumático y antiespasmódico. En 1732 fue introducido en Europa. La Farmacopea Nacional de México señalaba en el año 1913 que la acción terapéutica de esta especie residía en su aceite esencial, señalándose como principal utilidad la actividad antihelmíntica. En 1920 el Dr. Herrera, en su obra "Farmacopea Latinoamericana", resaltaba que de las hojas del paico se había podido aislar por destilación *limoneno* y *ascaridol*, este último como principio activo antihelmíntico. En esa época se recomendaba como un excelente desparasitante, empleándose 10-15 gotas de la esencia en azúcar seguida de una cucharada de aceite de ricino.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial: 0,35% (hojas e inflorescencias) y 0,6 a 3% (frutos). Su principal componente es el monoterpeno ascaridol (42-90% de la esencia). Otros: mirceno, felandreno, α -terpineno, α -terpineol, *p*-cimeno, limoneno, alcanfor, aritasona, safrole, N-docosano, N-hentriacontano, N-heptacosano, N-octacosano, β -pineno, methadieno, metilsalicilato, dimetilsulfóxido y delta-terpineol. En general todos estos monoterpenos están asociados a pequeñas cantidades de alcanos ya sea de salicilato de metilo o de ácido butírico.

Otros: En diferentes partes de la planta se reportaron los siguientes compuestos: saponinas (en planta entera), ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico y ácido succínico (partes aéreas), quercetina, kaempferol rhamnósido, anetol y santonina (frutos), heterósidos triterpénicos, ambrósido, betaína, chenopodiósidos A y B (raíz).

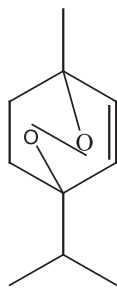
Análisis proximal de 100 g de hoja (Duke J. et al., 1986): calorías (42), agua (85,5 g), proteínas (3,8 g), grasas (0,7 g), carbohidratos (7,6 g), fibra (1,3 g), ceniza (2,4 g), calcio (340 mg), fósforo (52 mg), hierro (5,2 mg), carotenos (2,420 μ g), tiamina (0,06 mg), riboflavina (0,28 mg), niacina (0,60 mg) y ácido ascórbico (11 mg).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Si bien su empleo legendario como remedio antiparasitario sigue siendo frecuente, el surgimiento de drogas sintéticas de bajo costo y de mejor manejo clínico-farmacológico, fue dejando de lado al aceite esencial de paico en los círculos médicos. Sin embargo, en zonas rurales y en países de tercer mundo, continúa siendo de gran necesidad, en especial en atención primaria de salud, donde la población carece de acceso a los medicamentos de síntesis.

Actividad Antiparasitaria - Antimalárica

La acción antiparasitaria del *ascaridol* fue descubierta entre las décadas del '20 y del '30 en ensayos realizados *in vivo* sobre perros, con dosis orales de 1 ml, siendo su principal espectro de actividad contra *Ascaris sp.*, *Necator sp.*



ascaridol

Ancylostoma sp y *Enterobius sp*, no ejerciendo acción frente a las tenias y el tricocéfaló (Bliss A., 1925; Fernan Nuñez M., 1927; Butz L., 1937). Trabajos posteriores *in vivo* confirmaron dicho espectro (sobretudo en ascaridiasis), en el cual jugaría un papel muy importante el *p-cimeno*. El efecto antiparasitario estaría centralizado en una acción paralizante y narcótica sobre los parásitos (Opdyke D., 1976; Feroz H. et al., 1982; Kliks M., 1985; Duke J., 1985; Okuyama E. et al., 1993).

El uso del aceite extraído por arrastre de vapor, administrado como monodosis en adultos a razón de 1,5 ml por vía oral, ha demostrado ser eficaz en diversas parasitosis intestinales, pero existe dificultad en la estandarización del producto debido a la variación de principios activos y del número de especies. La OMS determinó que una dosis de 20 g de la planta entera provoca la rápida expulsión de los parásitos sin aparentes efectos adversos (Ching Ch., 1980). Un estudio clínico efectuado en 60 niños parasitados de entre 3 y 14 años de edad, demostró la utilidad del paico (30 recibieron una dosis en ayunas de jugo de hojas, y 30 recibieron una dosis única diaria de 400 mg de abendazol), considerándose la actividad ascaricida del paico similar al abendazol (86,7% de eficacia). Respecto al parásito *Hymenolepis nana*, el paico resultó más efectivo. La dosis administrada del jugo fue de 1 ml/k en niños menores de 10 años y de 2 ml/k en niños mayores de 10 años (Del Aguila Campos C., 2002).

Otro estudio clínico efectuado en niños parasitados con oxiuros entre 5-11 años de edad, demostró la eficacia de la infusión de la planta fresca (0,3 g/k/día, en niños menores de 20 k de peso y 0,5 g/k/día, en niños con más de 20 k de peso) frente a igual dosis y forma galénica de *belecho macho* (*Dryopteris filix-mas*). Las dosis fueron administradas en ayunas, en una taza de 200 ml durante 3 días consecutivos (Uturruncó G. et al., 2002). Diferentes extractos de paico evidenciaron actividad antimalárica sobre cultivos de *Plasmodium vivax* (Teng X., 1980), mientras que el extracto etanólico 50:50 de las partes aéreas secas ha demostrado actividad tóxica *in vitro* (dosis de 100 µg/ml) frente al *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium berghei* (Pollack Y. et al., 1990). Estudios *in vivo* demostraron actividad antimalárica en ratones con una dosis i.p. de 1 g/k (Sauvain M. et al., 1990; Misra P. et al., 1991).

Actividad Analgésica-Antiinflamatoria

El éster fenólico *anetol* ha demostrado propiedades antiinflamatorias en modelos animales (Souza Brito A. et al., 1996). En se sentido, el extracto metanólico elaborado con las hojas de paico en dosis de 100 y 200 mg/k vía intraperitoneal, ha exhibido actividad antiinflamatoria (74% y 81% respectivamente) en el edema plantar de ratas bajo inducción por carragenina, y una disminución en las contorsiones dolorosas (24% y 38% respectivamente) provocadas por inyección de ácido acético sobre ratones (Olajide O. et al., 1997). El *p-cimeno* y el *mirreno* presentan actividad analgésica, mientras que el *felandreno* actividad antitérmica (Duke

J., 1992). Por otra parte, la administración intraperitoneal de 100 y 200 mg/k del extracto metanólico de hojas de paico, ha logrado disminuir la temperatura rectal en ratas con hiperpirexia inducida por inyección subcutánea de una suspensión acuosa de levadura. El efecto es ligeramente menor al producido por 400 mg de ácido acético salicílico (Olajide O. et al., 1997).

Actividad Antimicrobiana - Insecticida

La tintura de las hojas al 10% no demostró *in vitro* inhibición sobre el crecimiento de *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres A., 1987). Otros ensayos evidenciaron que los extractos totales de paico muestran acción antimicrobiana frente a *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Ross S. et al., 1980). En tanto, el extracto acetónico de paico demostró *in vitro*, actividad inhibitoria frente a un tipo de cepa resistente de *Mycobacterium tuberculosis*, en una concentración de 0,1 mg/ml (Lall N. & Meyer J., 1999). En un ensayo *in vitro*, el aceite esencial de paico demostró actividad fungitóxica frente a los dermatofitos *Trichophyton rubrum* y *Microsporum gypseum* (Kishore N. et al., 1993).

Extractos de las partes aéreas secas también demostraron actividad insecticida contra el mosquito *Popillia japonica* y sobre *Lutzomyia longipalpis*, en este último caso en concentración de 1 g/l (Grainge M. & Ahmed S., 1988; Okuyama E. et al., 1992). Por su parte el aceite esencial demostró actividad inhibitoria contra los fitopatógenos *Attagenus piceus* y *Cochliomyia hominivorax*, *Meloidogyne incognita* (Grainge M. & Ahmed S., 1988), siendo también efectivo frente al tercer estadio larvario de *Lucilia sericata*, con una LC50 límite de 70 ppm (Morsy T. et al., 1998). Finalmente, el extracto hexánico evidenció una significativa actividad molusquicida frente a *Bulinus truncatus* con una LC90 = 2.00 ppm (Hmamouchi M. et al., 2000).

Otros

Entre los primeros trabajos científicos realizados con el aceite esencial de paico (también denominado aceite de quenopodio) se pudo constatar en modelos experimentales animales, una acción hipotensora, depresora cardíaca y relajante muscular (Salan W. & Livingstone A., 1915; Ibid, 1916). A nivel respiratorio, la decocción de las semillas en dosis de 1,5 ml no demostró actividad broncodilatadora en cobayos anestesiados (Carbajal D. et al., 1991). El extracto acuoso de las partes aéreas de paico exhibió experimentalmente actividad antiulcerosa, en dosis de 25 y 100 mg/k vía oral (Cambar P., 1987; Santos A., 1989). Extractos elaborados con las hojas y flores de paico evidenciaron actividad antiespasmódica en modelos de íleon de rata aislado bajo inducción con acetilcolina y cloruro de bario (Girón L. & Cáceres A., 1995).

El extracto hexánico produjo actividad hipotérmica en ratones (Flores Chávez J. et al., 2001). Estudios etnofarmacológicos efectuados en poblaciones indígenas del Perú reveló la baja incidencia de osteoporosis determinada por el aporte de fósforo de las hojas de paico, sumado al aporte de calcio de las hojas de muña (*Mintostachys setosa* Brig), ambas consumidas frescas junto a la papa *cashqui* (Del Rio L., 2002). Finalmente se pudo constatar actividad citotóxica en cultivos de carcinomas hepáticos humanos (línea Hep G2), a partir del extracto metanólico (Ruffa M. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en humanos: El aceite esencial en altas dosis ha evidenciado poseer toxicidad, sobretudo en personas debilitadas, siendo los síntomas más comunes: náuseas, vómitos, depresión del SNC, lesiones hepáticas y renales

(síndrome nefrítico reversible), sordera, trastornos visuales, convulsiones, coma e insuficiencia cardiorrespiratoria. Se ha demostrado además, que la toxicidad puede aparecer de manera acumulativa, es decir, introduciendo pequeñas dosis a intervalos diarios. Es por ello que cuando se administre paico dentro de las dosis recomendadas, el mismo no deberá repetirse hasta pasados seis meses de la primera toma (Robineau L., 1995). Este recaudo es importante tomarlo, a pesar que los ensayos clínicos llevados a cabo con extractos elaborados con las partes aéreas (a dosis terapéuticas) no produjeron efectos tóxicos en humanos (Guzzi G. & Grandi M., 1991).

Las dosis comúnmente empleadas en niños (1 cucharada diaria de partes aéreas durante 3 días) representan 5 g de la planta por día, equivalentes a 35 µg de aceite esencial diarios, de los cuales 17,5 µg corresponden a *ascaridol*. Para un niño de 15 kg de peso, ello representa casi 60 veces menos que la dosis considerada tóxica/letal en el ratón, estando muy cerca de la dosis terapéutica recomendada (entre 0,4-1 µg/kg) de *ascaridol* (Bourgeois P. et al., 1989).

Estudios en Animales: Dosis muy altas (equivalentes a 0,1 cm³ de *ascaridol* por kilo de peso en animales) pueden ocasionar cefaleas intensas, postración y llevar a la muerte. Las autopsias revelan edema pulmonar, degeneración grasa en el hígado, degeneración renal, lesiones auditivas y miocárdicas (Jelliffe D., 1951; Alfonso H. et al., 2000). La DL50 para el *ascaridol* en ratones es de 0,075 ml/kg, mientras que la DL50 del *p-cimeno* en ratas alcanza a 4.750 mg/kg (Budavari S., 1989). La concentración de *ascaridol* presenta variaciones según la época en que se recolecte y el porcentaje de humedad ambiente. Por ejemplo, se ha comprobado que se concentra en mayor medida en las zonas secas que en las húmedas (Goldsmith R., 1978; Martindale, 1982; Bourgeois P. et al., 1989).

La administración a ratas del extracto metanólico de paico (dosis de 1 g/kg vía intraperitoneal), no produjo la muerte a las 24 horas de su administración. Por el contrario, produjo mayor movilidad e hiperactividad en los animales (Olajide O. et al., 1997). El aceite esencial ha demostrado ser atóxico cuando fue ensayado en la piel de 18 conejos albinos machos, efectuándose lecturas a las 24 y 72 horas de aplicación, siendo ello corroborado por estudios histopatológicos acordes al código de la FDA norteamericano (González A., 1990). Últimamente se han reportado en el sudoeste de Australia, algunos casos de dermatitis atópica en perros debido a aeroalérgenos provenientes de esta planta (Mueller R. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Se contraindica su empleo en mujeres embarazadas, lactantes y niños de hasta 3 años, pacientes debilitados o con enfermedades hepáticas, auditivas y renales (Conway G. & Slocumb J., 1979; Simoes C. et al., 1986; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El aceite esencial de paico es considerado oficial por muchas farmacopeas, como por ejemplo las de Argentina (6ª), Brasil (1926-9, bajo registro de toxicidad), España, Francia (9ª), India (Códex 1959), Italia, México (4ª), Portugal, Turquía, USA (U.S.P y National Formulary), Vietnam (1971). En el caso de Francia, se halla inscrita en la categoría C recomendándose su uso en atención primaria de la salud (Martindale, 1982). Tanto en Estados Unidos como en Argentina (anexo II) no es aceptado el paico como suplemento dietario. En América, sólo Bolivia acepta el empleo de las hojas, flores y frutos con fines medicinales (García González M., 2000).

ADULTERANTES

En herboristerías sudamericanas es común la sustitución por *Chenopodium multifidum* (Bandoni A. et al., 1976).

USOS ETNOMEDICINALES

En Argentina con las hojas y frutos preparan infusiones o cocimientos con fines digestivos, antihelmínticos, estimulantes y sudoríficos. Muy empleado en la zona del noroeste, para tratar el “empacho” y los parásitos en los niños, haciendo beber una infusión caliente tomada durante las comidas (o incorporada al biberón en casos de lactantes) durante tres días (práctica esta última, no recomendada). En Cuba, Honduras y El Salvador su principal utilización popular es como vermífugo, aunque también se lo emplea en afecciones de piel, renales, cólicos digestivos, tos y hemorroides. En todos los casos preparan la decocción con la planta entera.

En Nicaragua, además de estos usos, el paico es considerado un excelente regulador de los ciclos menstruales en la mujer. En Guatemala se emplea la infusión de las hojas en casos de dolores de estómago o gastritis; y externamente en absesos y enfermedades de piel. Las hojas machacadas con sal y limón se emplean como purgante, mientras que el jugo de la planta entera verde se recomienda como vermífugo.

En México es utilizado, más allá de su uso medicinal clásico, como hierba comestible. En Panamá se emplea como antihelmíntico, amebicida y antiasmático. Para ello utilizan el jugo de la planta entera administrándose en ayunas a los niños, en dosis de 3 cucharaditas por taza de agua o leche, durante cinco días. En Perú es empleado como antiespasmódico, diurético, abortivo, aperitivo y tónico. Asimismo, agregan las hojas de paico al final de la preparación de guisos o sopas. Como antihelmíntico preparan un cocimiento de la planta entera (o el zumo o infusión de las hojas) y lo agregan a un vaso con leche o agua tibia, para ser ingerido en ayunas. También emplean el aceite extraído de las semillas para luego adicionar aceite de ricino. El cocimiento de las hojas junto a las de papaya, es utilizado para lavar heridas, picaduras de insectos o hemorroides.

En Uruguay se emplea la infusión de las partes aéreas como eupéptica, diaforética, emenagoga, antihelmíntica, febrífuga y carminativa. En uso externo, contra hemorroides (en forma de baños de asiento) y en dolores reumáticos. En Paraguay se emplea para el lavado de cabeza, especialmente en presencia de piojos o liendres. Los indios Maké utilizan las partes aéreas de esta especie machacadas y maceradas en agua, para bañar a los enfermos de sarna. Los indios Guaraníes emplean las cenizas en solución acuosa como antidiarreico y antiespasmódico. En Brasil emplean las hojas en infusión en casos de dolores de estómago, desórdenes hepáticos, y externamente para reducir la fiebre o curar lesiones ulcerosas en piel por *Leishmania braziliensis*. En cambio el jugo se ingiere para eliminar parásitos (también la infusión de la planta entera) y como jarabe en casos de tuberculosis y bronquitis.

En Marruecos emplean la semilla en infusión para tratar asma, resfríos, dolores de diferente origen, como abortivas (se exponen al fuego y el humo es dirigido hacia las zonas genitales) y antiparasitarias. En ciertas prácticas ceremoniales, emplean las semillas como incienso. En Camerún fabrican una pasta con 200 g de hojas frescas de paico, las cuales infunden en 0,5-1,0 litro de agua, endulzándola con miel, azúcar o leche. Se administran 3 tazas diarias en casos de úlceras gástricas. En China recomiendan la raíz para

tratar procesos reumáticos. Finalmente en India emplean el extracto elaborado con las hojas frescas a ser tomado por la mañana y por la tarde como antihelmíntico. Con el mismo propósito utilizan la decocción de las semillas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: En Francia consideran apto como antihelmíntico para uso humano la administración de una sola infusión de 100 g de hojas y sumidades floridas en 1,5 litros de agua, dejando reposar 5 minutos, administrando 3 tazas diarias (450 cc) a los adultos y una taza (150 ml), dividida en tres tomas, para los niños parasitados mayores de tres años. A las 72 horas se recomienda administrar un purgante salino u oleoso para facilitar su eliminación. Por ejemplo, para un niño de 5 años, una dosis diaria (no mayor a tres días consecutivos) comprendida entre 0,03 y 0,10 g de partes aéreas por kilo/día es considerada efectiva y segura.

OTROS USOS

El aceite se emplea también como componente de fragancias en cremas, detergentes, lociones, perfumes y jabones, con un máximo nivel permitido de 0,4%.

ESPECIES EMPARENTADAS

Chenopodium album L.: Conocido popularmente como *cenizo*, esta variedad oriunda de Europa es utilizada principalmente como planta comestible, ya que es una fuente rica en hierro, calcio, vitaminas B1 y C. Algunos nutricionistas la consideran más nutritiva aún que la espinaca y la col (Bera B. et al., 1991). Debido al alto contenido en nitratos en la planta fresca, esta especie resulta tóxica en ruminantes (González Stuart A., 1989). El extracto acuoso no evidenció efectos genotóxicos en cultivos de linfocitos provenientes de sangre periférica (Gadano A. et al., 2001)...

Otras: La familia Chenopodiáceas presenta cerca de 80 especies, existiendo dificultades taxonómicas para diferenciarlas, siendo su composición química bastante similar. Es el caso por ejemplo, de *Chenopodium antihelminticum* L. (*quenopodio* ó *quenopodio antihelmíntico*), especie sudamericana también empleada como vermífuga. Otra especie conocida como paico y empleada como vermífuga es *Chenopodium retusum* Juss. que crece en Brasil, Uruguay y Argentina. *Chenopodium quinoa* W. es una especie sudamericana muy empleada como alimento debido a su alto contenido proteico.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed A.: Highly oxygenated monoterpenes from *Chenopodium ambrosioides*. J. Nat. Prod. 63 (7): 989-91 (2000).

- Alfonso H., Tablada Pérez R., Quesada Pastor N., Carballo Velázquez N., Acosta Pedroso B. y Sánchez L.: Plantas Tóxicas. Ed. Capitán San Luis. La Habana, Cuba (2000).

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).

- Bandoni A.; Mendiondo M.; Rondina R. and Conssio J.: Survey of Argentina medicinal plants. Folklore and phytochemical screening. II. Economic Botanic. 30: 161-165 (1976).

- Bera B.; Mukherjee K. and Ganguly S.: Chemical investigation of the seeds of diploid cytotypes of *Chenopodium album*. Fitoterapia. 62 (2): 178 (1991).

- Bliss A.: A pharmacodynamic study on the antihelmintic properties of two oils of *Chenopodium*. J. Amer Pharm. Assoc. 14: 93. (1925).

- Bourgeois P.; Joseph H. and Savary H.: Détermination d'huiles essentielles et dosage de l'ascaridol dans *Ch. ambrosioides*. Tramil IV. Tela, Honduras. (Inédito). (1989).

- Brinker F.: Herb Contraindications and Drug Interactions. 2^o Edic. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).

- Budavari S.: The Merck Index. Rahway, Merck & Co. Pp. 1606 (1989).

- Butz L. and La Lande Jr. W.: Antihelmintics II. A comparison of certain ozonides, *Chenopodium ambrosioides* oil and dibetanol peroxide. J. American Pharmac Assoc. 26: 114 (1937).

- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S.; Torres M.: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. J. Ethnopharmacol. 20: 223-37 (1987).

- Cambar P.: Prevención de la producción de úlceras gástricas experimentales por algunos extractos de plantas. Facultad de Ciencias Médicas, Unidad de Farmacología, Tegucigalpa, Honduras. (1987).

- Carbajal D.; Casaco A.; Arrezaqabala L.; González R. and Fuentes V.: Pharmacological screening of plant decoctions commonly used in Cuban folk medicine. J. Ethnopharmacol. 33: 21-24 (1991).

- Ching Ch.: A pharmacognostical study of *Chenopodium ambrosioides*. Acta Ph. Sin. 8: 19-34. (1980).

- Conway G. and Slocumb J.: Plants used as abortifacients and emmenagogues by Spanish New Mexicans. J. Ethnopharmacol. 1 (3): 241-61 (1979).

- Del Aguila Campos C.: Eficacia moderna entre *Chenopodium ambrosioides* y Abendazol en niños de Huaraz (Perú). Abstract. 4^o Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Colegio de Médicos del Perú. 5-8 de noviembre. Lima, Peru (2002).

- Del Rio L.: Tratamiento tradicional de la osteoporosis. IV^o Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Colegio Médico del Perú. Abstract. Lima, Perú. 5-8 de noviembre (2002).

- Di Stasi L.; Hiruma E.; Guimarães E. and Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. Fitoterapia, 65 (6): 529-540. (1994).

- Duke J.: Handbook of Medicinal Herbs. CRC. Press. Boca Raton, Florida. (1985).

- Duke J.: Handbook of phytochemical constituents of GRASS herbs and other economic plants. Boca Raton, CRS Press, USA. (1992).

- Fernan Nuñez M.: A contribution to helminthic therapy. J. American Med. Assoc., 88: 903 (1927).

- Feroz H.; Khare A. and Srivastava M.: Review of scientific studies on antihelmintics from plants. J. Sci. Res. Pl. Med. 3: 6 (1982).

- Flores Chávez J.: Estudios de plantas medicinales peruanas en Japón. 1^o Simposio Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Abstract P-16. Lima, Perú. Noviembre 29-diciembre 1 (2001).

- Gadano A.; Gratti A.; Carballo M. y Gurni A.: *Chenopodium multifidum* L. Efectos cito y genotóxicos. X^o Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-102 Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 de abril. (2001).

- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).

- Germosén Robineau L.: Farmacopea Caribeña. Tramil VII. Santo Domingo. (1996).

- Girón L. y Cáceres A.: Estado actual del aprovechamiento multidisciplinario de las plantas medicinales en Guatemala. 2^o Congreso de Plantas Medicinales. Chile 95. 28-31 de octubre. El Canelo de Nos. (1995).

- Goldsmith R.: Anthelmintic drugs. In: Review of Medical Pharmacology. 5^o Ed. Lange Medical Publish. Los Altos, California. (1978).

- Grainge M. and Ahmed S.: Handbook of Plants with Pest-Control Properties. New York. John Wiley & Sons. Pp. 470 (1988).

- Guzzi G. and Grandi M.: Intestinal worm infections: response to parasitic infections with antihelmintic plants. Centro Studi Ricerche e Terapia delle Neoplasie. Via Ponzoio N° 10, Torino, Italia. (1991).

- González A.: Evaluación de la Toxicidad Dérmica de *Momordica charantia* y *Cassia occidentalis* en conejos. Tramil III, La Habana, Cuba, Enda-Caribe. (1990).

- González Stuart A.: Plantas tóxicas para el ganado. Edit. Limusa-Noriega. México. (1989).

- Hmamouchi M.; Lablou M. and Agoumi A.: Molluscicidal activity of some Moroccan medicinal plants. Fitoterapia. 71: 308-14 (2000).

- Jellife D.: Oil of *Chenopodium* in the treatment of ascariidiasis. Report of three cases of fatal liver damage in african patients. J. Tropical Med. Hygiene. 54: 143 (1951).

- Kelner M.: Plantas mágicas de la medicina. Edit. Albatros. Buenos Aires. (1979).

- Kishore N.; Mishra A. and Chansornia J.: Fungitoxicity of essential oils against dermatophytes. Mycoses. 36 (5-6): 211-5 (1993).

- Kliks M.: Studies on the traditional herbal antihelmintic *Chenopodium ambrosioides* L. Tropical Soc. Bot. 879-887 (1985).

- Lall N. and Meyer J.: In vitro inhibition of drug-resistant and drug-sensitive strains of *Mycobacterium tuberculosis* by ethnobotanically selected South African plants. J. Ethnopharmacol. 66 (3): 347-54 (1999).

- Lozoya Legorreta X. y col.: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Gupta M. (Ed.). CYTED, UNESCO, Colombia. (1996).

- Martindale J.: The Extra Pharmacopeia. 28^o Edition, Ed. James E. Reynolds, The Pharmaceutical Press, London. (1982).

- Martínez M.: Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina, Agricultura. Ed. Anya. (1988).

- Merzouki A.; Ed Derjoui F. and Molero Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. Fitoterapia 73 (5): 238-41 (2002).

- Misra P. et al.: Antimalarial activity of traditional plants against erythrocytic stages of *Plasmodium berghei*. Int. J. Pharmacogn. 29 (1): 19-23 (1991).

- Morsy T.; Shonkry A.; Magyad S. and Maked K.: The effect of the volatile oils of *Chenopodium ambrosioides* and *Thymus vulgaris* against the larvae of *Lucilia sericata* (Meigen). J. Egypt. Soc. Parasitol. 28 (2): 503-10 (1998).

- Mueller R.; Bettenay S. and Tideman L.: Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. Aust. Vet. J. 78 (6): 392-9 (2000).

- Okuyama E. et al.: Some traditional medicine and their analgesic principles. J. Pharmacodyn. 15 (1): 19-23 (1991).

- Okuyama E.; Umeiyama K.; Saito Y.; Yamazaki M. and Satake M.: Ascaridole as a pharmacologically active principle of "paico", a medicinal Peruvian plant. Chem. Pharm. Bull. 41 (7): 309-11 (1993).

- Olajide O.; Awe S. and Makinde J.: Pharmacological screening of the methanolic extract of *Chenopodium ambrosioides*. Fitoterapia. 68 (6): 529-535 (1997).

- Opydyke D.: Monographs on fragrance raw materials. *Chenopodium* oil. Food Chem. Toxicol. 14: 713-715 (1976).

- Pérez de Nucí A.: La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino. Edic. Del Sol. Argentina. (1988).

- Pollack Y.; Segal R. and Golenser J.: The effect of ascaridole on the in vitro development of *Plasmodium falciparum*. Parasitol. Res. 76 (7): 570-2 (1990).

- Ratera E. y Ratera M.: Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).

- Ross S.; El-Keltawi N. and Megalla S.: Antimicrobial activity of some egyptian aromatic plants. Fitoterapia. 51: 201-205. (1980).

- Ruffa M.; Ferraro G.; Wagner M.; Calcagno M.; Campos R. and Cavallaro L.: Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extracts on human hepatocellular carcinoma cell line. J. Ethnopharmacol. 79 (3): 335-9 (2002).

- Salan W. and Livingstone A.: Experiments with *Chenopodium* oil on circulation and respiration. Amer. J. Physiol. 38: 67. (1915).

- Salan W. and Livingstone A.: Experiments with *Chenopodium* oil on the isolated frog heart. American J. Physiol. 41: 21 (1916).

- Santos A.: Efecto de los extractos acuosos de algunas plantas medicinales en Honduras. Tesis de doctorado en medicina. Univ. Nacional de Tegucigalpa, Honduras. (1989).

- Saravia A.: Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala. 1er. Congreso Internacional de Terapias Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).

- Sauvain M.; Moretti C. and Muñoz V.: Pruebas in vivo para paludismo realizadas en Bolivia en plantas autóctonas. Grupo Tramil. (1998).

- Simoes C.; Anler Menz L.; Schenkel E. et al.: Plantas de la Medicina Popular no Rio

Grande do Sul. Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil. (1986).
 - Singh V.: Herbal remedies for worm infestation in Kashmir Himalaya. *Fitoterapia*. 65 (4): 354 (1994).
 - Souza Brito A. R. and Souza Brito A. A.: Medicinal Plant Research in Brazil: Data from

Regional and National Meetings. In: *Medicinal Resources of the Tropical Forest*. USA. (1996).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
 - Teng X.: *Development of natural products as*

antimalarial agents. Proc. US-China Pharmacol. Symp. Washington, USA. Pp. 137-141. (1980).
 - Utrunco G.; Marrin Capita O.; Lina López I.: Efecto antioxiuriosis de paico (*Chenopodium ambrosioides* L.) y belecho macho (*Dryopteris filix-mas* Schott) en escolares de

Puno. IV° Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Lima, Perú. Abstract. 5-8 de noviembre (2002).
 - Velasco Negueruela A.; Pérez-Alonso M. and Essenaar Abarca G.: Medicinal plants from Pampallakta: an andean community in Cuzco (Perú). *Fitoterapia*. 66 (5): 447-461. (1995).

PALÁN PALÁN



NOMBRE CIENTÍFICO

Nicotiana glauca Graham Sinonimias: Se citan 5 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: palán-palán, coro, cacala, corondí, palancho, buena moza, karallanta, tabaco amarillo (México), belén-belén (Chile), tabaquillo (Ecuador), árbol de la mostaza (Canarias).

Portugués: tabaco amarelo.

Inglés: tree tobacco.

Otras: karalawa (quechua), mbelén mbelén (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol pequeño, perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizado por presentar una altura entre 2-5 metros; abundante ramaje; hojas largamente pecioladas (con peciolo de 3-12 cm de longitud), glaucas, aovadas o elípticas, subcarnosas, de 5-15 cm de longitud; flores numerosas de 3-4 cm de longitud, con pedicelos de 3-10 mm de longitud, dispuestas en amplias panojas terminales; corola tubulosa de color amarillo, cubierta con una suave pubescencia. Cáliz acampanado de 10-15 mm. de largo, provisto de cinco dientes triangulares cortos. Florece durante los meses de primavera a otoño y fructifica en verano. El fruto es una cápsula ovoidal incluida en el cáliz, de 1 cm de largo, provista de numerosas semillas pardas y reticuladas en su interior.

HÁBITAT

El género *Nicotiana* comprende unas 67 especies, en su mayoría originarias de América del Sur. El palán-palán sería originario de Argentina (noroeste del país hasta la provincia de La Pampa), extendiéndose hacia el sur de Bolivia, Chile, Uruguay, Brasil y Paraguay. Actualmente tiene una distribución cosmopolita en climas templados de todo el mundo, creciendo desde terrenos llanos hasta alturas de 3.400 metros, sobre ruinas, descampados, entre malezas, terrenos baldíos y al pie o encima de los muros. En las provincias del norte de Argentina se cultiva como ornamental en jardines y huertas familiares.

PARTE UTILIZADA

Principalmente las hojas desecadas, acompañadas a veces de flores y tallos jóvenes.

HISTORIA

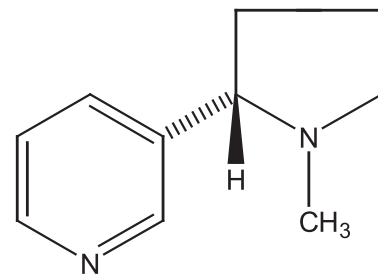
Planta muy empleada por las distintas etnias americanas. El nombre *Nicotiana* es en honor a Jean Nicot (1530-1600), embajador francés en Lisboa, quien introdujo la planta del tabaco en Portugal. En tanto *glauca* hace mención al color verde-azulado de sus hojas. Los aztecas la empleaban para tratar problemas nerviosos y estados febriles. Ya en 1892 el farmacognosta francés Perrot alertaba de su toxicidad por el contenido en alcaloides. El hecho de crecer sobre ruinas, sumado a su carácter embriagante, hizo que esta especie sea venerada por las distintas etnias indígenas. Por ello, antes de iniciar una construcción, se persignan cuando entre las malezas del lugar que deben limpiar encuentran plantas de palán-palán. Su principal alcaloide (*anabasina*) fue aislado por primera vez de *Anabasis aphylla* L. (Chenopodiaceae) y posteriormente de *Nicotiana glauca*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides (1-3%): Son de estructura variada: piridinica, piperidinica, pirrolidinica y pirrólicas. El más importante es la anabasina (neonicotina) con una concentración del 1,8-2% y en menor cantidad nicotina (0,3-1%) y nornicotina. Todos estos alcaloides se encuentran combinados con los ácidos cítrico y málico.

Ácidos orgánicos: ácidos málico, cítrico, cafeico, clorogénico y nicotínico (β -piridin-carbónico).

Otros: sustancias minerales (15-20%) con riqueza en potasio, sodio, fosfatos y nitratos; oxidasas (tallos), vitamina D3; glúcidos tales como el almidón (8-12%), pectina, amidas clorinadas e hidratos solubles (2-4%).

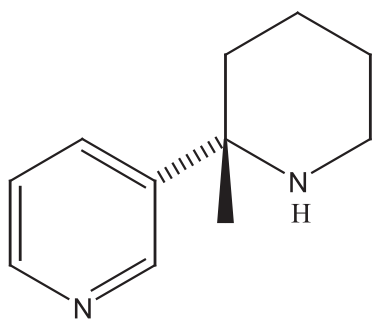


nicotina

3-(1-metil-2-pirrolidinil) piridina
 1-metil-2 (3-piridil) pirrolidina
 beta-piridil-3-N-metil-pirrolidina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento no se han efectuado estudios en humanos con esta especie. Su potencial toxicidad es un factor limitante para ensayos por vía oral. Algunos estudios sobre actividad antifúngica y antiinflamatoria podrían justificar su empleo en uso tópico.



ambasina

3-(2-piperidinil) piridina
2-(3-beta-piridil) piperidina

Actividad Antimicrobiana

Si bien no se han realizado estudios *in vitro*, varios de los principios activos de la hoja de *Nicotiana glauca*, entre ellos los ácidos orgánicos y glúcidos (pectanos y xiloglucanos), demostraron generar un pH ácido sobre zonas de piel animal, contribuyendo así a generar un efecto bacteriostático que podría justificar su empleo tópico sobre heridas infectadas (Mandrile E. & Bongiorno de Pfrirter G., 1996).

Los ésteres de azúcares son compuestos minoritarios de las ceras, los cuales son segregados por los pelos glandulares (tricomas) de las inflorescencias de palán palán y demás Solanáceas, los cuales jugarían un importante papel en los sistemas de defensa de la planta. Por otra parte, evidenciaron actividad antifúngica *in vitro* frente a *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus niger* y contra hongos productores de micotoxinas como *Penicillium expansum* y *Aspergillus flavus* (Barra C. et al., 1997; Tequida Meneses M. et al., 2002).

Otros

Los alcaloides (en especial la *anabasina*), presentan actividad insecticida, aunque actualmente ya no se emplean con estos fines. La *anabasina* también se ha aislado de las especies *Glycyrrhiza glabra* y *G. uralensis* (Kusano G. et al., 2003). En la actualidad, se emplean insecticidas derivados (neonicotinoides) tales como *imidacloprida*, *acetamiprida* y *nitenpyram* (Foster S. et al., 2003). El *salicilato* o *sulfato de nicotina* se emplea como ectoparasiticida y en helmintiasis (Mandrile E. & Bongiorno de Pfrirter G., 1996). El *ácido nicotínico* (*niacina*) es un cofactor vitamínico presente en esta planta, con actividad vasodilatadora, siendo empleado en la prevención y tratamiento de la pelagra en perros, y como agente hipolipemiente en humanos (disminuye los niveles de VLDL-colesterol mediante una reducción del flujo de ácidos grasos desde el tejido adiposo hasta el hígado). Por otra parte, el *ácido nicotínico* es precursor de los nicotín-adenín-dinucleótidos (NAD y NADP), importantes cofactores enzimáticos (Page C. et al., 1998).

También se ha aislado de esta especie vitamina D₃, la cual tiene un rol destacado en la homeostasis del calcio, presentando una actividad inhibitoria *in vitro* sobre el crecimiento de algunos tumores, como el carcinoma de mama y el melanoma (Page C. et al., 1998; Skliar M. et al., 2000). Extractos de *Nicotiana glauca*, en dosis de 1,25 g/k, evidenciaron actividad antiinflamatoria en ratones, en el modelo de edema plantar inducido por carragenina. Dicha actividad fue considerada como muy buena (50%) en porcentajes de eficacia frente a antiinflamatorios clásicos como la indometacina (78%) y diclofenac (71,4%). (González Dávalos E. et al., 2000).

En ratas sometidas a intoxicación por tetracloruro de carbono (CCl₄), la administración previa de un extracto acuoso de hojas de palán palán demostró producir efectos hepatoprotectores, en dosis orales de 4 ml/k (Janakat S. & Al Merie H., 2002). Por último, el extracto metanólico de las partes aéreas de palán palán demostró *in vitro*, actividad antioxidante debido a su capacidad captadora de aniones superóxido por el método del nitrito (Martínez E. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El cocimiento de esta planta es tóxico para el hombre, como así también las hojas frescas para algunos animales, los cuales en su gran mayoría rechazan su consumo. De ahí que popularmente se emplee casi exclusivamente en uso externo, o en contadas ocasiones, en forma de infusiones orales muy diluidas (Mandrile E. & Bongiorno de Pfrirter G., 1996). El alcaloide *anabasina* presenta toxicidad aguda y subaguda, manifestándose a través de intensa salivación, vértigo, confusión, fotofobia, alteraciones visuales y auditivas, extremidades frías, hipertensión arterial, náuseas, vómitos, diarrea, paresias motoras y espasmos en músculos flexores (Manoguerra A. & Freeman D., 1982; Mellick L. et al., 1999). Incluso han ocurrido muertes en humanos por la ingesta de esta planta, lo cual estaría en relación a la presencia de *anabasina* detectada en las hojas y en las flores (Castorena J. et al., 1987; Sims D. et al., 1999; Mizrachi N. et al., 2000; Steenkamp P. et al., 2002).

Este alcaloide demostró producir teratogénesis y artrogrifosis congénita en cerdos, de manera similar a lo observado con *Nicotiana tabacum* (Keeler R. et al., 1984). Asimismo, se han observado malformaciones esqueléticas, contracturas musculares y hendiduras palatinas en cabras, ganado vacuno y ovejas neonatas cuyas madres se alimentaron de esta planta durante el primer trimestre de embarazo (Bunch T. et al., 1992; Plumlee K. et al., 1993; Panter K. et al., 2000). Las malformaciones palatinas observadas en animales dieron origen a la realización de cirugías reparadoras intrauterinas con buenos resultados (Weinzweig J. et al., 1999; Weinzweig J. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Debido al contenido en *ácido nicotínico*, se desaconseja su empleo en casos de enfermedad ulcerosa péptica, hiperruricemia, intolerancia a la glucosa y en el transcurso de enfermedades hepáticas (Page C. et al., 1998). La presencia de alcaloides contraíndica su empleo interno en cualquier circunstancia y edad.

USOS ETNOMEDICINALES

Muy empleado en forma tópica (decocción de las hojas sobre un lienzo, o también las hojas flameadas o maceradas) para aliviar dolores reumáticos o traumáticos. También se aplica en casos de parotiditis y hemorroides (indios Vilelas del Chaco argentino). En forunculosis se aplican las hojas desprovistas de la epidermis por el haz, como antibacteriano y para facilitar la eliminación de pus. Por vía interna algunas comunidades emplean las infusiones (muy diluidas) como antiespasmódico ligero y sedante.

En el noroeste de Argentina emplean cataplasmas hechos con las hojas desecadas reducidas a polvo y mezcladas con harina de trigo y algo de arcilla o arena, para la reducción de hernias abdominales. También como cataplasma emplean las flores (secas o frescas) junto con grasa de cerdo fundida y sin sal, colocadas sobre el tórax para aliviar crisis asmáticas. La decocción de las hojas se

emplea por vía externa para el lavado de heridas o úlceras infectadas.

Con las hojas desecadas y pulverizadas en mortero junto a la chicha de maíz, logran elaborar una bebida embriagante con presunto efecto estupefaciente. Con el agua de cocimiento de flores, leño y hojas de esta planta suelen bañar animales (en especial perros) para desparasitarlos.

FORMAS GALÉNICAS

Debido a la toxicidad de sus alcaloides no se recomiendan

usos internos con esta especie.

Decocción: De hojas y ramas tiernas al 2% en aplicación externa sobre hemorroides, forúnculos y heridas.

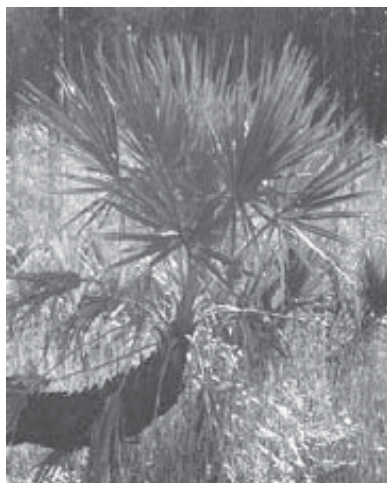
OTROS USOS

Se ha incorporado *Nicotiana glauca* junto a otras especies para fortalecer la obtención de tabacos aromáticos y su introducción en híbridos de injerto, cruza o modificaciones genéticas. Antes de la aparición del DDT, se empleó durante muchos años a esta planta como pesticida.

BIBLIOGRAFÍA

- Backheet E. and Sayed H.: Two new chlorinated amides from *Nicotiana glauca* R. Graham. *Pharmazie*. 57 (3): 206-8 (2002).
- Barra C.; Cesio M.; Heinzen H. and Moyna P.: *Propiedades antifúngicas de ésteres de azúcares de Solanáceas nativas*. WOCMAP II. Abstract P-406. Mendoza, Argentina. Noviembre 10-15. (1997).
- Bunch T.; Panter K. and James L.: Ultrasound studies of the effects of certain poisonous plants on uterine function and fetal development in livestock. *J. Anim. Sci.* 70 (5): 1639-43 (1992).
- Castorena J.; Garriott J.; Barnhardt F. and Shaw R.: A fatal poisoning from *Nicotiana glauca*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 25 (5): 429-35 (1987).
- Filipov A.: La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. *Parodiána*. 10 (1-2): 35-74 (1997).
- Foster S.; Denholm I. and Thompson R.: Variation in response to neonicotinoid insecticides in peach-potato aphids, *Myzus persicae* (Hemiptera: Aphididae). *Pest. Manag. Sci.* 59 (2): 166-73 (2003).
- Furman C.: Monografía: *Nicotiana glauca*. Curso Anual de Fitomedicina. Asoc. Arg. Fitomedicina. (2000).
- González Dávalos E.; Arias Miranda J.; Gutiérrez Yapu D.; Arias Gutiérrez J. y Alarcón Bautista W.: *Actividad antiinflamatoria de plantas medicinales vs. AINES*. 1º Congreso Internacional de Plantas Medicinales - FITO 2000. Lima, Perú. 27-30 Set. (2000).
- Janakat S. and Al Merie H.: Evaluation of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 135-8 (2002).
- Keeler R. et al.: Teratogenicity in swine of the tobacco alkaloid anabasine isolated from *Nicotiana glauca*. *Teratology*. 30: 61-9 (1984).
- Kusano G.; Shibano M.; Watanabe H. and Ozaki K.: Pharmaceutical botanical studies on some Glycyrrhiza species. *Yakugaku Zasshi*. 123 (8): 619-31 (2003).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. and Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. OLOLA (Ed). Buenos Aires. (1998).
- Lovkova M.; Il'in G. and Minozhednova N.: Transformation of nicotine into anabasine in *Nicotiana glauca* shoots. *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* 9 (4): 595-98 (1973).
- Mandrile E. y Bongiorno de Pfrifer G.: Farmoplasmas: Palán-Palán (*Nicotiana glauca*). *Bifase*. 9 (2): 5-10 (1996).
- Manoguerra A. and Freeman D.: Acute poisoning from the ingestion of *Nicotiana glauca*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 19 (8): 861-64 (1982).
- Martínez E.; Cargnello R.; Escalante A.; Vivot E.; Muñoz J. y Zacchino S.: Actividad de once especies de la flora argentina como atrapadores de anión superóxido e inhibidores de xantino oxidasa. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires. 8-10 de Mayo (2002).
- Martínez Croveto R.: Estudios Etnobotánicos. II. Nombres de plantas y su utilidad según los indios Vilelas del Chaco. *Bonplandia*. 2 (1): 123 (1965).
- Mellick L.; Makowski T.; Mellick G. and Borger R.: Neuromuscular blockade after ingestion of tree tobacco (*Nicotiana glauca*). *Ann. Emerg. Med.* 34 (1): 101-04 (1999).
- Mizrachi N.; Levy S. and Goren Z.: Fatal poisoning from *Nicotiana glauca* leaves: identification of anabasine by gas-chromatography/mass spectrometry. *J. Forensic. Sci.* 45 (3): 736-41 (2000).
- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M.; Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Ed. Harcourt. (1998).
- Panter K.; Weinzweig J.; Gardner D.; Stegelmeier B. and James L.: Comparison of cleft palate induction by *Nicotiana glauca* in goats and sheeps. *Teratology*. 61 (3): 203-10 (2000).
- Plumlee K.; Holstege D.; Blanchard P.; Fiser K. and Galey F.: *Nicotiana glauca* toxicosis of cattle. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5 (3): 498-99 (1993).
- Sims D.; James R. and Christensen T.: Another death to ingestion of *Nicotiana glauca*. *J. Forensic Sci.* 44 (2): 447-49 (1999).
- Skliar M.; Curino A.; Milanese L.; Benassati S. and Boland R.: *Nicotiana glauca*: another plant species containing vitamin D3 metabolites. *Planta Sci.* 156 (2): 193-99 (2000).
- Steenkamp P.; van Heerden F. and van Wyk B.: Accidental fatal poisoning by *Nicotiana glauca*: identification of anabasine by HPLC/photodiode array/mass spectrometry. *Forensic Sci. Int.* 127 (3): 208-17 (2002).
- Tequida Meneses M.; Cortez Rocha M.; Rosas Burgos E.; López Sandoval S. and Corrales Maldonado C.: Effect of alcoholic extracts of wild plants on the inhibition of growth of *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium expansum*, *Fusarium moniliforme* and *Fusarium poae* moulds. *Rev. Iberoam. Micol.* 19 (2): 84-8 (2002).
- Weinzweig J.; Panter K.; Pantaloni M.; Spangenberg A.; Harper J.; Lui F.; James L. and Edstrom L.: The fetal cleft palate: II. Scarless healing after in utero repair of a congenital model. *Plast. Reconstr. Surg.* 104 (5): 1356-64 (1999).
- Weinzweig J.; Panter K.; Spangenberg A.; Harper J.; McRae R. and Edstrom L.: The fetal cleft palate: III. Ultrastructural and functional analysis of palatal development following in utero repair of the congenital model. *Plast. Reconstr. Surg.* 109 (7): 2355-62 (2002).

PALMITO SALVAJE



NOMBRE CIENTÍFICO

Serenoa repens (Bartr.) Small.

Sinonimia: Se citan 8 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: palmito salvaje, sabal, palmera de Florida, palmito aserrado

Portugués: serenoa, palmito-da-Florida.

Inglés: saw palmeto, dwarf palm

Otros: sabal (Francés), sabal (Italiano), Zwergpalme, Sägepalme (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una palmera perteneciente a la familia de las Palmáceas, caracterizada por presentar una altura entre 1-3 metros; tallos reptantes que hacen que crezcan los palmitos como si fueran matas. Las hojas de color verde-azuladas presentan un peciolo afilado, con numerosas divisiones, alcanzando a medir unos 75 cm de longitud. Sus bordes dentados justifican el nombre popular de palmito aserrado. Las flores están reunidas en espadas aplanadas. Los frutos (drupas) son redondeados, de color púrpura oscuro, ásperos al tacto, siendo recogidos entre los meses de setiembre y enero en el hemisferio norte.

HÁBITAT

El palmito salvaje es originario del sudoeste de los Estados Unidos, y de las llanuras litorales de la Florida y Texas, ex-

tendiéndose hasta el territorio de Carolina del Sur y Louisiana. Crece sobre terrenos arenosos y pantanosos.

PARTE UTILIZADA

Los frutos o bayas maduros. El sabor de los mismos es dulce.

HISTORIA

Esta palmera debe su nombre científico al botánico norteamericano Sereno Watson quien fue el primero en describirla. Asimismo, la forma reptante que presentan sus tallos hizo que se le denominara *repens*. Existen referencias acerca de su uso como antiinflamatorio de las vías urinarias y tónico-sedante por parte de los indígenas que habitaron el sur de Estados Unidos y la Península de La Florida. Por ello fue incorporado en el año 1830 a la farmacopea oficial. En la década del '30 ya existían médicos europeos que recomendaban extractos del fruto de esta especie para combatir trastornos urinarios y prostáticos.

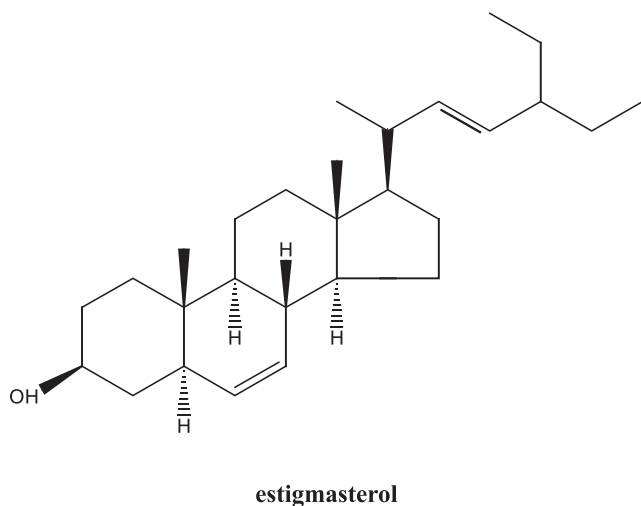
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Esteroles: β -sitosterol, cicloartenol, campesterol y estigmasterol.

Compuestos grasos: alcoholes grasos alifáticos de cadena larga (26,7%) entre los que encontramos los ácidos oleico, láurico y mirístico (mayoritarios) y en menor cantidad los ácidos palmítico, caproico, caprílico y cáprico.

Carbohidratos: azúcar invertida (28,2%), manitol, polisacáridos de alto peso molecular (aproximadamente 100.000) entre los que destacan el ácido urónico, galactosa y arabinosa.

Otros: aceite esencial (1,5%), enzimas (lipasa), ácido antrañílico libre, carotenos, resina, taninos



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El palmito salvaje tiene una indicación precisa vinculada fundamentalmente a la hipertrofia benigna de próstata (HBP). Sin embargo, recientes informes mencionan buenos resultados en prostatitis crónica y una actividad inhibitoria *in vitro* en adenocarcinoma prostático. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Hipertrofia Prostática

Los frutos del palmito salvaje, luego de ser sometidos a un proceso de secado, son utilizados para la elaboración del extracto hexánico lípido-esterólico (EHL) obtenido por extracción con CO₂ en condiciones supercríticas,

con el que se elaboran los comprimidos que utiliza la medicina humana para el tratamiento de la H.B.P. Dicho extracto está caracterizado por la presencia de ácidos grasos (en especial ácidos oleico y láurico = 65%; y en menor medida ácidos linoleico y mirístico = 15%), esteroides (principalmente β -sitosterol) y alcoholes de cadena larga. Este extracto demostró ejercer un efecto antiandrogénico, bloqueando los receptores intracelulares para la dihidrotestosterona a nivel prostático, sin modificar el equilibrio hormonal. Dicha acción se ejerce por inhibición de las isoenzimas de la 5- α -reductasa (I y II), encargadas del pasaje de testosterona a dihidrotestosterona (Muhlbauer S., 1991; Vahlensieck W (Jr) et al., 1993; Bayne C. et al., 2000; Caprino L., 2000; Yernell E., 2002; Raynaud J. et al., 2002).

En la actualidad, la teoría con mayor peso científico acerca de la formación de hipertrofia benigna prostática, está referida a la acumulación de dihidrotestosterona (DHT) en el tejido prostático, y en menor medida, a la acumulación de estradiol, el cual aumenta el número de receptores androgénicos a ese nivel (Stenger et al. 1982; Carilla et al. 1984; Geller H. et al. 1985). Resultó interesante un trabajo llevado a cabo con el EHL sobre un cultivo de fibroblastos extraídos del prepucio humano, en los cuales se observó la inhibición de las enzimas 5- α -reductasa (convierte la testosterona en DHT) y 3-ketosteroid-reductasa, y sus respectivas ligaduras a los receptores androgénicos citosólicos (Sultan Ch. et al. 1984).

Lo mismo fue observado en cultivos de tejido prostático de ratas (Carilla et al. 1984). Dicho extracto resultó ser activo en casos de HBP en cerdos (Palin M. et al., 1998), a la vez que demostró inhibir el efecto trófico y androgénico en ratas con hiperplasia prostática inducida por hiperprolactinemia (Van Coppenolle F. et al., 2000). En cambio, la administración del extracto a perros con HBP no produjo cambios significativos anatomo-clínicos en los animales (Barsanti J. et al., 2000).

Algunos estudios confirman efectos inhibitorios de *Serenoa repens* también sobre receptores estrogénicos, lo que demostraría un doble efecto antihormonal (Elghamry M. et al., 1969; Di Silverio et al. 1993). Asimismo, el palmito salvaje no poseería efectos estrogénicos ya que extractos del mismo no produjeron cambios en el crecimiento del tejido uterino prepuberal de ratón, ni cambios en el ciclo estrogénico en ratones hembras adultas (Bombardelli E. & Morazzoni P., 1997). Vale mencionar que la acción antiandrogénica local produce una disminución en el volumen de la próstata. Esto pudo ser confirmado a través de un estudio *in vitro* en el cual el extracto evidenció inhibir la proliferación de células prostáticas inducidas por la presencia del factor de crecimiento fibroblástico en el medio de cultivo (Paubert Braquet M. et al., 1998).

Otro estudio similar determinó que el extracto de *Serenoa repens* además de inhibir la proliferación de células en epitelio y estroma de tejido prostático, produce la apoptosis de las mismas (Vacherot F. et al., 2000). El EHL demostró poseer una acción antiedematosa (Ragab et al. 1984; Olle Carreras J. 1987), actuando sobre la fase vascular de la inflamación (inhibición de histamina), reduciendo el estasis vascular y el edema, sin provocar efectos colaterales en prácticamente todos los estudios realizados a doble ciego (Emili E. et al. 1983; Boccafoschi C. et al. 1985). La administración a ratas del complejo lípido esterólico, en dosis de 100 mg/k cada 2 días durante 3 meses, produjo en la zona central de la cara ventral de la próstata, una disminución en la acumulación de mastocitos, sumado a atrofia epitelial (Mitropoulos J. et al., 2002).

Bajas dosis del extracto acuoso mostraron ser efecti-

vas en modelos animales de edema plantar inflamatorio inducidos por carragenina, siendo responsables de dicho efecto las fracciones polisacáridas de alto peso molecular (Wagner H. et al., 1981). En ese sentido, el EHL demostró tener una acción inhibitoria *in vitro* de la síntesis de algunos metabolitos inflamatorios del ácido araquidónico, como así también un efecto inhibitorio de las vías de la ciclooxigenasa y de la 5-lipooxigenasa por parte de la fracción lipofílica y de los alcoholes grasos (Breu W. et al. 1992).

En un estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron 44 hombres con HBP y a los cuales se les suministró 320 mg/día de EHL de *Serenoa repens*, se pudo constatar además de la mejoría sintomática, un encogimiento del tejido prostático constatado por biopsia guiada por ultrasonido tanto al inicio del tratamiento como a los seis meses de finalizado el mismo. No fueron observadas alteraciones hormonales, en especial sobre los niveles de testosterona y dehidrotestosterona, relacionados muchas veces con trastornos de la libido, en pacientes sometidos a tratamientos con productos de síntesis (Overmyer M., 1999). Un estudio clínico, randomizado, doble ciego, efectuado en Alemania sobre 563 pacientes, reveló luego de tres meses de tratamiento, un mejor chorro miccional, menor volumen residual y una menor frecuencia urinaria nocturna y diurna del EHL respecto a las drogas finasteride y terazocina (Bach D. et al., 1995; Mac Caleb R., 1996; Murray M., 1996).

Una revisión efectuada entre 1996-1997 sobre 18 estudios clínicos controlados *versus* placebo, que abarcó 2.939 pacientes con adenoma benigno de próstata a lo largo de 30 días de tratamiento, reveló que el EHL de *Serenoa repens* (160 mg, 2 veces al día) fue superior al efecto provocado por el placebo e igualmente eficaz que la droga finasteride (Proscar®) en el alivio de los síntomas, con una diferencia a favor del EHL por tratarse de una droga más económica, que deja menor residuo miccional, menor incidencia de disfunción sexual (1,1% contra 4,9% de finasteride y 0,7% en el grupo placebo) y sin enmascarar el antígeno prostático. No obstante, algunos errores metodológicos y la falta de constatación de eficacia a largo plazo o conocer si presenta efectos preventivos de las complicaciones de la HBP, hace que deban realizarse nuevos estudios para llegar a conclusiones más consistentes (Wilt T. et al., 2000).

Otros meta-análisis similares efectuados sobre todos aquellos trabajos clínicos que emplearon el producto Permixon® (extracto lípido-esterólico de *Serenoa repens* 160 mg) y que abarcó 11 trabajos clínicos randomizados y 2 trabajos clínicos abiertos, sobre 2.859 pacientes con HBP, demostró un incremento significativo del flujo urinario, con reducción de la nocturia y sin efectos adversos de importancia, respecto a los grupos placebo (Boyle P. et al., 2000; Dvorkin L. & Song K., 2002).

Se han ensayado también combinaciones entre *Serenoa repens*, *Pygeum africanum* y *Urtica dioica* con muy buenos resultados, ya que evidenciaron una acción sinérgica entre ellos, con resultados equivalentes a finasteride pero con menor impacto de efectos adversos. [Recomendamos ver las monografías de *Pygeum africanum* y *Urtica dioica*] (Timmermans L., 1990; Irazu J. et al. 1991; Sokeland J., 2000; Koch E., 2001). Un estudio doble ciego, multicéntrico, randomizado, que abarcó 811 pacientes (divididos en dos grupos) demostró la equivalencia terapéutica en el control de los síntomas de HBP entre la droga α -bloqueante tamsulosina (400 mg/día) y Permixon® a lo largo de 12 meses de tratamiento (Debruyne F. et al., 2002). En cambio, no se pudo constatar un efecto sinérgico entre ambas

sustancias de acuerdo con otro ensayo doble ciego, multicéntrico, randomizado, efectuado sobre 352 pacientes con HBP (Glemaïn P. et al., 2002).

A nivel oncológico, se ha ensayado el extracto de *Serenoa repens* en un cultivo de células tumorales hormono-resistentes, demostrando contener un principio citotóxico conocido como *ácido miristoleico* el cual produjo la apoptosis y necrosis de la línea celular LNCaP (Iguchi K. et al., 2001). Asimismo, el mismo extracto fue ensayado en otras líneas de células tumorales urogenitales llamadas PC-3 y SKRC-1, en donde evidenció un efecto supresor de la actividad invasiva de dichas células por inhibición del activador plasmínogeno de tipo urokinasa (Ishii K. et al., 2001).

Finalmente un reciente estudio randomizado, llevado a cabo a lo largo de seis semanas, evaluó la eficacia y seguridad del extracto estandarizado Permixon® en casos de prostatitis crónica sobre 61 pacientes. El grupo que recibió Permixon® (n=32) obtuvo mejorías clínicamente significativas en el 75% de los casos, *versus* sólo un 20% del grupo control (n=24). Luego de las seis semanas de tratamiento, no se observaron cambios sustanciales en el tamaño prostático de ambos grupos, pero en el grupo que tomó Permixon® hubo una mediana reducción en los niveles de antígeno prostático (PSA) respecto al grupo control (Hitt E., 2003).

Otros

El efecto antiandrogénico resulta útil en los casos de hiperandrogenismo (como ser el hirsutismo), siendo incluso mejor que el proporcionado por cimetidina o acetato de ciproterona, al no poseer efectos colaterales. Recientemente se pudo confirmar el efecto antiandrogénico en ratas castradas las cuales fueron tratadas con dosis orales de 150-300 mg del extracto durante 10 días consecutivos (Cristoni A. et al., 1997). Un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, demostró los beneficios del suministro del extracto lípido esterólico en pacientes entre 23-64 años con alopecia androgénica (leve a moderada), observándose un 60% de eficacia en promedio (Prager N. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general los diferentes extractos del palmito salvaje son muy bien tolerados. Se recomienda no tomarlo en ayunas, para evitar síntomas nauseosos. En un 5% de casos se han reportado náuseas, molestias gástricas, constipación o diarrea (Tasca A. et al., 1985). Un estudio *in vitro* demostró que altas dosis de *Serenoa repens* no produjeron daños en las células reproductivas de hámsters (Ondrizek R. et al., 1999). En un estudio clínico controlado a doble ciego, realizado sobre 100 pacientes con HBP, la administración de 160 mg diarios de *Serenoa repens* a lo largo de tres meses de tratamiento no produjo señales de toxicidad, considerándose como buena la tolerancia del producto (Stepanov V. et al., 1999). La aplicación de soluciones capilares para el abordaje de alopecia androgénica son generalmente bien toleradas, habiéndose denunciado unos pocos casos de hipersensibilidad alérgica (Sinclair R. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

No se conocen. Aunque se trate de una especie recomendada para dolencias masculinas, la falta de datos sobre seguridad en embarazo y lactancia hace que no se recomiende en estas circunstancias (Blumenthal M., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En vista de la actividad antiandrogénica y estrógena, podría existir interferencias con terapias hormonales. No fueron reportadas interacciones con drogas anticoagulantes y depresoras del SNC (Izzo A. et al., 2002).

STATUS LEGAL

El fruto de *Serenoa repens* se encuentra registrado por la British Herbal Pharmacopea (1979), por el Ministerio de Sanidad de Francia y por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, recomendándose en hiperplasia benigna prostática grados I y II. En USA se encuentra como suplemento dietario (fue oficial en la USP (1906-1916) y el NF (1926 -1950)). En Argentina, México y Bélgica el extracto lípido-esterólico tiene status de especialidad medicinal.

USOS MEDICINALES

El extracto lípido-esterólico puede ser utilizado en todos los casos de hipertrofia prostática benigna, como así también en prostatitis, pre o postoperatorios de cirugía prostática y congestiones perineales ginecológicas. Las presentaciones comerciales contienen 160 mg por comprimido (equivalente a 1 g de bayas), pudiéndose administrar hasta 480 mg/día junto a las principales comidas (lo usual son 320 mg/día).

Los tratamientos deberán hacerse a lo largo de dos meses, con períodos de descanso de dos semanas.

USOS ETNOMEDICINALES

Referidos al empleo que hacían los nativos norteamericanos de los frutos de esta palmera, los cuales eran utilizados en casos de cistitis, uretritis y prostatitis. Con menor frecuencia se administraba como tónico en sujetos asténicos, contra la bronquitis, como sedante y diurético.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 1 cucharada de postre por taza. Tomar 2 tazas diarias.

Extracto lípido-esterólico: 320-480 mg/día, extractado con solventes lipófilos (hexano o etanol 90%).

Extracto Fluido: Relación 1:1 (g/ml): dosis 1-2 ml, 2 veces/día. En relación 1:2, la dosis es de 2-4 ml, 2 veces/día.

Extracto seco: Relación 4:1, conteniendo cerca de un 25% de ácidos grasos. Se recomiendan 400 mg, 2 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Bach D; Ebeling L: *Long-term drug treatment of benign prostatic hyperplasia: results of a prospective three year multicenter study using Sabal extract IDS 89*. *Urologie (B)*. 35: 178-83 (1995).
- Barsanti J; Finco D; Mabuffey M; Fuyrer-Hosken R; Crowell W.; Thompson F. (jr) and Shotts E.: *Effects of an extract of Serenoa repens on dogs with hyperplasia of the prostate gland*. *Am. J. Vet. Res.* 61 (8): 880-5 (2000).
- Bayne C.; Ross M.; Donnelly F. and Habib F.: *the selectivity and specificity of the actions of the lípido-sterolic extract of Serenoa repens on the prostate*. *J. Urol.* 164 (3 Pt 1): 876-81 (2000).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E of Monographs*. ABC Edic. U.S.A. (1998).
- Boccafuschi C., Annoscia S.: *Confronto fra estratto di Serenoa repens e placebo mediante prova clinica controllata in pazienti con adenomatosi prostatica*. *Terapia Médica*. pp. 1257-1268. (1984).
- Bombardelli E. and Morazzoni P.: *Serenoa repens*. *Fitoterapia*. 68 (2): 99-197 (1997).
- Boyle P; Robertson C.; Lowe F. and Roehrborn C.: *Meta-analysis of clinical trials of Permixon® in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia*. *Urology*. 55 (4): 533-9 (2000).
- Bren W., Hagenlocher M.: *Antiplogistic activity of an extract from Sabal serrulata fruits prepared by supercritical carbon dioxide*. *Arzneimittel Forschung Drug Res.* 42: 547-551. (1992).
- Caprino L.: *Drugs for the treatment of benign prostatic hypertrophy*. *Minerva Urol. Nefrol.* 52 (2): 87-92 (2000).
- Carilla E., Briley M., Fauran F, et al: *Binding of Permixon (N.R.). A new treatment for prostatic benign hyperplasia, to the cytosolic androgen receptor in the rat prostate*. *J. Steroid Biochemistry*. 20: 521/3 (1984).
- Cristoni A.; Morazzoni P.; Bombardelli E. *Fitoterapia (en prensa)*. (1997).
- Debryne F, Koch G., Boyle P, Da Silva F, Gillenwater J., Hamdy F, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R., Raynaud J; groupe d'etude PERMAL. *Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study* *Prog Urol* 12(3):384-92 (2002).
- Délors S., Iehlé C., et al: *Inhibition of the Activity of "basic" 5 - alpha - Reductase (Type 1) Detected in DU 145 Cells and expressed in Insect Cells*. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 48 (4):347-352. (1994).
- Di Silverio F., Flammia G. et al: *Plant extracts in B.P.H.*. *Minerva Urologica e Nefrologica*. 45 (4): 143-149. (1993).
- Dvorkin L., Song K.: *Herbs for benign prostatic hyperplasia*. *Ann Pharmacother* 36 (9):1443-52 (2002).
- Duker E. et al.: *Inhibition of 5- α -reductase activity by extracts from Sabal serrulata*. *Planta Med.* 55: 587 (1989).
- Elghamry M.; Hånsel R.: *Activity and isolated phytoestrogen of shrub palmetto fruits, a new estrogenic plant*. *Experientia*. 25: 828-9 (1969).
- Emili E., La Cigno M., Petrone U.: *Risultati clinici su un nuovo fármaco nella terapia dell'ipertrófia della próstata (Permixon®)*. *Urologia*. 50: 10-42. (1983).
- Geller, Hammond y Wringht: *Informe Técnico: Sereprostat*. pp. 28. Morrith, Madrid. (1985).
- Glemain P, Coulange C, Billebaud T, Gattegno B, Muszynski R, Loeb G: *Tamsulosin with or without Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial*. *Prog Urol* 12(3):395-403 (2002).
- Hitt E.: *Saw Palmetto extract effective in treating chronic prostatitis*. *American Urology Association. 98th Annual Meeting*. Abstract 103.937. April 26 (2003).
- Iguchi K.; Okumura N.; Usui S.; Sajiki H.; Hirota K. and Hirano K.: *Myristoleic acid, a cytotoxic component in the extract from Serenoa repens, induces apoptosis and necrosis in human prostatic LNCap Cells*. *Prostate*. 47 (1): 59-65 (2001).
- Irazu J., Esquivel J.: *Ensayo Clínico en Hipertrofia Prostática Benigna con Serenoa repens 160 mg + Pygeum africanum 50 mg (Ultraal N.R.)*. *Hospital Agudos Ramos Mejía. Serv. Urología*. (1991).
- Isaacs J.: *5-alpha-reductase inhibitors and the treatment of benign prostatic hyperplasia*. *Drugs of Today* 29 (5): 335-342. (1993).
- Ishii K.; Usui S.; Sugimura Y.; Yamamoto H.; Yoshikawa K. and Hiran K.: *Extract from Serenoa repens suppresses the invasion activity of human urological cancer cells by inhibiting urokinase-type plasminogen activator*. *Biol. Pharm. Bull.* 24 (2): 188-90 (2001).
- Izzo A., Ernst E.: *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review*. *Drugs* 61(15):2163-75 (2001).
- Koch E.: *Extracts from fruits of saw palmetto (Sabal serrulata) and roots from Urtica dioica: viable alternatives in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tracts symptoms*. *Planta Med.* 67 (6): 489-500 (2001).
- Mac Caleb R.: *Herbal Help from Prostate Problem*. *Herbs for Health*. Pp. 26-28. March (1996).
- Miller L.: *Herbal medicinals: selectes clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions*. *Archives of Internal Medicine*. 158: 2200-11 (1998).
- Mitropoulos D., Kyrouti A., Zervas A., Papadoukakis S., Giannopoulos A., Kittas C., Karayannacos P.: *In vivo effect of the lípido-sterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on mast cell accumulation and glandular epithelium trophism in the rat prostate*. *World J Urol* 19(6):457-61 (2002).
- Murray T.: *Saw Palmetto: Nature's answer to enlarged prostate*. *Health Counselor Magazine*. (1996).
- Olle Carreras J.: *Nuestra Experiencia con extracto hexánico de S. repens en el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata*. *Arch. Especiales de Urología*. 40 (5): 310-313. España. (1987).
- Ondřízek R.; Chan P.; Patton W. et al.: *An alternative medicine study of herbal effects on the penetration of zona-free hamster oocytes and the integrity of sperm deoxyribonucleic acid*. *Fertil. Steril.* 71 (3): 517-22 (1999).
- Overmyer M.: *Saw palmetto shown to shrink prostatic epithelium*. *Urology Times*. 27 (6): 1-42 (1999).
- Palín M.; Faguy M.; Le Houc J. and Pelletier G.: *Inhibitory effects of Serenoa repens on the kinetic of pig prostatic microsomal 5-alpha-reductase activity*. *Endocrine*. 9 (1): 65-9 (1998).
- Paubert Braquet M.; Cousse H.; Raynaud J.; Mencia Huerta J. and Braquet P. *Eur. Urol.* 33: 340 (1998).
- Prager N, Bickett K, French N, Marcovici G.: *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia*. *J Altern Complement Med* 8(2):143-52 (2002)
- Ragab A, Delbon A. et al: *Effects of Permixon (N.R.) on phospholipase A2 activity and on arachidonic acid metabolism in cultured prostatic cells*. *Acta Médica*. pp. 293-296. (1985).
- Raynaud J, Cousse H, Martin P: *Inhibition of type 1 and type 2 5-alpha-reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 82(2-3):233-9 (2002).
- Sinclair R., Mallari R., Tate B.: *Sensitization to saw palmetto and minoxidil in separate topical extemporaneous treatments for androgenetic alopecia*. *Australas J Dermatol* 43(4):311-2 (2002).
- Sokeland J.: *Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with BHP*. *British J. Urol.* 86 (4): 439-42 (2000).
- Stenger A., Tarayre J., Carilla E, et al: *Etude pharmacologique et Biochimique de l'extrait hexanique de Serenoa Repens*. *Gazette Médique Française*. 89:2041-2048. (1982).
- Stepanov V.; Siniakova L.; Sarrazin B. and Raynaud J.: *Efficacy and tolerability of the lípido-sterolic extract of Serenoa repens in BPH: a double-blind comparison of two dosage regimens*. *Adv. Ther.* 16 (5): 231-41 (1999).
- Sultan Ch., Terraza A., Devillier C. and Carilla E.: *Inhibition of androgen metabolism and binding by a lípido-sterolic extract of Serenoa repens in human foreskin fibroblasts*. *J. Steroid Biochem.* 20 (1): 515-519. (1984).
- Tarayre J., Delbon A. et al.: *Action antioedémateuse d'un extrait hexanique de drupes de Serenoa repens*. *Annals Pharmaceutiques Françaises*. 41 (6). pp.559-570. (1983).
- Tascia A. et al.: *Treatment of obstruction in prostatic adenoma using an extract of Serenoa repens B.* *Double blind clinical test versus placebo*. *Minn. Urol. Nefrol.* 37: 87-91 (1985).
- Vacherot F.; Azgoug M.; Gil Diez S.; Colomblé M.; De la Taille A. et al.: *Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lípido-sterolic extract of Serenoa repens*. *Prostate*. 45 (3): 259-66 (2000).
- Van Copenolle F.; Le Bourhis X.; Carpentier F.; Delaby G.; Cousse H. et al.: *Pharmacological effects of the lípido-sterolic extract of Serenoa repens on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: comparison with finasteride*. *Prostate*. 43 (1): 49-58 (2000).
- Wagner H. et al.: *A new antiplogistic principle from Sabal serrulata*. II. *Planta Med.* 41: 252-8 (1981).
- Wilt T.; Ishani A.; Rutks I.; MacDonald R.: *Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia*. *Public Health Nutr.* 3 (4-A): 459-72 (2000).
- Yarnell E.: *Botanical medicines for the urinary tract*. *World J Urol* 20 (5):285-93 (2002).

PALO PICHI

NOMBRE CIENTÍFICO

Fabiana imbricata Ruíz et Pav.

NOMBRES POPULARES

Español: palo pichi, pichi, pichiromero, romero pichi, pe-ta, monte derecho, monte negro.

Portugués: fabiana.

Inglés: fabiana, pichi.

Otros: fabiana (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto ramoso y muy resinoso, similar a un pequeño ciprés, perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizado por presentar una altura de 1-3 metros; ramas verticales cubiertas en su totalidad de pequeñas hojas imbricadas, sésiles, similares a escamas, de 1-1,5 mm de longitud; flores solitarias ubicadas en el extremo de las ramillas laterales, tubulosas, de color azulado o blanquecino, de 1-1,5 cm de largo; fruto capsular de forma ovoidal de 5-6 cm de largo.

HÁBITAT

El género *Fabiana* cuenta con unas 15 especies sudamericanas, de las cuales 6 se encuentran en Chile. El palo pichi es un vegetal típico de la región andina, originario de Chile y abarcando la Patagonia argentino-chilena hasta el Perú. Se encuentra en terrenos áridos, pedregosos, cerca de los ríos o en los bordes de los caminos. La manera más frecuente de encontrarle es formando matas bastante densas a lo largo de la zona de transición estepa-bosque. También crece durante la reconstrucción vegetal de incendios forestales. En la actualidad se la cultiva en el sur de California (USA).

HISTORIA

El palo pichi es una especie muy utilizada por los mapuches patagónicos, en especial para el abordaje de enfermedades de las vías urinarias. El nombre *Fabiana* fue dado por Ruíz y Pavón en honor al arzobispo de Valencia Fabián y Fuero (1719-1801). La denominación *imbricata* hace referencia a la disposición de sus hojas (imbricadas) similar a la observada con las tejas de un techado. Ya en 1889 Hieronymus y Murillo hacían referencia a su empleo como diurético y antiséptico urinario. En 1899 partieron de los puertos de Valparaíso y Talcahuano las primeras exportaciones de esta planta hacia Alemania y Argentina. En 1901, Guajardo señalaba su utilidad en afecciones respiratorias.

PARTE UTILIZADA

Las partes aéreas. Siendo la rutina y la escopoletina metabolitos bioactivos constantes en esta especie, pueden ser empleados como indicadores de calidad de la droga cruda. Los contenidos de estos dos compuestos presentan gran variabilidad según la estación y el estado fisiológico de la planta.

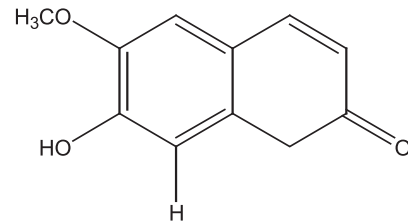
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial: fabianol, fabianreseno.

Flavonoides: quercetina, kaempferol, rutina.

Alcaloides (0,1%): fabianina, ácido crisatrópico.

Otros: colina, peroxidasa, acetovanillona, escopoletina (cumarina), ácido fabiaimbricatánico, alcanos, N-hentriscontano, N-heptacosano, ácido heptacosanoico, ácidos grasos, ácido oleánico, *p*-hidroxiacetofenona, derivados antraquinónicos: (eritroglauquina, physion), azúcares (d-mannoheptulosa, d-gli-



escopoletina

cero-mannocetulosa, d-arabinosa, d-manitol, d-xilosa, d-galactosa, primaverosa, galactitol, mioinositol y perseitol).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El uso más extendido de esta especie está en relación a sus propiedades diuréticas y antisépticas urinarias. Hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos en humanos. Entre los primeros trabajos efectuados con *Fabiana imbricata* surge uno publicado en la década del '20 en el cual se constató la actividad útero-relajante del extracto acuoso (Moreno M., 1922). Por su parte, el extracto hidroalcohólico demostró una fuerte actividad inhibitoria frente a *Staphylococcus aureus* (Bhakuni D. et al., 1974). También han resultado efectivos contra este germen los diterpenos de *Fabiana densa*, una especie relacionada que habita el Altiplano chileno (Erazo S. et al., 1999; Erazo S. et al., 2002).

El extracto etanólico de hojas y tallos de palo pichi administrado a ratones por vía intraperitoneal, demostró ejercer efectos citotóxicos contra cultivos de células leucémicas P-388 (Bhakuni D. et al., 1976). A nivel digestivo la escopoletina aislada del extracto hidroalcohólico ha evidenciado poseer actividad inhibitoria *in vitro* de la enzima β -glucuronidasa. Asimismo, ese mismo extracto, en una dosis oral única de 250 mg/k, evidenció actividad diurética en ratas de manera significativa ($p < 0.05$). Este efecto resultó de menor intensidad que el demostrado por 25 mg/k de hidroclorotiazida (Schmeda Hirschmann G. et al., 1994). En la actividad diurética tendría capital importancia el ácido oleánico, de acuerdo con lo observado en estudios llevados a cabo en ratas (Álvarez M. et al., 2002).

A nivel de cultivos, los metabolitos mayoritarios de *Fabiana imbricata* permiten que esta planta no sea infectada por áfidos o predada por herbívoros. En efecto, el ácido fabiaimbricatánico, la rutina, la *p*-hidroxiacetofenona y el ácido oleánico resultaron tóxicos para el áfido *Rhopalosiphum padi*, de manera dosis-dependiente (Schmeda Hirschmann G. et al., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general las infusiones de esta especie son bien toleradas por los humanos, no habiéndose registrado denuncias sobre adversidad y/o toxicidad. En dosis de hasta 5 g/k del extracto crudo de *Fabiana imbricata*, no se observó toxicidad aguda en ratas. Estudios de mutagenicidad no evidenciaron aumento del número de aberraciones cromosómicas en el ensayo *in vitro* con linfocitos humanos en concentraciones de 0,50 mg/ml. (Schmeda Hirschmann G. et al., 1994).

CONTRAINDICACIONES

En vista de no existir trabajos que documenten sobre la inocuidad de esta especie durante el embarazo y la lactancia, se recomienda no administrar extractos de *Fabiana imbricata* en dichas circunstancias.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han documentado. Es conveniente no reemplazar

tratamientos antibióticos en curso, hasta tanto certificar fehacientemente la actividad antiséptica urinaria de *Fabiana imbricata*.

STATUS LEGAL

No existen referencias de su registro en farmacopeas. Figura en algunas Materias Médicas Homeopáticas, como la de Finley Ellingwood de 1919.

ADULTERANTES

Poco frecuentes. Generalmente con *Fabiana densa* y demás especies del norte chileno conocidas como *tara*, *tara macho*, *alma tola* o *tara hembra*.

USOS ETNOMEDICINALES

Los mapuches usan las flores o la planta entera en infusión como diurético y antiséptico de las vías urinarias (fundamentalmente cistitis). La infusión del tallo es indicada para tratar cálculos en vías urinarias, prostatitis, gonorrea y absesos hepáticos. En Argentina le atribuyen, además de estos usos, propiedades antirreumáticas, colagogas, antiictéricas,

antitérmicas y contra las enfermedades pulmonares. Otros usos menos difundidos están en relación a propiedades sedantes, orexígenas, antiflatulentas y eupépticas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 30-50 g/l. Administrar 2-3 tazas diarias.

Extracto Seco: 0,1-0,6 g.

Tintura: Se colocan 20 g de droga vegetal en 100 cc de alcohol de 90°. Se deja en maceración durante dos semanas. La dosis es de 2-5 ml.

Homeopatía: En forma de glóbulos, gotas o papeles de uso oral.

ESPECIES RELACIONADAS

***Fabiana peckii* Nieder:** Conocida con el nombre de *tola* (vocablo aymará o quechua), esta especie de los andes argentino-chilenos se utiliza popularmente para combatir catarros, tos y resfríos. Se emplean las hojas en infusión o agregadas al mate. En la región de Atacama también recibe el nombre de *tola* la especie *Fabiana denudata* y algunas especies del género *Baccharis* (Roig F., 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez M.; Maria A. and Saad J.: Diuretic activity of *Fabiana patagonica* in rats. *Phytother. Res.* 16 (1): 71-3 (2002).
- Bandoni A.; Mendiondo M.; Rondina R. and Coussio J.: Survey of Argentine medicinal plants. I. Folklore and phytochemical screening. *Lloydia.* 35 (1): 69-80 (1972).
- Berdonces I. Serra J.: Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales. Edic. Tikal. España. (1998).
- Bhakuni D.; Bittner M.; Marticorena C.; Silva M.; Wedlt E. and Melo M.: Screening of Chilean plants for antimicrobial activity. *Lloydia.* 37 (4): 621-32 (1974).
- Bhakuni D.; Bittner M.; Marticorena C.; Silva M.; Wedlt E.; Hoeneisen M. and Martwell J.: Screening of Chilean plants for anticancer activity. I. *Lloydia.* 39: 225-243 (1976).
- Erazo S.; Zaldivar M.; Delporte C.; Bäckhouse N.; Tapia P.; Belmonte E.; Delle Monarche F. and Negrete R.: Antibacterial diterpenoids from *Fabiana densa* var. *ramulosa*. *Planta Med.* 68 (4): 361-3 (2002).
- Gupta M. (Ed): 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED. Colombia. (1995).
- Hoffmann A.; Farga C.; Lastra J. y Veghazi E.: Plantas Medicinales de Uso Común en Chile. Ed. Fundación Claudio Gay. (1992).
- Knapp J.; Farnsworth N.; Theiner M.; Schiff P.: Anthraquinones and other constituents of *Fabiana imbricata*. *Phytochemistry.* 10 (10): 3091-92 (1972).
- Montes M.; Wilkomirsky T.: Plantas chilenas en medicina popular, ciencia y folklore. Concepción, Chile. Univ. de Concepción. Escuela de Química, Farmacia y Bioquímica. (1978).
- Moreno M.: Action of several popular medicaments on the isolated uterus. *CR Seances. Soc. Biol. Ses. Fil.* 87: 563-64 (1922).
- Ratera E. y Ratera M.: Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
- Razmilic I.; Schmeda Hirschmann G.; Dutra Behrens M.; Reyes S.; López I. and Theoduloz C.: Rutin and scopoletin content and micropropagation of *Fabiana imbricata*. *Planta Med.* 60 (2): 140-42 (1994).
- Roig F.: Flora medicinal mendocina. Ediciones Ediunc. Universidad de Cuyo, Mendoza (2001).
- Schmeda Hirschmann G.; Loyola J.; Dutra Behrens M.; Reyes S.; Hubert E.; Rodríguez M. and Rodríguez J.: α -glucuronidase inhibition and diuretic activity of *Fabiana imbricata*. *Phytotherapy Res.* 8: 485-87 (1994).
- Schmeda Hirschmann G.; Román P.; Theoduloz C.; Donoso C. and Corcuera L.: Effect of *Fabiana imbricata* constituents on *Rhopalosiphum padi* and *Heliothis zea*. *Phytother. Res.* 9 (3): 219-21 (1995).
- Tell G.; Izaguirre I. y Quintana R.: Flora y Fauna Patagónicas. Ediciones Calceche. Argentina. (1997).
- Toursarkissian M.: Plantas Medicinales de la Argentina. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina (1980).

PAPAYA



NOMBRE CIENTÍFICO

Carica papaya L.

NOMBRES POPULARES

Español: papaya, papayo.

Portugués: mamoeiro, chamburu

Inglés: papaw tree, melon tree.

Otros: papayer (francés), Papayabaum (alemán), papaia (italiano)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol dioico pequeño, perteneciente a la familia Caricáceas, caracterizado por presentar una altura entre 3-10 metros; tronco desnudo de hasta 30 cm de diámetro; hojas grandes, alternas y simples, palmatilobadas, con 7 a 13 lóbulos, de hasta 70 cm de largo; flores estaminadas en panículas de 10 cm o más, pétalos en espiral, color verdoso las masculinas y blanquecino las femeninas; fruto subgloboso de hasta 30 cm de diámetro y 5 kg de peso, de color amarillo-anaranjado, con savia lechosa y cavidad central con numerosas semillas negras en el interior. La planta comienza a dar frutos recién a los 10-12 meses. Existen gran cantidad de variedades, como ser los diferentes cultivares: Solo, Higgins, Wilder, Gold, Waima-

nalo, Bettina, Petersen y demás híbridos.

HÁBITAT

La papaya es una especie típica de clima tropical húmedo, originaria de América Central, laderas bajas de las zonas andinas y cuenca amazónica, llegando hasta la provincia de Misiones (Argentina). Se encuentra introducida en Europa donde se produce comercial y artesanalmente.

PARTE UTILIZADA

La materia médica está constituida por el látex desecado obtenido por incisión de los frutos verdes. Con menor frecuencia se emplean las hojas y la pulpa del fruto.

HISTORIA

La papaya fue cultivada en la América tropical desde épocas precolombinas. Era costumbre entre los indígenas envolver las carnes duras de los animales con sus hojas para ablandarlas, como así también cocinar la carne junto a los frutos con los mismos fines. En 1535 es llevada a España y presentada a los Reyes Católicos. En 1550 es transportada a Filipinas, dando así inicio a los primeros cultivos asiáticos. Posteriormente llega a Malasia e India.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Hojas: alcaloides macrocíclicos amargos (carpaína, isocarpaína, pseudocarpaína, dihidrocarpaínas I y II) y derivados de la piperidina, taninos (0,5-0,6%), glucósidos cianogénéticos (trazas).

Corteza: alcaloides, taninos, xilitol y saponinas.

Raíz: alcaloides (dehidrocarpaínas I y II), taninos.

Látex: Por incisión del fruto se obtiene un látex con abundante cantidad de enzimas proteolíticas (papaína, quimopapaína y papayaproteinasa omega). La papaína es un polipéptido de PM 23.400, que se presenta como un polvo blanco-grisáceo, parcialmente soluble en agua y glicerol, pero insoluble en disolventes orgánicos.

Semillas: glucósidos (caricina, carpasemina, sinigrina), enzima (mirosina), tropaeolina (derivado de isotiocianato de bencilo), aceite fijo.

Frutos: ácidos orgánicos (en especial ácido butanoico), carotenoides, derivados glucosidados de benzenoides, vitaminas (C y E) y sales minerales (en especial potasio).

Análisis proximal de 100 g de fruto fresco: calorías (23-25); proteínas (0,1-0,5 g); grasas (0,1-1 g); carbohidratos (6-11 g); fibra cruda (0,5-1,3 g); ceniza (0,31-0,66 g); calcio (12,9-40,8 mg); fósforo (5,3-22 mg); hierro (0,25-0,78 mg); caroteno (0,01-0,67 mg); tiamina (0,02-0,04 mg); riboflavina (0,02-0,06 mg); niacina (0,22-0,55 mg); ácido ascórbico (35,5-71,3 mg); triptofano (4-5 mg); metionina (1 mg); lisina (15-16 mg). (Ducke J. & Atchley A., 1989).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La papaya tiene amplio uso medicinal (principalmente a través de la *papaína*) y alimentario. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

El alcaloide *carpaína* evidenció actividad inhibitoria *in vitro* frente a diferentes cepas de *Mycobacterium tuberculosis* (Glasby J., 1991), como así también actividad amebicida *in vitro* (Phillipson J. et al., 1987). El extracto etanólico de la hoja ha demostrado actividad inhibitoria frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Cáceres A., 1996). De las semillas frescas machacadas, se ha obtenido la aglicona *glucotropaeolin-bencil isotiocianato* (BITC) con actividad bacteriostática, bactericida y fungicida *in vitro* (Morton J., 1987). La *tropaeolina*

ha demostrado experimentalmente efectos bactericidas en infecciones intestinales y urinarias en dosis de 6 µg/g de semilla machacada. Diferentes extractos elaborados a partir del epicarpo, endocarpo y semillas de papaya, demostraron actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa*. Dicha actividad estaría relacionada con la acción antioxidante de los compuestos presentes en el fruto (Emeruwa A., 1982; Thomaso O., 1989; Osato J. et al., 1993).

El extracto etanólico de la raíz (10%) como así también la tintura, han demostrado una importante actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Neisseria gonorrhoeae* (Cáceres A. et al., 1992). El látex del fruto de la papaya demostró *in vitro* actividad antifúngica (por hidrólisis enzimática de la pared celular) frente a *Candida albicans* con una CL100 = 138 µg/ml (Giordani R. et al., 1991). La acción antihelmíntica del látex ha sido demostrada en ratones infectados por larvas de *Heligmosomoides polygyrus* y en perros con *Ascaris lumbricoides*. La *papaína* forma parte de algunos preparados antihelmínticos al producir la proteólisis de oxiuros y tricocéfalos (Pousset J., 1989; Glasby J., 1991).

Actividad Antiinflamatoria - Analgésica

La actividad antiinflamatoria depende fundamentalmente de la *papaína* y la *quimopapaína*. Las enzimas proteolíticas de la papaya administradas a conejos por sonda gástrica, demostraron evitar el proceso inflamatorio ocular inducido por esencia de mostaza, debido posiblemente a una acción fibrinolítica (Peris J. et al., 1995). En aplicación externa, la *papaína* está indicada como coadyuvante de procesos inflamatorios de la mucosa bucofaringea, post-operatorios y lesiones bucales accidentales (Vanaclocha B. et al., 2003).

Por su parte, la *quimopapaína* demostró reducir las hernias de disco en tratamientos locales por quimionucleólisis bajo neuroleptoanalgesia, al hidrolizar los proteín-glicanos interdiscuales (Moneret Vautrin D. et al., 1985; Peris J. et al., 1995). El extracto metanólico de la hoja no ha demostrado actividad en el test de edema inflamatorio en oreja de ratón bajo inducción con acetato de tetradecanoilforbol (Yasukawa K et al., 1993). En tanto, el extracto etanólico de la hoja administrado por vía intraperitoneal a ratas, demostró actividad analgésica en dosis de 20 mg/kg (Gupta A. et al., 1990).

Otros

La *papaína* presenta actividad proteolítica, la cual resulta útil en presencia de dispepsias por falta de digestibilidad proteica, debida a insuficiencia enzimática gástrica o duodenal. Su potencia depende de la forma de preparación, pudiendo digerir proteínas hasta 35 veces su peso. Es muy resistente al pH gástrico, de ahí que sea efectiva tras su suministro oral (Vanaclocha B. et al., 2003). A su vez, demostró experimentalmente ser un agente antitóxico frente a las toxinas diftérica y tetánica (Grandvaux J., 1986). El extracto butanólico de las hojas (en concentración de 0,2 mg/ml) demostró actividad espasmolítica sobre íleon aislado de cobayo, en tanto el extracto clorofórmico se mostró inactivo. En el mismo modelo experimental, el extracto metanólico (a igual concentración) resultó activo frente a contracciones inducidas por ácido acético, resultando inactivo en el modelo contráctil por cloruro de potasio (Kambu K., 1990). A nivel muscular, el extracto pentánico de las semillas demostró efectos miorrelajantes sobre tiras de carótida de perros precontraídas con fenilefrina (Wilson R. et al., 2002).

La inyección intravenosa de *papaína* en animales, produce una disminución de la coagulabilidad sanguínea debido

a la proteólisis de los factores de coagulación. En cambio, el *xilitol* obtenido de la corteza demostró efectos antihemolíticos (Pouset J. et al., 1981). Los alcaloides macrocíclicos presentes en las hojas (termosensibles) demostraron en ratas actividad cardiotónica y batmotropa negativa (Morton J., 1987; Vélez F. et al., 1990). El extracto etanólico de la hoja, administrado por vía intraperitoneal a ratas, evidenció actividad cronotropa positiva en dosis de 200 mg/k (Gupta A. et al., 1990). La acción detensiva y cicatrizante de la *papaína* hace que se emplee por vía externa junto a antibióticos o lisozima (Vanaclocha B. et al., 2003).

El alcaloide *carpaína* demostró experimentalmente efecto bradicardizante, antihipertensivo y depresor del SNC. En cobayos demostró actividad miorelajante uterina y broncodilatadora (Granvaux J., 1986; Glasby J., 1991). Extractos acuosos de la semilla administrados por vía intraperitoneal a ratas presentaron efecto antiimplante (Kamboj V., 1988; Udoh P. & Kehinde A., 1999). El *xilitol* demostró reducir la actividad hemolítica demostrada por inyecciones de saponinas, a la vez que redujo los niveles de bilirrubina en cuadros de intoxicación hepática (Duke J., 1986). El extracto etanólico de las hojas, administrado por vía intraperitoneal en ratas, mostró actividad anticonvulsivante en dosis de 20-100 mg/k; actividad tranquilizante en dosis de 10 mg/k y actividad relajante del músculo esquelético en dosis de 50 mg/k (Gupta A. et al., 1990).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos de papaya por lo general son bien tolerados. El extracto acuoso elaborado por medio de la maceración de la raíz (100 g en 500 ml de agua), no ha demostrado en ratones toxicidad aguda a dosis de 10 ml/k, luego de su suministro a lo largo de 2 semanas (Souza Brito A., 1988). En cambio, el extracto acuoso de la semilla (en bajas dosis) produjo esterilidad (reversible a los 30-45 días de terminado el tratamiento) en ratas albinas macho por disminución de la motilidad de los espermatozoides y por interferencia motora de los vasos deferentes, presuntamente debido a una acción antiandrogénica (Chinoy N. & George S., 1983). Al respecto, un reciente estudio demostró que el suministro a ratas del extracto acuoso de las semillas (5-20 mg/k) durante 8 semanas de tratamiento, produce mutaciones en las células germinales con alteraciones acentuadas en la motilidad de los espermatozoides (Chamorro G. et al., 2002).

La DL50 de la *quimopapaína* (vía intravenosa) es de 79 mg/k en ratones, de 120 mg/ml en ratas, de 15 mg/k en conejos y de 16,7 mg/k en perros (Einarson T. et al., 1980). En ratones, la DL50 del extracto acuoso de la semilla resultó mayor a 10 ml/k (Germosén Robineau L., 1996) Los extractos acuoso y etanólico de las hojas y corteza de papaya demostraron toxicidad sobre peces del género *Mollinesia* (Planter, 1989). La *carpaína* en dosis excesivas puede producir depresión cardíaca y paso en sístole (Catutani T. et al., 1984).

El látex fresco es vesicante sobre mucosas, debiéndose aplicar siempre diluido. En varios casos ha demostrado producir dermatitis de contacto. Consumido internamente puede producir gastritis erosivas (Germosén Robineau L., 1996). A su vez, el polen de esta especie suele ser muy alérgico, en especial sobre aparato respiratorio. (Morton J., 1987). La *quimopapaína* ha demostrado producir shock anafiláctico en el 1% de los pacientes sometidos a quimionucleólisis, en especial en aquellos pacientes con antecedentes de atopía, idiosincrasia a medicamentos, etanol o urticaria. En cambio, la inyección intradiscal a perros es muy bien tolerada hasta dosis de 25 mg/k, luego de varios meses de tratamiento (Moneret Vautrin D. et al., 1985).

La alta ingesta de semillas así como el consumo del fruto verde pueden resultar abortivos. La *papaína* ha demostrado, en personas hipersensibles, inducción de asma, alergia respiratoria y rinitis. Su contacto con córnea puede producir lesiones muy severas. La inhalación de esta sustancia por perros, hámster y ratas ha demostrado provocar con frecuencia cuadros de enfisema pulmonar (Badin R. et al., 1978). El extracto pentánico de las semillas de papaya y su principal ingrediente, el *benzilisotiocianato*, pueden resultar citotóxicos (en altas dosis) al aumentar la permeabilidad de las membranas celulares al ión calcio (Wilson R. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes alérgicos a la papaya y con problemas de coagulación sanguínea. Los extractos de papaya no han documentado su total inocuidad durante el embarazo y lactancia. La quimionucleólisis está contraindicada en el embarazo.

Interacciones Medicamentosas

Los extractos de papaya pueden incrementar la actividad anticoagulante de la warfarina.

Status Legal

La papaya se encuentra registrada por las Farmacopeas de Medicina Oriental (1969), Caribeña (1996), Francesa (IX^a Ed.), Indonesia (1965), Italiana (VIII^o Ed.), Filipina, Paraguaya (1944). (Germosén Robineau L., 1996). Autorizada por los Ministerios de Sanidad de Bolivia (frutos) y Colombia (pulpa). (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El jugo del fruto se emplea oralmente como digestivo, normalizador del ritmo evacuatorio, en afecciones del árbol respiratorio (asma, bronquitis, tos, tuberculosis), como antifebril, antihipertensivo, en artrosis y edemas. En aplicación externa, el fruto machacado ha resultado útil en casos de forúnculos. En casos de parásitos se emplean las semillas secas molidas y el látex. Las hojas secas se recomiendan como antiasmáticas (se hacen cigarros de manera similar a algunas *Daturas*). La infusión o decocción de las hojas se indican en casos de gastritis, malaria, trastornos hepáticos y cardíacos. Extractos acuosos de la raíz se administran en forma de enema como abortivo.

La raíz en maceración y por uso oral se recomienda en casos de uretritis. El cocimiento de los cogollos tiene aplicación como antipalúdico, antidiapéptico y antiparasitario. En este último caso también se recomienda la maceración o infusión de la raíz. El fruto verde, rallado y puesto en agua, se recomienda por vía oral para el abordaje de cuadros hipertensivos. El jarabe elaborado con las flores se indica en casos de ictericia y enfermedades respiratorias. El látex por vía oral lo recomiendan para tratar esplenomegalia y parásitos. En forma tópica, el látex (solo o disuelto en alcohol) resultaría útil en casos de eczemas, erisipela, psoriasis, pecas, tineas y verrugas.

FORMAS GALÉNICAS

Extracto Seco (5:1): Como eupéptico se recomiendan 300 mg, media hora antes de las comidas principales (máximo 1,5 g/día). Como antihelmíntico puede adicionarse 30 mg de cisteína.

OTROS USOS

La pulpa del fruto tiene uso comestible dado su agradable sabor. Con ella se elaboran jugos, mermeladas y tortas. Las hojas suelen comerse en ensaladas, empleándose además, para remover manchas como sustituto del jabón. La *papaína*, de amplio uso en la industria farmacéutica no solo

en productos digestivos, también se emplea en cosmética formando parte de cremas faciales y lociones para limpieza de cutis. Se emplea también para ablandar la carne, como clarificador de la cerveza, para el tratamiento de lana y seda antes de colorearlas, como coadyuvante en la fabricación

de hule, como ingrediente en la formulación de pastas dentales y detergentes, y para mejorar el tanizado de cueros finos (Cáceres A., 1996). La *papaina* forma parte de algunos productos destinados a la limpieza de lentillas corneales (Vanaclocha B. & Cañigueral S., 2003).

BIBLIOGRAFÍA

- Badin R. et al.: *Papain in pharmaceutical enzymes*. Gand. Belgium. Edit. D. Ruysse & A. Lauwers. (1978).

- Cáceres A. et al.: Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases. Tramil VI. Guadalupe. UAG/Enda-Caribe (1992).

- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. Univ. San Carlos, Guatemala (1995).

- Catutani T. et al.: Purification and properties of pectinesterase from papaya. *J. Sci. Food Agric.* 35: 1120-27 (1984).

- Chamorro G.; Sastré P. and Martínez E.: Dominant lethal study of *Carica papaya* in male mice after long term treatment. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-232. 8-12 Sept. Barcelona, Spain (2002).

- Chinoy N. and George S.: Induction of functional sterility in male rats by low dose of *Carica papaya*. *Acta Eur. Fert.* 14 (6): 425-32 (1983).

- Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. CRC Press Inc. Florida, USA (1985).

- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proxymate analysis tables of higher plants*. CRC Press. Boca Raton (Florida). Pp. 389 (1989).

- Einarson T. et al.: Chymopapain. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 18: 560-8 (1980).

- Emeruwa A.: Antibacterial substance from *Carica papaya* fruit extract. *J. Nat. Prod.* 45 (2): 123-7 (1982).

- García González M.: Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).

- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Tramil. 1^a. Ed. Santo Domingo. Enda-Caribe (1996).

- Giordiani R.; Siepaio M.; Moulin Traffort J. et al.: Antifungal action of *Carica papaya* latex: isolation of fungal cell wall hydrolysing enzymes. *Mycoses (Marseille)*. 34 (11-12): 469-77 (1991).

- Glasby J.: *Dictionary of plants containing secondary metabolites*. Taylor & Francis Ed. London (1991).

- Grandvaux J.: *Carica papaya*, plante médicinale d'actualité. Thèse Pharmacie. Paris XI. N° 6/86 (1986).

- Gupta A.; Wambebe C. and Parsons D.: Central and cardiovascular effects of the alcoholic extract of the leaves of *Carica papaya*. *Int. J. Crude Drugs Res.* 28 (4): 257-66 (1990).

- Kamboj V.: A review of Indian medicinal plants with interceptive activity. *Indian J. Med. Res.* 4: 336-55 (1988).

- Kambu K. et al.: Antispasmodic activity of extracts proceeding of plant anti-diarrheic traditional preparations used in Kinshasa, Zaire. *Ann. Pharm. Fr.* 48 (4): 200-8 (1990).

- Moneret Vautrin D. et al.: Allergy to chymopapain, value of predictive tests before chemonucleolysis. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 4 (3): 313-5 (1985).

- Morton J.: *Fruits of warm climates*. Greensboro, Media Inc. Pp. 115-121 (1987).

- Osato J.; Santiago L. and Remo G.: Antimicrobial and antioxidant activities of unripe papaya. *Life Sci.* 53 (17): 1383-9 (1993).

- Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. 1^a. Ed. Edit. MICOF. Valencia, España (1995).

- Phillipson J. and O'Neill M.: Antimalarial and amoebicidal natural products. In: *Biologically Active Natural Products*. Oxford Science Publ. Pp. 49-64 (1987).

- Planter: *Obtención y aprovechamiento de extractos vegetales de la flora salvadoreña*. San Salvador. Universidad de El Salvador. Pp. 619 (1989).

- Pousset J.: *Plantas medicinales africanas*. ACCT. Pp. 156. Paris, France (1989).

- Souza Brito A.: Comunicación personal. Tramil III. La Habana, Cuba. Enda-Caribe/MINSAP. (1988).

- Thomaso O.: Re-examination of the antimicrobial activities of *Xylopiya aethiopia*, *Carica papaya*, *Ocimum gratissimum* and *Jatropha curcas*. *Fitoterapia*. 60 (2): 147-55 (1989).

- Udoh P. and Kehinde A. *Phytother. Res.* 13: 226-8 (1999).

- Vanaclocha B. y Cañigueral S.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 4^a. Ed. Edit. Masson. España. (2003).

- Vélez F. and Valery de Vélez G.: *Plantas alimenticias de Venezuela*. Fundación Bigott. Caracas. Pp. 277 (1990).

- Wilson R.; Kwan T.; Kwan C. and Sorger G.: Effects of papaya seed extract and benzyl isothiocyanate on vascular contraction. *Life Sci.* 71 (5): 497-507 (2002).

- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A. and Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytother. Res.* 7: 185-9 (1993).

PARAÍSO



NOMBRE CIENTÍFICO

Azadirachta indica A. Juss. Sinonimia: *Melia azadirachta* L.

NOMBRES POPULARES

Español: paraíso, lila de la India, margosa

Portugués: paraíso.

Inglés: neem, indian Lilac, margosa, azedarach.

Otros: azedarach, margousier (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol siempreverde, perteneciente a la familia de las Meliáceas, caracterizado por presentar una altura de 12-15 metros; corteza pardo-grisácea; hojas pinnadas de hasta 30 cm de largo; panículas florales pequeñas, de color blanco-amarillentas; que hacen su aparición desde la primavera hasta principios del verano. Frutos en bayas de

color amarillo, rojizo o amarronado.

HÁBITAT

El paraíso es oriundo de Asia (Burma, India, Pakistán), introducido posteriormente en África occidental (en especial Nigeria) y distribuido como ornamental en gran parte del mundo. Caracteriza por ser longevo y presentar un desarrollo rápido, creciendo tanto sobre suelos bien drenados como también en secos y soleados.

PARTE UTILIZADA

Hojas, corteza y semillas maduras (aceite esencial).

HISTORIA

El paraíso es una especie muy empleada por la Medicina Ayurvédica desde tiempos remotos, empleándose principalmente como desintoxicante, antifebril y antipalúdico. También se emplean como remedio estomacal, designándole el nombre de «árbol del rosario», debido a que los huesos (carozos) de sus frutos se utilizan para hacer cuentas de rosario. En Sudamérica las etnias indígenas lo emplean como antimalárico y antireumático.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Triterpenos y tetra-nortriterpenos: Se trata de limonoides y protolimonoides del grupo gedunina, presentes en el aceite de las semillas: nimbolina A y B, nimbina, nimbina, nimbinina, nimolicinol, gedunina, azadiradiona (triterpenoide amargo), 1,2- α -epoxi-HO-azadiradiona, 1,2- α -epoxi-nimolicinol, 7-deacetilnimolicinol. En el extracto metanólico de las hojas fueron aislados los triterpenoides dihidro-nimocinol y 6- α -hidroxi-azadiradiona.

Lactonas sesquiterpénicas: El triterpenoide meliacina (azadirachtina) presente en hojas y semillas.

Otros: taninos, flavonoides, resina, margosina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Destaca del paraíso sus cualidades antiinflamatorias, anticonceptivas y antipalúdicas. En este último caso podría constituirse en una alternativa válida para el tratamiento de la malaria cloroquino-resistente. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria

Extractos elaborados con hojas de paraíso en dosis de 400 mg/k han demostrado inhibir el edema plantar en ratas inducido por carragenina. Dicha actividad fue comparativamente igual a 50 mg/k de ácido acetilsalicílico y a 4 mg/k de indometacina (Okpanyi S. & Ezenkwu G., 1981). De igual modo la fracción soluble en agua del extracto acuoso elaborado con las hojas de paraíso, en dosis de 200 mg/k, demostró ejercer un significativo efecto antiinflamatorio en el test de granuloma de algodón en ratas (Chattopadhyay R., 1998). Entre las sustancias responsables de dicha actividad figuran dos polisacáridos solubles en agua y el triterpenoide *nimbidina* (Pillai N. & Santhakumari G., 1981; Fujiwara T. et al., 1984). De igual modo extractos elaborados con corteza evidenciaron en ratas no sólo actividad antiinflamatoria, sino también antipirética, demostrando poseer en todos los casos baja toxicidad (Handa S. et al., 1992).

Actividad Antimalárica

La *nimbinina* y el *nimbólido* exhibieron acción antimalárica *in vitro*, sobre ratones expuestos al *Plasmodium berghei* (Brai D. et al., 1985). Dicha actividad en humanos, no estaría exenta de cierta toxicidad, a partir de lo observado con la administración de estos compuestos en mamíferos generando lesiones hepatorenales, anemia y alteraciones importantes en sus niveles de glucosa en sangre (Okpanyi S. & Ezenkwu G., 1981; Ali B., 1994).

Una fracción purificada obtenida a partir de extractos de las semillas de paraíso evidenció una actividad inhibitoria sobre el desarrollo de estadios asexuales y sexuales del parásito *Plasmodium falciparum*. Esta actividad inhibitoria sobre trofozoitos, esquizontes y sobre la maduración de gametocitos, fue puesta en evidencia en parásitos que habían demostrado ser resistentes a cloroquina y pirimetamina, lo cual sugiere un mecanismo diferente de acción (Dhar R. et al., 1998). No obstante, un ensayo anterior demostró que la actividad antimalárica sobre *Plasmodium falciparum* es inferior a la evidenciada por extractos de *Albizia gummifera*, *Aspilia mossambicensis* y *Melia azedarach* (Ofulla A. et al., 1995).

Actividad Anticonceptiva

El extracto hexánico del aceite extraído a partir de las semillas ha sido ensayado con éxito como anticonceptivo en animales de laboratorio, tanto por vía oral, intravaginal, subcutánea o intrauterina (Garg S. et al., 1994). Los primeros ensayos realizados con el aceite sobre monos Rhesus y humanos, determinaron una fuerte actividad espermatocida, la cual se desarrollaba en sólo 30 segundos a partir de su mezcla con el semen durante la aplicación intravaginal. Dicha actividad no afectó la producción de testosterona aunque se observó una ligera reducción de tamaño en los túbulos seminíferos durante su introducción en los conductos deferentes (Lal R. et al., 1987). El aceite de semillas de paraíso ha sido patentado como anticonceptivo masculino en Estados Unidos bajo el n° de licencia 5.501.855 (Talwar G. et al., 1996).

La administración del aceite a modo de dispositivo intrauterino en ratas produjo, con una simple dosis, un bloqueo reversible de la fertilidad durante un período de 107-180 días. La fracción activa responsable de dicho efecto ha

podido ser aislada y estandarizada por técnica cromatográfica (HPLC). Se trataría de una mezcla de 6 componentes de baja e intermedia polaridad: ácidos grasos libres saturados, monoinsaturados, di-insaturados y sus metil-ésteres (Garg S. et al., 1998).

Actividad Hipoglucemiante

El aceite obtenido de las semillas ha demostrado reducir los niveles de glucemia en conejos y perros normoglucémicos e hiperglucémicos a partir de su administración en ayunas. La *nimbidina* en dosis de 200 mg/k alcanza a reducir de manera significativa los niveles de glucosa en sangre a partir de las cinco horas de su administración (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989). La actividad antidiabética del paraíso es muy bien considerada en India, donde se prepara una mezcla herbal compuesta por *A. indica*, *Zingiber officinalis* y *Piper nigrum*, bajo la forma de tabletas. La administración de dos tabletas diarias (a la mañana y la noche) ha demostrado su eficacia en pacientes diabéticos no insulino-dependientes (Alam M. et al., 1990). Precisamente en India fue realizado un estudio con el extracto etanólico de paraíso en conejos aloxanizados, a los cuales se suministró una dosis de 500 mg/k/día durante una semana de tratamiento, evidenciando efectos hipoglucémicos significativos (Kar A. et al., 2003).

Actividad Antiulcerosa Gástrica

El extracto acuoso de la corteza demostró propiedades antisecretorias y gastroprotectoras en modelos animales de úlcera gástrica inducidas por ligadura de píloro y mercaptoimidazol, con una ED₅₀ de 2,7 y 2 mg/k, respectivamente. También se mostró activa frente a úlceras gástricas inducidas por frío e indometacina (ED₅₀= 1,5 y 1,25 mg/k, respectivamente). El efecto protector resultó similar al demostrado por ranitidina, y superior al omeprazol en el modelo de secreción ácida por ligadura pilórica. En el modelo de estrés por frío fue más potente que ranitidina y equipotente a omeprazol. Respecto a esta última droga, un extracto de corteza de paraíso demostró actuar de manera similar a ella, produciendo una inhibición enzimática de la bomba de protones, de manera dosis-dependiente. A ello, le agrega un efecto antioxidante protector por bloqueo de la peroxidación lipídica. La actividad gastroprotectora estaría relacionada con la presencia de glucósidos fenólicos, los cuales representan un 10% de los componentes de la corteza (Bandyopadhyay U. et al., 2002).

Actividad Insecticida

Extractos de las semillas de paraíso formulados en forma de espirales, demostraron una moderada actividad insecticida frente a *Aedes aegypti* (Jantan I. et al., 1999). La *azadirachtina* presentó actividad tóxica contra el insecto hematófago *Rhodnius prolixus*, vector de la enfermedad de Chagas. Este compuesto ya había demostrado su eficacia sobre la langosta del desierto, disuadiendo su deseo alimenticio (Cabral M. et al., 1999). Los triterpenoides *dihidro-nimocinol* y *6- α -hidroxi-azadiradiona* (aislados del extracto metanólico de las hojas) demostraron ser letales frente al 4° estadio larvario del mosquito *Anopheles stephensi* (Siddiqui B. et al., 2002). En cambio resultó escasa la actividad insecticida frente a diferentes estadios larvarios de *Anopheles gambiae* (Seyoum A. et al., 2002). Un extracto elaborado con aceite de semillas de paraíso demostró efectos acaricidas frente a huevos, estadios jóvenes y adultos de *Hyalomma anatolicum excavatum* (Abdel Shafy S. et al., 2002). Finalmente el extracto acuoso de las hojas (y no el aceite esencial) demostró ser efectivo sobre oviposición de *Anticarsia gemmatalis* (Brito S. et al., 2003).

Actividad Antimicrobiana

El extracto hexánico de las hojas demostró actividad antimicrobiana frente a dos deuteromicetos patógenos como *Fusarium oxysporum* y *Colletotrichum lindemuthianum* (Govindachari T. et al., 1999). El triterpenoide *azadiradiona* aislado de las semillas, demostró actividad antifúngica contra *Puccinia arachidis*, hongo que parasita al maní o cacahuete (Govindachari T. et al., 2000). El extracto hexánico y el acuoso de las hojas fueron ineficaces frente a bacterias Gram negativas (Perumal Samy R. et al., 1998). Los extractos clorofórmico y metanólico de las hojas demostraron una débil actividad inhibitoria sobre *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, con una CIM > 1 g. En cambio, ambos extractos demostraron efectos bacteriostáticos frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus saprophyticum*, con una CIM = 0,9-0,3 mg/ml. (Franco D. et al., 2003). Sobre gérmenes Gram positivos, el extracto metanólico de hojas presentó actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus cereus* (Alzoreky N. et al., 2003).

Otras

Extractos alcohólicos de las hojas de paraíso demostraron en ratas efectos quimiopreventivos frente al inductor carcinogénico óxido de 4-nitroquinolina (Balasenthil S. et al., 2001). El extracto metanólico de las hojas demostró poseer efectos antimutagénicos en el test de Ames (Nakahara K. et al., 2002). El extracto acuoso de las hojas demostró en corazón aislado de rana y conejo, efectos inotrópico y cronotrópico negativos (de manera dosis dependiente), no bloqueados por atropina ni mepiramina. En corazón aislado de conejo dicho extracto evidenció incrementar la perfusión coronaria. Estos estudios permiten vislumbrar futuros ensayos clínicos en casos de insuficiencia coronaria y arritmias cardíacas (Khosla P. et al., 2002). Estudios *in vivo* en ratas demostraron efectos inmunostimulantes del extracto acuoso de las hojas frente a inmunosupresión inducida por estrés. Similares resultados, pero *in vitro*, exhibió el extracto etanólico (95%) de la corteza del tallo. En tanto, el aceite de la semilla demostró en ratas incremento de leucocitos y linfocitos con aumento de respuesta a fitohemaglutinina (Sánchez C. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis usuales, los extractos de hojas o partes aéreas de paraíso son generalmente bien tolerados. El aceite de las semillas de paraíso ha demostrado poseer baja toxicidad cuando fue administrado oralmente en ratas, mientras que inyectado en forma subdérmica en conejos no demostró desarrollar irritabilidad local. La administración sucesiva a lo largo de tres semanas consecutivas en animales no evidenció cambios significativos a nivel hematológico, hepático o cutáneo tras la autopsia de los mismos (Tandan S. et al., 1994). La administración oral del extracto acuoso de la corteza a ratas (0,6-1 g/k) a lo largo de quince días fue muy bien tolerada. De igual modo la dosis acumulativa (hasta 9 g/k) del mismo extracto no produjo efectos adversos en los animales (Bandyopadhyay U. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Ante la falta de estudios que aseguren la inocuidad del producto en el embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir extractos de paraíso en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

La parte aérea y flores de *A. indica* var. *siamensis* es una de las especies reconocidas en Thailandia para Atención Primaria de la Salud, recomendándose como orexígeno. El departamento de salud de la India ha incorporado al paraíso dentro

de las especies recomendadas en casos de gastritis, dermatitis, heridas y como agente fumigante y desinfectante.

USOS ETNOMEDICINALES

El aceite esencial de las semillas es muy empleado en Asia bajo la forma de linimento antirreumático. Entre los usos populares más destacados del paraíso en el continente asiático figuran su empleo (decocción de la corteza u hojas) como insecticida, hepatoprotector, laxante, antiinflamatorio, antiparasitario, anticonceptivo, antimigrañoso, antipirético, antimalárico, antidiabético y antiséptico. Esta última cualidad ha hecho que millones de personas en Asia utilicen chicles elaborados con extractos de esta especie para la limpieza dental. El jugo de las hojas frescas (8-10 gotas) mezcladas con leche, son empleadas en India como antiemético. En las islas del Pacífico lo emplean en casos de asma, diabetes, sífilis y como insecticida. En uso externo se usa contra eczemas, aftas, psoriasis, micosis y reuma.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 10% (hojas o corteza). Se toman 2-3 tazas diarias. También puede tomarse a cucharadas.

Tintura: 1-3 g diarios.

OTROS USOS

Las cualidades insecticidas de su corteza son muy apreciadas en África, en donde se cultiva como seto para prevenir enfermedades transmisibles por mosquitos u otros insectos. De igual modo sus hojas, las que se colocan dentro de libros guardados en bibliotecas para evitar su destrucción por polillas. El aceite esencial también se emplea con fines similares para proteger cultivos del ataque de las langostas. La resina se añade a pastas dentífricas, jabones y lociones para la piel.

ESPECIES RELACIONADAS

Melia azedarach L.: Se trata de una especie muy emparentada y a menudo confundida con *A. indica*. Popularmente también se le conoce con el nombre de *paraíso*, *canelo*, *China-berry* (USA) y *cinamomo* (Brasil) por su parecido con el árbol de la canela. Es nativo de las zonas boscosas del norte de India, Himalaya y China, siendo extensamente cultivado en las regiones cálidas como árbol para dar sombra u ornamental. Es muy abundante en Argentina. Presenta flores perfumadas y frutos tóxicos de ser ingeridos. El término *Melia* proviene del griego = «fresno», en alusión al parecido de sus hojas con este árbol. En tanto *azedarach* es el nombre local con el que se le conoce en Himalaya. Entre los principales componentes activos destacan: *saponinas*, *triterpenoides*, *melialtenina* (*limonoide*), *lactonas* (*azadirachtina*), *furanolignano* (*pinoresinol*) y *alcaloides*. Las hojas además, contienen: *flavonoides* (*kempferol-3-O-rutinósido*, *3-O-rhamnósido*, *quercetina-3-O-rutinósido*, *3-O-rhamnósido* y derivados de *quercetina* y *rutina*); la corteza es rica en *taninos* y *resinas*, mientras que en los tallos abundan *peroxidasas* (Lahitte H. et al., 1998; Salib J. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana - Insecticida : El glicopéptido cíclico *meliacina* obtenido de las hojas evidenció actividad inhibitoria sobre la producción de interferón- α en cultivos celulares y en ratones, e inhibición *in vitro* en la replicación del ARN y ADN viral (Andrei G. et al., 1990). La *meliacina* en concentración de 56 μ g/ml demostró *in vitro* una débil actividad inductora de producción de TNF- α . En cambio esta actividad se incrementa en presencia de macrófagos murinos bajo inducción de lipopolisacáridos de *Escherichia coli* (Petrera E. & Coto C., 2003).

Continuando con la actividad antiviral, los extractos cru-

dos elaborados con las hojas demostraron inhibir la replicación en cultivos celulares y en ratones, de los virus Tacaribe y Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), siendo el compuesto *meliacina* el principal responsable, al actuar bloqueando la propagación viral por medio de inhibición en la síntesis de ADN y del ensamble de nucleocápsidos (Coto C. et al., 1999; Pifarre M. et al., 2002; Alche L. et al., 2002).

En conejos con heridas infectadas por *Staphylococcus aureus*, el extracto metanólico de las flores demostró una efectividad antimicrobiana comparable a neomicina (Saleem R. et al., 2002). Estudios antimicrobianos evidenciaron actividad inhibitoria de la fracción diclorometánica de la corteza frente a *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. albus*, *Streptococcus fecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*. En contraste, no demostró actividad antimicótica frente a *Candida sp.* y *Trichophyton mentagrophytes*. (Khan M. et al., 2001).

Se ha documentado actividad fungistática (MIC 50-300 mg/ml) y fungicida (MFC 60-500 mg/ml) del extracto etanólico de los frutos contra *Aspergillus flavus*, *Fusarium moniliforme*, *Microsporium canis* y *Candida albicans* (Carpinella M. et al., 1999). De igual modo los extractos eterpetrólico y metanólico inhibieron en un 95% la germinación de esporas de *Fusarium oxysporum* var. *melonis* y *Verticillium dahlia* (Abou Jawdah Y. et al., 2002). A su vez, los polisacáridos obtenidos de los frutos demostraron un 50% de efecto inhibitorio en el desarrollo de antracnosis en cultivos de *Phaseolus vulgaris* afectados por el hongo *Glomerella cingulata* (Varianni M. et al., 2003).

Por otra parte se ha detectado actividad repelente de insectos a partir de extractos del fruto inmaduro contra *Triatoma infestans* (ninfas) e inhibición de la muda y alimentación contra el hematófago *Rhodnius prolixus*, ambos vectores de la enfermedad de Chagas. Al respecto, la lactona *azadirachtina* y el furoilignano *pinoresinol* serían los principios activos responsables (Valladares G. et al., 1999; Cabral M. et al., 1999). Los compuestos *meliartenina*, *2-HO-amoodastatina* (isómero) y *azadirachtina* demostraron poseer efectos insecticidas y antialimentarios sobre larvas de *Epilachna paemulata* y *Spodoptera eridania* (Carpinella M. et al., 2002; Carpinella M. et al., 2003).

Otros: Entre los ensayos realizados con extractos de las hojas de esta especie se pudo demostrar actividad antiinflamatoria (por inhibición del complemento) en humanos (Benencia F. et al., 1994) y efecto antifagocítico *in vitro* so-

bre células de exudados peritoneales en ratones (Courrèges M. et al., 1994). Estudios inmunológicos revelaron que el extracto crudo de hojas de *M. azedarach* inhibe la fagocitosis de monocitos humanos (Benencia F. et al., 1997), pudiendo además inhibir la proliferación de linfocitos estimulados *in vitro* por el mitógeno concanavalina A (Courrèges M. et al., 1998). La administración intraperitoneal de extractos acuosos de *Melia azedarach* a ratones produce un aumento transitorio del volumen de hematíes y la concentración de hemoglobina en sangre, acompañado de aumento en el número de neutrófilos (Benencia F. et al., 1992).

Efectos Adversos y/o Tóxicos

Cabe destacar que dosis algo mayores a lo normal de extractos de *M. azedarach* provocan por vía interna en humanos: náuseas, vómitos, diarreas y estados de narcosis. Para atenuar estos síntomas a menudo se suele combinar con *Glycyrrhiza glabra*. La ingesta de 2 ó 3 frutos maduros de esta especie en niños de corta edad no ha arrojado síntomas de importancia; en cambio la ingesta de esa misma cantidad de frutos verdes puede originar vómitos, diarrea, hipoglucemia, aumento de transaminasas y estados convulsivos (Mutti O., 1992). En China se han documentado casos fatales en adultos con la ingesta de 6 a 8 frutos. Esta toxicidad se emplea como artefacto de pesca o como insecticida.

La ingesta de los frutos por ovejas o cerdos les produce náuseas, vómitos, constipación o diarrea sanguinolenta. El cuadro se acompaña de disnea, depresión o excitación, bradicardia. En casos severos sobreviene la muerte del animal, observándose en la autopsia degeneración grasa de hígado y riñones. Los síntomas aparecen de 1-3 horas de la ingesta de una dosis letal, calculada en 0,05% de la planta ingerida en relación al peso corporal. La dosis de 25-30 g/kg ha resultado letal en el ganado vacuno (González Stuart A., 1989; Del Méndez M. et al., 2002).

Usos Etnomedicinales

En Asia es empleada la corteza, semillas y hojas por vía interna como antiparasitario, purgante, emético, antirreumático, antitumoral, emenagogo y antimicótico (candidiasis). En uso externo se recomienda en casos de infecciones vaginales, lepra, tiña, caspa, pediculosis (frutos) y escrofulodermias. También se emplea como insecticida (Chin W. & Keng H., 1990). En el sur de Italia el fruto ingerido se recomienda como laxante, en tanto las semillas se emplean como antirreumático y antifebril (Palmese M. et al., 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel-Shafy S., Zayed A.: In vitro acaricidal effect of plant extract of neem seed oil (*Azadirachta indica*) on egg, immature, and adult stages of *Hyalomma anatolicum excavatum* (Ixodoidea: Ixodidae). *Vet Parasitol.* 30: 106 (1):89-96 (2002).
- Abou-Jawdah Y., Sobh H., Salameh A.: Antimycotic activities of selected plant flora, growing wild in Lebanon, against phytopathogenic fungi. *J. Agric Food Chem* 50 (11):3208-13 (2002).
- Alam M.; Siddiqui M. and Husain W.: Treatment of diabetes through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia.* 61 (3): 240-42 (1990).
- Alche L., Barquero A., Sanjuan N., Coto C.: An antiviral principle present in a purified fraction from *Melia azedarach* L. leaf aqueous extract restrains herpes simplex virus type 1 propagation. *Phytother Res* 16 (4):348-52 (2002).
- Ali B.: Toxicology of *Azadirachta indica*. *J.Ethnopharmacol.* 42: 71-2 (1994).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alzoreky N., Nakahara K.: Antibacterial activity of extracts from some edible plants commonly consumed in Asia. *Int J Food Microbiol* 80 (3):223-30 (2003).
- Andrei G.; Coulombié F.; Courrèges M.; De Torres R. and Coto C.: Meliacine an antiviral compound from *Melia azedarach* L. inhibits interferon production. *J. Interferon Res.* 10: 469-75 (1990).
- Balasenthil S.; Ramachandran C. and Nagini S.: Prevention of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by garlic. *Fitoterapia.* 72 (5): 524-31 (2001).
- Bandyopadhyay U.; Biswas K.; Chatterjee R.; Bandyopadhyay D.; Chattopadhyay I.; Ganguly C.; Chakraborty T.; Bhattacharya K. and Banerjee R.: Gastroprotective effect of *Neem* (*Azadirachta indica*) bark extract: possible involvement of H⁺, K⁺, ATPase inhibition and scavenging of hydroxyl radicals. *Life Sci.* 71 (24): 2845-65 (2002).
- Benencia F.; Courrèges M.; Coulombié F. and Massoub E.: Effect of *Melia azedarach* fresh leaf aqueous extract on mice hematological parameters. *Fitoterapia.* 63: 411-4 (1992).
- Benencia F.; Courrèges M.; Massoub E. and Coulombié F.: Effect of *Melia azedarach* leaf extracts on human complement and polymorphonuclear leukocytes. *J. Ethnopharmacol.* 41: 53-7 (1994).
- Benencia F.; Courrèges M.; Coto C. and Coulombié F.: Immunomodulatory activities of *Melia azedarach* L. leaf extracts on human monocytes. *J. Herbs, Spices Med. Plants.* 5: 7-13 (1997).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Bray D. et al.: *Trans. Royal Society Tropical Medicine Hyg.* 79: 426 (1985).
- Brito G.; Dörr F.; Dörr F. A.; Pereira M.; Boehrings D.; Costa E.; Rubin M.: Bioatividade do óleo de nim e de extrato aquoso de cinamomo sobre a oviposição de *Anticarsia gemmatilis* Hübner. Química, UFSM. Abstract 12.132. FeSBE 2003 - XVIIIª Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental (2003).
- Cabral M.; Kelecom A. and García E.: Effects of the lignan, pinoresinol, on the molting cycle of the bloodsucking bug *Rhodnius prolixus* and of the milkweed bug *Oncopeltus fasciatus*. *Fitoterapia.* 70: 561-7 (1999).
- Carpinella M.; Herrero G.; Alonso R. and Palacios S.: Antifungal activity of *Melia azedarach* fruit extract. *Fitoterapia.* 70: 296-8 (1999).
- Carpinella C., Ferrayoli C., Valladares G., Defago M., Palacios S.: Potent limonoid insect antifeedant from *Melia azedarach*. *Biosci Biotechnol Biochem* 66(8):1731-6 (2002).
- Carpinella M., Defago M., Valladares G., Palacios S.: Antifeedant and insecticide properties of a limonoid from *Melia azedarach* (Meliaceae) with potential use for pest management. *J. Agric Food Chem* 51(2): 369-74 (2003).
- Chattopadhyay R.: Possible biochemical mode of anti-inflammatory action of *Azadirachta indica* in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 36 (4): 418-20 (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Courrèges M.; Benencia F.; Coto C.; Massoub E. and Coulombié F.: In vitro antiparasitic effect of *Melia azedarach* leaf extracts on mouse peritoneal exudate cells. *J.Ethnopharmacol.* 43: 135-40 (1994).
- Courrèges M.; Benencia F.; Coulombié F. and Coto C.: In vitro and in vivo activities of *Melia azedarach* aqueous extracts on murine lympho-

cytes. *Phytomedicine*. 5 (1): 63-9 (1998).

- Coto C.; De Torres R.: *El paraíso (Melia azedarach) fuente de productos bioactivos. Dominguezia*. 15 (1): 5-19 (1998).

- Del Méndez M., Elias F., Aragao M., Gimeno E., Riet-Correa F.: Intoxication of cattle by the fruits of *Melia azedarach*. *Vet Hum Toxicol* 44 (3):145-8 (2002).

- Dhar R.; Zhang K.; Talwar G.; Garg S. and Kumar N.: *Inhibition of the growth and development of asexual and sexual stages of drug-sensitive and resistant strains of the human malaria parasite Plasmodium falciparum by Neem (Azadirachta indica) fractions. J. Ethnopharmacol.* 61: 31-39 (1998).

- Duke J.: *The Role of Medicinal Plants in Health Care India. Medicinal Resources of the Tropical Forest. U.S.A.* (1996).

- Franco, D. de L.; Bella Cruz, A.; Pessatti, T. de L.: Investigaçao da atividade antimicrobiana de *Azadirachta indica*. Centro Ciências da Saúde, UNIVALI; Ciências Biológicas, UNIVALI; CIT-Mar, UNIVALI. Abstract P-14. FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental (2003).

- Frawley D. and Vasant L.: *The Yoga of Herbs: An Ayurvedic Guide to Herbal Medicine.* Lotus Press. (1992).

- Fujiwara T.; Takeda T.; Ogihara Y.; Shimizu M.; Nomura T. and Tomita Y.: *Shoyakugaku Zasshi*. 38: 334 (1984).

- Garg S.; Talwar G. and Upadhyay S.: *Comparison of extraction procedures on the immunocontraceptive activity of neem seed extracts. J. Ethnopharmacol.* 44: 87-92 (1994).

- Garg S.; Talwar G. and Upadhyay S.: *Immunocontraceptive activity guided fractionation and characterization of active constituents of neem (Azadirachta indica) seed extracts. J. Ethnopharmacol.* 60: 235-46 (1998).

- González Stuart A.: *Plantas tóxicas para el ganado.* Edit. Limusa-Noriega. México (1989).

- Govindachari T.; Suresh G. and Masilamani S.: *Antifungal activity of Azadirachta indica leaf hexane extract. Fitoterapia.* 70: 417-20 (1999).

- Govindachari T.; Suresh G.; Gopalakrishnan G.; Masilamani S. and Banumathi B.: *Antifungal activity of some tetranortriterpenoids. Fitoterapia.* 71: 317-20 (2000).

- Hallur G., Sivramakrishnan A., Bhat S.: *Three new tetranortriterpenoids from neem seed oil. J Nat Prod.* 65 (8):1177-9 (2002).

- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: *Plants with antiinflammatory activity. Fitoterapia.* 63 (1): 5 (1992).

- Jantan I.; Zaki Z.; Ahmad A. and Ahmad R.: *Evaluation of smoke from mosquito coils containing Malaysian plants against Aedes aegypti. Fitoterapia.* 70: 237-43 (1999).

- Kar A.; Choudhary B. and Bandyopadhyaya N.: *Comparative evaluation of hypoglycemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetics rats. J. Ethnopharmacol.* 84 (1): 105-8 (2003).

- Khan M.; Kihara M. and Omoloso A.: *Antimicrobial activity of Horsfieldia belwigi and Melia azedarach. Fitoterapia.* 72: 423-7 (2001).

- Khosla P, Gupta A, Singh J.: *A study of cardiovascular effects of Azadirachta indica (neem) on isolated perfused heart preparations. Indian J Physiol Pharmacol* 46 (2):241-4 (2002).

- Labitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Halona P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses. L.O.L.A. Edic. Buenos Aires.* (1998).

- Lal R. et al.: *Fitoterapia.* 58 (4): 239-242 (1987).

- Larson R.: *The commercialization of neem.* In: M. Jacobson Ed. *Focus on Phytochemical Pesticides.* Pp.155-167. Boca Raton. CRC Press (1989).

- Mukherjee T.: *Antimalarial herb drugs. A review. Fitoterapia.* 62 (3): 197-203 (1991).

- Mutti O.: *Toxicología Vegetal. En: Intoxicaciones más frecuentes en pediatría. (M.Talamoni). Edic. Macchi. Buenos Aires.* (1992).

- Nakahara K., Trakoontivakorn G., Alzoreky N., Ono H., Onishi-Kameyama M., Yoshida M.: *Antimutagenicity of some edible Thai plants, and a bioactive carbazole alkaloid, mahanine, isolated from Micromelum minutum. J Agric Food Chem* 50 (17):4796-802 (2002).

- Ofulla A., Chege G., Rukunga G., Kiarie F., Githure J., Kofi-Tsekpo M.: *In vitro antimalarial activity of extracts of Albizia gummifera, Aspilia mossambicensis, Melia azedarach and Azadirachta indica against Plasmodium falciparum. Afr J Health Sci* 2 (2):309-311 (1995).

- Okpanyi S. and Ezenkwa G.: *Planta Med.* 41: 34 (1981).

- Perumal Samy R.; Ignacimuthu S. and Sen A.: *Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. J. Ethnopharmacol.* 62: 173-82 (1998).

- Petreva E. and Coto C.: *Effect of meliacine, a plant derived antiviral, on tumor necrosis factor alpha. Fitoterapia.* 74 (1-2): 77-83 (2003).

- Piffarre M., Berra A., Coto C., Alche L.: *Therapeutic action of meliacine, a plant-derived antiviral, on HSV-induced ocular disease in mice. Exp Eye Res* 75(3):327-34 (2002).

- Pillai N. and Santhakumari G.: *Planta Med.* 43: 59 (1981).

- Rai M.: *Herbal Medicines in India: Retrospect and Prospect. Fitoterapia.* 65 (6): 483-91 (1994).

- Saleem R., Ahmed S., Shamim S., Faizi S., Siddiqi B.: *Antibacterial effect of Melia azedarach flowers on rabbits. Phytother Res* 16(8):762-4 (2002).

- Salib J.; Michael H. and El-Nogoumy S.: *New lactoyl glycoside quercetin from Melia azedarach leaves. B-085 Rev. Fitoterapia.* 2 (S1): 257 (2002).

- Seyoum A., Palsson K., Kung'a S., Kabiru E., Lwande W., Killen G., Hassanali A., Knols B.: *Traditional use of mosquito-repellent plants in western Kenya and their evaluation in semi-field experimental huts against Anopheles gambiae. ethno-botanical studies and application by thermal expulsion and direct burning. Trans R Soc Trop Med Hyg* 96(3):225-31 (2002).

- Siddiqui B., Afshan F., Faizi S., Naeem-Ul-Hassan Naqvi S., Tariq R.: *Two new triterpenoids from Azadirachta indica and their insecticidal activity. J Nat Prod.* 65 (8):1216-8 (2002).

- Talwar G.; Upadhyay S. and Dhawan S.: *Neem oil. J.N.U. Complex, New Delhi. U.S. patent.* Mar. 26 (1996).

- Tandan S.; Gupta S.; Chandra S. and Lal J.: *Safety evaluation of Azadirachta indica seed oil, a herbal wound dressing agent. Fitoterapia.* 66 (1): 69 (1995).

- Valladares G.; Ferreyra D.; Defago M.; Carpinella M. and Palacios S.: *Effects of Melia azedarach on Triatoma infestans. Fitoterapia.* 70: 421-4 (1999).

- Variani, M.; Nishi, C.; Petkowicz, C. de O.: *Isolamento e atividade biológica dos polissacarídeos solúveis dos frutos de Melia azedarach.* Abstract 12.050. FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental (2003).

- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de medicina Herbolaria y Preparados Botánicos.* Edit. Grjalbo S. A. (1994).

- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants. Penerbit Fajar Bakti Sdn. Kuala Lumpur.* (1994).

PASIONARIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Passiflora incarnata L. También se reconocen como pasionarias a *Passiflora coerulea* L.; *P. alata* Dryand; *P. quadrangularis* L.; *P. ligularis* Juss.; *P. edulis* y otras.

NOMBRES POPULARES

Español: pasiflora, pasionaria, granadilla (Centroamérica, España).

Portugués: maracuyá.

Inglés: passion flower, maypop.

Otros: mburucuyá (guaraní), fleur de la passion, passiflore

(Francés), Passionskraut, Passionsblume (Alemania), granadilla o passiflora (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un tipo de enredadera arbustiva perteneciente a la familia de las Pasifloráceas, de tallo glabro, provisto de zarcillos o aretes que le permiten trepar. Las hojas son alternas, de color verde oscuro en la cara superior y glauca en la inferior. Caracterizan por presentar una forma palmada con cinco digitaciones o lóbulos, de aspecto elíptico-lanceolado. Las flores, hermafroditas, son solitarias o aisladas, grandes, largamente pedunculadas, pudiendo alcanzar como máximo los 10 cm de diámetro. Presentan filamentos en la corona en cuatro series, siendo azules en el ápice, blancas en el centro y púrpuras en la base. La floración ocurre en primavera y verano. El fruto, conocido en algunas regiones como granadilla o tumbo, es una baya ovoide, de 6 cm de largo, carnosa, color anaranjado por fuera y con endocarpio rojo comestible. Las semillas, de aspecto gelatinoso, son muy aromatizantes lo cual se aprovecha para sazonar comidas y sobretodo ensaladas.

HÁBITAT

La familia *Pasifloráceas* está comprendida por doce géneros con unas 600 especies originarias de regiones tropicales y subtropicales de América y África. Al género *Passiflora* pertenecen alrededor de 400 especies, la gran mayoría americanas, que habitan desde Centroamérica hasta Argentina, país éste en donde existirían alrededor de 18 especies, algunas nativas y otras exóticas. Requiere terrenos fértiles y soleados.

En Europa fue introducida desde Brasil en el siglo XVII. En Argentina, *Passiflora coerulea* (en peligro de extinción) crece preferentemente en las provincias del noroeste, Mesopotamia, Córdoba y en la ribera del Plata (especialmente en la zona del delta), mientras que *Passiflora mooreana* lo hace en el sur de Bolivia, Paraguay y norte de Argentina, hasta Córdoba. *Passiflora incarnata* es originaria de Estados Unidos y México, pero actualmente está muy extendida en Sudamérica y sur de Europa. Los principales cultivos corresponden a Estados Unidos, norte de África, Italia, India, Guatemala, Polonia, Israel, España y sur de Francia.

HISTORIA

La denominación de pasionaria le fue conferida por los sacerdotes españoles de Sudamérica y hace referencia al aspecto que presentaban los arreglos florales hechos con esta planta que asemejaban «la pasión de Jesucristo»: Los tres estigmas centrales representaban los tres clavos que soportó Jesús en la Cruz; en las cinco anteras estarían representadas las cinco llagas o heridas; el cerco de filamentos púrpura por encima de los estambres asemejaba la corona de espinas; los diez sépalos simbolizaban a los diez apóstoles (sin Judas ni Pedro) y finalmente los zarzillos representaban a los látigos con los cuales flagelaron el cuerpo de Jesucristo.

Esta planta fue muy importante para los nativos americanos, ya que sus frutos tenían un gran valor económico como moneda de intercambio con otros pueblos. También lo fue para los eclécticos del siglo IX, quienes la utilizaban en casos de insomnio, nerviosismo, problemas menstruales, diarrea, epilepsia y tos ferina. También recomendaban el jugo de la hoja, por vía tópica, en casos de quemaduras, heridas y odontalgias. De igual modo la empleaban los indígenas norteamericanos.

Pedro Ordóñez de Cevallos, en la obra «El Clérigo Agradecido» que data de 1691, relataba: «... es absolutamente la mejor fruta del mundo y comiéndola, sale un olor a almizcle por las narices y un sabor mejor que nuestras granadas...». Por su parte, los aztecas también hacían uso de esta planta, la llamaban *coanepilli*, empleándola como diaforética, diurética, analgésica y como antídoto contra mordeduras de serpientes. Los cherokees del sur de las montañas Allegheny y los houmas de Lousiana (USA) empleaban *Passiflora incarnata* con fines medicinales. Asimismo los incas elaboraban un té tónico de muy agradable sabor.

En 1867, comienzan a realizarse los primeros estudios con esta especie, llamando la atención su potencial sedativo y antiespasmódico. A partir de allí, fue recomendada como sedante no narcótico y digestivo en el *New Orleans Medical Journal* de los Estados Unidos. Este empleo fue popularizado en Europa, más precisamente durante la Primera Guerra Mundial, como tratamiento de la angustia de guerra. El alcaloide *harmina*, antiguamente conocido como *telepatina* (por su peculiar capacidad de producir un estado contemplativo y leve euforia) fue introducido por los alemanes en la 2ª Guerra Mundial como suero de la verdad. En 1937 fue inscrita en la Farmacopea Francesa y finalmente en los sucesivos años fue adoptada por la mayoría de las farmacopeas del viejo continente.

PARTE UTILIZADA

Las sumidades aéreas tanto en floración como en fructificación. Ocasionalmente se emplea la raíz.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La mayoría de los estudios sobre composición química hacen referencia casi exclusiva a *Passiflora incarnata*.

Alcaloides indólicos (0,03 - 0,1%): harmano o pasiflorina

(el más abundante), harmina (banisterina), harmanol, harmol (discutido) y harmalina. Todos ellos serían derivados de la β -carbolina. El harmano es un alcaloide con núcleo de indol y piridina. En la mayoría de los ejemplares los alcaloides sólo se presentan a través de trazas (menos de 0,01 ppm). En ese sentido es interesante señalar que en un estudio cromatográfico sobre 17 muestras de *Passiflora incarnata*, sólo una contenía harmano (Rehwald A. et al., 1994). El extracto seco de las hojas de *Passiflora alata* contiene 0,217% de alcaloides (expresados como pasiflorina o harmano) y 44,8% de flavonoides.

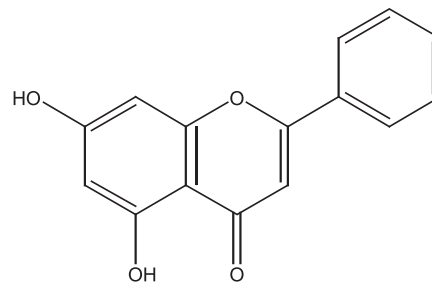
Flavonósidos (hasta 2,5%): Forman C-heterósidos de flavonoles; tienen doble enlace en las posiciones 2-3 y la unidad de azúcar se une por las posiciones 6 u 8. Como ejemplo tenemos: vitexina (C-heterósido con una glucosa unida por la posición 8 a la apigenina), isovitexina, glucósidos de la luteolina (orientina, isoorientina y lucenina), saponarina, kampferol, quercetina, apigenina, crisina, neohesperidina, luteolina, schaftósido e isoschaftósido. Su concentración en hojas y flores alcanza entre 1,5 y 2,1% dependiendo de la época de recolección.

Esteroles (10,1%): estigmasterol, sitosterol.

Cumarinas: escopoletina y umbeliferona (raíz).

Otros: maltol (derivado de la γ -pirona, aunque podría tratarse de un artefacto), etilmaltol, pasicol (poliacetileno), trazas de heterósidos cianogenéticos (ginocardina, volkenina, sulfato de tetrafilina B), lignanos (ácido cafeico y ácido ferúlico), aminoácidos, ácidos grasos (linoleico, linoléico, mirístico, oleico, palmítico), goma, glúcidos (glucosa, rafinosa, fructosa, sacarosa), polisacáridos (arabinoglucano), trazas de aceite esencial (limoneno, cumeno, α -pineno, zizaneno, zizaneno y demás terpenos), taninos (catecol, ácido gálico, leucoantocianidinas), n-nonacosano, ácido fórmico, ácido butírico y ácido *p*-cumárico.

Componentes del fruto: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, agua, β -caroteno, calcio, catalasa, etil-butilato, etil-caproato, fenolasa, fibra, fósforo, grasas, hierro, N-hexil-butirato, niacina, pectina-metil-esterasa, potasio, proteínas, riboflavina, sodio, tiamina, etc.



crisina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad de la pasionaria está vinculada a su efecto ansiolítico, destacando en segunda instancia su acción espasmolítica sobre músculo liso. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad sobre S.N.C.

El efecto sedante atribuido por la medicina popular a esta planta no tuvo suficiente aval científico hasta fines de la década del '60 y principios del '70, a pesar que Pares en 1867 y posteriormente Stapleton, habían señalado este efecto en

gran cantidad de pacientes. Entre las primeras experiencias realizadas con la fracción flavónica de *Passiflora incarnata* administrada a ratas por vía oral, se demostró que en estos principios activos radicaría la consabida acción sedativa, ya que disminuían el estado de excitación de los animales inducido por *cocaína* (Lutomski J. & Wrocinski T., 1961). Por su parte, la administración de partes aéreas molidas de *Passiflora coerulea* en dosis de 150 mg/k vía i.p. produjo en el ratón una marcada disminución de su actividad espontánea respecto a los controles (Boissier J. et al., 1972).

Un primer estudio doble ciego sobre 166 pacientes con problemas de ansiedad y/o insomnio, demostró la utilidad del extracto de *Passiflora incarnata* (Rickels K. & Hesbacher P., 1973). En principio se creía que la actividad tranquilizante se debía a la acción de los alcaloides, pero estudios posteriores demostraron que los mismos (en especial el *harmmano*) presentaban una acción estimulante del SNC, ya que pueden inhibir a la enzima mono-amino-oxidasa (MAO) e interaccionar con los receptores GABA para las benzodiazepinas (Lutomski J. et al., 1975).

Más tarde se investigó la acción conjunta de la fracción flavónica y el alcaloide *harmmano*, como copartícipes del efecto sedativo de la pasiflora, sin poder llegar a establecer conclusiones definitivas. Sin embargo, a partir de la década del '80 comienzan a conocerse en mayor profundidad los compuestos flavonoides de esta planta. Se pudo demostrar que los flavonoides de *P. edulis* y *P. incarnata* administrados por vía oral a ratas, potencian la acción del hexobarbital, prolongando así el tiempo de sueño y disminuyendo notoriamente la motilidad, sin provocar incoordinación motriz ni efectos miorreajatorios (Della Loggia R. et al., 1981; Speroni E. et al., 1988). Incluso la administración del extracto acuoso de las hojas de *P. edulis* y *P. incarnata* a ratones que previamente habían recibido pentobarbital, potenció los efectos de éste, lo cual es típico en las sustancias depresoras del S.N.C. (Maluf E. et al., 1988; Soulimani R. et al., 1997).

Otra evidencia de actividad depresora se puede observar en ratas tras la administración de partes aéreas molidas de *P. coerulea* por vía i.p., mostrando un descenso significativo de la temperatura rectal de manera dosis-dependiente (Laguna M. et al., 1993). Un estudio en ratas dio cuenta que el extracto hidroetanólico de las hojas de *Passiflora alata* presenta efecto ansiolítico en dosis de 100 mg/k, lo cual representa el doble de la dosis necesaria para provocar el mismo efecto con *Passiflora edulis* (Petry R. et al., 2001).

En la búsqueda de sinergias ansiolíticas, el extracto de *kava-kava* (*Piper methysticum*) combinado con un extracto seco de pasiflora demostró en ratas potenciar el efecto sedante de esta última (Capasso A. & Pinto A., 1995). El extracto hidroalcohólico de *P. coerulea* y *P. incarnata*, en dosis de 400 g/k, produjo efecto ansiolítico en ratas (Soulimani R. et al., 1997) al igual que sus extractos etanólicos en dosis oral de 0,5 ml/100 g (Olavarría A. et al., 1999).

A efectos de dilucidar los compuestos relacionados con el efecto ansiolítico, se pudo finalmente determinar que el flavonoide *crisina* sería el principal responsable, ya que su estructura química es propia de las sustancias afines a los receptores GABA-A. De esta manera ejercería un efecto sedante similar al del diazepam, aunque diez veces menor, no ejerciendo acciones miorreajantes (Paladini A., 1996).

Esta afinidad por el receptor GABA-A es compartida por el flavonoide *apigenina* de *Matricaria chamomilla* (ver monografía de Manzanilla). Al respecto, ambos flavonoides por vía i.p., en una pequeña dosis de 25 mg/k, han demostrado reducir en forma equitativa la actividad locomotriz en ratas. Mientras *crisina* exhibe un claro efecto ansiolítico en dosis de 1 mg/k i.v., *apigenina* a igual dosis no lo produce. El efecto ansiolítico de *crisina* puede ser bloqueado por el

antagonista benzodiazepínico flumazenil (Zanoli P. et al., 2000).

Estudios experimentales en ratas, han demostrado que la introducción de un átomo electronegativo en el núcleo flavónico de la *crisina* (por ejemplo 6-bromoflavona o bromo-3-nitroflavona), incrementa su efecto ansiolítico entre 30 y 100 veces respecto al exhibido por diazepam (Wasowski C. et al., 1997; Marder M. et al., 1997). Por otra parte, la *crisina* tendría efectos anticonvulsivos relacionados con los receptores cerebrales benzodiazepínicos (Median J. et al., 1990). Ensayos previos con extractos de *P. coerulea* demostraron ejercer aumento en la latencia de aparición de convulsiones en ratas tras inducción con pentilentetrazol a dosis de 100 mg/k vía i.p. (Boissier J. et al., 1972).

Respecto a los compuestos no flavónicos, el *maltol* y el *isomaltol* han exhibido en ratas, en dosis de 0,5 g/k, disminución del consumo de oxígeno a nivel de corteza cerebral, inhibición de la actividad motriz espontánea y acción anticonvulsiva (Aoyagi N. et al., 1974; Kimura R. et al., 1980). Sin embargo, en las cantidades en que se encuentra en la planta, no parecería tener injerencia alguna. La pasionaria presenta la cualidad de generar un sueño similar al fisiológico acompañado de un despertar rápido, sin embotamiento o borrachera matinal. Suele sinergizarse con valeriana, lúpulo, melisa o tilo en casos de insomnio. Un ensayo clínico a doble ciego, controlado con placebo, demostró que el suministro de pasionaria junto a espinos albar por vía oral, al cabo de unas pocas semanas, mejora la forma física en pacientes de tercera edad (Von Eiff M. et al., 1994).

En otro ensayo clínico realizado sobre cinco voluntarios sanos con extractos de pasiflora, en tres dosis (200–400–600 mg por cápsula) *versus* diazepam, se pudo observar que el efecto ansiolítico es evidente a los 30 minutos de administrado el producto, siendo bien tolerado con las tres dosis, y sin alterar los niveles de tensión arterial (Parrillo S. et al., 1997). Finalmente, un estudio llevado a cabo con pacientes obesos, para determinar el beneficio que puede aportar la actividad ansiolítica de la pasionaria sobre el control del estrés y nerviosismo que acompañan al seguimiento de un régimen dietético, determinó que en la primer semana de tratamiento (donde son más marcados los síntomas ansiosos), la administración de extractos de *P. incarnata* por vía oral lograba resultados satisfactorios (Moro O. & Basile G., 2000).

Actividad Espasmolítica

Las *cumarinas* presentan acción relajante del músculo liso y sedante. En dosis de 5 mg/k demostraron poseer propiedades espasmolíticas (Germosén Robineau L., 1995). Luego de la administración de extractos de pasionaria en ratones y ratas se produce una marcada disminución en el número de micciones y defecaciones, lo cual sugiere un posible efecto anticolinérgico o relajante directo de la musculatura lisa visceral, donde podrían tener injerencia las fracciones flavónicas (Harborne J., 1994). La actividad espasmolítica ya había sido señalada en 1939 por G. Borgartti, quien había observado que el extracto de pasiflora provocaba una disminución en el tono y frecuencia de las contracciones peristálticas del intestino aislado del conejo, de manera similar a la papaverina (Alonso J., 1998).

Actividad Cardiovascular

A este nivel, el extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de pasionaria administrado a ratas por intubación gástrica, produjo un efecto cronotrope negativo débil y un aumento de la diuresis (Ribeiro R. et al., 1988). El suministro *in vivo* de un extracto fluido de pasionaria sobre corazón de rana y sapo, determina un efecto bradicardizante y un aumento

de la amplitud de las pulsaciones, ya sea en animales normales o previamente atropinizados. En otros mamíferos, el mismo extracto provoca inicialmente un efecto excitatorio sobre la fibra miocárdica y posteriormente un efecto depresor, observándose una acción dromotropa negativa sobre el nodo sinusal. En perros provoca un efecto hipotensor por vasodilatación periférica (Van Ginkel A., 1997).

Actividad Antimicrobiana

En un primitivo trabajo se había reportado actividad inhibitoria *in vitro* de las semillas de *Passiflora incarnata* frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Frisbey A. et al., 1953). Extractos de las partes aéreas revelaron acción antimicótica frente a *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis* y *Microsporium cookei*; y antibacteriana contra *Streptomyces olivaceus* y *Streptococcus-a-hemolítico* (Nicolls J. et al., 1973). En estas acciones posiblemente jueguen un papel importante las *cumarinas*. Por su parte la planta entera ha demostrado tener actividad *in vitro* frente a *Mycobacterium smegmatis* pero escasa o nula frente a *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus faecalis* y *Candida albicans* (Chiappetta A. et al., 1983). Diversos estudios realizados con diferentes extractos de pasionarias de Argentina han revelado su ineficacia frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Aspergillus niger* (Anesini C. & Pérez C., 1993).

Otras

El *maltol* es una sustancia saborizante presente también en otras especies (*Abies alba*, *Larix decidua* y *Cichorium intybus*) cuyo efecto se estima entre 30 y 300 veces más potente que el de la sacarosa. Algunos estudios indican para esta sustancia una acción bradicardizante, hipotérmica e hiporreflexiva (Mandriole E. & Bongiorno G., 1991). Respecto a las *cumarinas*, se puede decir que presentan varias acciones: antitérmica y analgésica (en dosis de 5 mg/k) y antiinflamatoria (Germosen-Robineau L., 1995). En cuanto a los lignanos, el *ácido cafeico* presenta acción antiséptica y el *ácido ferúlico* actividad antiagregante plaquetaria, antiespasmódica y analgésica. Ambos han demostrado poseer efecto hepatoprotector y antihepatotóxico (Duke J., 1992). Finalmente, el extracto metanólico de las hojas de *Passiflora incarnata* (100 y 200 mg/k) administrado por vía oral, demostró una significativa actividad antitusiva en el test de inducción de tos por dióxido de sulfuro en ratones. El porcentaje de inhibición (39,4 y 65,0 %, respectivamente) fue comparable al demostrado por fosfato de codeína, en dosis de 10 y 20 mg/k por vía oral, respectivamente (Dhawan K. & Sharma A., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: Pruebas de toxicidad aguda en roedores, por vía intraperitoneal, determinaron que una dosis de 500 mg/k de extracto seco de *Passiflora coerulea* no provoca cambios significativos en el comportamiento normal del animal. Pruebas de toxicidad subaguda realizadas con el polvo de partes aéreas de *P. coerulea* a un grupo de animales recién destetados (30 días) mezclado con su alimento diario a lo largo de 45 días, no evidenció ningún cambio macroscópico en los órganos tras la autopsia (Lab. Gaultier, 1992).

Un estudio realizado con *P. coerulea* en ratas a las que se les suministró un extracto en dosis equivalente al consumo diario de un adulto humano durante 15, 30 y 90 días, demostró la ausencia de cambios significativos en cuanto al peso corporal, peso hepático y cerebral, volumen de líquido corporal y comida ingerida (Rodríguez G. et al., 1992; Zacchino S. et al., 1997). Estudios teratogénicos efectuados con la planta entera de *P. coerulea* en ratones a los cuales se

les administró una dosis de 100 mg/k vía oral durante todo el período de preñez, no evidenció diferencias significativas con el número de crías del grupo control. Tampoco evidenciaron cambios o trastornos al nacer y en su posterior crecimiento (Álvarez R. et al., 1990). De igual modo se constató la ausencia de abortos, lesiones macroscópicas orgánicas y desarrollo sexual con los extractos acuosos liofilizados de *Passiflora alata* y *P. edulis* en dosis superiores a 800 mg/k/día (Amaral K. et al., 2001).

La DL50 del alcaloide *harmano* administrado en ratones por vía endovenosa, fue calculada en 0,04 g/k, observándose en los animales temblores, convulsiones y paro respiratorio. En tanto la DL50 por vía oral se estimó en 0,15 g/k. Por vía intraperitoneal se observa, en dosis de 0,01 g/k, una actividad depresora del SNC; y en dosis de 0,05 g/k, la aparición de parálisis y convulsiones. En cuanto al *maltol*, la DL50 fue calculada entre 0,4 a 0,8 g/k. La toxicidad aguda del extracto fluido de pasionaria en ratas por vía intraperitoneal fue estimada en una cifra mayor de 900 mg/k. (Gupta M. et al., 1995).

Estudios en Humanos: Por lo general la pasionaria es muy bien tolerada. Según la American Herbal Products Association estaría catalogada en Clase 1, es decir, especie de uso medicinal seguro cuando se administra en dosis apropiadas (Mc Guffin M. et al., 1997). Sin embargo dosis muy altas pueden provocar náuseas y vómitos (por su sabor amargo), cefaleas, taquicardias, disminución del tiempo de reacción frente a estímulos externos, y en casos extremos convulsiones y paro respiratorio (Ragonese A. & Milano V., 1984; Pronczuk J. et al., 1988).

El tiempo de toma continua no debe pasar de los tres meses. A pesar de tener actividad sobre el sistema nervioso central, su consumo no causa dependencia física. Cabe señalar que algunos de los alcaloides derivados de la beta-carbolina presentan acción alucinógena (Gupta M., 1995), sobretodo cuando son fumados como cigarrillos (Griffith W., 1995). Si bien se han aislado de esta especie glicósidos cianogénicos, los mismos no han reportado casos de toxicidad debido a su escaso tenor y por encontrarse en partes que no constituyen la droga oficial (hoja, cáscara del fruto y semillas). Asimismo se inactivan durante la preparación de la tisana.

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda el uso en niños o durante el embarazo y lactancia. En caso de embarazo, el *harmano* y la *harmalina* han demostrado ser sustancias estimulantes uterinas en animales (Farnsworth N. et al., 1975). Sin embargo, mujeres en estado de gravidez que por desconocimiento tomaron pasionaria como medicación sedante, no presentaron abortos ni aceleramiento del parto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Dosis altas de pasiflora pueden potenciar fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (Newall C. et al., 1996). La presencia de alcaloides indólicos puede potenciar el efecto de barbitúricos hipnótico-sedantes y de morfina. Puede haber potencialización de efectos con el uso concomitante de alcohol o antihistamínicos. Asimismo, existe la posibilidad de bloqueo parcial de la acción de las anfetaminas y competencia con fármacos ansiolíticos de síntesis (Newall C. & Phillipson D., 2000).

ADULTERACIONES

En USA, *P. incarnata* se adultera con *P. coerulea* o con *P. edulis*. La adulteración se detecta debido a que estas dos últimas carecen de pelos unicelulares (abundantes en *P. incarnata*). Por su parte, *P. coerulea* presenta tallo de sección pentagonal

con ángulos redondeados, nectarios extraflorales pedunculados, pétalos azules, semillas pequeñas y oscuras (Cañigüeral S. et al., 1998). El análisis por cromatografía de capa fina detecta los componentes. Se ha informado acerca de adulteraciones de *P. coerulea* comercializada en algunas herboristerías de Argentina por una enredadera que crece en la provincia de Santa Fe, conocida como *Cucurbitella asperata* (Gill.) Walp., la cual no sería medicinal y difiere en sus caracteres morfológicos y anatómicos, a pesar de algunas similitudes (Gatusso S. y col., 1996).

STATUS LEGAL

Passiflora incarnata se encuentra registrada por las farmacopeas de Alemania (no menos de 0,4% de flavonoides expresados como *hiperósido*), Bélgica, Egipto, España, Estados Unidos, Francia (no menos de 0,8% de flavonoides totales expresados como *vitexina*) y Suiza entre otras. En Brasil figura en su farmacopea las hojas de *Passiflora alata*. En Estados Unidos *Passiflora incarnata* figura como suplemento dietario (fue oficial en el U. S. National Formulary de 1916 y 1926, pero removida en 1936). Monografías de *Passiflora incarnata* figuran en la *British Herbal Pharmacopeia*, ESCOP y Comisión E de Alemania. Según la Comisión E de Alemania, se ha aprobado el empleo de pasionaria para trastornos de ansiedad y nerviosismo. El British Herbal Compendium y la ESCOP la indican para trastornos del sueño, estrés nervioso y ansiedad (Blumenthal M. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de las hojas y flores de *Passiflora incarnata*, *P. coerulea* y *P. alata* al 1%, se han usado tradicionalmente para combatir los estados de ansiedad, tensión nerviosa e insomnio. También se han reportado otros usos: diurético (parte aérea y frutos), espasmolítico (parte aérea), eupéptico (decocción del fruto), antihelmíntico (hoja o raíz), regulador del ciclo menstrual (raíz), anticonceptivo (raíz), antiúctérico (frutos u hojas), antiescorbútico (frutos), antiinfeccioso urinario (frutos), antitusivo y antiasmático (parte aérea). Con esta última actividad es muy empleada en Brasil. Otros usos menos frecuentes: las flores como antihipertensivas (Perú) y contra cólicos renales y hepáticos (Rep. Dominicana y Haití). La decocción de las hojas como antipalúdico (Guatemala), abortivo, antidiabético y antiin-

flamatorio (Amazonas). La decocción de la semilla como hipnótico (Venezuela). Como ya fuera señalado, la pasiflora puede mezclarse con *melisa*, *tilo*, *kava* o *valeriana* en casos de insomnio, y con *Crataegus oxyacantha* (*espino albar*) cuando aparecen palpitaciones y taquicardia.

FORMAS GALÉNICAS

Hay que tener en cuenta que por lo general, las presentaciones líquidas a partir de extractos son poco estables (González Ortega G. & Schmidt P., 1995).

Infusión o Decocción: Al 1%. Tomar 50-200 ml/día. Por ejemplo, se puede preparar una decocción con 2 g (equiv. a una cuchara de té) de droga finamente cortada. Filtrar a los 5-10 minutos. Tomar: 2-3 tisanas al día.

Extracto seco: (5 - 10:1) administrando entre 200 y 500 mg diarios.

Polvo desecado: 0,25 -1 g, 3 veces al día o por infusión.

Extracto fluido: en alcohol de 25%. (1g = 40 gotas). Dosis: 10 a 20 gotas/dosis, 2 veces al día (máximo 1 g diario).

Tintura: (1:5 ó 1:8) en alcohol (45%). Dosificación: 0,5 a 2 ml, 3- 4 veces al día.

Jarabe: A razón de una cucharada sopera, 3-4 veces al día.

Jugo (de la planta fresca): 2,5 ml, tres veces al día.

OTROS USOS

Los frutos crudos o cocidos son comestibles, preparándose a partir de ellos, jarabes, mermeladas, pucheros y jaleas. En Perú se vende el jugo de este fruto mezclado con vodka. Estos mismos frutos pueden ser utilizados como forraje para aves o cerdos de corral.

CURIOSIDADES

Las mariposas helicónidas depositan sus huevos en las flores, en tanto la planta desarrolla alcaloides para evitar la predación de las larvas. Sin embargo, las larvas no sólo se han hecho resistentes a ellos durante años de evolución, sino que al digerirlos los convierten en cianuro, lo cual las defiende de sus predadores, aún en los estadios de crisálida y mariposa. No obstante, la planta ha desarrollado órganos productores de néctar que atraen a una especie de hormiga que impide la postura de nuevos huevos en las flores. Otras han desarrollado pelos fuertes y curvados en su superficie, atrapando y atravesando los cuerpos de las larvas (Rubio Recio J., 1988).

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel-Shafy S., Zayed A.: In vitro acaricidal effect of plant extract of neem seed oil (*Azadirachta indica*) on egg, immature, and adult stages of *Hyalomma anatolicum excavatum* (Ixodoidea: Ixodidae). *Vet Parasitol.* 30: 106 (1):89-96 (2002).
- Abou-Jawdah Y, Sobh H, Salameh A. Antimycotic activities of selected plant flora, growing wild in Lebanon, against phytopathogenic fungi. *J Agric Food Chem* 50 (11):3208-13 (2002).
- Alam M.; Siddiqui M. and Husain W.: Treatment of diabetes through herbal drugs in rural India. *Fitoterapia.* 61 (3): 240-42 (1990).
- Alche L., Barquero A., Sanjuan N., Coto C.: An antiviral principle present in a purified fraction from *Melia azedarach* L. leaf aqueous extract restrains herpes simplex virus type 1 propagation. *Phytother Res* 16 (4):348-52 (2002).
- Ali B.: *Toxicology of Azadirachta indica*. *J.Ethnopharmacol.* 42: 71-2 (1994).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alzoreky N, Nakahara K.: Antibacterial activity of extracts from some edible plants commonly consumed in Asia. *Int J Food Microbiol* 80 (3):223-30 (2003).
- Andrei G.; Coulombié F.; Courrèges M.; De Torres R. and Coto C.: Meliacine an antiviral compound from *Melia azedarach* L. inhibits interferon production. *J. Interferon Res.* 10: 469-75 (1990).
- Balasenthil S.; Ramachandran C. and Nagini S.: Prevention of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis by garlic. *Fitoterapia.* 72 (5): 524-31 (2001).
- Bandyopadhyay U.; Biswas K.; Chatterjee R.; Bandyopadhyay D.; Chattopadhyay I.; Ganguly C.; Chakraborty T.; Bhattacharya K. and Banerjee R.: Gastroprotective effect of *Nem (Azadirachta indica)* bark extract: possible involvement of H⁺, K⁺, ATPase inhibition and scavenging of hydroxyl radicals. *Life Sci.* 71 (24): 2845-65 (2002).
- Benencia F.; Courrèges M.; Coulombié F. and Massoub E.: Effect of *Melia azedarach* fresh leaf aqueous extract on mice hematological parameters. *Fitoterapia.* 63: 411-4 (1992).
- Benencia F.; Courrèges M.; Massoub E. and Coulombié F.: Effect of *Melia azedarach* leaf extracts on human complement and polymorphonuclear leukocytes. *J. Ethnopharmacol.* 41: 53-7 (1994).
- Benencia F.; Courrèges M.; Coto C. and Coulombié F.: Immunomodulatory activities of *Melia azedarach* L. leaf extracts on human monocytes. *J. Herbs, Spices Med. Plants.* 5: 7-13 (1997).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Bray D. et al.: *Trans. Royal Society Tropical Medicine Hyg.* 79: 426 (1985).
- Brito G.; Dörr F.; Dörr F. A.; Pereira M.; Boehringes D.; Costa E.; Rubin M.: Bioatividade do óleo de nim e de extrato aquoso de cinamomo sobre a oviposição de *Anticarsia gemmatilis* Hübner. Química, UFSM. Abstract 12.132. FeSBE 2003 - XVIIIª Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental (2003).
- Cabral M.; Kelecom A. and García E.: Effects of the lignan, pinoselinol, on the molting cycle of the bloodsucking bug *Rhodnius prolixus* and of the milkweed bug *Oncopeltus fasciatus*. *Fitoterapia.* 70: 561-7 (1999).
- Carpinella M.; Herrero G.; Alonso R. and Palacios S.: Antifungal activity of *Melia azedarach* fruit extract. *Fitoterapia.* 70: 296-8 (1999).
- Carpinella C., Ferrayoli C., Valladares G., Defago M., Palacios S.: Potent limonoid insect antifeedant from *Melia azedarach*. *Biosci Biotechnol Biochem* 66(8):1731-6 (2002).
- Carpinella M., Defago M., Valladares G., Palacios S.: Antifeedant and insecticide properties of a limonoid from *Melia azedarach* (Meliaceae) with potential use for pest management. *J Agric Food Chem* 51(2): 369-74 (2003).
- Chattopadhyay R.: Possible biochemical mode of anti-inflammatory action of *Azadirachta indica* in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 36 (4): 418-20 (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Courrèges M.; Benencia F.; Coto C.; Massoub E. and Coulombié F.: In vitro antiphagocytic effect of *Melia azedarach* leaf extracts on mouse peritoneal exudate cells. *J.Ethnopharmacol.* 43: 135-40 (1994).
- Courrèges M.; Benencia F.; Coulombié F. and Coto C.: In vitro and in vivo activities of *Melia azedarach* aqueous extracts on murine lymphocytes. *Phytomedicine.* 5 (1): 63-9 (1998).
- Coto C.; De Torres R.: El paraíso (*Melia azedarach*) fuente de productos bioactivos. *Dominguezia.* 15 (1): 5-19 (1998).

- Del Méndez M., Elias F., Aragao M., Gimeno E., Riet-Correa F.: Intoxication of cattle by the fruits of *Melia azedarach*. *Vet Hum Toxicol* 44 (3):145-8 (2002).
- Dhar R.; Zhang K.; Talwar G.; Garg S. and Kumar N.: Inhibition of the growth and development of asexual and sexual stages of drug-sensitive and resistant strains of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* by *Neem* (*Azadirachta indica*) fractions. *J. Ethnopharmacol.* 61: 31-39 (1998).
- Duke J.: *The Role of Medicinal Plants in Health Care India. Medicinal Resources of the Tropical Forest. U.S.A.* (1996).
- Franco, D. de L.; Bella Cruz, A.; Pessatti, T. de L.: Investigación da atividade antimicrobiana de *Azadirachta indica*. Centro Ciências da Saúde, UNIVALI; Ciências Biológicas, UNIVALI; CTT-Mar, UNIVALI. Abstract P-14. FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental (2003).
- Frawley D. and Vasant L.: *The Yoga of Herbs: An Ayurvedic Guide to Herbal Medicine.* Lotus Press. (1992).
- Fujiwara T.; Takeeda T.; Ogihara Y.; Shimizu M.; Nomura T. and Tomita Y.: *Shoyakugaku Zasshi.* 38: 334 (1984).
- Garg S.; Talwar G. and Upadhyay S.: Comparison of extraction procedures on the immunoreceptive activity of neem seed extracts. *J.Ethnopharmacol.* 44: 87-92 (1994).
- Garg S.; Talwar G. and Upadhyay S.: Immunoreceptive activity guided fractionation and characterization of active constituents of neem (*Azadirachta indica*) seed extracts. *J. Ethnopharmacol.* 60: 235-46 (1998).
- González Stuart A.: *Plantas tóxicas para el ganado.* Edit. Limusa-Noriega. México (1989).
- Govindachari T.; Suresh G. and Masilamani S.: Antifungal activity of *Azadirachta indica* leaf hexane extract. *Fitoterapia.* 70: 417-20 (1999).
- Govindachari T.; Suresh G.; Gopalakrishnan G.; Masilamani S. and Banumathi B.: Antifungal activity of some tetranortriterpenoids. *Fitoterapia.* 71: 317-20 (2000).
- Hallur G., Sivramakrishnan A., Bhat S.: Three new tetranortriterpenoids from neem seed oil. *J Nat Prod.* 65 (8):1177-9 (2002).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia.* 63 (1): 5 (1992).
- Jantan I.; Zaki Z.; Ahmad A. and Ahmad R.: Evaluation of smoke from mosquito coils containing Malaysian plants against *Aedes aegypti*. *Fitoterapia.* 70: 237-43 (1999).
- Kar A.; Choudhary B. and Bandyopadhyaya N.: Comparative evaluation of hypoglycemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetics rats. *J. Ethnopharmacol.* 84 (1): 105-8 (2003).
- Khan M.; Kibara M. and Omoloso A.: Antimicrobial activity of *Horsfieldia belwigii* and *Melia azedarach*. *Fitoterapia.* 72: 423-7 (2001).
- Khosla P, Gupta A, Singh J.: A study of cardiovascular effects of *Azadirachta indica* (neem) on isolated perfused heart preparations. *Indian J Physiol Pharmacol* 46 (2):241-4 (2002).
- Labitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Halouna P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses.* L.O.L.A. Edit. Buenos Aires. (1998).
- Lal R. et al.: *Fitoterapia.* 58 (4): 239-242 (1987).
- Larson R.: *The commercialization of neem.* In: M. Jacobson Ed. *Focus on Phytochemical Pesticides.* Pp.155-167. Boca Raton. CRC Press (1989).
- Mukherjee T.: *Antimalarial herb drugs. A review.* *Fitoterapia.* 62 (3): 197-203 (1991).
- Mutti O.: *Toxicología Vegetal.* En: *Intoxicaciones más frecuentes en pediatría.* (M.Talamoni). Edit. Macchi. Buenos Aires. (1992).
- Nakahara K., Trakoontivakorn G., Alzoreky N., Ono H., Onishi-Kameyama M., Yoshida M.: Antimutagenicity of some edible Thai plants, and a bioactive carbazole alkaloid, mahanine, isolated from *Micromelum minutum*. *J Agric Food Chem* 50 (17):4796-802 (2002).
- Ofulla A., Chege G., Rukunga G., Kiari F., Githure J., Kofi-Tsekpo M.: In vitro antimalarial activity of extracts of *Albizia gummifera*, *Aspilia mossambicensis*, *Melia azedarach* and *Azadirachta indica* against *Plasmodium falciparum*. *Afr J Health Sci* 2 (2):309-311 (1995).
- Okpanyi S. and Ezenkwa G.: *Planta Med.* 41: 34 (1981).
- Perumal Samy R.; Ignacimuthu S. and Sen A.: Screening of 34 Indian medicinal plants for antibacterial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 173-82 (1998).
- Petretera E. and Coto C.: Effect of meliacine, a plant derived antiviral, on tumor necrosis factor alpha. *Fitoterapia.* 74 (1-2): 77-83 (2003).
- Piñarre M., Berra A., Coto C., Alche L.: Therapeutic action of meliacine, a plant-derived antiviral, on HSV-induced ocular disease in mice. *Exp Eye Res* 75(3):327-34 (2002).
- Pillai N. and Santhakumari G.: *Planta Med.* 43: 59 (1981).
- Rai M.: *Herbal Medicines in India: Retrospect and Prospect.* *Fitoterapia.* 65 (6): 483-91 (1994).
- Saleem R., Ahmed S., Shamim S., Faizi S., Siddiqui B.: Antibacterial effect of *Melia azedarach* flowers on rabbits. *Phytother Res* 16(8):762-4 (2002).
- Salib J.; Michael H. and El-Nogoumy S.: New lactoyl glycoside quercetin from *Melia azedarach* leaves. B-085 *Rev. Fitoterapia.* 2 (S1): 257 (2002).
- Seyoum A., Palsson K., Kung'a S., Kabiru E., Lwande W., Killeen G., Hassanali A., Knols B.: Traditional use of mosquito-repellent plants in western Kenya and their evaluation in semi-field experimental huts against *Anopheles gambiae*: ethno-botanical studies and application by thermal expulsion and direct burning. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96(3):225-31 (2002).
- Siddiqui B., Afshan F., Faizi S., Naeem-Ul-Hassan Naqvi S., Tariq R.: Two new triterpenoids from *Azadirachta indica* and their insecticidal activity. *J Nat Prod.* 65 (8):1216-8 (2002).
- Talwar G.; Upadhyay S. and Dhawan S.: *Neem oil.* J.N.U. Complex, New Delhi. U.S. patent. Mar. 26 (1996).
- Tandan S.; Gupta S.; Chandra S. and Lal J.: Safety evaluation of *Azadirachta indica* seed oil, a herbal wound dressing agent. *Fitoterapia.* 66 (1): 69 (1995).
- Valladares G.; Ferreyra D.; Defago M.; Carpinella M. and Palacios S.: Effects of *Melia azedarach* on *Triatoma infestans*. *Fitoterapia.* 70: 421-4 (1999).
- Variani, M.; Nishi, C.; Petkowicz, C. de O.: Isolamento e atividade biológica dos polissacarídeos solúveis dos frutos de *Melia azedarach*. Abstract 12.050. FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental (2003).
- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de medicina Herbolaria y Preparados Botánicos.* Edit. Grijalbo S. A. (1994).
- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants.* Penerbit Fajar Bakti Sdn. Kuala Lumpur.(1994).

PEPERINA



familia de las Lamiáceas (Labiadas), caracterizado por presentar una altura variable entre 0,30 - 2 metros; tallos cuadrangulares pubescentes muy ramificados; hojas aovadas, obtusas, con bordes festoneados, de 1-5 cm de largo; flores pequeñas blanquecinas ubicadas densamente en las axilas de las hojas, que hacen su aparición en el verano. El fruto está compuesto por 4 núculas lisas.

HÁBITAT

La peperina es originaria de las zonas templadas y soleadas de Sudamérica (Colombia, Venezuela, Brasil, Ecuador, Perú, Bolivia y Argentina). En Argentina crece en la provincia de Córdoba y en menor medida en San Luis, Tucumán, Catamarca, Salta y Jujuy. Se encuentra silvestre en suelos ligeros, arenoso-arcillosos y levemente alcalinos. La recolección desmedida e irracional de esta especie en las zonas serranas de Argentina para la elaboración de bebidas aperitivas amargas ha puesto a esta hierba en peligro de extinción. En ese sentido la Facultad de Ciencias Agrarias de Córdoba, Argentina, está llevando a cabo tareas docentes sobre conservación, domesticación y mejoras en los rendimientos de los cultivos de peperina (Borgogno P. et al., 2003).

PARTE UTILIZADA

Hojas y sumidades floridas desecadas.

HISTORIA

La peperina fue y sigue siendo una planta muy empleada por las comunidades nativas y campesinados de Sudamérica. Fue descrita por vez primera en el siglo XVII como una planta semejante al orégano. Los indígenas del Perú la empleaban como resolutive de tumores, y sus hojas mezcladas con chilca eran recomendadas en fracturas de huesos. Hieronymus en 1882 descubrió que su aceite volátil podía ser de utilidad en

NOMBRE CIENTÍFICO

Menthastachys mollis (H.B.K.) Gris
Sinonimia: *Bystropogon mollis* Kunth.

NOMBRES POPULARES

Español: peperina, peperita, piperina, martin muña (Bolívia), burrito (Paraguay), muña, poleo silvestre (Perú, Ecuador).

Portugués: peperina.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

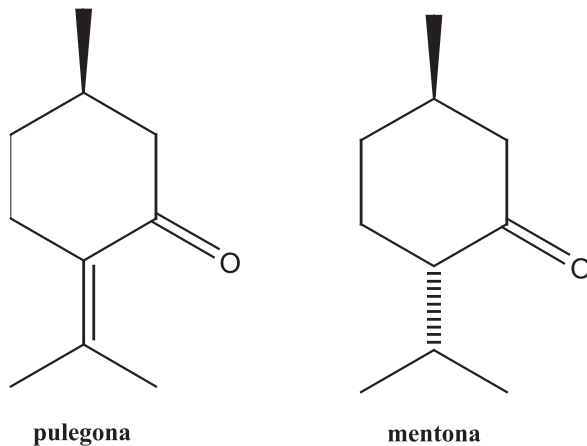
Se trata de un subarbusto aromático, perteneciente a la

casos de dolores reumáticos y debilidad crónica ocular.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (2-5%): Compuesto principalmente por mentona (82%), pulegona (15,5%), d-isomentona, 1,8-cineol, carvona, α , β , γ -pineno, l-limoneno, piperitona, ácido piperínico. No contiene mentol. La composición de la esencia varía según las zonas geográficas. Por ejemplo en la provincia argentina de Córdoba el porcentaje de pulegona es del 35-64,3% (> verano) y el de mentona 21,6-52% (> otoño), careciendo de carvona (Bandoni A. et al., 2002).

Otros: flavonoides.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La peperina es una especie ampliamente empleada en la elaboración de bebidas aperitivas-amargas en Argentina. En el resto de Sudamérica tiene empleo como eupéptico, y debido a la composición de su aceite esencial, como antimicrobiano de amplio espectro. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

Algunos ensayos preliminares indicaron una actividad inhibitoria de bacterias Gram (-) y del *Vibrio cholerae*, a partir de los componentes *mentona* y *pulegona* del aceite esencial (Mandrile E. et al., 1985). Diferentes extractos de peperina demostraron ser efectivos frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Shigella enteritidis* (con una actividad similar a gentamicina y tetraciclina) y frente a hongos de la familia *Trichophyton sp.* (Villar López M. et al., 1995; Figueroa N. et al., 1996; De Feo V. et al., 1998; Bravo M. et al., 2001). En cambio no se detectó actividad frente a *Salmonella typhi* (Pérez C. & Anesini C., 1994). La actividad antibacteriana sería patrimonio de la presencia de *pulegona* principalmente (Primo V. et al., 2001). Por otra parte se ha detectado actividad antiviral frente al HSV-1 (herpes simplex virus tipo 1) y virus pseudorrabia. En ambos casos se constató la atoxicidad celular del preparado (Primo V. et al., 2001).

El aceite esencial de la especie relacionada *Minthostachys andina*, debido a su contenido en *mentona*, ha resultado eficaz como insecticida frente a larvas de *Aedes aegypti* y larvas y huevos de *Triatoma infestans*, vector de la Enfermedad de Chagas (Fournet A. et al., 1996). Por su parte, el extracto diclorometánico de la especie emparentada *Minthostachys setosa* ha demostrado *in vitro* actividad larvicida frente a *Aedes aegypti* con una LC50 = 9,2 $\mu\text{g/ml}$ y una LC100 = 25,2 $\mu\text{g/ml}$. Esta actividad si bien se consideró como muy activa, resultó algo menor a la evidenciada por extractos de *Abuta grandifolia* (Ciccica G. et al., 2000).

Actividad Digestiva

Una de las principales actividades terapéuticas de esta especie se encuadra dentro de las funciones digestivas actuando principalmente como estomáquico, antiespasmódico y antidiarreico. En modelos animales de lesión gástrica inducida por etanol, la administración de una infusión al 10% de peperina evidenció actividad citoprotectora en el 68% de los casos (González E. et al., 1996). La especie *M. setosa* (oriunda del Perú) también demostró, por medio de su aceite esencial, propiedades digestivas y antifatulentas (Quispe L. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las infusiones de peperina en dosis adecuadas por lo general son muy bien toleradas. Los efectos adversos y/o tóxicos están relacionados al contenido en cetonas terpénicas (*mentona* y *pulegona*) del aceite esencial, el cual en altas dosis puede ser convulsivante y hepatotóxico (Sullivan J., 1979; Pellecuer J., 1995). También se ha reportado actividad mutagénica del aceite esencial de las hojas sobre cultivos de linfoblastos AHH-I en una concentración de 10 mg/ml (Carvajal G. & Thilly W., 1988).

CONTRAINDICACIONES

El aceite esencial está contraindicado en el embarazo y lactancia.

STATUS LEGAL

La peperina se encuentra registrada en la 5ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina. A su vez, las hojas de peperina figuran en el anexo III de la Resolución n° 2673, referido a aquellas plantas que no deben acompañar estudios de toxicidad para su registro comercial (ANMAT, 1999).

ADULTERACIONES

Existen confusiones en la identificación de productos que se venden en algunas herboristerías y dietéticas de Argentina. Frecuentemente se ofrece la hierba como *menta peperina*, lo cual puede traer confusiones con *Mentha x piperita* o incluso con *Mentha pulegium*. A su vez, la especie *Satureja odora* (de propiedades digestivas) también recibe el nombre de peperina en el noroeste de Argentina, lo cual lleva a confusiones (Farias G. et al., 1998). El análisis micrográfico permite identificar correctamente cada uno de estas especies (Romio E. y Gurni A., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas y sumidades de peperina son muy empleadas en forma de infusión como eupépticas, antiespasmódicas y antidiarreicas. En atención primaria de salud en el noroeste de Argentina fue empleada para combatir el cólera. En Bolivia, aparte de los usos arriba señalados, se emplea como antifatulento (igual que en Perú), emenagogo, antiácido, contra temblores nerviosos y palpitaciones cardíacas. También como insecticida para erradicar el vector de la Enfermedad de Chagas. Las hojas aplicadas sobre heridas sangrantes presentan efecto hemostático.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión - Decocción: 10 g/l. Se recomiendan 2 tazas diarias después de las comidas.

Tintura: A razón de 25-30 gotas, 3-4 veces al día.

OTROS USOS

La peperina se emplea como saborizante y aromatizante en la elaboración de licores y bebidas amargas. El aceite esencial tiene propiedades conservantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).

- ANMAT: Disposición 2673/99. 26 de Mayo (1999).

- Bandoni A.; Juárez M.; Elechosa M.; López M.: *Composición de esencias de peperina (Mintostachys verticillata (Griseb.) Epling)*. XII^o Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. Abstract P-36. Córdoba, Argentina. Octubre (1996).

- Bandoni A.; Juárez M.; Elechosa M.; Van Baren C. and Di Leo Lira P.: *Composición del aceite esencial de peperina (Mintostachys mollis [Kunth] Griseb) en nueve poblaciones de las provincias de Córdoba y San Luis*. 1^o Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Abstract P-23. Buenos Aires. 8-10 de Mayo (2002).

- Basualdo I. and Soria N.: *Plantas aromáticas de la medicina folklórica del Paraguay*. *Anales de SAIPA*. 14: 57-62 (1996).

- Borgogno P.; López Colombo; Buffa E. y Ojeda M.: *Transferencia de conocimientos sobre el cultivo de peperina (M. mollis) a pequeños productores orgánicos*. Panel presentado en el IV^o Encuentro Regional del NOA. Horco Molle, Tucumán, Argentina. Julio (2003).

- Bravo M.; Hernández N.; Tereschuk M.; Romero C. y Abdala R.: *Actividad biológica de extractos de flavonoides de Mintostachys mollis*. X^o Simposio Latinoamericano y VII^o Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 de abril (2001).

- Carrvajal G.; Thyly W.: *Mutagenic activity of Mintostachys mollis in AHH-I lymphoblast cells*. *Plants Foods Human. Nutrition*. 38 (2): 105-114 (1988).

- Ciccia G.; Coussio J. and Mongelli E.: *Insecticidal activity against Aedes aegypti larvae of some medicinal South American plants*. *J. Ethnopharmacol*. 72 (1-2): 185-9 (2000).

- De Feo V.; Ricciardi A.; Biscardi D.; Senatore F.: *Chemical composition and antimicrobial screening of the essential oil of Mintostachys verticillata*. *J. Essent. Oil Res.* 10: 61-5 (1998).

- Furiás G.; Brutti O.: *Especies denominadas Peperinas*. *Raíces*. 9 (18): 10-11 (1998).

- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Edit. CYTED. Colombia. (1995).

- Figueroa N.; Estévez T. y Giménez A.: *Propiedades antibacterianas, antimicóticas e insecticidas de aceites esenciales de especies vegetales aromáticas nativas*. *Univ. Mayor de San Andrés. Congreso Internacional de Medicina Alternativa*. La Paz, Bolivia. Noviembre. (1995).

- Fournet A.; Rojas de Arias A.; Charles B. and Bruneton J.: *Chemical constituents of essential oils of muña, Bolivian plants traditionally used as pesticides, and their insecticidal properties against Chagas disease vector*. VIII^o Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).

- González E.; Avila G. et al.: *Actividad citoprotectora de plantas medicinales sobre la mucosa gástrica*. *Congr. Internacional de Medicina Alternativa*. La Paz, Bolivia. Noviembre. (1995).

- Hieronymus J.: *Plantae diaphoricae florum argentinæ*. *Boletín Academia Nacional de Ciencias de Córdoba*. Tomo IV, n^o 199. Edit. Kraft. Bs. Aires. (1882).

- Mandrile E. y Bongiorno de Pfrirer G.: *Peperina (Mintostachys mollis)*. *Biofase*. Pp. 33-5 (1985).

- Montes A.: *Análisis de los Productos Aromáticos*. *Colección Científica del INTA*. 3: 327 (1961).

- Palacios Vaccaro J.: *Plantas Medicinales Nativas del Perú*. *Serie Ciencias*. CONCYTEC. 2^o Edic. Lima, Perú. (1997).

- Pellecuer J.: *Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales*. *Natura Medicatrix*. 37: 36-40 (1995).

- Pérez C. and Anesini C.: *In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicine plants against Salmonella typhi*. *J. Ethnopharmacol*. 44: 41-6 (1994).

- Primo V.; Rovera M.; Zanon S.; Oliva M.; Demo M.; Daghero J. and Sabini L.: *The in vitro antiviral activity of the essential oil from Mintostachys verticillata*. *Rev. Argent. Microbiol.* 33 (2): 113-7 (2001).

- Quispe L.; Fernández I. and Villegas L.: *Estudio etnobotánico de plantas medicinales de San Cristóbal de Rauna (Huaral), Perú*. *Resumen P-89*. 1^o Congreso Internacional Fito 2000, Lima, Perú. 27-30 de setiembre (2000).

- Ramírez V.; Mostacero L.; Mejía A. et al.: *Vegetales empleados en medicina tradicional norperuana*. *Banco Agrario del Perú y la Univ. Nacional Trujillo*. Perú. Pp. 54 (1988).

- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular*. Editor. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).

- Romío E. y Gurni A.: *Identidad de la menta piperina del comercio*. X^o Simposio Latinoamericano y VII^o Simposio Argentino de Farmacobotánica. Abstract P-87. Comodoro Rivadavia, Argentina. 8-11 de abril (2001).

- Sullivan J. et al.: *Pennyroyal oil poisoning and hepatotoxicity*. *JAMA*. 242: 2873 (1979).

- Villar López M. y Villavicencio Vargas O.: *Plantas medicinales peruanas en el asma bronquial*. *Natura Medicatrix*. 37: 61-7 (1995).

PEREJIL



NOMBRE CIENTÍFICO

Petroselinum crispum (Mill.) Nyman ex A.W. Hill.

Sinonimia: Se citan 16 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: perejil

Portugués: salsa, perejil.

Inglés: parsley

Otros: persil (Francés), prezzemolo (Italiano), Petersilien (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea, perteneciente a la familia de las Umbelíferas, caracterizada por presentar una altura variable entre 20-90 cm; raíz carnosa y bien desarrollada, de

10 cm de largo por 2 cm de ancho, napiforme y de tonalidad amarillenta o anaranjada; hojas largamente pecioladas, de contorno triangular y divididas en segmentos dentados; y el fruto pequeño (diaquenio) de 2 mm de largo por 1-2 mm de ancho, circular, de color verde grisáceo, ligeramente comprimido en su lateral y abierto en el medio formando dos mericarpios separados. Florece en junio y fructifica durante el verano.

HÁBITAT

El perejil es originario de Grecia y de la isla de Cerdeña, con amplia distribución en la región mediterránea, norte de África y sudoeste de Asia. Toda la planta tiene un olor y sabor aromático *sui generis*, siendo muy cultivado en todas las zonas templadas del mundo, en especial en Europa donde es quizás la hierba más cultivada.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los frutos (erróneamente llamados semillas), cuyo olor y sabor son característicos a especie. En ocasiones se emplean las hojas y la raíz.

HISTORIA

Galeno, en el siglo II, hacía traer perejil desde Macedonia, ya que atribuía a sus hojas propiedades resolutivas o vulnerarias. Dioscórides recomendaba a los soldados de Nerón llevar hojitas de perejil para recobrar fuerzas y procurar energía, en tanto los gladiadores romanos solían ingerir sus hojas antes de un combate. El perejil fue llevado por los romanos desde la zona mediterránea a Inglaterra y desde aquí hacia el resto del mundo. Sus propiedades medicinales y culinarias fueron conocidas desde hace siglos siendo los romanos quienes primero describieron sus virtudes. Junto al apio fue una especie muy asociada a los ritos funerarios y a la muerte.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial

Semilla (2 - 7%): apiol, miristicina, tetra-metoxi-alil-benceno, aldehidos (*p*-mentadienos), *p*-metil-acetofenona, cetonas, terpenos (α y β -pineno), alcoholes terpénicos (linalol, carotol), petrosido (glucósido monoterpénico). Dependiendo de los diferentes quimiotipos existentes, cada uno de los tres primeros constituyentes pueden llegar a constituir alrededor del 50% del contenido total del aceite esencial.

Hojas (0,05-0,3 %): apiol, miristicina (> 85 %), 1,3,8-*p*-mentatrieno, 1-metil-4-isopropenilbenceno, monoterpénicos (α y β -pineno, β -mirceno, β -ocimeno, β -felandreno, *p*-terpineno, α -terpineol), sesquiterpenos (cariofileno, carotol, α -copaeno).

Raíz (0,1-0,5%): apiol, miristicina.

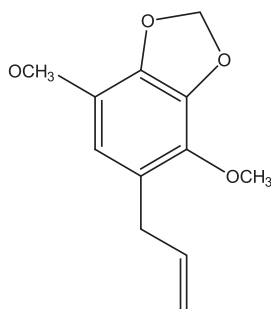
Flavonoides: En las hojas y semillas encontramos glucósidos de la apigenina y luteolina (apiína, luteolina-7-apiosil-glucósido). En la raíz predomina apiína. La apigenina-7-glucósido y la luteolina-7-diglucósido se encuentran únicamente en las hojas. Recientemente se ha aislado un glucósido flavonólico en las partes aéreas: 6''-acetilapiína.

Furanocumarinas (trazas): bergapteno (0,02 %), xantotoxina (0,003 %), oxi-peucedanina (0,01%), psoraleno, imperatorina, isoimperatorina, isopimpinellina, 8-MOP). Se encuentran en las semillas, hojas y raíz.

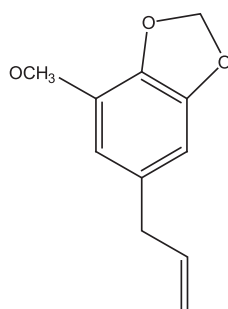
Aceite fijo (20%): Conocido también como *manteca del perejil*, es rico en ácido petroselinico (ácido graso insaturado de 18 átomos de carbono).

Otros: oleorresina, provitamina A, ácido ascórbico, falcariol (derivado acetilénico sito en la raíz), ftálicos, etc.

Composición nutricional por 100 g de hojas: calorías 60; proteínas 4,4 g; grasas totales 0,4 g; carbohidratos 9,8 g; fibra 4,3 g; agua 81,9 g; sodio 33 mg; potasio 1000 mg; calcio 245 mg; fósforo 128 mg; magnesio 41 mg; hierro 8 mg; flúor 0,10 mg; retinol 1,2 mg; vit B1 0,14 mg; vitamina B2 0,30 mg; niacina 1,4 mg; vitamina C 166 mg; zinc 900 mg; cobre 520 mg; cromo 7 mg; selenio < 100 mg (Elmalfa I. et al., 1994).



apiol



miristicina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Durante muchos años se ha reconocido al perejil como un importante recurso vegetal de tipo nutritivo (rico en minerales y vitaminas) y medicinal (diurético). En la actualidad han cobrado relevancia sus acciones estrogénicas y antioxidantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Diurética - Hipotensora

El fruto (semilla) del perejil y en menor medida la raíz, debido a su contenido en aceite esencial y flavonoides (en

especial la *apiína*), ejerce un efecto diurético útil en casos de oliguria, cistitis, hipertensión arterial o edemas. El *apiol* genera un efecto irritante de la mucosa urinaria y junto a la *miristicina* (por acción simpática) contribuirían en gran parte con el efecto diurético (Newall C. et al., 1996; Yarnell E., 2002). Recientes estudios efectuados en ratas indican que las semillas en infusión ejercen su actividad diurética a través de la inhibición de la bomba Na⁺-K⁺, según lo observado en homogenatos de corteza y médula. Dicha inhibición produce una disminución en la reabsorción de sodio y potasio, lo cual produce un flujo osmótico de agua hacia la luz con el consiguiente efecto diurético (Kreydiyyeh S. & Usta J., 2002).

Extractos de perejil administrados por vía intravenosa a gatos, en dosis de 0,25-1 ml/kg, producen un descenso del 40% de la presión arterial basal. En perros anestesiados se observó con el mismo extracto, una disminución de los movimientos respiratorios y de la presión arterial (Opdyke D., 1975; Petkov V., 1979). El extracto acuoso de perejil demostró producir en aorta torácica de conejos, un efecto vasodilatador equivalente al 97% del ejercido por acetilcolina. Al eliminarse la capa de células endoteliales de la superficie, no se obtuvo respuesta, lo que corrobora la necesidad del endotelio para la función relajante tanto de acetilcolina como del extracto acuoso. En virtud de ello, se postula que el mecanismo relajante del perejil guarda similitud con el de la acetilcolina, lo que indica un probable estímulo de receptores muscarínicos del tipo M3, sumado a un leve efecto relajante por medio de la activación de receptores adrenérgicos del tipo β 2 (Paz Aliaga A., 2001).

ACTIVIDAD EN S.N.C.

La *miristicina* en altas dosis, se comporta como agente alucinógeno, estando presente en otras especies como la *nuez moscada*. Dentro del organismo se transforma en un compuesto emparentado con las anfetaminas (tiene una estructura similar a las aminas simpáticas), ejerciendo un efecto inhibitor (por mecanismo competitivo) de la enzima monoamino-oxidasa, lo que daría un efecto de tipo estimulante o antidepresivo (Cootes P., 1982). Por su parte la *apigenina* presenta un efecto sedante en SNC (ver monografía de manzanilla). En ese sentido, los *ftálicos* también se han señalado como sustancias sedantes en ratones (Bjeldanes L., 1977; Middleton E., 1984; Busse W., 1984).

Otras

El *apiol* ha demostrado en animales efecto antipirético (Merck Index, 1976). El aceite de las semillas de perejil demostró poseer actividad estimulante de la regeneración hepática en ratas expuestas a componentes hepatotóxicos (Gershbein L., 1977). Por otra parte, el *apiol* ejerce una acción contráctil sobre músculo uterino e intestinal de animales de laboratorio, aunque el extracto acuoso (libre de *apiol*), también produciría el mismo efecto (Farnsworth N., 1975; Opdyke D., 1975). Esta acción estimulante sobre la fibra muscular lisa del útero se corresponde con el empleo popular del perejil en dismenorreas. De esta manera, se elabora el extracto alcohólico purificado de *apiol* oficial a razón de 0,25-0,50 g como emenagogo (Battlori Fabrega L., 1993).

El extracto acuoso de las semillas de perejil ha demostrado ejercer efectos laxantes en modelos animales. En ese sentido, dicho extracto ha demostrado actuar inhibiendo la absorción de sodio, y en segunda instancia la absorción de agua en la luz intestinal, por medio del bloqueo de la bomba Na⁺-K⁺ (Kreydiyyeh S. et al., 2001). Tanto el *apiol* como la *miristicina* se han reportado como agentes insecticidas (Buchanan R., 1978). La *miristicina* induce experimentalmente la activación de la enzima glutatión-S-transferasa,

actuando como preventivo de la carcinogénesis inducida por benzopirenos (Zheng G. et al., 1992).

Desde el punto de vista nutricional, las hojas del perejil son muy valiosas ya que aportan muchas vitaminas y minerales, en especial la provitamina A, cuya concentración es similar o levemente superior a la contenida en la zanahoria (Elmadfa I. et al., 1994). De las partes aéreas del perejil se ha aislado un glucósido flavónico (*6''-acetil-apiína*), el cual junto al *petrosido* (glucósido monoterpénico), demostró poseer una actividad estrogénica similar a las isoflavonas *dadzeína* y *genisteína* de la soja. Al respecto, la administración oral del extracto metanólico de perejil junto a *apiína* y *apigenina*, demostraron restaurar el peso en ratas ovariectomizadas, luego de 7 días consecutivos de uso. En cultivos de células de cáncer de mama humano (MCF-7) estrogéno-sensible, el extracto metanólico de las partes aéreas del perejil evidenció un efecto proliferativo (Yoshikawa M. et al., 2000).

A nivel infectológico, las cumarinas aisladas de extractos de perejil evidenciaron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Rhizoctonia solani* (Ojala T. et al., 2000). El extracto metanólico de perejil demostró *in vitro*, actividad antioxidante por inhibición de la peroxidación lipídica sobre homogenados de cerebro de ratas. En ese sentido, un estudio clínico randomizado, efectuado en 14 personas que consumieron perejil a lo largo de 2 semanas, evidenció un incremento de las enzimas glutatión reductasa y superóxido dismutasa eritrocitarias (Nielsen S. et al., 1999; Fejes S. et al., 2000).

Finalmente, el extracto acuoso de perejil ha demostrado en ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina, una reducción del peso y de los niveles basales de glucemia, aunque sin modificar el número y la estructura de las células beta-pancreáticas (Yanardag R. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Como ya fuera señalado, la *miristicina* en altas dosis presenta efectos de tipo alucinógeno (ver monografía de *nuez moscada*), mareos, vértigos, hipotensión arterial, bradisfigmia, degeneración grasa del hígado y riñón, y parálisis de miembros (Duke J., 1985). Esta misma sustancia, junto a altas dosis de *apiol* o por consumo continuo durante muchos años, puede originar convulsiones, arritmias y hepatitis crónica (Pellecuer J., 1995). No obstante, las concentraciones de *miristicina* en el perejil son relativamente bajas (0,05% en la hoja) comparadas a las de la *nuez moscada* (0,4-0,9%). Debe tenerse en cuenta que ambas sustancias son similares, desde el punto de vista estructural, al *safrol*, un conocido agente hepatotóxico y carcinogénico presente por ejemplo, en el *sasafrás* (Buchanan R., 1978).

Altas dosis del aceite esencial producen irritación en tracto urinario y gastrointestinal. La DL50 para el *apiol* por vía intravenosa en ratones fue calculada en 50 mg/k, mientras que para la *miristicina* alcanzó los 200 mg/k (Buchanan R., 1978). El consumo de 10 g de *apiol* (una alta cifra obtenida tras consumir 200 g de perejil de una vez) puede originar cuadros de anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, síndrome nefrótico y disfunción hepática. Este compuesto puede irritar las vías urinarias durante su excreción (Newall C. et al., 1996).

Las *furanocumarinas* en altas dosis son fototóxicas, aunque sólo hubo un caso documentado en una mujer que consumía 170 g diarios de perejil a lo largo de 30 años (Innocenti G. et al., 1976; Cootes P., 1982). El consumo habitual (50 g diarios) provee cantidades insignificantes (0,5-0,8 g) de *bergapteno*, como para generar una reacción fototóxica, aunque una reacción de hipersensibilidad cutánea por aplicación tópica no debería descartarse (Zaynoun S. et al., 1985). En ese sentido, un bioensayo de *Artemia salina* resulta un método sencillo y barato para la detección de fotosensibilidad

por *furanocumarinas* (Ojala T. et al., 1999). Por su parte, los animales de granja alimentados con perejil han resultado fotosensibles tal como ocurre con los cerdos (Griffiths I. & Douglas R., 2000).

CONTRAINDICACIONES

El consumo de raciones diarias consideradas como habituales o normales de perejil (como componente de una ensalada por ejemplo) no entraña riesgos en la mujer embarazada ni durante la lactancia. En cambio, el aceite esencial puro no deberá administrarse en casos de hipotensión arterial, insuficiencia renal y embarazo. En este último caso ya ha sido comentado el efecto útero-estimulante de la *miristicina* y el *apiol* (Tisserand R. & Balacs T., 1995; Robbers J. & Tyler V., 2000).

En un relevamiento realizado entre 1986 y 1999 en el Centro de Intoxicaciones de Montevideo (Uruguay), se pudo comprobar que la combinación de ruda y perejil en forma de infusión altamente concentrada, produjo aborto y luego la muerte, en dos mujeres embarazadas (Ciganda C. & Laborde A., 2003).

La *miristicina* puede atravesar la placenta y provocar taquicardia en el feto (Lavy G., 1987). No son recomendados tratamientos a largo plazo con extractos elaborados con perejil en pacientes con antecedentes de cáncer ginecológico hormono-dependiente, debido a la presencia de componentes estrogénicos, los cuales *in vitro* evidenciaron efectos estimulantes de la proliferación de cultivos de células de cáncer de mama humano (Yoshikawa M. et al., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Durante la toma de IMAO no deberá consumirse grandes cantidades de perejil, ya que puede potenciar el efecto de aquellos. Asimismo, el alto contenido en vitamina K del perejil puede antagonizar el efecto de drogas anticoagulantes (Brinker F., 1998). La presencia de *miristicina* (responsable del efecto IMAO) junto a agentes antidepressivos (inhibidores de la recaptación de serotonina, algunos agentes tricíclicos, dextrometorfano o litio) puede desencadenar un síndrome serotoninérgico. De igual modo con el suministro conjunto de meperidina. En tanto, la actividad diurética del perejil puede requerir un ajuste de las dosis de drogas antihipertensivas (Fetrow C. & Avila J., 2001).

El suministro de jugo de perejil a ratas dos horas antes de su muerte por decapitación, produjo un significativo descenso del citocromo P450 en el homogenado hepático de los animales. En ratas pretratadas con jugo de perejil, se observó una prolongación del sueño barbitúrico, junto a una prolongación del efecto analgésico de aminopirina y paracetamol, todas drogas relacionadas con el mencionado sistema citocromal (Jakovljevic V. et al., 2002).

STATUS LEGAL

Las hojas del perejil se encuentran registradas por el *Council of Europe* como recurso natural alimentario y saborizante, en dosis limitadas. En Argentina (anexo 1) y Estados Unidos (21 CFR 182.10 y 182.20) figura como suplemento dietario. La semilla se encuentra incluida en las Farmacopeas de Suiza, Francia y Portugal, mientras que la raíz está reconocida en las Farmacopeas de la República Checa, ex-Yugoslavia y Portugal (Newall J. et al., 1996).

La Comisión E de Monografías de Alemania ha aprobado a la raíz de perejil, dentro del listado de drogas vegetales seguras para consumo humano. En cambio no ha aprobado al fruto de perejil, debido a eventuales efectos tóxicos de su aceite esencial relacionados con la presencia de *miristicina* y *apiol*. No obstante, la Comisión reconoce que el extracto acuoso elaborado a partir de los frutos es prácticamente

atóxico, ya que el contenido en aceite esencial es muy bajo (Blumenthal M. 1998). La raíz se encuentra aprobada para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Colombia y México (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Los frutos raramente son adulterados ya que la droga proviene de cultivos. En algunos comercios se han encontrado sustituciones de la raíz de perejil por la raíz de *chirivía* (*Pastinaca sativa*). Se tendrá mucho cuidado durante la recolección de perejil silvestre debido a su notable parecido con la planta de la *cicuta menor*, responsable de graves efectos tóxicos. Para evitar la confusión basta frotar entre los dedos las hojas: en el caso del perejil desprenden su aroma característico, en cambio las de la cicuta desprenden un aroma desagradable (Moller E., 1990).

USOS ETNOMEDICINALES

El empleo popular del perejil es a través de la infusión de las hojas o semillas a razón de tres tazas diarias en casos de tos, catarros, bronquitis, trastornos menstruales, nerviosismo, reumatismo, gases, cistitis, edemas, cólicos intestinales y como galactogogo. Externamente se emplea para combatir piojos y liendres del cuero cabelludo. Ingerido fresco con las comidas, contribuye a eliminar gases y producir un efecto diurético. También se puede emplear la decocción de la raíz trozada.

En Cuba emplean la decocción o la masticación de las hojas contra la disfonía y para fortalecer las cuerdas vocales, mientras que la decocción de la raíz se emplea como abortivo. También recomiendan en ese país el jugo de las hojas (en ayunas) mezclado con leche, para combatir el asma y mejorar la función de hígado y riñones. En Europa recomiendan hacer cataplasmas sobre las mamas de las mujeres (sujetadas con vendas) que desean agotar su lactancia.

Las hojas y tallos frescos cortados y machacados con vinagre, se emplean en forma de cataplasma para favorecer la cicatrización de absesos, heridas, llagas y úlceras. También para eliminar las manchas de la piel, eliminar piojos (mezclado con aceite) y descongestionar ojos irritados. En Marruecos emplean la decocción de las raíces de malva y perejil en casos de nefritis. Infusiones solas de perejil se emplean como agente antihipertensivo y en cistitis (mujer). En Turquía recomiendan el perejil en casos de diabetes. En varios países se estila masticar hojas de perejil para eliminar el mal aliento producido por ingestión de dientes de ajo.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: De las hojas al 2-4%. De las semillas al 1-2%. Se administran 2-3 tazas diarias.

Decocción: A partir de la raíz trozada (2-4 g por taza ó 10-12 g/litro), a razón de 3 tazas al día.

Extracto Fluido: Relación 1:1 en 25% de alcohol, se administra en base a 2-4 ml, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5, se administran 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Polvo: Tanto de los frutos como de la raíz, en base a 2-5 g/día. En el mercado norteamericano se expenden cápsulas de perejil conteniendo 430-455 mg por unidad.

Jugo: A partir de las hojas frescas, se administran 10-15 gotas, 1-3 veces al día.

Aceite Esencial: 2-3 gotas en un poco de agua o terrón de azúcar, hasta 3 veces por día.

OTROS USOS

El aceite esencial es muy usado en la industria alimentaria como aromatizante de carnes, salsas y otros condimentos. Las hojas frescas representan una de las especies más empleadas en el arte culinario. Últimamente va incrementándose en la industria alimenticia el empleo de la llamada oleorresina de la «semilla» del perejil, aunque en realidad se obtiene de los frutos secos y maduros.

El aceite esencial en Oriente (en una concentración hasta el 0,2%) se emplea como aditivo para aromatizar jabones, detergentes, lociones y perfumes. Por su parte los tallos secos se emplean como colorante amarillo. Tanto el aceite de perejil como el del apio, son fuentes de psoralenos para la industria cosmético-dermatológica.

CURIOSIDADES

Conrad Adenauer, el ya fallecido ex-Canciller de Alemania, supo padecer graves trastornos de memoria y concentración en los primeros años de la década del '60. Un médico naturista alemán llamado Husserl, le indicó consumir apio y perejil durante varios meses, lo cual le permitió recobrar y continuar su brillante carrera.

En la antigua Grecia, el perejil era muy usado en los funerales, de ahí que se limitara mucho su ingesta. Las coronas de las sepulturas solían hacerse con hojas y ramas de perejil. Incluso antes del advenimiento de la costumbre de embalsamar cadáveres, los cuerpos de los difuntos eran envueltos en perejil para enmascarar el mal olor.

Según una leyenda griega, el perejil brotó de la sangre de Archemorus, considerado el corredor de la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico-Técnica de la Habana. Cuba. (1993).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Battlori Fabrega L.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Perejil*. Farmac. Profes. Pp. 40. Enero (1993).
- Bjeldanes L. and Kim I.: *Journal Organ. Chem.* 42: 2333 (1977).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. Austin, Texas. (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2nd Ed. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Buchanan R.: *Toxicity of spices containing methylendioxy - benzene derivatives: a review*. *J. Food Safety*. 1: 275-93 (1978).
- Busse W. et al.: *J. All. Clin Immunol.* 73: 801 (1984).
- Chaudhary S.; Ceska O.; Tetu C. et al.: *Oxypeucedanin, a major furanocoumarin in parsley (Petroselinum crispum L.)*. *Planta Med* 52: 462-4 (1986).
- Ciganda C. and Laborde A.: *Herbal infusions used for induced abortion*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41 (3): 235-9 (2003).
- Cootes P.: *Clinical curio: liver disease and parsley*. *British Med. J.* 285: 1719 (1982).
- Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. Boca Raton. CRC Press, Florida, U.S.A. (1985).
- Elmadfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. y Diedrich Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. Edit. Integral. España. (1994).
- Farnsworth N.: *Potential value of plants as sources of new antifertility agents*. 1. *J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Fejes S.; Blazovic A.; Lemberkovic E.; Petri G.; Sz'oke E. and Kery A.: *Free radical scavenging and membrane protective effects of methanol extracts from Anthriscus cerefolium and Petroselinum crispum*. *Phytather. Res* 14 (5): 362-5 (2000).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. 2nd. Ed. Springhouse. U.S.A. (2001).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. CYTED, Colombia. Cáceres A. (Ed). (2000).
- Gersbhein L.: *Regeneration of rat liver in the presence of essential oils and their components*. *Food Cosmet. Toxicol.* 15: 171-81 (1977).
- Griffiths I. and Douglas R.: *Phytophotodermatitis in pigs exposed to parsley (Petroselinum crispum)*. *Vet. Rec.* 146 (3): 73-4 (2000).
- Innocenti G.; Dall'Acqua F. and Caporale G.: *Investigations of the content of furanocoumarins in Petroselinum sativum and Apium graveolens*. *Planta Medica*. 29: 118-124 (1976).
- Jakonljević V.; Raskovic A.; Popovic M. and Sabo J.: *The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism*. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetic.* 27 (3): 153-6 (2002).
- Kreydiyyeh S, Usta J.: *Diuretic effect and mechanism of action of parsley*. *J Ethnopharmacol* 79 (3):353-7 (2002).
- Lavy G.: *Nutmeg intoxication in pregnancy*. *J Reprod. Med.* 32: 63-4 (1987).
- Loew D.; Heimsöth V.; Kuntz E. et al.: *Fitojóquicos. Farmacología y Clínica de los Diuréticos Vegetales*. En: *Diuréticos*. Barcelona, Salvat. (1991).
- Middleton E. and Drzewiecki G.: *Biochem. Pharmacol.* 33: 3333 (1984).
- Moll J.; Maliszka R.; Rizzo G. y Retamar J.: *Comparación de los aceites esenciales obtenidos de semillas de diversas variedades hortícolas de perejil*. *Anales de S.A.I.P.A.* 14: 133- 40 (1996).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press*. London. (1996).
- Nielsen S.; Young J.; Daneshvar B.; Lawridsen S.; Knuthsen P.; Sandstrom B. and Drags-

ted L.: Effect of parsley (*Petroselinum crispum*) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects. *British J. Nutr.* 81 (6): 425-6 (1999).

- Ojala T.; Vuorela P.; Kiviranta J.; Vuorela H. and Hiltunen R.: A bioassay using *Artemia salina* for detecting phototoxicity of plant coumarins. *Planta Med.* 65 (8): 715-8 (1999).

- Ojala T.; Remes S.; Haansuu P.; Vuorela H.; Hiltunen R.; Haabeta K. and Vuorela P.: Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing in Finland. *J. Ethnopharmacol.* 73 (1-2): 299-305 (2000).

- Opdyke D.: Parsley seed oil. *Food Cosmetics Toxicol.* 13 (Suppl): 897-8 (1975).

- Paz Aliaga A.: Bioensayos en el estudio de

plantas medicinales peruanas. Acción vasodilatadora de la fracción acuosa de *Petroselinum sativum* a través de receptores M3 muscarínicos por estimulación de la óxido nítrico sintetasa. 1º Curso Nacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Lima, Perú. FITO 2001. Abstract P-18-19 (2001).

- Pellicuer J.: Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales. *Natura Medicatrix.* 37: 36-40 (1995).

- Petri G.; Kéry Á.; Lemberkovic É. et al.: Data to the medicinal value of *Anthriscus cerefolium* L. and *Petroselinum crispum* Nym. WOCMAP IIº. Abstract P-401. Mendoza, Argentina. Noviembre 20-25 (1997).

- Petkov V.: Plants with hypotensive, antiatheromatous and coronarodilatating action. *Amer J. Chin. Med* 7: 197-236 (1979).

- Robbers J. and Tyler V.: *The Therapeutic Use of Phytomedicinals.* The Haworth Herbal Press. (2000).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria.* Edit. Omega S. A. (1981).

- Tisserand R. and Balacs T.: *Essential Oil Safety.* Edinburgh. Churchill Livingstone. (1995).

- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos.* Ed. Grijalbo. México. (1994).

- Yanardag R.; Bolkent S.; Tabakoglu Ogunz A. and Ozgoy Sacan O.: Effects of *Petroselinum crispum* extract on pancreatic B cells and blood glucose of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol. Pharm. Bull.* 26 (8): 1206-10 (2003).

- Yarnell E.: *Botanical medicines for the urinary tract.* *World J. Urol.* 20 (5): 285-93 (2002).

- Yoshikawa M.; Uemura T.; Shimoda H.; Kishi A.; Kawahara Y. and Matsuda H.: *Medicinal foodstuffs.* XVIII. *Phytoestrogens from the aerial part of *Petroselinum crispum*.* *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 48 (7): 1039-44 (2000).

- Zaynunn S. et al.: The bergapten content of garden parsley and its significance in causing cutaneous photosensitization. *Clin. Exper. Dermatol.* 10: 328-31 (1985).

- Zheng G.; Kenney P.; Zhang J. et al.: Inhibition of benzo-(a)-pyrene - induced tumorigenesis by myristicin, a volatile aroma constituent of parsley leaf oil. *Carcinogenesis.* 13 (10): 1921-3 (1992).

PETIVERIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Petiveria alliacea L.

Sinonimias: *Petiveria foetida* Salisb.

NOMBRES POPULARES

Español: petiveria, anamú (Cuba, Colombia, Panamá, Rep. Dominicana), mapurite (Venezuela), pipí, ruderal (Argentina), ajillo (Paraguay), apacín, ipacina (Guatemala, Honduras), ipicina (Nicaragua), hierba de las gallinitas, zorrillo (México), mucura (Amazonia peruana).

Portugués: guiné, erva pipí, amansa-senhor, caá, cagambé, tipi.

Inglés: garlic weed, guinea hen weed, gully root.

Otros: verbeine puante, herbe aux poules, vermine, puante (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta americana aromática, de unos 30 a 100 cm de alto, perteneciente a la familia de las Fitolacáceas, caracterizada por presentar un tallo erecto poco ramoso, pubescente; hojas simples, alternas, casi lampiñas, por lo general elípticas y glandulosas hacia el pecíolo, de 6 a 15 cm de largo por 3 a 5 cm de ancho; espiga terminal con flores hermafroditas pequeñas, blanquecinas (a veces con tintes rosados) y frutos en la base, alargados, estriados, de 1 cm de largo, apicados al eje de la espiga.

HÁBITAT

La petiveria crece en suelos degradados de climas cálidos de América, extendiéndose desde la Florida, México, Antillas hasta gran parte de Sudamérica. En Argentina abunda en las provincias del norte, litoral, Santa Fé y Buenos Aires. Existen cultivos en Cuba (desde 1986 en San Antonio de los Baños), India, Europa (desde el siglo XVIII) y más recientemente en África.

PARTE UTILIZADA

Raíz (principalmente) y hojas.

HISTORIA

La denominación *Petiveria* le fue asignada en honor del botánico inglés Petiver (1658-1748) quien la describió y estudió exhaustivamente. El nombre *alliacea* alude a su aroma y sabor parecido al ajo. Los mayas machacaban la raíz de petiveria y la colocaban sobre las hojas de la misma planta que previamente estaban depositadas sobre el cuerpo del paciente, con lo cual procedían a tratarle diferentes males. La primera mención referida a esta especie surge del «Primer Diario de la Expedición Botánica del Nuevo Reino de Granada», fechado el 10 de febrero de 1748.

La petiveria fue una planta empleada con simbolismo ritual por los esclavos del Brasil, quienes la denominaron «amansa senhor» en alusión a sus propiedades tóxicas. En el siglo XVIII comienza a cultivarse en Europa, alcanzando gran desarrollo su empleo homeopático en Francia. En la segunda mitad del siglo XIX es introducida en África a través de esclavos negros que lograron escapar a su tierra natal. A partir del famoso «Caso Managua» ocurrido en 1960 (ver Curiosidades) cobró gran impulso su investigación en el terreno de la oncología.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Planta entera: Contiene triterpenos, cumarinas, β -sitosterol, pinitol, alantoína, alcohol lignocerílico, ácido lignocérico, lignocerato de lignoceril y α -friedelinol.

Raíz y Tallos: Derivados sulfurados: benzil-2-hidroxi-5-etil trisulfuro, sulfóxido de S-bencil-L-cisteína y tritiolaniana. También derivados bencénicos: benzaldehído, ácido benzoico y dibenzil-trisulfuro. La raíz además contiene nitrato de potasio, cumarinas, tritiolaniana, N-metil-4-transmetoxiprolina, alantoína, friedelina, ácido benzoico y β -sitosterol.

Hojas: Contiene alantoína, nitrato de potasio, alcohol lignocerílico, lignocerato de lignocerilo, ácido linoleico, ácido nonadecanoico, ácido oleico, ácido palmítico y ácido esteárico. También se reporta la presencia de esteroides, terpenoides (isoarborinol, acetato de isoarborinol y cinamato de isoarborinol), saponinas, polifenoles y taninos.

Ramas: alantoína, N-metil-4-transmetoxiprolina, nitrato de potasio y ácido lignocérico.

Semillas: isotiocinatos volátiles (conocidos también como aceite de mostaza).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades biológicas demostradas con extractos de petiveria, se encuadran dentro del campo de la infectología, reumatología y oncología experimental. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo al área terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

El extracto hidroalcohólico (70%) elaborado a partir de

las partes aéreas, ha desarrollado actividad antimalárica *in vitro* frente a cepas de *Plasmodium falciparum* en dosis de 100 mg/ml (Sauvain M., 1989). Por su parte, el extracto acuoso en concentración de 1 ml en placa, ha resultado activo frente a *Epidermophyton floccosum*, un hongo productor de infecciones dermatológicas, pero no así frente a otros cinco dermatofitos estudiados (Cáceres A. et al., 1991).

El extracto hidroalcohólico no ha demostrado eficacia en la inhibición de cultivos de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Trichophyton sp.* (Von Szczepanski C. et al., 1972). Otros resultados negativos se observaron con el extracto etanólico (al 60%) frente a *Candida albicans* (Cáceres A., 1991). Tampoco se observaron resultados positivos con las infusiones de las hojas frente a *Trichomona vaginalis* (Morales A., 1990) y con la maceración hidroalcohólica frente a *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* (Cáceres A. et al., 1987). De igual modo el extracto seco elaborado con las hojas de petiveria no ha demostrado actividad sobre cultivos de *Salmonella typhi* (Pérez C. & Anesini C., 1994).

En forma aislada, el *bencil-2-hidroxi-etil-trisulfuro* ha demostrado actividad inhibitoria contra *Bacillus subtilis* (CIM: 3 mg), *Staphylococcus aureus* (CIM: 6.3 mg), *Escherichia coli* (CIM: 50 mg) y *Candida albicans* (CIM: 3,1 mg) (Berdy J. et al., 1982). En cuanto a los polisulfuros hallados en la raíz de petiveria, demostraron una interesante actividad antimicrobiana sobre levaduras mutantes de *Saccharomyces cerevisiae* y sobre los hongos *Cladosporium cladosporioides* y *C. sphaerospermum* (Benavides P. et al., 2001).

A nivel parasitario, el extracto hexánico demostró una marcada inhibición de trimastigotes pertenecientes a *Trypanosoma cruzi* (Berger I. et al., 1998). Es importante señalar que el aceite esencial de las hojas ha demostrado acción insecticida contra larvas de insectos fitopatógenos (*Attagenus piceus*), ejemplares adultos de algunas variedades de mosquitos (*Cimex lectularius*; *Musca domestica*) y actividad repelente contra la polilla de la ropa. La presencia de derivados del tiofeno jugaría un papel muy importante en estas últimas actividades. (Olaifa J. et al., 1987; Grainge M. & Ahmed S., 1988).

Un reciente trabajo demostró que la administración de extractos de raíz de petiveria por vía oral a ratas, demostró incrementar los niveles de IL-2 (interleukina 2). Cuando las ratas fueron infectadas con *Listeria monocytogenes*, se pudo observar a las 48-72 hs de suministrado un extracto crudo de petiveria, incremento de interferón-gamma (IFN- γ) y linfocitos NK (Natural Killers). En infecciones sobre médula ósea con el mismo germen, los extractos de petiveria demostraron incrementar la actividad de macrófagos y neutrófilos. Estas serían algunas de los principales mecanismos en que se desarrollaría la actividad antimicrobiana de *Petiveria alliacea* (Quadros M. et al., 1999; Queiroz M. et al., 2000).

Actividad Antiinflamatoria - Analgésica

La administración oral a ratas del extracto hidroetanólico de raíz de petiveria, en dosis de 1 mg (equivalente a 7,7 mg de raíces secas aplicadas localmente), ha demostrado actividad antiinflamatoria, de acuerdo a un modelo experimental de granuloma y dermatitis en ratas, inducido por algodón y aceite de croton (respectivamente), con una intensidad menor a dexametasona y similar al naproxeno. Por otra parte, la infusión de la raíz administrada oralmente, en dosis de 750 mg/k, ha demostrado acción analgésica periférica, mientras que en dosis de 1 g/k evidenció un efecto analgésico central (Di Stasi L. et al., 1988; De Lima T. et al., 1991; Monroy I. et al., 1995).

El mecanismo propuesto para la actividad antiinflamatoria sería a través de la inhibición de la enzima ciclooxi-

genasa, tal como actúa por ejemplo el naproxeno (Whittle B., 1983; Germano D et al., 1993). La misma actividad fue observado en modelos de edema plantar inducido por carragenina a través de la decocción de hojas en dosis oral de 6,25 g/k, y con 750 mg/k de una infusión de raíz. A nivel analgésico, dosis de 10 g/k demostraron una disminución de las contorsiones inducidas por inyección intraperitoneal de ácido acético y peróxido de benzoilo (Del Carmen Rivas M. et al., 1988; Di Stasi L. et al., 1988; Cáceres A. et al., 1992). En cambio a dosis menores (100-1000 mg/k), la respuesta analgésica y antiinflamatoria fue considerada débil o nula (Furones Mourelle J. et al., 1996).

También el extracto hidroalcohólico aplicado tópicamente en piel de ratas, ha desarrollado actividad antiinflamatoria (Germano D. et al., 1995). Sin embargo en humanos, la administración de 200 ml del extracto filtrado obtenido a partir de la decocción de 15 g/l de la planta entera seca, en un estudio a doble ciego sobre 22 pacientes afectados de osteoartritis, no arrojó resultados estadísticamente significativos en cuanto al poder analgésico del producto administrado (Ferraz M. et al., 1991). Un reciente estudio informó que la administración oral del extracto crudo liofilizado de raíz de petiveria a ratas afectadas de pleuresía, en dosis de 43,9 mg/k, reduce significativamente la migración de neutrófilos, eosinófilos y monocitos, a la vez que proporciona efectos analgésicos (Lopes Martins R. et al., 2002).

Actividad Antitumoral

Las promisorias actividades antitumorales de la *Petiveria alliacea* han hecho que en Miami (USA) fuera creada en 1979 la «Anamú Foundation of America», a iniciativa de investigadores cubanos exiliados. Precisamente en Cuba, se han desarrollado importantes estudios en cáncer y leucemia utilizando *Petiveria alliacea* y *Solanum verbascifolium* (tabaco cimarrón) con resultados auspiciosos (Chirinos D., 1992).

En el Instituto Nacional de Oncología y Radiología de Cuba fue realizado, a mediados de los '70, un estudio sobre actividad antitumoral con los extractos etanólico y acuoso obtenidos de las hojas secas y pulverizadas de petiveria. En dicha prueba fueron empleados ratones albinos machos a los cuales se les implantó

diferentes tipos de sarcomas (S-180 y S-37), carcinoma de Ehrlich y adenocarcinoma mamario. Al finalizar el estudio se concluyó que los extractos ensayados no habían presentado actividad antitumoral (Estévez A., 1976). En 1981 se publica un trabajo del Dr. Sergio Santana Sánchez en donde por vez primera se informa sobre 246 casos de cáncer (en especial leucemias) tratados exitosamente con esta planta (Gupta M., 1995).

En cuanto al mecanismo de acción, estudios preliminares en ratones habían demostrado únicamente un aumento en la fagocitosis celular cuando se administraba la fracción no saponificable en forma intraperitoneal, en dosis de 0,5 ml. Asimismo la administración de 50 mg/k de extracto de petiveria demostró estimular la actividad fagocítica del sistema retículo endotelial de ratones inoculados con dosis letales de *Escherichia coli*, lo cual estaría relacionado con la presencia del compuesto *bencil-2-hidroxi-5-etil trisulfuro* (Delaveau P. et al., 1980; Duke J., 1991).

El extracto hexánico de petiveria ha demostrado incrementar el índice de fagocitosis en cultivos de granulocitos humanos (Williams L. et al., 1997). El *dibenciltrisulfuro* es el principal compuesto lipofílico presente en extractos de petiveria. Su incorporación en cultivos de neuroblastomas y fibroblastos de pulmón humanos, demostró causar un desensamblaje reversible de los microtúbulos, en concordancia con sus cualidades inmunomoduladores (Rosner H. et al., 2001).

Diferentes extractos (etérico, butanólico, metanólico) de la raíz de petiveria exhibieron *in vitro* actividad antimutagénica sobre el desarrollo de huevos de erizo de mar (Malpezzi E. et al., 1994). Por su parte, el extracto hidroalcohólico demostró, *in vitro*, actividad antitumoral en un cultivo de *Solanum tuberosum* infectado con el teratógeno bacteriano *Agrobacterium tumefaciens* (Guíñez O. et al., 1995). Recientemente, se ha ensayado el extracto metanólico de petiveria en cultivos de carcinoma hepatocelular humano Hep-G2, demostrando citotoxicidad aunque en menor medida que el extracto metanólico de *Schinus molle* (Ruffa M. et al., 2002).

Otros

El extracto metanólico de la raíz de petiveria, administrado a ratas en dosis de 200 mg/k vía oral, ha exhibido actividad profiláctica y terapéutica en casos de intoxicación hepática inducida por galactosamina. El resultado fue medido a través de observarse disminución de transaminasas e incremento del 69-78% en los mecanismos de coagulación previamente alterados. Los principios activos responsables de esta actividad serían los *bencil-polisulfuros*, obtenidos por purificación de la raíz (Ogata Y. et al., 1989).

La administración oral de un extracto elaborado con las hojas y ramas de petiveria, demostró reducir en un 60% los niveles de glucosa en ratones, no habiéndose identificado hasta el momento el principio activo responsable (Lores R & Cires Pujol M., 1990). En modelos animales, se ha demostrado que extractos de la raíz administrados por vía oral presentan efecto anticonvulsivante (Souza A., 1993). Finalmente, el extracto hidroalcohólico, en dosis de 100-200 mg/k administrado a ratas vía i.p., demostró producir efectos sedantes centrales y miorelajantes, al disminuir la actividad locomotriz en la prueba de campo abierto con reducción del tiempo de permanencia en la barra, en el test rota rod (Gomes P. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Se trata de una especie muy empleada por la medicina popular, aunque su uso por vía interna es desaconsejada en algunos países (Brasil por ejemplo). Para ciertos animales (en especial el ganado vacuno y caprino), la alta ingesta de esta planta puede resultar tóxica (Escobar N., 1972). Se ha descrito un cuadro denominado *caquexia muscular distrófica*, caracterizado por debilidad en los miembros posteriores, pérdida de peso, dilatación cardíaca y lesiones renales. Existiría una relación entre el consumo excesivo de esta planta y la inhibición de la enzima colinesterasa, considerándose la reacción toxicológica similar a la producida por carbamatos (Nuñez B. et al., 1983; González Stuart A., 1989).

La DL50 por vía oral en ratas fue calculada en 360 mg/k, en tanto en ratones y por vía i.p. alcanzó 1,7 g/k (Delaveu P. et al., 1980). En cuanto a la administración de la decocción de la planta por vía oral a ratones, no provocó ninguna muerte en dosis de hasta 10 g/k. (Moron F., 1990). La decocción de la hoja, a razón de 10 g/k durante siete días consecutivos, no produjo signos de toxicidad en ratones de ambos sexos, ni genotoxicidad sobre células germinales de ratones machos. Por el contrario, demostraron actividad antimutagénica *in vitro* (Del Carmen Rivas M. et al., 1988). En ratones, se ha estimado en 31,4 mg/k la DE50 (Dosis Efectiva 50), lo que implicaría un margen de seguridad amplio comparado a las DL50 antes descriptas. (Germano D. et al., 1995).

La aplicación del extracto hidroetanólico de la raíz sobre piel de ratas, en dosis de 1 mg (equivalente a 7,7 mg de raíz seca), no produjo señales de irritabilidad local a lo largo de 15 días consecutivos de aplicación (Germano D. et al., 1993). El mismo preparado administrado por vía in-

tragástrica, tampoco produjo lesiones en la mucosa gástrica (Germano D. et al., 1995). Las infusiones de hoja y raíz de petiveria no demostraron toxicidad en ratones, al ser administrados en dosis de 5-10 g/k (Cáceres A. et al., 1992). Tampoco demostraron toxicidad las infusiones al 2,5% (dosis de uso popular en humanos) en pruebas de citotoxicidad para *Artemia salina* (Desmarchelier C. et al., 1995). En cambio, estudios *in vitro* sobre cultivos de células de médula ósea, evidenciaron cambios en las cromátides hermanas (de manera dosis dependiente), lo cual sugiere que el empleo de esta especie durante períodos de consumo muy prolongados, puede provocar mutagénesis y carcinogénesis (Hoyos L. et al., 1992).

PRECAUCIONES

La manipulación de las semillas puede lastimar la piel debido a la presencia de diminutos pelos punzantes, que penetran la piel y hacen difícil su posterior remoción. En cuanto a la toma del producto, se recomienda su suministro durante cortos períodos de tiempo.

CONTRAINDICACIONES

El extracto acuoso de hojas y tallos ha demostrado poseer actividad estimulante uterina débil en ratas (Feng P. et al., 1964; Peters V. et al., 1988; Moron F. 1990). Otros trabajos en ratas mencionan el efecto antiimplante de extractos de raíz y hoja sumado a la acción zigotóxica del tallo (Guerra M. et al., 1989). Por tal motivo, se desaconseja su empleo durante la gestación, sobretodo teniendo en cuenta que en muchos países del Caribe emplean esta planta como abortiva (Wong W., 1976). Al respecto, el extracto metanólico de las semillas ha demostrado propiedades útero-contráctiles en ratas (Oluwole F. & Bolarinwa A., 1998).

STATUS LEGAL

La petiveria se encuentra reconocida por la Farmacopea del Paraguay (1944) y por el Directorio de Drogas del Japón (1973). Tiene reconocimiento de uso medicinal humano por parte de las autoridades sanitarias de Cuba (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Los usos populares de la petiveria son muy amplios y varían de acuerdo a la región en estudio. En Guatemala emplean la decocción de las hojas, por vía oral, en casos de dispepsia, fiebre y dolores musculares; mientras que por vía externa se recomienda en dermatitis. La raíz y el tallo, en forma de polvo, es inhalado para combatir sinusitis (esto mismo ocurre en Honduras y Nicaragua). En Colombia recomiendan la decocción de la raíz como febrífugo, mientras que las partes aéreas se emplean para mitigar el dolor de parto.

En Haití, Guadalupe y Venezuela emplean la hoja, en maceración, para realizar buches o enjuagues bucales en casos de dolor de muelas. En este último país recomiendan las hojas, en decocción, en casos de hipertensión arterial. En Cuba, las campesinas habaneras colocan las hojas en la frente o inhalan las infusiones en casos de cefalea. La infusión de las hojas y raíces son utilizadas como vulnerario, regulador del ciclo menstrual y abortivo. Con este último fin emplean la decocción de la planta entera en Guayana Francesa y Trinidad y Tobago. En este último país, recomiendan la decocción de la raíz para limpiar la vejiga, mientras que la decocción de hojas y corteza se emplea en casos de gripe y fiebre.

En Perú se emplea como diurético, sudorífico, expectorante, antiespasmódico, vermífugo, emenagogo y abortivo. En el Amazonas brasileño utilizan las hojas en forma local como antiséptico y contra dolores de cabeza. La raíz,

en decocción, como abortivo, antipirético, expectorante, emenagogo. antimalárico y antirreumático. En Brasil emplean la decocción, entre otros usos, como analgésico en casos de odontalgias y reumatismo. Algunas etnias del Perú (Amahuaca y Shipibo-Conibo) utilizan la petiveria en casos de fiebre, tos seca, cólicos digestivos, sarna, reumatismo y picaduras de insectos.

En Bolivia utilizan, entre otros usos, las infusiones de las partes aéreas contra el paludismo y la tos. En Argentina recomiendan la raíz machacada en un litro de agua hirviendo, como diurética, antiinfecciosa urinaria, reguladora del ciclo menstrual y estimulante. Las hojas en infusión, en casos de reumatismo, tos, tuberculosis, asma e hidropesía. Por vía externa (compresas), se aplica en procesos reumáticos y nódulos mamarios. La etnia Pilagüa de la provincia de Formosa (Argentina) emplea el polvo de la raíz molida, la cual se coloca en un algodón, aplicándose en el oído del lado opuesto al dolor de muelas, o directamente sobre cavidades dentarias cariadas. En casos de cefalea, esta etnia recomienda quemar ramas y raíces y aspirar el humo resultante. Los maká del Chaco emplean la raíz de petiveria en el abordaje de enfermedades respiratorias. La etnia Guaraní del Paraguay emplea la raíz molida en infusión fría por vía oral en casos de mordedura de serpientes.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2-3 g/día, dividido en 3 tomas.

Tintura: 1-3ml dosis.

Inhalación: Se emplea la decocción de 5-10 g de hoja/litro. Las hojas se cuecen hasta hervir, para luego sacarlas de la fuente calorífica, procediendo a inhalar el vapor con

ayuda de un paño o toalla, en un cuarto bien ventilado.

Baños: Se utiliza la decocción de la raíz a partir de 100-200 g de droga vegetal, en cantidad suficiente de agua.

OTROS USOS

Los *isotiocinatos* (aceite de mostaza) se usan ampliamente para condimentar toda clase de productos alimenticios, salsas de mesas, adobos, etc. En Cuba, emplean las raíces de petiveria para proteger los objetos de lana del ataque de insectos y polillas. En algunas regiones se emplea como cerco vivo para ahuyentar víboras. En Nicaragua, fabrican con las hojas una especie de escoba para matar pulgas a través del barrido. En Perú, queman las hojas para ahuyentar los murciélagos.

CURIOSIDADES

La reputación como planta antitumoral surgió a raíz del famoso «caso Managua» ocurrido en Nicaragua en 1960. En esa oportunidad, se descubrió que centenares de vacas que padecían leucemia fueron abandonadas en un descampado dejándolas libradas a su suerte. Con el transcurrir del tiempo los campesinos observaron que la mayoría de las vacas deambulaban plácidamente sin señales de enfermedad. Fue así que se investigó lo ocurrido, llegándose a la conclusión que los animales habían consumido petiveria, especie muy abundante en esos campos, lo cual dio origen a las investigaciones sobre cáncer y leucemia.

Las vacas que son alimentadas con esta planta suelen dar leche con sabor a ajo. En Brasil es utilizada en los rituales religiosos africanos, para combatir el mal de ojo. Finalmente, la hoja fresca se usa en Centroamérica para mejorar el olfato de los perros cazadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Benavides P., Young M., Giesbrecht A., Roque N., Bolzani V.: Antifungal polysulphides from *Petiveria alliacea* L. *Phytochemistry* 57 (5):743-7 (2001).
- Berdy J.; Aszalos A.; Bostian M. and Mc Nitt K.: *Handbook of antibiotic compounds*. Boca Raton. CRC Press Part 2, pp. 361 (1982).
- Berger I.; Barrientos A.; Cáceres A.; Hernández M.; Rastrelli L.; Passreiter C. and Kubelka W.: *Plants used in Guatemala for the treatment of protozoal infections. II. Activity of extracts and fractions of five Guatemalan plants against Trypanosoma cruzi*. *J. Ethnopharmacol.* 62: 107-115 (1998).
- Cáceres A.; Jáuregui E.; Herrera D. and Logemann H.: *Plants used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal infections. 1. Screening of 38 plant extracts for antieczematid activity*. *J. Ethnopharmacol.* 33 (3): 277- 283 (1991).
- Cáceres A. et al.: *Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases*. *J. Ethnopharmacol.* 20 (3): 223-237 (1987).
- Cáceres A.; López B.; Girón M. and Logemann H.: *Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. 1. Screening for antimicrobial activity of 44 plant extract*. *J. Ethnopharmacol.* 20 (3): 263-276 (1991).
- Cáceres A.; Fletes L.; Aguilar L.; Ramírez O.; Figueroa L. et al.: *Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. III. Confirmation of activity against enterobacteria of 16 plants*. *J. Ethnopharmacol.* 38: 31-8 (1993).
- Chirinos D.: *200 casos curados de cáncer y leucemia*. 3ª Edic. Bienes Lacónica. Venezuela. (1993).
- De Lima T.; Morato G. and Takahashi R.: *Evaluation of antinociceptive effect of Petiveria alliacea in animals*. *Mem. Instit. Oswaldo Cruz.* 86 (Suppl. 2): 153-8 (1991).
- Del Carmen Rivas M. et al.: *Actividad antiinflamatoria y analgésica de Petiveria alliacea*. *TRAMIL III, La Habana, Cuba*. MINSAP/enda-caribe, 318. (1988).
- Desmarchelier C.; Mongelli E.; Coussio J.; Giulietti A. y Ciccía G.: *Etnobotánica y Bioactividad de Plantas Medicinales utilizadas por un grupo indígena Takana de la Amazonia Peruana*. *Acta Farmac. Bonaerense.* 14 (3): 195-208. Julio-Setiembre (1995).
- Di Stasi L.; Costa M.; Mendacoli L.; Kirizawa M.; Comes C. and Trolin G.: *Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the state of São Paulo*. *J. Ethnopharmacol.* 24 (2-3): 205-11 (1988).
- Duke J.: *Hierbas con potencial anti-sida*. *Medicina Holística* 28: 39-42 (1991).
- Escobar N.: *Flora tóxica de Panamá*. Edit. Universitaria de Panamá. Pp. 185 (1972).
- Estevez A.: *Resultados de la actividad antitumoral y tóxica del principio activo de la Petiveria alliacea*. *Rev. Cubana Farmacia.* 10: 1 (1976).
- Ferraz M.; Pereira RB. Coelbo Andrade LE, Atra E.: *Tipi: a popular analgesic tea. A double blind cross-over trial in osteoarthritis*. *Clinical Exper. Rheumatol.* 9 (2): 205-6 (1991).
- Furones Mourelle J.; Morán Rodríguez F. and Pinedo Gutiérrez Z.: *Ausencia de acción analgésica de Petiveria alliacea en ratones*. *Rev. Cubana Plantas Med.* 1 (1): 16-8 (1996).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Germano D. et al.: *Topical antiinflammatory activity and toxicity of Petiveria alliacea*. *Fitoterapia* 64 (5): 459-462 (1993).
- Germano D.; Sertié J. and Bacchi E.: *Pharmacological assay of Petiveria alliacea. II: oral anti-inflammatory activity and gastrototoxicity of a hydroalcoholic root extract*. *Fitoterapia.* 66 (3): 195-6 (1995).
- Germosén-Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. TRAMIL VII. Santo Domingo. Enda-caribe. (1996).
- Gomes P.; Oliveira M.; Nogueira C.; Noronha E.; Carneiro, L.; Bezerra J.; Neto M.; Fonteles M.; Viana G.; Sousa F.: *Avaliação dos efeitos centrais do extrato hidroalcolico de Petiveria alliacea Linn*. *FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental* (2003).
- González Stuart A.: *Plantas tóxicas para el ganado*. Edit. Limusa-Noriega. México (1989).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of plants with pest control properties*. N. York. John Wiley & Sons. Pp. 204. (1988).
- Guerra M. et al.: *Alteração do desenvolvimento embrionario de ratos após tratamento com extratos aquosos de Petiveria alliacea*. *Bol. Centro Biol. Reprod.* 8: 17-22 (1989).
- Guiniez O. et al.: *Evaluación de la actividad antitumoral de Petiveria alliacea en un sistema vegetal in vitro de Solanum tuberosum utilizando un teratógeno bacteriano: Agrobacterium tumefaciens*. Facultad Experimental de Ciencias. Univ. de Zulia. Venezuela (1995).
- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1995).
- Hoyos L.; Au W.; Heo M., Morris D., Legator M.: *Evaluation of the genotoxic effects of a folk medicine, Petiveria alliacea*. *Mutation Res.* 280 (1): 29-34 (1992).
- Itten B.; Bianchedi E.; Argain A.; Merlo R. y Vicente C.: *Nuestros Yuyos: El Pipí*. Raíces. 9 (18): 12-19 (1998).
- Kubec R. and Musab R.: *Cysteine sulfoxide derivatives in Petiveria alliacea*. *Phytochemistry.* 58 (6): 981-5 (2001).
- Lopes Martins R.; Pegoraro D.; Woisky R.; Penna S. and Sertié J.: *The anti-inflammatory and analgesic effects of a crude extract of Petiveria alliacea L.* *Phytomedicine.* 9 (3): 245-8 (2002).
- Lores R. and Cires Pujol M.: *Petiveria alliacea*. *Study of the hypoglycemic effect*. *Medicine Interne.* 28 (4): 347-352 (1990).
- Malpezzi E., Davino S., Costa L., Freitas J., Giesbrecht A., Roque N.: *Antimutagenic action of extracts of Petiveria alliacea on sea urchin egg development*. *Bras J Med Biol Res* 27 (3):749-54 (1994).
- Monroy I.; Arriaga L. y Saravia G. A.: *Estudio de la actividad analgésica de plantas popularmente utilizadas en Guatemala*. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. USAC, Guatemala. (1995).
- Morales A.: *Inhibición in vitro de Trichomonas vaginalis por extractos acuosos vegetales de uso popular*. Tesis. Guate-

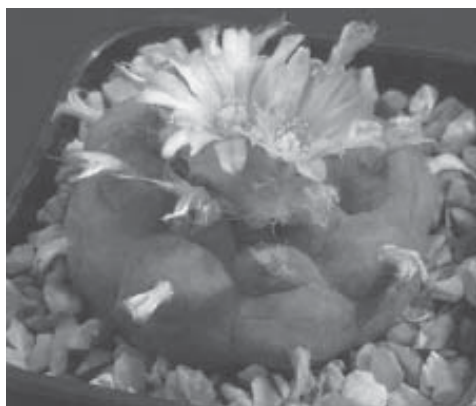
mala. Facultad de CCQQ y Farmacia. USAC, p. 89. (1990).
 - Moron F.: Estudios TRAMIL V. Guatemala, Enda-Caribe. Conaplamed. (1990).
 - Nuñez B.; Vanegas D. y Torres G.: *Caquexia muscular distrófica y su relación clínica patológica con neurotoxicidad retardada*. Rev. I.C.A. Santa Fé de Bogotá, Colombia. 28 (4): 345-353 (1983).
 - Ogata Y.; Ikeda M. and Nagagana J.: Benzylpolysulfides for prophylactic and therapeutic treatment of liver disorders. Japan Kokai Tokyo Koba. 4p. In: Chem. Abstracts. 112: 700 28v. (1989).
 - Olajifa J.; Erhun W. and Akingbohungbe A.: Insecticidal activity of some Nigerian plants. Insect. Appl. 8: 221-224. (1987).
 - Oluwole E. and Bolarinwa A.: The uterine contractile effect of *Petiveria alliacea* seeds. Fitoterapia. 69 (1): 3-6 (1998).

- Pérez C. and Anesini C.: *In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against Salmonella typhi*. J.Ethnopharmacol. 44: 41-46 (1994).
 - Peters V. et al.: Efeito biológico de extracto das folhas de *Petiveria alliacea* na gestação de ratas. Bol. Centro Biol. Reprod. 7: 31-8 (1988).
 - Quadros M.; Souza Brito A. and Queiroz M.: *Petiveria alliacea* L. extract protects mice against *Listeria monocytogenes* infection. Effects on bone marrow progenitor cells. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 21 (1): 109-24 (1999).
 - Queiroz M., Quadros M., Santos L.: Cytokine profile and natural killer cell activity in *Listeria monocytogenes* infected mice treated orally with *Petiveria alliacea* extract. Immunopharmacol Immunotoxicol 22 (3):501-18 (2000).
 - Rentera E. y Rentera M.: Plantas de

la flora argentina empleadas en medicina popular. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
 - Rocha A. and Da Silva J.: TLC analysis of coumarins and preliminary test for some active substance in the root of *Petiveria alliacea* L. Rev. Fac. Farm. Odontol. Araraquara. 3 (1): 65-72 (1969).
 - Rosner H.; Williams L.; Jung A. and Kraus W.: Disassembly of microtubules and inhibition of neurite outgrowth, neuroblastoma cell proliferation, and MAP kinase tyrosine dephosphorylation by dibenzyl trisulphide. Biochim. Biophys. Acta. 1540 (2): 166-77 (2001).
 - Ruffa M.; Ferraro G.; Wagner M.; Calcagno M.; Campos R and Cavallaro L.: Cytotoxic effect of Argentine medicinal plant extract on human hepatocellular carcinoma cell line. J. Ethnopharmacol. 79 (3): 335-9 (2002).
 - Sauvain M.: Etude des plantes anti-

parasitaires du plancton des Guyanes en Amazonie: antipaludiques et antileishmanioses. Thèse de Doctorat, Université Paris-Sud, France. (1989).
 - Souza A.R. and Souza A.A.: Forty years of Brazilian medicinal plant center. J. Ethnopharmacol. 39: 53-67 (1993).
 - Von Szezepanski C.; Zgorzelak P. and Hoyer G.: Isolation, structure, elucidation and synthesis of an antimicrobial substance from *Petiveria alliacea*. Arzneimittelforschung. 22 (11):1976-6 (1972).
 - Whittle B.: British J.Pharmacol. 80: 545. (1983).
 - Williams L.; The T.; Gardner M.; Fletcher C.; Nanarene A.; Gibbs N. and Fleischhacker R.: Immunomodulatory activities of *Petiveria alliacea*. Phytother. Res. 11: 251-3 (1997).
 - Wong W.: Some folk medicinal plants from Trinidad. Econom. Botany. 30: 103-142. (1976).

PEYOTE



NOMBRE CIENTÍFICO

Lophophora williamsii (Lem. ex Salm-Dick) J.M. Coult.

NOMBRES POPULARES

Español: peyote, jicuri, jicuriti, camaba, seña, mescal, botón de mescal, anhalonium.

Portugués: peiote, mescal.

Inglés: buttons, mescal buttons.

Otros: mescal (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una especie perteneciente a la familia de las Cactáceas, caracterizada por presentar una muy corta altura, entre 15 y 20 cm, tallo cilíndrico grueso, de unos 5-10 cm de diámetro, grisáceo en la base y verde ceniza en la parte superior (ensanchada, abundante en clorofila), cubierto por una especie de pelambre sedosa. La raíz es de grandes dimensiones, tuberosa, similar a una remolacha, midiendo entre 8-11 cm de largo. En su zona central presenta una aureola de donde emerge una pequeña flor rosada, gris o amarilla. Este cacto carece de espinas y su crecimiento es muy lento, alcanzando a los 5 años un tamaño de 20 cm de largo por 8 de ancho.

HÁBITAT

El género *Lophophora* está representado por tres especies incluyendo al peyote el cual crece en el estado norteamericano de Texas y también en México (Puebla, Sombrerete, Zacatecas y estados del norte), preferentemente sobre suelos alcalinos, calizos y desérticos. Su cultivo es dificultoso, siendo muy sensible a las heladas y a la radiación ultravioleta muy intensa. Es importante señalar que el peyote de Querétaro (*Lophophora diffusa*) no contiene mescalina.

PARTE UTILIZADA

El tallo con sus botones o inflorescencias. Por lo general, el cacto seco se corta en rodajas, siendo su sabor picante y amargo. Cuando se corta la cabeza de un cacto de peyote, la planta vuelve a generar nuevas coronas, de ahí que sea frecuente encontrar peyotes con varios retoños.

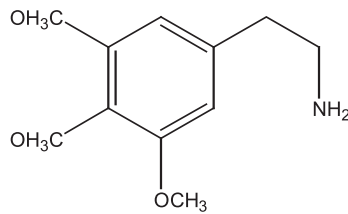
HISTORIA

Los indios americanos consideraban sagrado a este cactus, aún en épocas precolombinas, siendo su jugo consumido por los sacerdotes o hechiceros durante ceremonias rituales, en especial las pertenecientes a la tribu Huicholes. Para este grupo, el consumo de peyote (*bikenui* para ellos) está ligado a la veneración de una trilogía divina compuesta por el maíz, el venado y el peyote. El cronista español Cárdenas, en el año 1591, hacía referencia que los nativos que consumían peyote en los ceremoniales «eran poseídos por terroríficas visiones de demonios». Otra forma de consumo era a partir de la masticación de las rodajas desecadas. Los aztecas le dieron la denominación de *peyotl*, término nahuatl que significa «aquello que da valor», en referencia a la acción euforizante y defatigante de esta especie. Consumido por la noche, era utilizado para combatir el insomnio.

En el siglo XVI el misionero español fray Bernardino de Sahagun (1499-1590) describe por primera vez los efectos alucinatorios, en especial los referidos a las visiones coloreadas, la pérdida del sentido del tiempo y el estado de flotación en que incurrían los indígenas. En 1720 fue prohibido su consumo en todo México. Sin embargo, durante la guerra civil norteamericana se constata su uso por los indios Kiowa y Comanches, e incluso por tribus del norte de Canadá como los Saskat Chewan. A mediados del siglo XIX se lo clasifica como *Echinocactus williamsii*. El alcaloide mescalina fue aislado a fines del siglo XIX por Heffter pero identificado químicamente recién a principios del siglo XX, recibiendo esa denominación por provenir de cactus secos conocidos como *botones de mescal*. Finalmente en la década del '60, el peyote alcanzó notoriedad en los ambientes psicodélicos de Europa y América, consumiéndose como planta alucinógena.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: en un número cercano a los 30. Entre ellos destacan la mescalina (3,4,5-trimetoxi-β-feniletilamina) y sus derivados: N-acetil-mescalina y N-metil-mescalina. También se encontraron: anhalina (hordenina), anhalamina, anhalanina, anhalonina, anhaloidina, lofoforina, peyocactina y peyotina (o pelotina). Cuando el cactus es muy pequeño, por lo general no contiene mescalina.



mescalina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y TOXICOLÓGICAS

Respecto a propiedades medicinales, el peyote no cuenta con atributos terapéuticos suficientes como para ser considerados útiles para la salud humana. Sólo existen unas pocas referencias de actividad antibiótica *in vitro* de los alcaloides *peyocactina* y *bordenina* (Rao G., 1970). En cambio, el peyote ha sido empleado casi indiscriminadamente como planta alucinógena y en menor medida como emética. Sin embargo, es justo señalar que durante la década del '30, tanto la *mescalina* como la *psilocibina* habían despertado el interés científico, sobretodo en lo atinente al abordaje de las enfermedades mentales.

Sus principales alcaloides (*mescalina* y derivados) corresponden al grupo químico β -feniletilamina, similares estructuralmente a las anfetaminas, de donde derivarían sus efectos euforizantes e inhibidores del apetito. Además, producen enlentecimiento de los ritmos respiratorio y cardíaco, provocando paralelamente sed intensa (Dalton D., 1979). La *mescalina* puede sintetizarse, encontrándose también en otros cactus, como por ejemplo *Trichocereus terscheckii* (conocido como *cardón grande*, natural del noroeste de Argentina y sur de Bolivia) o *Trichocereus pachanoi* (*achuma*, *gigantón*). En ambos casos el tenor en *mescalina* es menor. La dosis de este alcaloide por vía oral para alcanzar los efectos alucinatorios es de 0,2-0,4 g, equivalente a unos 27 g de botones secos (Schultes R. & Hoffmann A., 1993).

Diversas investigaciones hallaron receptores en el SNC para la *mescalina* y el *ácido lisérgico* afines a la 5-HO-triptamina, observándose que el *haloperidol* puede bloquear las acciones alucinógenas de la *mescalina* (Peroukta S. & Snyder S., 1983). Las principales regiones cerebrales donde actuarían estos alcaloides sobre receptores 5HT corresponden al *locus coeruleus* (predominio de vías noradrenérgicas) y corteza. En este último sitio tendrían un papel importante las transmisiones glutamatérgicas (Aghajanian G. & Marek G., 1999).

La administración de *mescalina* en ratas produce enlentecimiento en la memorización de la orientación espacial (Koupilova M. et al., 1999). En cuanto a la *peyotina*, la misma ha demostrado comportarse como un potente narcótico, mientras que la *lofoforina* presenta una actividad similar a la *estricnina*. No se han observado muertes imputables al consumo de estas sustancias alucinógenas, como así tampoco anomalías ni malformaciones congénitas en las descendencias de padres consumidores (Goodman & Gilman A., 1992). No obstante, algunos estudios señalan el potencial teratológico de la *mescalina* en mujeres embarazadas (Gilmore H., 2000). Por otra parte se considera a estos alcaloides como poco generadores de dependencia física, no obstante pueden favorecer la aparición de brotes psicóticos en su uso a largo plazo como droga recreativa (Page C. et al., 1998).

Durante el consumo de peyote existirían dos estados

bien diferenciados: el primero, relacionado con un período de satisfacción, excitación y sensibilidad; el segundo, con una fase de gran calma y pesadez muscular, con un cambio en la atención de los estímulos externos que deriva hacia la introspección y meditación, momento en el cual aparecen las alucinaciones (Schultes R. & Hoffman A., 1993). La etapa alucinatoria que provoca el peyote coincide con la aparición de midriasis, acompañada de alteraciones visuales y cromáticas, con alucinaciones paisajísticas muy coloreadas, llamas ardientes de tonalidades muy doradas y luces centellantes, todo lo cual hace que en los círculos de drogadicción se denomine al peyote: «la planta que maravilla los ojos». Estos «viajes alucinatorios» con sensación de flotación, no suelen durar más de 24 horas (Moreau F., 1973; Robbers J. et al., 1997; Gruenwald J., 1998).

STATUS LEGAL

Si bien estas drogas no pueden recetarse, existe la posibilidad de solicitarlas bajo la forma de investigación y estudio. En Estados Unidos debe hacerse el pedido formal a la Drug Enforcement Administration, Departamento de Justicia (Forma 225) con un protocolo del uso propuesto. Su expendio y comercialización, fuera del ámbito de investigación científico, está prohibido en casi todos los países. En México las etnias Huicholes y Coras, entre otras, tienen permitido su uso al formar parte de su acervo ancestral y cultural (Adame J. & Adame H., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Los adictos al peyote suelen arrancar la planta sin destruirla, seccionando cuidadosamente el tallo y trozándolo en forma de pequeñas rodajas, enhebrándolas como si fuera un rosario y finalmente las secan al sol. De esta manera quedan conformados una especie de «botones» de color pardo-grisáceos que al introducirlos en la boca y contactarse con la saliva, permitan absorberlos fácilmente sin masticar, siendo su sabor amargo.

Los indígenas consumen entre 4 y 30 botones diarios, masticándolos muy lentamente (así disminuyen las sensaciones nauseosas). Su empleo se realiza principalmente con fines alucinatorios y secundariamente como emético, facilitador del parto, energizante, antiartrítico, antiséptico de heridas y en cuadros respiratorios.

CURIOSIDADES

Durante los períodos de sequía, el tallo de este cacto se encoge, la raíz disminuye de volumen comenzando un proceso de retracción, el cual es de tal magnitud, que puede arrastrar hasta debajo del suelo toda la parte aérea. Este «autoentierro» lo protege de una total desecación y de ser consumido por los animales herbívoros. Cuando aparece la estación de lluvia, la planta comienza a emerger nuevamente hacia la superficie.

El libro «Las enseñanzas de Don Juan» del escritor Carlos Castañeda se constituyó en un best-seller al poco tiempo de editarse, en donde narra con lujo de detalles los efectos alucinógenos y vivenciales de quienes consumen este cacto.

Aún hoy la Iglesia Americana Nativa, una orden religiosa que cuenta con fieles en México, Estados Unidos y Canadá, le confiere al peyote valor sacramental. Ello ha hecho que pidiesen una autorización especial a la Corte Suprema de Estados Unidos para que legalice su uso dentro de sus prácticas religiosas.

BIBLIOGRAFÍA

- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noroeste Mexicano*. Ediciones Castillo. 1ª Ed. México (2000).

- Aghajanian G., Marek G.: Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacol* 21 (2 Suppl):16S-23S (1999).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).

- Amorin J.: *Plantas de la Flora Argentina relacionadas con alcalinógenos americanos*. Acad. Arg. Farm. Bioq. 1: 7-61. (1974).

- ANMAT. *Disposición 1637. Suplementos Dietarios. Anexo II. 23 de marzo*. (2001).

- Becker H.: *Constituents of the cactus Lophophora williamsii*. *Pharm. Unserer Zeit*. 14 (5): 129-37 (1985).

- Bruhn J. and Bruhn C.: *Alkaloids and ethnobotany of Mexican peyote cacti an related species*. *Economic Botany*. 27 (2): 241-51 (1973).

- Dalton D.: *The alkaloids*. Edit. Marcel Dekker Inc. (1979).

- Diaz J.: *Plantas mágicas y sagradas de la medicina indígena de México*. *Etnofarmacología y psiquiatría experimental*. *Historia General de la Medicina en México*. Tomo I. UNAM y Academia Nacional de Medicina. (1884).

- Font Quer P.: *Botánica Pintoresca*. Edit. Sopena. Barcelona. (1974).

- Fujita M.; Itokawa H.; Inoue J.; Nozu Y.; Goto N.: *On the cactus-alkaloids of Lophophora williamsii var. caespitosa*. *Yakugaku Zasshi*. 92 (4): 482-9 (1972).

- Gabermann V.: *Estimation of mescaline and pellotine in Lophophora coulter plant (Cactaceae) by means of the oscillographic polarography*. *Biokhimiia*. 43 (2): 246-51 (1978).

- Gilmore H.: *Peyote use during pregnancy*. *S D J Med* 54(1):27-9 (2001).

- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. 8ª Ed. (1992).

- Grünwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. U.S.A. (1998).

- Kapadia G.; Shah N. and Zalucky T.: *Peyote alkaloids. II. Anhalotine, lophotone, and peyotone, the quaternary alkaloids of Lophophora williamsii*. *J. Pharm. Sci.* 57 (2): 254-62 (1968).

- Kapadia G., Highet R.: *Peyote alkaloids. IV. Structure of peyotone, novel beta-phenethylpyrrole from Lophophora williamsii*. *J Pharm Sci* 57 (1):191-2 (1968).

- Koupilova M, Herink J, Krs O.: *Influencing of spatial memory in rats by DSP-4 and mescaline*. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 42 (2): 69-72 (1999).

- Lundstrom J.: *Biosynthesis of tetrahydroisoquinoline alkaloids in Lophophora williamsii (Lem.) Conl.* *Acta Pharm. Suec.* 8 (5): 485-96 (1971).

- Martínez M.: *Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina, Agricultura*. Anaya Edit. (1988).

- McLaughlin J., Paul A.: *Presence of hordenine in Lophophora williamsii*. *J Pharm Sci* 54 (4): 661 (1965).

- Moreau F.: *Alcaloides y Plantas Alcaloides*. Edit. Oikos-Tau, Barcelona. (1973).

- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Harcourt Ed. (1998).

- Peroutka S. and Snyder S.: *Multiple serotonin receptors and their physiological significance*. *Federal Proc.* 42: 213-217. (1983).

- Plotkin M.: *Apreñdiz de Chamán*. Editorial Emecé. Buenos Aires. 1ª Edic. (1997).

- Rao G.: *Identity of peyocactin, an antibiotic from peyote (Lophophora williamsii) and hordenine*. *J. Pharm. Pharmacol.* 22 (7): 544-5 (1970).

- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Biotecnología*. Edit. Premier. San Pablo. Brasil (1997).

- Rosenberg H.; Khanna K.; Takido M. and Paul A.: *The biosynthesis of mescaline in Lophophora williamsii*. *Lloydia*. 32 (3): 334-8 (1969).

- Rudgey R.: *Enciclopedia de las sustancias psicoactivas*. Paidós Divulgación (1999).

- Schultes R. y Hoffmann A.: *Plantas de los Dioses. Orígenes del Uso de los Alcalinógenos*. Ed. Rochester, VT: Healing Arts Press. (1993).

- Valdés Castrillón B.: *La Flora Iberoamericana*. Edit. Anaya. (1988).

- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparaos Botánicos*. Edit. Grijalbo. México. (1994).

PEZUÑA DE VACA



NOMBRE CIENTÍFICO

Bauhinia candicans Benth.
Sinonimias: *B. forficata* var. *candicans* (Benth.) Hassl. ex Latzina.

NOMBRES POPULARES

Español: pezuña de vaca, pata de vaca, pata de buey, pata de chivo, falsa caoba, caúba.
Portugués: pata-de-vaca, unha-de-vaca, pata-de-boi, unha-de-boi, mororó, caauba.
Inglés: cow's hoof, orchid tree.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol perteneciente a la familia de las Fabáceas (Leguminosas), caracterizado por presentar una altura cercana a los 6 metros; ramas arqueadas y pendientes; follaje ralo, hojas alternas, caducas, con dos folíolos unidos a partir de su borde interno (dando un aspecto bilobulado) y con dos agujijones curvados en las axilas foliares. Presenta flores grandes de color blanquecino que hacen su aparición entre primavera y verano, siendo su fruto una legumbre chata que puede alcanzar hasta 15 cm de largo por 2 cm de ancho, con semillas negras, brillantes y aplanadas en su interior. La fructificación ocurre en otoño.

HÁBITAT

El género *Bauhinia* agrupa a unas 300 variedades de plantas de clima tropical y subtropical. La especie *Bauhinia forficata*

es originaria de Asia, habiéndose adaptado muy bien en este de Brasil; en tanto *Bauhinia candicans* se encuentra en varias regiones subtropicales de Sudamérica, especialmente en el sur del Brasil, Paraguay, litoral de Uruguay, norte y noroeste de Argentina. Crece silvestre en algunos campos o bosques ralos, siendo frecuentemente cultivado como ornamental en calles, parques y jardines.

PARTE UTILIZADA

Hojas.

HISTORIA

Su denominación científica es en honor a los botánicos suizos del siglo XVI Juan y Gaspar Bauhin, quienes eran gemelos, en una clara analogía con las hojas bilobuladas de la especie que describieron. El término *forficata* proviene del latín *forficis*, que significa «con forma de tijeras», en alusión al aspecto de las hojas. El nombre inglés *orchid tree* alude a la semejanza de sus flores con orquídeas, en tanto el parecido de su madera con la caoba, ha hecho que se le designe también como *falsa caoba* o *caúba*. Antes de conocerse sus propiedades hipoglucemiantes, los nativos sudamericanos empleaban la infusión de sus hojas para lavar y cicatrizar heridas, y por vía interna como diurético, digestivo y expectorante. En cambio los mapuches patagónicos ya empleaban esta planta como antidiabética.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Las hojas contienen saponinas, taninos, trigonelina, terpenoides, trazas de fenoles y alcaloides, flavonoides (rutina, quercetina, kaempferitrina), antocianidinas, esteroides (β -sitosterol), glucósidos esteroidales (xilopiranosido, ribofuranósido del clionasterol), proteínas (0,59%), minerales (potasio, calcio, hierro, magnesio, zinc y cobre). Las semillas contienen un aceite fijo.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Indudablemente la principal actividad señalada para la pezuña de vaca radica en sus propiedades hipoglucemiantes, evaluadas tanto en animales como en pacientes diabéticos tipo II. No obstante, se requieren mayor cantidad de estudios clínicos para constatar su verdadera eficacia en esta patología. Para una mejor comprensión se dividirán las actividades biológicas ensayadas de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hipoglucemiante

Diferentes extractos (acuoso, metanólicos) de *B. candicans* demostraron actividad hipoglucemiante en ratas normales y en ratas con diabetes inducida por aloxano. Dicha actividad es atribuida a la acción conjunta de *trigonelina* (presente también en las especies *Trigonella foenum-graecum* y en *Lupinus termis*), β -sitosterol y flavonoides (Juliant C., 1941; Shani J. et al., 1974; De Lima T. et al., 1986; Lemus I. et al., 1986). El *beta-sitosterol* demostró en ratas con diabetes experimental y en humanos diabéticos tipo II, propiedades hipoglucemiantes a las tres horas de su administración por vía oral (12 mg/k) como endovenosa (5 mg/k). (Ramírez A., 1976; Adriaola V., 1978; Modesto J. et al., 1988). En un estudio clínico controlado con placebo realizado en pacientes normales y diabéticos no insulino-dependientes, la dosis de 3 g diarios de hojas en infusión durante 56 días no arrojó actividad hipoglucemiante significativa (Russo E. et al., 1990). En modelos animales de diabetes inducida por aloxano y estreptozotocina, los extractos hexánico y acuoso de *Baubinia candicans* y *Rubus ulmifolius* (*zarzamora*) resultaron ser efectivos. Sobre animales normoglucémicos no se produjeron cambios significativos. La actividad de pezuña de vaca resultó mayor en los animales aloxanizados (39%) y algo menor que *Rubus ulmifolius* en ratas diabéticas bajo inducción por estreptozotocina (Lemus I. et al., 1997; Lemus I. et al., 1999).

De manera similar, el extracto metanólico de la especie brasilera *B. cheilantha* presentó efecto hipoglucemiante en dosis de 600 mg/k, en un modelo de diabetes en ratas inducido por aloxano (Almeida E. et al., 1997). El extracto hidroalcohólico de *B. monandra* (otra especie brasilera) en dosis de 500 mg/k vía oral, presentó en ratas actividad hipoglucemiante a las 4 horas de su suministro. También el extracto acuoso de las hojas (10%) demostró acción hipoglucemiante, pero a 6 horas de su suministro (Anjos F. et al., 1994; Minto A. et al., 2000).

Un ensayo realizado en ratas normales y aloxanizadas, la administración por vía oral del extracto n-butanólico de *Baubinia forficata* demostró poseer efectos hipoglucemiantes en ambos casos. Dicho efecto fue observado en ratas normales con dosis de 500 y 600 mg/k luego de 1 y 2 horas de administrado, respectivamente. Sin embargo, en animales con hiperglucemia por alimentación rica en carbohidratos, dicho extracto no demostró eficacia. En los animales con diabetes experimental, el efecto hipoglucemiante fue observado a la hora de administración, con una dosis de 800 mg/k, manteniéndose el efecto durante 3 horas (Silva F. et al., 2002).

En otro modelo de diabetes por estreptozotocina en ratas, el extracto alcohólico de las hojas de *B. forficata* no demostró efectos hipoglucemiantes significativos (Damascono D. et al., 2000). Sin embargo, la decocción de la hoja de *B. forficata* administrada a ratas con diabetes inducida por estreptozotocina diariamente como sustituto del agua a lo largo de 1 mes, produjo un descenso significativo de la glucemia tanto a nivel plasmático como urinario. Los autores postularon un mecanismo de acción similar a las biguanidas a través de una inhibición de la neoglucogénesis (Pepato M. et al., 2002).

Otros

Los terpenoides han demostrado poseer actividad antibacteriana y fungicida (Lorenti A. et al., 1981). En cambio los extractos hexánico, diclorometánico y acuoso de *B. forfica-*

ta no demostraron actividad antimicótica in vitro frente a *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus* y *A. niger* (Silva K., 1999). Observando la composición de los flavonoides, los mismos tendrían actividad diurética y protectora capilar. Otras especies de *Baubinia* de la India, muy emparentadas con pezuña de vaca, han demostrado efectos beneficiosos en casos de diarrea debido a una alto tenor en taninos (Siddiqui M. & Husain W., 1991; Yadava R. & Tripathi P., 2000). De igual modo *Baubinias* de Asia demostraron inhibición (en diferentes grados) contra *Plasmodium sp.* responsables de la malaria (Mukherjee T., 1991).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No reportados a través del uso popular. Los estudios de toxicidad aguda en ratones con dosis de 0,87 g/k de un extracto acuoso liofilizado de *B. candicans* (estimada en 100 veces la dosis normal de una persona adulta) a lo largo de 15 días, no arrojó ninguna muerte, ni cambios en el peso, comportamiento ni autonomía de los animales. Únicamente se constató, luego de la necropsia, un cambio de coloración en los riñones que actualmente está siendo estudiado (Gorzalczany S. et al., 1999). De acuerdo con experiencias *in vitro* la administración muy prolongada o consumo crónico de extractos acuoso o tinturas de *Baubinia forficata*, exhiben una actividad inhibitoria de la actividad de la enzima peroxidasa tiroidea del orden del 50%, lo cual puede llevar a cuadros de bocio e hipotiroidismo, en especial en áreas carentes de yodo (Neto J. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en pacientes hipotiroideos, en especial durante tratamientos muy prolongados. No se ha demostrado la inocuidad de esta especie en embarazo y lactancia.

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea la infusión de las hojas como hipoglucemiante, incluso asociado con *Phyllanthus sellowianus* (*sarandí*) en cocimiento. La infusión de las hojas es empleada en Brasil como hipolipemiante, diurética, expectorante, astringente tanto para lavar úlceras, heridas y llagas o aftas bucales en forma de gargarismos. Aplicada en cuero cabelludo se recomienda como anticaspas. En Paraguay se agrega al mate tereré como refrescante y diurético. Los indígenas Tobas del este del Chaco beben el decocto de las hojas para tratar catarros y como digestivo. En Argentina se emplea también como antihemorrroidal, aplicando las hojas en forma de baño de asiento.

OTROS USOS

Muy empleado como ornamental en plazas y calles. Aún semejando a la caoba, se emplea muy poco en la fabricación de muebles o utensilios debido a la dureza y peso de su madera (Lahitte H. et al., 1999).

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1-2 %. Tomar 2-3 tazas diarias, preferentemente después de las comidas.

Decocción: Al 20 %. Se administran 3-4 tazas diarias.

Tintura: 30 g de hojas en 1000 cc. de alcohol de 70°. Se administran 30-40 gotas, 3 veces al día.

Vía externa: 25 g/l de las hojas, en forma de emplastos o baños de asiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Adiazola V.: Estudio fitoquímico y farmacológico de *Bauhinia candicans* B. Tesis para optar al título de químico farmacéutico. Univ. Chile. (1978).
- Almeida Costa O.: Estudio farmacológico de "Pezuña de Vaca". Rev. Flora Med. 9 (4): 175. (1942).
- Almeida E.; Xavier H.; Guedes M.: Jornada Paulista de Plantas Medicinales. Campinas, Brasil (1997).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Buenos Aires. Argentina. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: Yngos: Uso Racional de las Plantas Medicinales. Facult. de Farm. y Bioquímica. Uruguay. Ed. Fin de Siglo. (1993).
- Anjos F.; Canto Jr A.; Leôncio M.; Santos R. e Afaiatpour P. IX^o Reunión Anual da FSB, Caxambú, Brasil (1994).
- Bandoni A.; Mendiondo R.; Rondina R. and Consio J.: Survey of Argentine Medicinal Plants. I. Folklore and Phytochemical Screening. Lloydia. 35 (1): 69-80. (1972).
- Da Silva K.; Biavatti M.; Leite S.; Yunes R.; Delle Monache F. and Cecibinal Filho V.: Phytochemical and pharmacognostic investigation of *Bauhinia forficata* Link. Z. Naturforsch. 55 (5-6): 478-80 (2000).
- Damasceno D.; Volpato G.; Sartori T.; Rodrigues P.; Perin E.; Calderón I. and Rudge M.: XVI Latinoamerican Congress of Pharmacology. Aguas de Lindóia, Brasil (2000).
- De Lima T.; Takahashi R. and Morato G.: Avaliação da possível atividade antidiabética da *Bauhinia forficata*. IX^o Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Rio de Janeiro. Pp. 49. (1986).
- Gorzalczyński S.; Rojo A.; Rondina R.; De-benedetti S. y Acevedo C.: Estudio de toxicidad aguda por vía oral de plantas medicinales argentinas. Acta Farm. Bonaerense. 18 (3): 221-4 (1999).
- Hoffmann A.; Farga C.; Lastra J. y Veghazj E.: Plantas Medicinales de Uso Común en Chile. Ed. Fundación C. Gay. Chile. (1992).
- Iribarren A. and Pomilio M.: Constitution of *Bauhinia candicans*. J. Nat. Products. 46: 752 (1983).
- Juliant C.: Hypoglycemic action of *Bauhinia forficata* preparation. J. Clin. 22: 17 (1941).
- Labitte H.; Hurrell J.; Haloua M.; Jankonski L. y Belgrano M.: Árboles Rioplatenses. L.O.L.A Edic. Buenos Aires. (1999).
- Lemus I.; García R.; Jabs Z.; Erago S. and García H.: Acción hipoglucemiante de l'extract de *Bauhinia candicans* B. Plantas Med. Phytother. 20: 8-17 (1986).
- Lemus I.; García R. y Del Villar E.: Evaluación del efecto hipoglucemiante de plantas adventicias usadas en medicina popular. WOCMAP II^o. Abstract P-392. Mendoza, Argentina. Noviembre 15-20 (1997).
- Lemus I.; García R.; Delvillar E. and Knop G.: Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. Phytother. Res. 13 (2): 91-4 (1999).
- Lorenti A.; Viale A.; Buschi C.; González M.; Scheingart C.; Iribarren A. and Pomilio A.: Antimicrobial activity of some Argentine higher plants. Fitoterapia. 52 (2): 81-5 (1981).
- Minto A.; Pereira M.; XVI^o Latinoamerican Congress of Pharmacology. Aguas de Lindóia, Brasil. (2000).
- Modesto Filho J.; Almeida R.; Galvão K.; Morais R.; Modesto R. and Costa V.: Avaliação preclínica e clínica da atividade hipoglucemiante de *Bauhinia forficata*. X Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. (1988).
- Mukherjee T.: Antimalarial herbal drugs. A review. Fitoterapia. 62 (3): 197-203. (1991).
- Neto J.; Ferreira A.; Kuster R.; Amorin M. and Carvalho D.: Inibição da peroxidase tireoideia pelo extrato de pata de vaca (*Bauhinia forficata*) e de pedra bume kaá (*Myrcia uniflora*). Inst. Biofísica Carlos Chagas Filho e Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Univ. Federal do Rio de Janeiro. Resumo P131. www.tiroides2000.org (2001).
- Pepato M.; Keller E.; Baviera A.; Kettelbut I.; Vendramini R. and Brunetti I.: Antidiabetic activity of *Bauhinia forficata* decoction on streptozotocine-diabetic rats. J. Ethnopharmacol. 81 (2): 191-7 (2002).
- Ramírez A.: Evaluación clínica y farmacológica de los extractos de *Bauhinia candicans* B. Tesis de grado para optar al título de químico farmacéutico. Santiago de Chile. Univ. de Chile. (1976).
- Ramos R.; Alarcón Aguilar F.; Lara Lemus A.; Flores Sáenz J. Arch. Med. Res. 23: 59 (1992).
- Ratera E. y Ratera M.: Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular. Editor. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
- Russo E.; Reichelt A.; De Sa J. et al.: Clinical trial of *Myrcia uniflora* and *Bauhinia forficata* leaf extracts in normal and diabetic patients. Brazilian J. Medicine Biol. Res. 23 (1): 11-20 (1990).
- Shani J.; Goldschmidt A.; Joseph B.; Abronson Z. and Sulman F.: Hypoglycemic effect of *Trigonella foenum-graecum* and *Lupinus termis* (Leguminosae). Arch. Pharmacodyn. Therap. 210 (1): 27-37. (1974).
- Siddiqui M. and Husain W.: Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India. Fitoterapia. 62 (4): 325-9. (1991).
- Silva F.; Szepoganicz B.; Pizzolatti M.; Wilrich M. and De Souza E.: Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. J. Ethnopharmacol. 83 (1-2): 33-7 (2002).
- Silva K.: Monografía de Conclusão de Curso. Universidade do Vale do Itajaí. Brasil, (1999).
- Simoes C.; Auler Mentz L.; Schenkel E.; Irgang B. and Stehmann J.: Plantas da Medicina Popular no Rio Grande do Sul, Brasil. Editora da Universidade do Rio Grande do Sul, Brasil. (1986).
- Yadava R. and Tripathi P.: A novel flavone glycoside from the stem of *Bauhinia purpurea*. Fitoterapia. 71: 88-90 (2000).

PFAFIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Pfaffia paniculata K. (Mart.) Kuntze.

Sinonimia: Se citan 22 para esta especie.

Nota: Existen algunas divergencias en considerar a *Pfaffia glomerata* como sinónimo de *Pfaffia paniculata*. Habría consenso que se trataría de dos especies diferentes, aunque sumamente emparentadas.

NOMBRES POPULARES

Español: pfafia, suma.

Portugués: fáfia, pfaffia, paratudo, suma, corango, ginseng brasileiro.

Inglés: pfafia.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perenne perteneciente a la familia de las Amarantáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los dos metros; raíz tuberosa constituida por varios tubérculos; ramaje nudoso en las articulaciones y hojas ovado-lanceoladas y acuminadas, opuestas, de 5-12 cm de longitud por 1-2 cm de ancho; flores subglobosas, dispuestas en espigas bastas, de 4-8 mm de diámetro.

HÁBITAT

El género *Pfaffia* presenta alrededor de 33 especies distribuidas en América Central y del Sur, de las cuales 21 lo hacen en Brasil. *Pfaffia paniculata* crece en las hondonadas de la selva tropical superior amazónica brasileña, siendo espontánea en los estados de Mato Grosso, Goiás y norte de Minas Gerais (en el Cerrado). Con menos frecuencia crece en los estados del sur de Brasil. En el caso de *Pfaffia glomerata* su hábitat se extiende hasta Argentina, desde la Mesopotamia hasta el delta del Río de la Plata.

PARTE UTILIZADA

Raíz.

HISTORIA

Los pueblos nativos del Amazonas le conferían múltiples propiedades (de ahí la denominación de «paratodo»), sobresaliendo sus indicaciones como tónico y afrodisíaco. Asimismo, la forma antropomorfa de su raíz y su efecto estimulante hicieron que se le denominase *ginseng brasileiro*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Saponinas (11%): ácido pfaífico y derivados.

Esteroles: β -sitosterol, estigmasterol.

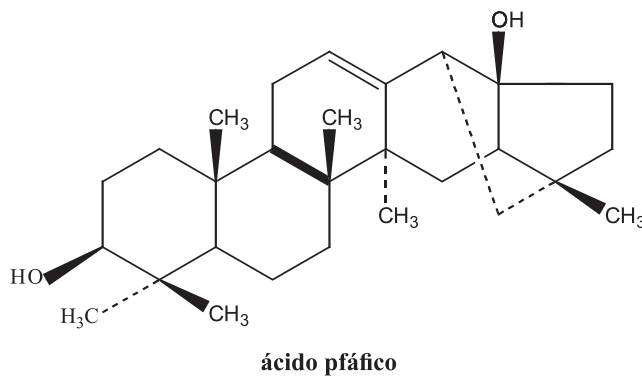
Otros: alantoína, vitaminas B, C, D, E y F, provitamina A, sales minerales (P, Ca, K), mucílagos, ecdisterona, β -ecdisona, rubrosterona, ácido oleánico, β -glucopiranosil-oleonato, germanio.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento no se han efectuado estudios en humanos. Desde hace muchos años la pfafia fue considerada por sus virtudes tónico-estimulantes provenientes del acervo popular. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuestas.

Actividad en S.N.C.

El aislamiento a partir de la raíz de diferentes compuestos



de tipo hormonal (como β -ecdisona, *rubrosterona* o β -*glucopiranosil-oleanato*) ha hecho presuponer propiedades de tipo adaptógena en esta especie (Dias R. et al., 1996; Galvao S. et al., 1996). En ese sentido únicamente la β -ecdisona ha demostrado algún tipo de actividad, al aumentar el flujo de oxígeno en las células (Shiobara Y. et al., 1993).

En tanto, el extracto alcohólico de la raíz de *Pfaffia glomerata* fue estudiado en ratas en forma intraperitoneal (en dosis de 100, 500 y 1.000 mg/k) y en forma oral (500, 1.000, 1.500 mg/k). En tratamiento agudo (500 mg/k/i.p.) el extracto demostró interferir la habituación del animal en campo abierto, disminuyó el período de latencia del sueño e incrementó el tiempo de sueño inducido por barbitúricos. Asimismo, protegió parcialmente a los animales de las convulsiones inducidas por pentilentetrazol (PTZ) y no evidenció cambios en el test de flotación forzada. En dosis de 1.000 mg/k por vía oral, no alteró el sueño barbitúrico ni protegió de las convulsiones por PTZ. De este estudio se desprende que sólo la vía de administración i.p. puede generar efectos depresores en S.N.C (De Paris F. et al., 2000).

Otros

Una reciente investigación llevada a cabo en ratas, determinó tras la administración de un extracto fluido de *Pfaffia paniculata* en dosis de 1 ml/k., un efecto incrementador de la performance copuladora en ratas macho con baja potencia sexual (no así en ratas con potencia sexual normal). Asimismo, se pudo constatar en los animales un incremento en la velocidad de eyaculación. Resultados similares se pudieron observar cuando se combinaron extractos (0,5 ml/k) en partes iguales de *Turnera diffusa* (*damiana*) y *Pfaffia paniculata*. Este estudio corroboraría en parte la presunción de la acción estimulante sexual conferida a esta especie, aunque faltaría constatar un estudio a doble ciego en humanos (Arletti R. et al., 1999).

Estudios *in vitro* determinaron un efecto inhibitorio sobre algunos tipos de tumores en ratas, según lo observado en el Departamento de Farmacia del Hospital Universitario de la Universidad de San Pablo (Brazzach M. et al., 1993). Al respecto, la administración subcutánea e intraperitoneal a ratas de un extracto seco de raíz de *P. paniculata*, demostró inhibir el crecimiento de tumores alo-

génicos a la vez que disminuyó la incidencia de leucemias espontáneas causadas por virus endógenos recombinantes (Watanabe T. et al., 2000).

La *alantoína* junto al *germanio* demostraron mejorar las condiciones de elasticidad, regeneración tisular y cicatrización de la piel, cuando la *pfaffia* es aplicada en forma tópica. Estudios *in vitro* demostraron que extractos de la raíz de *P. paniculata* mejoran la deformidad eritrocitaria (de origen desconocido) por medio de un aumento en el ingreso de Na^+ a la célula, acompañado de una mayor hidratación y, por ende, mejores condiciones reológicas (Ballas S., 2000). Finalmente, el suministro del extracto hidroalcohólico percolado de la raíz de *P. glomerata* demostró en ratas, efectos protectores frente a lesiones mucosas gástricas producidas por estrés (inmovilización), etanol (0,5 ml vía oral) e indometacina (200 mg/k vía s.c.), administrados a continuación del extracto. Paralelamente se observó disminución de la secreción gástrica basal y de la inducida por histamina (Otofujii G. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En el uso habitual no se han reportado efectos adversos y/o tóxicos para la *pfaffia*. En cambio, se ha señalado la aparición de episodios asmáticos en individuos que encapsulaban *pfaffia* tras inhalar componentes de los extractos (Subiza J. et al., 1991). Dosis excesivas por encima de los 10 g pueden determinar hipertensión arterial, nerviosismo, erupciones en piel, diarrea e insomnio (Teske M. & Trentini A., 1995). Las personas hipertensas deberán consultar con su médico antes de la toma de extractos de *pfaffia*. Frente a estudios de determinación de hierro sérico, es preferible suspender la toma de esta especie ya que se ha mencionado alguna distorsión o alteración de los resultados (Teske M. & Trentini A., 1995).

CONTRAINDICACIONES

Ante la falta de estudios que indiquen lo contrario, se recomienda no administrar este producto en el embarazo o la lactancia.

ADULTERANTES

No se conocen. En cambio, con esta especie se suele sustituir al *Panax ginseng* tal como surge de muestras analizadas cromatográficamente en 12 productos comercializados como ginseng en Brasil, de las cuales dos fueron adulteradas con *Pfaffia paniculata* (Santos R. et al., 1987).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente emplean la raíz molida en decocción como tónico-estimulante, afrodisíaco, oxigenador circulatorio, antidiabético, antianémico, durante períodos de convalecencia y durante la menopausia.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 10 g/l. Tomar dos tazas diarias.

Polvo: 5-10 g/día.

BIBLIOGRAFÍA

- Arletti R.; Benelli A.; Cavazzutti E.; Scarpetta G. y Bertolini A.: Stimulating property of *Turnera diffusa* and *Pfaffia paniculata* extracts on the sexual-behaviour of male rats. *Psychopharmacology* (Berl). 143 (1): 15-9 (1999).
- Ballas S.: Hydration of sickle erythrocytes using a herbal extract (*Pfaffia paniculata*) *in vitro*. *Br. J. Haematol.* 111 (1): 359-62 (2000).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Ed. Grijalbo. (1996).
- Brazzach M.: *Efectos antitumorales de Pfaffia paniculata in vitro*. Univ. de San Pablo (Dep. de Farmacia). Informe preliminar (1993).
- Cabrera A.: *Flora de la Provincia de Buenos Aires*. INTA. III. Buenos Aires. (1967).
- De Paris F.; Neves G.; Salgueiro J.; Quevedo J.; Izquierdo I. and Rates S.: Psychopharmacological screening of *Pfaffia glomerata* Spreng. in rodents. *J. Ethnopharmacol.* 73 (1-2): 261-9 (2000).
- Dias R.; Espinola B. et al.: *Avaliação farmacológica de plantas medicinais brasileiras com possível efeito adaptógeno-II. Determinação da atividade motora e da esquivia passiva*. XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Florianópolis-SC. F-212 (1996).
- Galvão S.; Dias R. et al.: *Avaliação farmacológica de plantas medicinais brasileiras com possível efeito adaptógeno-I. Estudos preliminares*. XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil. Florianópolis-SC. F-212 (1996).
- Melillo de Magalhães P.: *Pfaffia glomerata*. En: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Edit. Martínez J.; Bernal H. y

- Cáceres A. (2000).
 - Nakai S. et al.: Pfaffosides: nortriterpenoid saponins from *Pfaffia paniculata*. *Phytochemistry*. 23 (8): 1703 (1984).
 - Nishimoto N. et al.: Pfaffosides and nortriterpenoid saponins from *Pfaffia paniculata*. *Phytochemistry*. 23 (1): 139-42 (1984).
 - Oliveira F.; Akisue G. and Akisue M.: Contribuição para o estudo farmacognóstico do ginseng brasileiro "*Pfaffia paniculata* (Martius) K." *Anais Farm. Quim.* (San Pablo). 20 (1-2): 261-6 (1990).
 - Otofujii G.; Garcia T.; Freitas C.; Baggio C.; Marques, M.: Efeito gastroprotetor do extrato hidroalcoólico percolado das raízes de *Pfaffia glomerata* (Spreng) Pedersen. FeSBE 2003 - XVIII° Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental, Brasil (2003).
 - Santos R.; Santos M. and Schenkel E.: Análise cromatografia de amostras comercializadas como *Panax ginseng* e *Pfaffia paniculata*. *Cad. Farm.* 3 (1/2): 59-65 (1987).
 - Shiobara Y. et al.: Pfaffanetype nortriterpenoids from *Pfaffia pulverulenta*. *Phytochemistry*. 33 (4): 897-9 (1993).
 - Subiza J.; Subiza JL.; Escribano P.; Hinojosa M.; García R.; Jerez M. y Subiza E.: Occupational asthma caused by Brazilian ginseng dust. *J. Allergy Clin. Immunol.* 88 (5): 731-6 (1991).
 - Takemoto T. et al.: Pfaffic acid: a novel nortriterpene from *Pfaffia paniculata* K. *Tetrahedron Letters*. 24 (10): 1057-60 (1983).
 - Teske M. y Trentini A.: *Compêndio de Fitoterapia*. Lab. Herbarium. Pp. 130-1 (1995).
 - Watanabe T.; Watanabe M.; Watanabe Y. and Hotta C.: Effects of oral administration of *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) on incidence of spontaneous leukemia in AKR/J mice. *Cancer Detect Prev.* 24 (2): 173-8 (2000).

PIEDRA HUME

NOMBRE CIENTÍFICO

Myrcia multiflora (Lam.) DC.

Sinonimias: Se citan 24 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: piedra hume, alumbre, insulina vegetal.

Portugués: pedra-hume-caá, cambui, cambuim.

Inglés: vegetable insulin.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto de tallo cilíndrico, perteneciente a la familia de las Mirtáceas, caracterizado por presentar una corteza revestida por una epidermis asentada en placas irregulares que al caer, dejan en exposición una nueva epidermis de color amarillo con manchas claras. Las hojas son elíptico-lanceoladas, opuestas, pecioladas, de 6 cm de largo y 2 cm de ancho; numerosas flores dispuestas en panícula de color rojizas o anaranjadas; y un fruto globuloso, comestible, de color rojizo.

HÁBITAT

La familia Mirtáceas comprende unas 150 especies indígenas de las zonas tropicales de Sudamérica, extendiéndose desde México hasta Río Grande do Sul (Brasil). La piedra hume es nativa del Brasil, y crece sobre terrenos áridos y campos secos, principalmente en el Estado de Pará, el centro del país (cerrados) y Amazonas.

PARTE UTILIZADA

Hojas, partes aéreas.

HISTORIA

Su uso medicinal data desde la época de la colonia. La tribu Taiwanos del noroeste del Amazonas consideraba a las hojas como astringentes y útiles en casos de diarrea. En la década del '60 se popularizó su uso como antidiabético, llegando a considerársele la insulina vegetal debido a sus excelentes resultados en el abordaje de dicha patología.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Glicósidos Flavónicos: miricitrina, miriciacitrinas I, II, II, IV y V, meansitrina, quercitrina, desmatina-1, guaijaverina.

Aceite esencial: β-cariofileno (7,5%), biciclogermacreno (6,3%), germacreno D (8,7%) y sus derivados: δ-cadineno (5,2%) y γ-cadineno (1%).

Otros: glucósidos acetofenónicos (miriciafenonas A y B), taninos.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Esta especie ha tenido relevancia en esta última década habida cuenta de sus probables propiedades hipoglucemiantes. No obstante, los resultados son aún contradictorios por lo que se esperan nuevas pesquisas para llegar a resultados definitivos.

Actividad Hipoglucemiante

En un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado *versus* placebo, efectuado en pacientes normoglucémicos y con diabetes tipo II, la administración del extracto acuoso de las hojas de *piedra hume* (3 g/día) por un lado, y la del extracto acuoso de *Baubinia forficata* (3 g/día) por el otro, no demostraron ejercer efectos hipoglucemiantes significativos en ninguno de los dos grupos (Russo E. et al., 1990). En ensayos en ratas, el extracto acuoso, el extracto metanólico y la fracción soluble en etilacetato de piedra hume, demostraron reducir la hiperglucemia inducida por aloxano y estreptozotocina, como así también los síntomas asociados: polidipsia, polifagia y poliuria. A su vez, el extracto acuoso logró reducir la excreción urinaria de glucosa y urea (Pepato M. et al., 1993; Yoshikawa M. et al., 1998).

Entre los mecanismos de acción propuestos, se ha señalado una disminución en la absorción intestinal de glucosa medida a través de técnicas de perfusión *in situ* (Pepato M. et al., 1993) y una fuerte actividad inhibitoria sobre las enzimas α-reductasa y α-glucosidasa por parte de *miriciacitrina I* y de *miriciafenona B* (Yoshikawa M. et al., 1998). Recientemente se ha podido constatar *in vitro* una potente actividad inhibitoria de la aldosa-reductasa por parte de las *miriciacitrinas* aisladas de las hojas (Matsuda H. et al., 2002).

Otros

La presencia de taninos le confiere propiedades astringentes útiles en casos de diarreas, disenterías y como hemostático local (De Almeida E, 1993; Cruz G., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La administración del extracto acuoso de *Myrcia uniflora* a ratas diabéticas durante tres semanas continuas no produjo cambios o modificaciones en el peso del epidídimo ni en el tejido adiposo retroperitoneal (Pepato M. et al., 1993). Debido a la presencia de taninos deberá administrarse con precaución durante el curso de trastornos digestivos que afecten la mucosa gástrica. Por otra parte se ha observado que la tintura de *Myrcia uniflora* al 20% (en etanol/agua 2:1), reduce al 50% la capacidad oxidativa del yodo presente en la enzima tiroperoxidasa. Esto implica que el consumo durante períodos muy prolongados de esta especie puede llevar a producir hipotiroidismo y formación de bocio, principalmente en las áreas carentes de yodo (Neto J. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Hipotiroidismo. La seguridad durante el embarazo y la lactancia no están suficientemente documentadas.

STATUS LEGAL

Si bien no es una planta que figure en farmacopeas, ha sido enlistada por la American Herbal Products Association en categoría 1, lo cual significa que puede utilizarse sin riesgos en las dosis apropiadas (McGuffin M., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Esta planta es muy utilizada en el interior del Brasil e incluso por algunas comunidades indígenas del Amazonas. Su principal indicación es para combatir la diabetes, ya sea en infusión de las hojas o decocción de la planta entera. También se recomienda en casos de diarrea, enteritis, hipertensión arterial y en forma local en aftas, úlceras bucales o como hemostático durante la extracción de dientes.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: A partir de las hojas. Se administran 2 cucharaditas por taza. Agregar agua caliente a punto de hervir. Colar. Administrar 2-3 tazas diarias después de las principales comidas.

Tintura: Cada 5 ml = 1 g de *Myrcia uniflora*, en etanol/agua, relación 2:1. Se administran 5 ml, 3 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Carneiro Martins J.: *Plantas Mediciniais de Uso na Amazônia*. 2ª Edic. Cultural Cejup, Brasil (1989).
- Cruz G.: *Dicionário das Plantas Mediciniais e Industriais do Brasil*. 1ª Ed., Vol. II. Belo Horizonte, Rio de Janeiro, Brasil (1995).
- De Almeida E.: *Plantas Mediciniais Brasileiras. Conhecimentos Populares e Científicos*. Hemus Edit. Ltda. São Paulo, Brazil. (1993).
- Méndez dos Reis Arruda L. et al.: Efeito hipoglicemiante induzido pelo extrato das raízes de *Myrcia citrifolia*. Estudo farmacológico preliminar. Vº Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. P-74. Set. 4-6. São Paulo, Brazil (1978).
- Henriques A.; Sobral M.; Chantal M.; Bridi R. and Limberger R.: Essential oils from five southern Brazilian species of *Myrcia* (Myrtaceae). VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. II. Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica. Uruguay. (1996).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Matsuda H.; Nishida N. and Yoshikawa M.: Antidiabetic principles of natural medicines. V. Aldose reductase inhibitors from *Myrcia multiflora* DC: Structure of myrciacitrina III, IV and V. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*. 50 (3): 429-31 (2002).
- Neto J.; Ferreira A.; Kuster R.; Amorin M. e Carvalho D.: Inibição da peroxidase tireoideica pelo extrato de pata de vaca (*Bauhinia forficata*) e de pedra hume kaá (*Myrcia uniflora*). Univ. Fed. Rio de Janeiro. Brasil. www.tiroides2000.org. Abstract P-121. (2000).
- Pepato M.; Oliveira J.; Kettelhut I. and Migliorini R.: Assesment of the antidiabetic activity of *Myrcia uniflora* extracts in streptozotocin diabetics rats. *Diabetes Res.* 22 (2): 49-57 (1993).
- Rain Tree Database. Pedra Hume Caa (*Myrcia salicifolia* - *Myrcia multiflora*). Febrero (2001).
- Russo E.; Reichelt A.; De Sa J.; Furlanetto R.; Moises R.; Kasamatsu T. and Chacra A.: Clinical trial of *Myrcia uniflora* and *Bauhinia forficata* leaf extracts in normal and diabetic patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* (1990).
- Schultes R. and Raffauf J.: *The Healing Forest. Medicinal and Toxic Plants of the Northwest Amazonia*. Dioscórides Press. Portland, Oregon. (1990).
- Yoshikawa M.; Shimada H.; Nishida N.; Li Y.; Toguchida I.; Yamahara J. and Matsuda H.: Antidiabetic principles of natural medicines. II. Aldose reductase and alpha-glucosidase inhibitors from Brazilian natural medicine, the leaves of *Myrcia multiflora*: structures of myrciacitrins I and II and myrciaphenones A and B. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 46 (1): 113-9 (1998).

PIÑÓN



NOMBRE CIENTÍFICO

Jatropha curcas L.

NOMBRES POPULARES

Español: piñón, piñoncillo, yupur, tempate (Centro y Sudamérica), coquito (Costa Rica), coquillo (Panamá), tártago (Puerto Rico), jaquillo, piñón de purga (Colombia), piñón botija (Cuba), ñandubi-guazú (Argentina y Paraguay).

Portugués: pinhão, pinhão-de-purga, mundubi-guaçu, peão, pião-branco.

Inglés: physic nut

Otros: botuje pupa (sur de África), pignon d'inche (islas Reunión), medsiyen (Haití), ratanjyoy (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o árbol pequeño, perteneciente a la familia de las Euforbiáceas, caracterizado por presentar una altura de hasta 5-6 metros; ramaje esparcido; savia amarillo-rojiza, viscosa y traslúcida; hojas alternas, redondeado-aovadas, acorazonadas en la base, de 7-25 cm de largo, con 3-5 lóbulos; flores amarillentas, acampanadas, de 6 mm de largo; frutos en forma de cápsulas ovaladas de 2,5-4 cm de longitud, con semillas negruzcas en su interior de 2 cm de largo.

HÁBITAT

Jatropha curcas es nativa de Centroamérica y México, estando actualmente naturalizada en Sudamérica, África, parte de

Asia y Europa. Crece hasta los 1.500 metros s.n.m., siendo su adaptabilidad a los climas tropicales y subtropicales muy buena.

PARTE UTILIZADA

La materia vegetal empleada medicinalmente son las hojas frescas o secas. Para uso externo se emplea también la savia. La misma se recolecta haciendo incisiones en las hojas tiernas, ramas y tallos, preferentemente en la época de lluvias.

HISTORIA

Fuentes y Guzmán describieron en la obra «Recordación Florida» varios usos para esta especie, entre los que destacan el empleo de la savia por vía externa para afianzar dientes flojos, como así también el del aceite de las semillas para tratar cólera y gota. También fueron los primeros en señalar la toxicidad de su savia por vía interna. El austríaco Martín Dobrizhoffer, en el primer tomo de *Abiponibus* (1784), menciona el amplio uso medicinal conferido al piñón por los indígenas.

En Perú, K. Kumiyoshi se refería a esta especie como «árbol lactífero de hojas parecidas a las de la biguera, pero con un fruto similar al albaricoque». Los indígenas cocían las hojas y con ello obtenían un reafirmante de colores para teñir madejas de azul o carmín. Cobo, en *Historia del Nuevo Mundo*, señala que los españoles, hacia el año 1648, afirmaban sobre la actividad purgante de las semillas: «...comidas media docena de semillas hacen echar todo cuanto se tiene en el cuerpo». En el nordeste brasilerero suele plantarse un piñón en la entrada de la casa para evitar maleficios.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

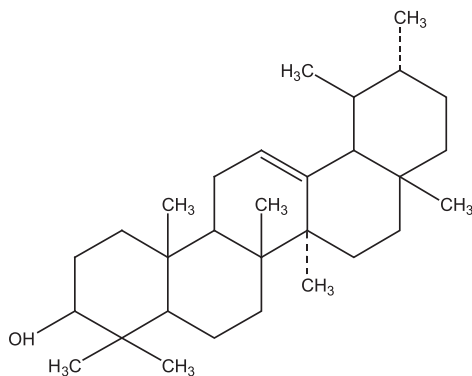
Partes aéreas: curcusonas A, B, C y D (diterpenoides). En las hojas se han identificado glucósidos cyanogénicos (presentes también en corteza, fruto y raíz), taninos, fitosteroles (α -amirina, β -sitosterol, estigmasterol), jatropina, derivados flavonoides (vitexina, isovitexina, apigenina), curcina (toxalbumina), saponinas esteroidales (también en corteza y tronco).

Látex: curcaína (proteína proteolítica), curcaciclina A.

Semilla: Hasta un 40% está conformada por un aceite purgante amarillento, semisecante, que contiene los ésteres

de los ácidos palmítico, esteárico (10-17%), linoleico (18-45%), oleico (45-62%), mirístico y araquidónico. Además contiene los ácidos crotonico y tiglinico, azúcares (rafinosa, estaquiosa, glucosa, fructosa y galactosa), curcina (toxalbumina), complejo resinosterólico, forbolésteres, enzimas (esterasas, amilasa, invertasa, lipasa, proteasa) y alcaloides.

Análisis Proximal de 100 g de semilla fresca (Duke J. & Atchley A, 1986): humedad (6,6 g); proteínas (18,2 g); grasas (38 g), hidratos de carbono totales (33,5 g); fibra (15,5 g), agua (6,6 g) y cenizas (4,5 g).



alfa-amirina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas están centradas en el uso externo de las partes aéreas, en especial el látex o savia como anticandidiásico y antiverrucoso. Recientes investigaciones dan cuenta de la utilidad del piñón en el control de vectores de la esquistosomiasis. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

La misma es selectiva sobre algunas cepas. La savia o látex demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Candida albicans* (Thomaso O., 1989). En cambio, los extractos acuoso y alcohol-acetónico de las partes aéreas, en concentración de 1 mg/disco, no demostraron actividad inhibitoria frente a *Candida albicans* ni frente a *Sacharomyces cerevisiae*, (Mac Rae W. et al., 1988). Contra *Staphylococcus aureus* han resultado activos el extracto metanólico de las hojas (Le Grand A. et al., 1988) y la savia o látex (Thomaso O., 1989; Fagbenro Beyioku A. et al., 1998) y el extracto etanólico de la raíz y hojas (Cáceres A., 1995).

Este último extracto también resultó activo frente a *Streptococcus pyogenes* y *S. viridans*; en cambio resultó inactivo frente a gran variedad de gérmenes tales como *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger*, *C. diphtheriae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Trichosporum cutaneum* (Naqvi S., 1991; Hussain H. & Beemi Y., 1991; Cáceres A., 1995).

En concentración inferior a 0,13 mg/ml el extracto alcohol-acetónico de las partes aéreas resultó activo *in vitro* frente a *Mycrosporium canis*, pero fue inactivo frente a *M. gypseum*, *M. fulveum*, *Trichophyton gallinae*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, en estos dos últimos casos en concentración de 1 mg/disco. En tanto, el extracto hidroacetónico de la planta entera demostró ser inactivo frente *Microsporium gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes*. De igual modo, el extracto acuoso frente a *Mycrosporium sp.* y cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Mac Rae W. et al., 1988). La tintura elaborada a partir de las hojas no ha sido efectiva frente a enterobacterias generadoras de diarrea. Tampoco el extrac-

to metanólico de las hojas frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* y *Streptococcus mutans* (Muanza D., 1994; Cáceres A., 1995).

El extracto etanólico de las hojas (95%) demostró actividad antiviral frente a *Sindbis virus* con una CL50 = 1 µg/ml. Frente al mismo virus, el extracto alcohol-acetónico y el extracto acuoso presentaron una actividad inhibitoria variable con una CL50 entre 1 y 88 µg/ml, y 1 y 32 µg/ml, respectivamente. En cambio frente a citomegalovirus, el extracto alcohol-acetónico demostró una CL50 = 7 µg/ml; mientras que el extracto acuoso evidenció una CL50 = 22 µg/ml (Mac Rae W. et al., 1988). A su vez, el extracto acuoso obtenido de las ramas demostró inhibir el efecto citopático inducido por el virus HIV en cultivos celulares (Matsuse I. et al., 1999).

El extracto acuoso del fruto (100 ppm) presentó actividad molusquicida frente a *Biomphalaria glabrata*, vector del *Schistosoma mansoni* (Mendes N. et al., 1984). En tanto, el extracto metanólico de las hojas resultó ser activo frente a *Bulinus globosus* (vector del *Schistosoma haematobium*), con una DL50 = 125 ppm (Adewunmi C. et al., 1980; Rug M. & Ruppel A., 2000). También fue detectada actividad molusquicida en los forbolésteres del aceite frente a *Oncomelania hupensis*, vector del *Schistosoma japonicum* (Liu S. et al., 1997).

Huevos de *Ascaris lumbricoides* y *Necator americanus* incubados a temperatura ambiente, en concentrados de savia de piñón (50-100%), no demostraron evidencias de embrionación luego de 3 semanas de incubación (Fagbenro Beyioku A. et al., 1998). Finalmente, las hojas y raíces demostraron propiedades insecticidas entre otros, frente a los fitopatógenos *Aulacophora foveicollis*, *Lipaphis erysimi* y *Musca domestica* (Grainge M. & Ahmed S., 1988; Fagbenro Beyioku A. et al., 1998).

Oncología Experimental

Tanto el extracto en acetato de etilo como el extracto acuoso de las hojas demostraron actividad ainhibitoria en el modelo de tumor en discos de papa con una CL50 = 1,4 mg/ml (Muanza D. et al., 1994). Sin embargo, el extracto etanólico de las hojas no resultó activo en el mismo modelo (Ferrigni N. et al., 1982). Por su parte, los extractos clorofórmico y etanólico de las hojas y ramas en dosis de 12,5 mg/k, demostraron actividad inhibitoria frente a cultivos de células de leucemia linfocítica P-388. Sin embargo, frente a cultivos de células CA-9KB la actividad inhibitoria fue nula (Hufford C. & Oguntimein B., 1978). En la especie emparentada *Jatropha macrorrhiza* se ha reportado la presencia de un compuesto con propiedades antitumorales *in vitro* (Gupta M., 1995).

Otros

El látex extraído de las partes aéreas de la planta aplicado a 30 pacientes con verrugas plantares demostró al cabo de 11-20 días de tratamiento, casi 100% de efectividad en cuanto a la eliminación de las mismas. La efectividad fue equiparable a la demostrada por aplicación de nitrógeno líquido en otro grupo de pacientes, siendo más rápida la respuesta terapéutica en este último grupo (Marroquin E., 1992). El jugo de las hojas frescas demostró *in vitro* una interesante actividad hemostática medida a través de los tests de Howell, cefalina-kaolina y tiempo de Quick en sangre anticoagulada (Kone Bamba D. et al., 1987).

Ensayos experimentales a través de un modelo de sobrecarga salina, demostraron que el extracto etanólico de las hojas presenta en ratas actividad diurética en dosis de 0,125 mg/k. En ratones, el mismo extracto (en dosis de 0,25 mg/k), demostró actividad sedante, constatado por medio de un efecto potenciador del sueño barbitúrico. En

cambio, dicho extracto administrado por vía i.p. a ratones, no demostró actividad analgésica, hipotensora, ni anticonvulsivante. En ratas y por vía oral, el mismo extracto no produjo actividad antiinflamatoria (0,25 mg/k) ni hipoglucemiante (250 mg/k). (Dhawan B. et al., 1977; Ronquillo F. et al., 1988).

En modelos animales, el extracto metanólico de la raíz demostró poseer actividad anticonvulsivante frente a los agentes inductores estricnina y metrozole (Adesina S., 1982; Ronquillo F. et al., 1988). Respecto al extracto butanólico de las hojas, demostró en dosis de 0,2 mg/ml, poseer efecto antiespasmódico en ileon aislado de cobayo por inducción con acetilcolina o cloruro de potasio (Kambu K., 1990). La *curcaciolina A*, un octapéptido cíclico obtenido del látex de *J. curcas*, ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* de la vía clásica del complemento y sobre la proliferación de linfocitos T (Van den Berg A. et al., 1995). Por su parte, el látex de piñón diluido al 10% en aplicación tópica, evidenció un efecto reparador de heridas experimentales en ratas (Salas J. et al., 1994; Villegas L. et al., 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El uso interno de cualquier parte de este árbol puede resultar tóxico. Si bien las semillas tostadas suelen ingerirse como alimento en algunas regiones, se han documentado varios casos de llagas bucales por este hábito (Pöll E., 1983). El empleo interno de la savia es tóxico. Diversos ensayos clínicos demostraron que la aplicación externa de la savia sobre verrugas plantares, provoca descamación local, irritación, cambios de coloración y escozor en la zona de aplicación, sin que ello fuese determinante o limitante en la continuidad del tratamiento (Marroquín E., 1992).

Entre los elementos tóxicos de la semilla, la *curcina*, el *ácido tiglinico*, el *ácido crotónico*, los *forbolésteres* y el *complejo resinoterolico* serían las sustancias más importantes (Mameesh M. et al., 1963), lo cual ha sido confirmado en cuadros tóxicos observados en ratas (Wee Y. et al., 1988; Gandhi V. et al., 1995), cabras y terneros (Ahmed O. & Adam S., 1979). En humanos, se ha constatado principalmente en niños que consumieron accidentalmente las semillas (Joubert P. et al., 1984; Abdu Aguye I et al., 1986). La toxicidad se manifiesta a través de náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, gastritis severa, deshidratación y en casos severos, coma y muerte (Joubert P. et al., 1984; Cáceres A., 1995). La DL mínima calculada para el aceite de la semilla administrada por vía subcutánea en ratones fue estimada en 1 ml/animal (Ronquillo F. et al., 1989). La DL50 del aceite en ratas por vía oral fue calculado en 6 ml/k (Gandhi V. et al., 1995). Como antídoto se ha reportado la ingesta de semillas de *Bixa orellana* (Alfonso H. et al., 2000).

El test de Ames realizado a partir de cinco diterpenos aislados de la raíz resultó negativo, al no comprobarse efectos mutagénicos sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-100 (Rojanapo W. et al., 1987). Por su parte, los *forbolésteres* del piñón evidenciaron *in vitro* una débil actividad promotora tumoral, comparado al acetato de 12-tetradecanoilforbol (Hirota M. et al., 1988). Cabras sometidas a una dieta diaria con 1 g/k/día de semillas, evidenciaron en las biopsias de hígado, una importante congestión hepática acompañada de reducción en el contenido de glucógeno y alteraciones en la conformación y estructura de los hepatocitos. A nivel sanguíneo también fueron constatadas importantes modificaciones hematológicas tales como desgranulación leucocitaria, hemoconcentración, leucocitosis y cuadros de hemólisis (Ahmed O. & Adam S., 1979; Chonkel A., 1985; Gandhi V. et al., 1995).

La instilación subconjuntival del jugo de la hoja en conejos, evidenció un ligero efecto irritante ocular. La aplicación

de la savia en mucosa bucal y peneal de conejos demostró una baja irritabilidad. Su aplicación en piel del mismo animal evidenció ser ligeramente irritante. No obstante, como la piel del conejo es mucho más sensible que la piel humana, se considera que sería inocua para este último (Herrera J., 1990). Finalmente los extractos acuoso y etanólico de hojas, corteza y raíz en concentración de 40 ppm resultaron tóxicos para peces del género *Mollinesia*. De igual modo los forbolésteres de los frutos frente al pez *Cyprinus carpio* (Cáceres A., 1995).

CONTRAINDICACIONES

Se recuerda que toda la planta puede resultar tóxica en uso interno. La presencia de glucósidos cianogénicos en las hojas sumado a la presencia de alcaloides y toxoalbúminas en la semilla, contraindican terminantemente su empleo en embarazo, lactancia y niñez. La administración de los extractos metanólico, eterpetrólico y diclorometánico de los frutos de *Jatropha curcas* producen el aborto de ratas preñadas desde etapas tempranas del implante (Goonasekera M. et al., 1995). La aplicación del látex o savia por vía externa no debe superar las 3 semanas de tratamiento continuo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El extracto etanólico de las hojas potencia la actividad hipnótica de los barbitúricos (Ronquillo F. et al., 1988).

ADULTERANTES

No se han mencionado. Por el contrario, el aceite de las semillas de piñón sirvió durante muchos años para falsificar al *aceite de crotón* o para hacer más activo el *aceite de ricino* (Arnaud F., 1934).

STATUS LEGAL

Esta especie presenta una monografía en la Farmacopea Francesa (9ª Ed) y en el Directorio de Drogas del Japón (1973). Existe una monografía sobre validación de uso en la Farmacopea Caribeña (Germosén Robineau L., 1996). No se autoriza su registro como suplemento dietario en Argentina (ANMAT, 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

La savia en aplicación local es muy empleada en candidiasis bucal y leishmaniasis cutánea. La decocción de las hojas se aplica tópicamente en casos de catarros y fiebre. La aplicación de las hojas frescas como compresas, resulta útil para tratar erisipela, quemaduras solares, heridas y úlceras en piel. Por vía oral las hojas son recomendadas en casos de cólicos intestinales (al igual que la decocción de la corteza), diarrea, disentería, parasitosis y hemorroides. También en casos de cataratas, gonorrea, sífilis, odontalgias, gota, lepra, neuralgias, paludismo, reumatismo y parálisis.

El látex del tallo y hojas, al igual que el aceite de las semillas, se recomienda aplicarlo localmente en presencia de gingivitis, hemorroides, herpes, picaduras de insectos, úlceras y verrugas. Se lo considera un buen cicatrizante y hemostático. El látex también se utiliza como colutorio o gárgaras, en casos de gingivitis, glositis y odontalgias. El consumo de las semillas machacadas se indica en casos de edemas y estreñimiento (1 semilla por adulto ya ejerce efecto purgante). La decocción de la corteza se indica como orexígeno, galactogoga y laxante. En México le confieren también propiedades antiasmáticas, antiinflamatorias y antiparasitarias.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión - Decocción: 5 g/l a partir de las hojas. Se recuerda el peligro de su consumo interno.

Uso externo: Savia o látex. Puede aplicarse hasta 3 veces al día, convenientemente diluido.

OTROS USOS

Es un árbol muy utilizado como ornamental, para formar cercos vivos y como sombra para el ganado. El aceite de las semillas extraído por presión en caliente, es utiliza-

do como combustible, lubricante e iluminante. También sirve de materia prima para elaborar jabones, velas y pintura. Las hojas se emplean para intoxicar peces y la planta entera como fumigante de insectos y raticida. En algunas regiones las semillas tostadas se comen con chile o mole, lo cual ha dado origen a su denominación de maní de palo.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdu Aguye I.; Samnusi Alafiya T.; Bhusnurmath S.: Acute toxicity studies with *Jathropa curcas* L. *Human Toxicol.* 5 (4): 269-74 (1986).

- Adesina S.: Studies on some plants used as anticonvulsants in Amerindian and African medicine. *Fitoterapia* 53: 147-62 (1982).

- Adewunmi C.; Marquis V.: Molluscicidal evaluation of some *Jathropa* species grown in Nigeria. *Q. J. Crude Drugs Res.* 18: 141-5 (1980).

- Ahmed O. and Adam S.: Toxicity of *Jathropa curcas* in sheep and goats. *Res. Vet. Sci.* 27 (1): 89-96 (1979).

- Alfonso H.; Tablada Pérez R.; Quesada pastor N.; Carballo Velásquez N.; Acosta Pedroso B. y Sánchez L.: *Plantas Tóxicas*. Edit. Capitán San Luis. La Habana, Cuba (2000).

- ANMAT: Disposición n° 1637. Suplementos Dietarios. Boletín Oficial de la república Argentina. Anexo II. 23 de marzo (2001).

- Arnaud F.: *Terapéutica Farmacológica y Materia Médica*. Edit. Sopena. España (1934).

- Becker K. and Makkar H.: Effects of phorbol esters in carp (*Cyprinus carpio* L.). *Vet. Hum. Toxicol.* 40 (2): 82-6 (1998).

- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. San Carlos, Guatemala. (1995).

- Chonquel A.: A propos de quelques graines toxiques existant à la Guadeloupe. Thèse Pharmacie. Montpellier, France. (1985).

- Dhawan B.; Dubey P.; Mehrotra B.; Raswtogi R.; Tandon J.: Screening of Indian plants for biological activity. VI. *Indian J. Exp. Biol.* 15: 208 (1977).

- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. CRC Press, Boca Raton, FL. (1986).

- Fagbenro Beyioku A.; Oyibo W. and Anuforum B.: Disinfectant/antiparasitic activities of *Jathropa curcas*. *East Afr. Med J.* 75 (9): 508-11 (1998).

- Ferrigni N.; Putnam J.; Anderson B.; Jacobsen L.; Nichols D. et al.: Modification and evaluation of the potato disc assay and antitumor screening of Euphorbiaceae seeds. *J. Nat. Prod.* 45: 679-86 (1982).

- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. TRAMIL. VI. Ed. (1996).

- Goonasekera M.; Gunawardana V.; Jayasena K.; Mohammed S. and Balasubramanian S.: Pregnancy terminating effect of *Jathropa curcas* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 47: 117-23 (1995).

- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of plants with pest-control properties*. John Wiley & Sons. New York. (1988).

- Gupta M.(Ed.). *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, Colombia, UNESCO. (1995).

- Herrera J.: Determinación de actividades biológicas de vegetales utilizados en medicina tradicional. TRAMIL V. Livingston, Guatemala. (1990).

- Hirota M.; Suttajit M.; Suguri H.; Endo Y.; Shudo K.; Wongchai V.; Hecker E.; Fujiki H.: A new tumor promoter from the seeds oil of *Jathropa curcas* L. an intramolecular diester of 12-deoxy-16-hydroxyphorbol. *Cancer Res.* 48 (20): 5800-4 (1988).

- Hufford C. and Oguntimein B.: Non-polar constituents of *Jathropa curcas*. *Lloydia*. 41: 161 (1978).

- Hussain H. and Beemi Y.: Plants in Kano ethnomedicine. Screening for antimicrobial activity and alkaloids. *Int. J. Pharmacogn.* 29: 51-56 (1991).

- Joubert P.; Brown J.; Hay I. and Sebata P.: Acute poisoning with *Jathropa curcas* in children. *S. Afr. Med. J.* 65 (18): 729-30 (1984).

- Kambu K.; Tona L.; Kaba S.; Cimanga K.; Mukala N.: Antispasmodic activity of extracts proceeding of plant anti-diarrheic traditional preparations used in Kinshasa, Zaire. *Ann. Pharm. Fr.* 48: 200-8 (1990).

- Kone Bamba D.; Pelissier Y.; Ozoukou Z.; Kouao D.: Étude de l'activité hémostatique de 15 plantes médicinales de la Pharmacopée Traditionnelle Ivoirienne. *Plan. Méd. Phytothér.* 21: 122-30 (1987).

- Le Grand A.; Wondergem P.; Verpoorte R. and Pousset J.: Anti-infectious phytotherapies of the tree-savannah of Senegal. II. Antimicrobial activity of 33 species. *J. Ethnopharmacol.* 22: 25-31 (1988).

- Lemus de Arruda M.: As plantas do Catimbó em Meleagro de Luis da Câmara Cascudo. Humanitas Publicações, USP. FAPESP, Brasil (1999).

- Liu S.; Sporer F.; Wink M.; Jourdan J.; Henning R.; Li Y. and Ruppel A.: Anthraquinones in *Rheum palmatum* and *Rumex dentatus*, and phorbol esters in *Jathropa curcas* with molluscicidal activity against the schistosome vector snails *Oncomelania*, *Biomphalaria* y *Bulinus*. *Trop. Med. Int. Health.* 2 (2): 179-88 (1997).

- Mac Rae W.; Hudson J.; Towers J.: Studies in the pharmacological activity of Amazonian Euphorbiaceae. *J. Ethnopharmacol.* 22: 143-172 (1988).

- Mameesh M. et al.: Reproductive failure in female rats fed with the fruit of seeds of *Jathropa curcas*. *Planta Med.* 11: 98 (1963).

- Márquez Alonso C.; Lara Ochoa F.; Esquivel Rodríguez B. y Mata Essayag R.: *Plantas Medicinales de México. II*. Univ. Nacional Autónoma de México. 1ª Ed. (1999).

- Marroquín E.: Clinical trial of *Jathropa curcas* in the treatment of common warts. TRAMIL. VI. Guadalupe. U.A.G./Enda-Caribe (1992).

- Matsuse I.; Lim Y.; Hattori M.; Correa M. and Gupta M.: A search for anti-viral properties in Panamanian medicinal plants. The effects on HIV and its essential enzymes. *J. Ethnopharmacol.* 64 (1): 15-22 (1999).

- Mendes N.; Pereira N.; De Souza C.; Lima de Oliveira M.: Preliminary laboratory studies for the verification of molluscicidal activity of several species from the Brazilian flora. *Rev. Saude Publ. São Paulo.* 18: 34-35 (1984).

- Muanza D.; Kim B.; Euler K.; Williams L.: Antibacterial and antifungal activities of nine medicinal plants of Zaire. *Int. J. Pharmacogn.* 32: 337-45 (1994).

- Naqvi S.; Khan M.; Vohora S.: Antibacterial, antifungal and antihelminthic investigations of Indian medicinal plants. *Fitoterapia* 62: 221-8 (1991).

- Pöhl E.: *Plantas comestibles y tóxicas de Guatemala*. Pág. 90. CECON, Guatemala. (1983).

- Rojanapo W.; Pimbus J.; Glinsukon T.; Naengchomng W. and Thebtaranonth Y.: Failure of diterpenes from *Jathropa curcas* to induce mutation in *Salmonella typhimurium* TA98 y TA100. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 58 (3): 397-400 (1987).

- Ronquillo F.; Melgar M.; Carrillo J.; Martínez A.: Especies vegetales de uso actual y potencial en alimentación y medicina de las zonas semiáridas del nororiente de Guatemala. Cuadernos DIGI. 5-88, pág. 249 (1988).

- Rug M. and Ruppel A.: Toxic activities of the plant *Jathropa curcas* against intermediate snail hosts and larvae of schistosomes. *Trop. Med. Int. Health.* 5 (6): 423-30 (2000).

- Salas J.; Tello V.; Zavaleta A.; Villegas L.; Salas M.; Fernández I. and Vaisberg A.: Cicatrization effect of *Jathropa curcas* latex. *Rev. Biol. Trop.* 42 (1-2): 323-6 (1994).

- Thomaso O.: Re-examination of the antimicrobial activities of *Xylopiya aethiopia*, *Carica papaya*, *Ocimum gratissimum* and *Jathropa curcas*. *Fitoterapia*. 60 (2): 147-55 (1989).

- Van den Berg A.; Horsten S.; Kettenes Bosch J.; Kroes B.; Beukelman C.; Lee-flang B. and Labadie R.: Curcacycline A, a novel cyclic octapeptide isolated from the latex of *Jathropa curcas* L. *FEBS Lett.* 358 (3): 215-8 (1995).

- Villegas L.; Fernández I.; Maldonado H.; Torres R.; Zavaleta A.; Vaisberg A. and Hammond G.: Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Peru. *J. Ethnopharmacol.* 55 (3): 193-200 (1997).

- Wee Y.; Gopalakrishnakone P. and Chan A.: Poisonous plants in Singapore. A colour chart for identification with symptoms and signs of poisoning. *Toxicol.* 26 (1): 47 (1988).

PITANGA



NOMBRE CIENTÍFICO

Eugenia uniflora L. Sinonimias: Se citan 51 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: pitanga, ñangapiri, arrayán, ginja, cereza de Surinam.

Portugués: pitangueira.

Inglés: Surinam cherry.

Otros: aňangapiré (Guaraní).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o árbol pequeño perteneciente a la familia de las Mirtáceas, caracterizado por presentar una altura entre 3-7 metros; corteza gris-verdosa; hojas opuestas, ovoides, de hasta 5-6 cm de largo por 2,5 cm de ancho; flores blancas, solitarias, sostenidas por débiles y largos pedúnculos de hasta 3,5 cm de largo. Su fruto es piriforme,

granate cuando madura, con cáliz persistente, de hasta 2 cm de diámetro y provisto de 6-8 costillas. La floración ocurre en primavera y la fructificación en verano y otoño.

HÁBITAT

El género *Eugenia* comprende unas 500 especies distribuidas en áreas pantropicales. La pitanga es originaria de América subtropical, en especial en territorios de Brasil, Paraguay, Uruguay (centro y oeste) y Argentina (noroeste, Mesopotamia y desde el norte de Santa Fe hasta el este de Formosa y Chaco). Es subespontánea en muchas regiones de América. Se cultiva en India, China, Sri Lanka, Argelia y Estados Unidos.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas secas. Ocasionalmente se emplean los frutos. La Farmacopea Brasileira (IV^a Ed., 2003) exige para las hojas secas un mínimo de 4% de taninos, 2% de flavonoides totales (expresados en quercetina) y 0,5% de aceite esencial (con un mínimo del 30% en curzerenos, en sus formas *cis* y *trans*).

HISTORIA

No existen en la literatura demasiados comentarios acerca de los usos medicinales de la pitanga. Los indios guaraníes utilizaban la decocción de los frutos en casos de diarrea, digestiones difíciles y como tónico-estimulante. El nombre genérico *Eugenia* fue impuesto en honor del príncipe Eugenio de Saboya (1663-1736). En tanto, Pitanga proviene del guaraní y significa «fruto rojo». La denominación *ñangapirí* deriva del guaraní: *añangá* = «diablo», *piré* = «piel» y *ri* = «jugo». La denominación popular *arrayán* proviene del nombre árabe del mirto europeo (*Myrtus communis* L.), aplicado por los españoles a esta y otras Mirtáceas sudamericanas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

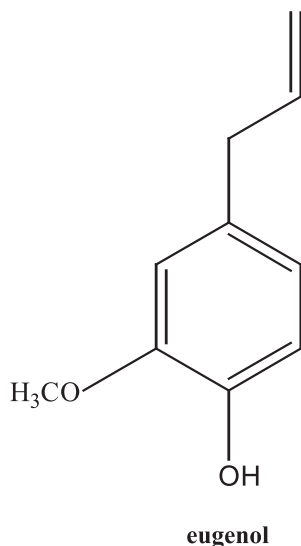
Las hojas contienen:

Aceite esencial: Conformado principalmente por sesquiterpenos, eugenol, cineol, derivados furadiénicos, curzerenos *cis* y *trans*, ácidos fenólicos y esteroides.

Otros: flavonoides (quercitrina, quercetina, miricitrina y mirecetina), carotenos, taninos (eugeniflorinas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La pitanga es una especie muy empleada en medicina popular. Diferentes estudios han convalidado algunas de sus aplicaciones, como así también su seguridad a la hora de prescribirla. Para una mejor comprensión se dividirán los



ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Diurética - Antihipertensiva

Los flavonoides contenidos en el extracto hidroalcohólico de pitanga le proporcionan a esta especie propiedades diuréticas y tónico-estimulantes, por efecto inhibitorio de la enzima xantino-oxidasa, siendo potenciadas estas acciones por el té, café y yerba mate. Por este motivo, suelen agregarse algunas hojas a las infusiones de *Ilex paraguayensis* en el Río de la Plata (Theoduloz C. et al., 1987). Al respecto, el extracto acuoso de las hojas secas de pitanga, en dosis de 0,60-1,20 mg diarios, ha exhibido actividad diurética en ratas (Consolini A. et al., 1996). El máximo efecto se obtiene con dosis de 0,60 mg, observándose la actividad diurética a partir de las cuatro horas de su administración. El examen de la orina demostró exfoliación de potasio pero no de sodio (Amat A. et al., 1997).

En lo referente a actividad antihipertensiva, el extracto acuoso administrado por vía intraperitoneal a ratas normotensas, demostró efectos hipotensores (de manera dosis-dependiente) en un 47.1 % (+/- 8.2%) respecto al grupo control. Dicho efecto, estaría mediado por una acción vasodilatadora directa (evidenciada también por extractos hidroalcohólicos en endotelio de aorta torácica precontraída con noradrenalina) y un efecto diurético moderado comparable al amiloride (Wazlawik E. et al., 1997; Consolini A. et al., 1999).

Recientes estudios en ratas determinaron que la administración del extracto acuoso (0,6%) bajo perfusión ventricular, ejerce en primera instancia un efecto incrementador de la presión ventricular izquierda de 1-3 minutos de duración. El hecho de ser contrarrestado este efecto por propanolol, indicaría la presencia de un compuesto de tipo β -adrenérgico en el extracto. No obstante, a los 20 minutos de ser administrado el extracto acuoso, se observa un descenso de la presión intraventricular casi a un 50% de las cifras basales, lo que sugiere la presencia de un compuesto inotrópico negativo en dicho extracto. En conclusión, el extracto acuoso de pitanga demostró producir un efecto dual en su actividad hipotensora, que determina su accionar como así también la aparición de efectos adversos en pacientes con riesgo cardíaco (Consolini A. & Sarubbio M., 2002).

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial de las hojas de pitanga ha exhibido a través de varios ensayos, efectos antimicrobianos frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* y *Shigella dysenteriae* (Adebajo A. et al., 1989; Irobi O., et al., 1994; Fernández J. et al., 1996). En cambio frente a *Salmonella typhi* no ha demostrado actividad (Pérez C. & Anesini C., 1994). El análisis de los diferentes resultados observados en pruebas de difusión en Agar evidenciaron una mayor susceptibilidad de los extractos frente a bacterias Gram (+), siendo más efectivas las tinturas respecto a decocciones o infusiones (Zampini I. et al., 2000). En tanto, el aceite esencial evidenció una significativa actividad antifúngica frente a dermatofitos humanos, con inhibiciones cercanas al 80% y halos inhibitorios de 10 mm. (Lima E. et al., 1993). Finalmente, se pudo observar actividad tripanocida contra cepas de *Tripanosoma congolense* resistente a varias drogas (Adewunmi C. et al., 2001).

Actividad Antioxidante

A través de métodos espectro-fotométricos basados en la reducción del 1,1-difenil-2-picril-hidrazil (DPPH) y en el monitoreo de la pérdida de color del β -caroteno en presencia de peróxido de hidrógeno, se pudo comprobar que

tanto el extracto acuoso como el alcohólico, presentan actividad depuradora del radical libre DPPH, con una IC50= 1,48 µg de compuestos fenólicos/ml. Por otra parte, ambos extractos impiden la oxidación del β-caroteno en un 54% respecto al control (Zampini I. et al., 2000). Estudios realizados sobre membranas microsomales de rata demostraron que el extracto metanólico de hojas de pitanga exhibe actividad antioxidante, al inhibir la peroxidación lipídica tanto enzimática como no enzimática. En un test efectuado sobre un sistema dependiente de Fe2+/ascorbato, dicho extracto exhibió una potente actividad antiperoxidativa, con una IC50 = 6,9 µg/ml (Velázquez E. et al., 2003).

Oncología Experimental

En la década del '60 se ensayó el extracto acuoso de las hojas de pitanga sobre el tumor ascítico de Ehrlich trasplantado en ratas, demostrando una actividad inhibitoria del 40 % (Masotta A., 1968). Entre los taninos presentes en esta especie, las *eugeniflorinas D1* y *D2* demostraron poseer actividad inhibitoria sobre la ADN polimerasa del virus de Epstein Barr, generalmente asociado al carcinoma de nasofaringe, un tumor de alta frecuencia en el sur de Asia (Lee M. et al., 2000).

Otros

De los primeros estudios efectuados en animales, el licor obtenido por maceración de los frutos maduros en caña de azúcar, provocó una mayor actividad secretoria a nivel salival, gástrico y pancreático (Gonzalez M. & Lombardo A., 1940). El *eugenol* del aceite esencial presenta propiedades carminativas, eupépticas, antisépticas y anestésicas (Wagner H., 1977; Schauenberg P. & Paris F., 1980). El extracto crudo acuoso de hojas de pitanga, evidenció en ratas infectadas con agentes enteropatógenos, propiedades antidiarreas por incremento la absorción de agua y reducción de los movimientos propulsivos en tracto intestinal (Almeida C. et al., 1995).

En el área metabólica, diferentes fracciones del extracto etanólico al 70% de las hojas de pitanga, demostraron en ratas propiedades hipoglucemiantes en el test de tolerancia a la sucrosa, e inhibición del incremento de triglicéridos, aparentemente debido a una inhibición en la descomposición de hidratos de carbono y grasas (respectivamente) en el tracto intestinal (Arai I. et al., 1999). La administración oral de infusiones de hojas de pitanga en ratas, una hora antes de una inyección subplantar de carragenina, demostró poseer propiedades antiinflamatorias significativas, a la vez que evidenció prolongar el tiempo de sueño del pentobarbital (Schapoval E. et al., 1994).

Por otra parte los extractos acuoso y alcohólico de pitanga demostraron *in vitro* inhibir la actividad de la enzima hialuronidasa (endoglicosidasa), implicada en procesos inflamatorios, reacciones alérgicas y fotosensibilizantes

(Zampini I. et al., 2000). En el área nutricional, los frutos de pitanga presentan un aceptable tenor en micronutrientes y una buena concentración de pro-vitamina A (Freyre M. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general las infusiones de hojas de pitanga son muy bien toleradas. El extracto hidroalcohólico de las hojas, en dosis de 4.200 mg/k por vía oral, no produjo señales de toxicidad aguda ni subaguda en ratas. La DL50 del extracto en ratas fue calculado en 220 mg/k vía i.p. (Schmeda Hirschmann G. et al., 1987). A través del test de *Artemia salina*, también se ha observado una muy baja toxicidad de los extractos de pitanga, siendo la LC50 para todos los preparados superior a 1.000 ppm. De todo ello se desprende que los extractos de pitanga en dosis usuales son atóxicos (Schapoval E. et al., 1994; Zampini I. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Se desconoce su seguridad durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto no se recomienda su administración en estas circunstancias, hasta tanto obtener datos fehacientes sobre su inocuidad.

STATUS LEGAL

Esta especie se encuentra registrada en el fascículo III de la Farmacopea Brasileira (Henriques A., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de las hojas es empleada como eupéptico, carminativo, antidiarreico, diurético, antifebril, astringente, tónico-estimulante y antirreumático. En el noroeste argentino también se emplea como diurético y antihipertensivo (1,5-3 g/l). En Paraguay emplean la infusión de los frutos en casos de «empacho», colitis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, obesidad, diabetes y acidez. El cocimiento de hojas y corteza, en forma de gargarismos, se emplea en casos de anginas, faringitis y amigdalitis. Las hojas machacadas se usan como repelente.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: De las hojas al 1%. Los frutos se emplean en una concentración del 20 por mil. Se recomiendan 2-3 tazas diarias después de las comidas

OTROS USOS

Se cultiva en varios países como ornamental. Los frutos son comestibles, ingiriéndose crudos o también se elaboran con ellos dulces regionales y aromatizantes para licores. La madera es pesada y dura, empleándose en la fabricación de estacas, mangos de herramienta y utensilios.

BIBLIOGRAFÍA

- Adebajo A.; Oloke J. and Aladejanmi A.: *Antimicrobial activities and microbial transformation of volatile oils of Eugenia uniflora*. *Fitoterapia*. 60 (5): 451-5 (1989).
- Adenunmi C.; Agbedahunsi J.; Adebajo A.; Aladesanmi A.; Murphy N. and Wando J.: *Ethno-veterinary medicine: screening of Nigerian medicinal plants for trypanocidal properties*. *J. Ethnopharmacol.* 77 (1): 19-24 (2001).
- Almeida C.; Karnikowski M.; Foletto R. and Baldissarotto B.: *Analysis of antidiarrhoeic effect of plants used in popular medicine*. *Rev. Saude Publica*. 29 (6): 428-33 (1995).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Facultad de Química, Montevideo, Uruguay. Ed. Fin de Siglo. (1992).
- Amat A.; De Battista G. and Uliana R.: *Diuretic activity of Eugenia uniflora L. aqueous extract*. *WOCMAP II^o. Abstract P-357*. Mendoza, Argentina. Noviembre 15-20 (1997).
- Arat I.; Amagaya S.; Komatsu Y.; Okada M.; Hayashi T.; Kasai M.; Arisawa M.; Momoze Y.: *Improving effects of the extracts from Eugenia uniflora on hyperglycemia and hypertriglyceridemia in mice*. *J. Ethnopharmacol.* 68 (1-3): 307-14 (1999).
- Bandoni A.; Mendiondo M.; Rondina R. and Coussio J.: *Survey of Argentine Medicinal Plants*. *Lloydia*. 35 (1): 69-80 (1992).
- Consolini A.; Basilio A.; Torres Molina R.; Baldini O. y Amat A.: *Hypotensive activity of Eugenia uniflora L. and Caphea callophylla spp. mesostemom (Lythraceae)*. *Atti del V^o Congresso Italo-Latinoamericano di Etnomedicina "A. Codazzi"*. Roma e Padula. (1996).
- Consolini A.; Baldini O. and Amat A.: *Pharmacological basis for the empirical use of Eugenia uniflora L. (Myrtaceae) as antihypertensive*. *J. Ethnopharmacol.* 66 (1): 33-9 (1999).
- Consolini A. and Sarubbio M.: *Pharmacological effects of Eugenia uniflora aqueous crude extract on rat's heart*. *J. Ethnopharmacol.* 81 (1): 57-63 (2002).
- Fernández J.; Olano I.; Vázquez A.; Ferreira F.; Bassagoda M.; Vero S.; Soubes M. y Cerdeiras M.: *Actividad antimicrobiana de plantas medicinales uruguayas III*. *VIII^o Simp. de Farmacobotánica*, Montevideo. (1996).
- Freyre M.; Baigorria C.; Rozycski V.; Bernardi C. and Charpentier M.: *Nutritional value of wild underexploited vegetable samples collected in the Argentina Chaco*. *Arch. Latinoam. Nutr.* 50 (4): 394-9 (2000).

- González M. y Lombardo A.: Pitanga ó Ñangapiré. Rev. Universidad Católica de Chile. 25 (3): 99-102. (1940).

- Henriques A.: Plantas medicinais e a Farmacopéia Brasileira. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. VIIº Simposio Argentino de Farmacobotánica. P-16. Comodoro Rivadavia. 8-11 de abril. (2001).

- Irobi O.; Moo Young M.; Anderson W. and Daramola S.: Antimicrobial activity of bark extracts of *Bridelia ferruginea*. J. Ethnopharmacol. 43: 185-90. (1994).

- Kanazawa A.; Patin A and Greene A.: Efficient, highly enantioselective synthesis of selina-1,3,7 (11)-trien-8-one, a major component of the essential oil of *Eugenia uniflora*. J. Nat. Prod. 63 (9): 1292-4 (2000).

- Labitte H.; Hurrell J.; Haloua M.; Jankowski L. y Belgerano M.: Árboles Rioplatenses. L.O.L.A. Edic. (1999).

- Lee M.; Chiou J.; Yen K. and Yang L.: EBV DNA polymerase inhibition of tannins from *Eugenia uniflora*. Cancer Lett. 154 (2): 131-6 (2000).

- Lima E.; Gompertz O.; Giesbrecht A. and Paulo M.: In vitro antifungal activity of essential oils obtained from officinal plants against dermatophytes. Mycoses. 36 (9-10): 333-6. (1993).

- Lunardi I.; Vidotti G.; Stevaux M. et al.: Antibacterial activity of extract from *Eugenia moraviana* Berg. WOCMAP IIº. Abstract P-369. Mendoza, Argentina. (1997).

- Massotta A.: Búsqueda de sustancias antitumorales en vegetales superiores. Prensa Médica Argentina. 55: 1315 (1968).

- Pérez C. and Anesini C.: In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. J. Ethnopharmacol. 44: 41-6. (1994).

- Ratera E. y Ratera M.: Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).

- Rücker G.; de Assis Brasil; Silva G. y Bauer L.: Presence of 3,6,10-trimetil-4,7,8,11-tetrahidrociclo-deca-(b)-furan. Phytochemistry. 10: 221 (1971).

- Schapoval E.; Silveira S.; Miranda M.; Alice C. and Henriques A.: Evaluation of some pharmacological activities of *Eugenia uniflora* L. J. Ethnopharmacol. 44 (3): 137-42 (1994).

- Schauenberg P. and Paris F.: Guía de las Plantas Medicinales. Edit. Omega. 4º Edic. (1980).

- Scomeda Hirschmann G.; Theoduloz C.; Franco L.; Ferro E. and de Arias A.: Preliminary pharmacological studies on *Eugenia uniflora* leaves: xanthine oxidase inhibitory activity. J. Ethnopharmacol. 21 (2): 183-6 (1987).

- Theoduloz C.; Franco L.; Ferro B. and Rojas A.: Preliminary pharmacological studies on *Eugenia uniflora* leaves: Xanthine Oxidase inhibitory activity. J. Ethnopharmacol. 21 (2): 183-6 (1987).

- Velázquez E.; Tournier H.; Mordujovich de Buschiaz P.; Saavedra G. and Schinella G.: Antioxidant activity of paraguayan plant extracts. Fitoterapia. 74 (1-2): 91-7 (2003).

- Wagner H. and Wolff P. (Eds): New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity. Berlin: Springer Verlag. (1977).

- Wazłanik E.; Da Silva M.; Peters R.; Correia J.; Farias M.; Calisto J. and Ribeiro do Valle R.: Analysis of the role of nitric oxide in the relaxant effect of the crude extract and fractions from *Eugenia uniflora* in the rat thoracic aorta. J. Pharm. Pharmacol. 49 (4): 433-7 (1997).

- Weyerstahl P.; Marschall Weyerstahl H.; Christiansen C.; Oguntimbin B. and Adeoye A.: Volatile constituents of *Eugenia uniflora* leaf oil. Planta Med. 54 (6): 546-9 (1988).

- Zampini L.; Ordóñez R.; Sampietro A.; Vattuone M. e Isla M.: Actividades farmacológicas de hojas de *Eugenia uniflora* L. Primer Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. P-132. (2000).

PODÓFILO



NOMBRE CIENTÍFICO

Podophyllum peltatum L.

NOMBRES POPULARES

Español: podófilo, mandrágora americana, manzana de Mayo.

Portugués: podofilum, podofilo, mandrágora-americana

Inglés: american mandrake, mayapple, duck's foot.

Otros: Entenfuss, Amerikanisches Fussblatt (Alemán), podophylle, pomme de mai (Francés), podofilo (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia de las Berberidáceas, caracterizada por presentar una altura cercana a los 40 centímetros; rizoma rojizo cilíndrico, alargado, de hasta 2 metros de largo; tallos erectos con 1-2 hojas grandes que alcanzan hasta 30 cm de diámetro, provistas de 7-9 lóbulos profundos. Las flores nacen en la bifurcación del tallo, entre 2 hojas, siendo blanquecinas, solitarias y con pétalos carnosos. Aparecen a principios de verano y en el otoño dan origen a un fruto comestible ovoidal amarillento, con un moteado marrón al madurar.

HÁBITAT

El podófilo es originario del este de Norteamérica, en una zona comprendida entre Quebec (al norte), la Florida, hasta Texas en el sur. Crece en el estrato herbáceo de las zonas boscosas aledañas a los ríos y sobre suelos nitrogenados ricos en humus. Los principales proveedores de droga corresponden a los estados del centro de USA, Virginia y Carolina del Norte.

PARTE UTILIZADA

Rizoma (se recoge en otoño) y resina. Esta última es un polvo amarillento (dado por la quercetina) muy amargo.

HISTORIA

La nomenclatura con la que se conoce a esta especie hace referencia a la forma y disposición que adquieren sus hojas. En efecto, *Podophyllum* significa «hoja al pie», en tanto *peltatum* se traduce como «escudo» o «con forma en escudo». Posiblemente derive de *pelta*, un escudo redondeado que usaban los soldados de infantería de la milicia griega. El podófilo fue utilizado por los indígenas y los primeros colonos norteamericanos, como emético y antihelmíntico. Los Cherokee utilizaban su zumo para instilarlo en el oído en casos de sordera. En 1787 C.Schöpf, siendo aún médico del ejército norteamericano en las luchas por la independencia, descubre sus virtudes purgantes. En 1820 se incorpora a las Farmacopeas de Norteamérica, España y Portugal, en base al uso únicamente de la resina. La Farmacopea Norteamericana, en el año 1849, recomendaba el podófilo para el tratamiento de tumores de piel, pólipos y verrugas. Los fisiatras de Louisiana lo recomendaban también en el tratamiento de las enfermedades venéreas.

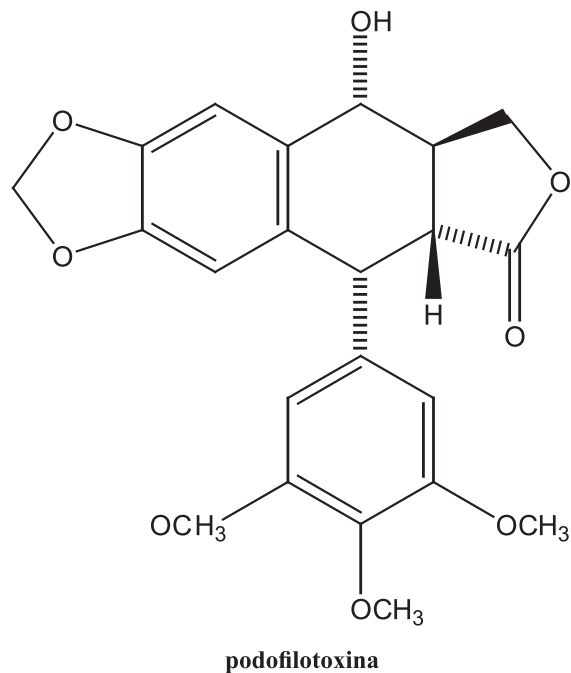
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Resina: El material resinoso (denominado podofilina) proveniente de los rizomas y raíces alcanza una concentración que varía entre 3 y 6%. Se presenta como un polvo amorfo, de sabor amargo y color marrón-rojizo que se oscurece con la luz. Está compuesto principalmente por lignanos libres biosintéticamente derivados del ácido cinámico. De ellos se obtienen glucósidos tales como la podofilotoxina (20%), peltatinas α (10%) y β (5%), desoxipodofilotoxina, dehidropodofilotoxina, epipodofilotoxina, 4'-dimetil-podofilotoxina y podofilotoxona. La picropodofilina es un isómero *cis* inactivo producido por epimerización a partir de la forma activa trans. La podofilotoxina también se encuentra en otros géneros vegetales como *Anthriscus*, *Hernandia*, *Linum* y *Juniperus*.

Flavonoides: quercetina, quercetin-3-galactósido, kaempferol, kaempferol-3-glucósido (astragalina) e isorhamnetina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De esta planta se emplea la resina para el tratamiento de verrugas y condilomas en piel. En tanto sus derivados semisintéticos tienen gran aplicación en oncología. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.



podofilotoxina

Actividad Antitumoral

Entre los lignanos con anillos lactónicos de configuración *trans* destacan la *podofilotoxina* y sus derivados, además de la α y β -*peltatina*. Todos han demostrado actividad antitumoral, luego de numerosos ensayos tanto *in vitro* como *in vivo*. La actividad antimitótica depende fundamentalmente del anillo lactónico en *trans* (Matzkies F. et al., 1983). Se han desarrollado 3 glucósidos semisintéticos a partir de la *dimetil-4-epipodofilotoxina* (un epímero de la *podofilotoxina*), conocidos como *etopósido* (VP-16), *tenipósido* (VM-26) y más recientemente el *etopopbos*. El *etopósido* ha evidenciado actividad inhibitoria frente al carcinoma a pequeñas células de pulmón, cáncer de testículo refractario, cáncer de vejiga, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi y leucemia linfocítica aguda (Truedsson L. et al., 1993).

Por su parte, el *tenipósido* ha evidenciado actividad inhibitoria significativa en leucemia linfocítica aguda, neuroblastoma infantil, linfoma no Hodgkin y tumores cerebrales y vesicales en adultos (O' Dwyer et al., 1985; Robbers J. & Tyler V., 2000). La *podofilotoxina* tendría un mecanismo de acción similar al de los alcaloides de la vinca en cuanto a su acción inhibitoria sobre la polimerización de la proteína tubulina, interrumpiendo la división celular en metafase. La *podofilotoxina* se fija a la tubulina en un sitio distinto al de los alcaloides de la vinca (Villar del Fresno Á., 1999; Canel C. et al., 2000).

Sin embargo a dosis habituales, sus derivados semisintéticos (mucho menos tóxicos que la *podofilotoxina*) no ejercerían el mismo efecto sobre los microtúbulos (Vogelzang N. et al., 1982; Damayanthi Y. & Lown J., 1998). Se ha observado que en concentraciones reducidas, estas sustancias bloquearían el ciclo celular a nivel de la interfase S-G2; en cambio, en concentraciones superiores producen una detención a nivel de la fase G2 (Bender R. & Chabnewr B., 1982; Sinkule J., 1984). Algunos datos sugieren que la *epipodofilotoxina* estimularía la ADN-topoisomerasa II para poder llevar a cabo el clivaje del ADN (Tewey K. et al., 1984; Kuklinski C., 2000). Otros estudios sugieren que la *epipodofilotoxina*, al igual que su aglicona, serían capaces de inhibir el transporte de nucleósidos y su posterior incorporación a los ácidos nucleicos celulares (Mantle D. et al., 2000).

Actividad Dermatológica

En uso tópico, la *podofilina* presenta un efecto cáustico

sobre verrugas, condilomas y papilomas cutáneos (Von Krogh G., 1978; Singh K. et al., 1988). En este sentido basta muchas veces una sola aplicación de soluciones alcohólicas u oleosas para erradicar el problema. Aparte de la inhibición mitótica y cáustica, el podófilo provoca una acción queratolítica y necrótica, específica sobre la zona tratada, provocando una reacción defensiva de acantosis o espesamiento epidérmico por parte de la piel, con aumento de la queratina en los estratos granuloso y descamativos, sin afectar del estrato basal (Peris J. et al., 1995).

También a nivel tópico, la resina de podófilo (al 25%) demostró su efectividad en casos de leucoplasia vellosa con solo 1 ó 2 semanas de aplicación. Este tipo de lesión es considerado señal de inmunodeficiencia, no siendo suficientemente cubierto por aciclovir ni retinoides de uso tópico (Lozada Nur F., 1992).

Actividad laxante-purgante

La *podofilotoxina* y sus derivados presentan acción purgante drástica por efecto irritativo de la mucosa intestinal, incrementando los movimientos peristálticos, en dosis mayores a 1-6 cg. En tanto, en dosis menores (hasta 1 cg) el efecto es laxante y colagogo. Al igual que sucede en la esfera antitumoral, la actividad purgante depende del anillo lactónico en *trans* (Matzkies F. et al., 1983).

Otros

Se ha reportado actividad antiviral de la *desoxi-podofilotoxina*, *picropodofilotoxina* y α y β -*peltatina*, en especial frente al Herpes simplex virus 1 (HSV-1) y al virus de la rubeola (Bedows E. et al., 1982; Villar del Fresno Á., 1999). En cuanto al empleo de derivados hemisintéticos del podófilo en artritis reumatoidea, se pudo constatar a través de un estudio a doble ciego controlado con placebo, una mejoría clínica e inmunológicamente significativa en el grupo activo, observándose en algunos casos la aparición de cuadros de gastroenterocolitis (Pinals R., 1989; Larsen A. et al., 1989).

FARMACOCINÉTICA

Los datos que siguen a continuación están referidos a las formas semisintéticas de productos obtenidos del podófilo. La absorción oral del *etopósido* alcanza al 50% de la droga administrada. La concentración plasmática máxima luego de una inyección intravenosa alcanza a 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$., alcanzando una vida media oscilante entre 2 y 12 horas. Cerca del 45% de la droga suministrada es excretada por orina, de la cual 1/3 es eliminada a través de metabolitos y 2/3 en forma inalterada. En las heces, se alcanza a concentrar un 15% de lo suministrado, mientras que en el líquido cefalorraquídeo oscila entre el 1% y el 10% (Wiemann M. & Calabresi P., 1985).

Por su parte, el *tenipósido* se administra por vía intravenosa teniendo una vida media errática que alcanza generalmente entre 4 y 10 horas, con picos máximos de hasta 40 horas. El 45% de lo suministrado se elimina por orina, principalmente en forma de metabolitos (80%). Menos del 1% de la droga atraviesa la barrera hematoencefálica (Bender R. & Chabner B., 1982; Sinkule J., 1984).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Referidos al empleo de las formas semisintéticas de productos elaborados a partir del podófilo. En un 15% de los pacientes tratados por vía endovenosa y en un 55% de aquellos tratados por vía oral, se observaron intolerancias digestivas en forma de náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis. Dosis orales de 25 cg pueden originar graves cuadros tóxicos caracterizados por náuseas, vómitos, cólicos abdominales violentos, hemorragias y depresión, pudiendo

incluso llevar al coma y la muerte. Ello ha hecho que el empleo de la vía oral prácticamente no se utilice. En cuanto a la aplicación tópica de *podofilina*, se han observado algunas reacciones locales y sistémicas (Fisher A., 1981).

Durante los tratamientos endovenosos suelen aparecer alopecia (reversible) y leucopenia, la que en algunas ocasiones puede hacer detener el tratamiento. Esta leucopenia alcanza su máxima expresión a las dos semanas, comenzando a remitir hacia la tercer semana. Con menor frecuencia se ha observado: fiebre, flebitis, reacciones alérgicas (de tipo anafiláctica), hepatotoxicidad y dermatitis (Goodman L. & Gilman A., 1992).

Por su parte, tanto *podofilina* como *podofilotoxina* han demostrado en ratones y ratas una fuerte actividad embriotóxica, retrasando el crecimiento, aunque sin producir efectos teratogénicos (Leung A. & Foster S., 1996). Cabe consignar que se registró un caso de toxicidad por la ingesta de cantidades no especificadas de podófilo, en un joven que requirió internación por presentar náuseas, vómitos intensos y desequilibrio del medio interno. El joven, que luego de unas pocas horas fue dado de alta, creyó estar consumiendo la planta alucinógena *Mandragora officinalis*, casualmente conocido como *mandrake*, la misma denominación popular en inglés para el *podófilo* (Frasca T. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

Referidas al empleo de las formas semisintéticas de productos elaborados a partir del podófilo o sus extractos: embarazo, lactancia, colon irritable, obstrucción intestinal, litiasis vesicular (por el efecto colagogo), trombocitopenia y leucopenia (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998). La superficie cutánea a tratar no debe superar los 25 cm² (Blumethal M., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Referidas a productos elaborados semisintéticamente a partir del podófilo. Solos o en combinación con vincristina, pueden generar neuropatías periféricas (de mayor intensidad cuando se emplean las dos drogas).

STATUS LEGAL

Tanto el podófilo crudo como su resina, son drogas oficiales en la Farmacopea de Estados Unidos (USP). En 1984 el *etopósido* fue aprobado por la FDA como agente quimioterápico contra el cáncer de testículo, y en 1986 se aprobó en el tratamiento del cáncer de pulmón a pequeñas células. Como planta medicinal se encuentra registrada por la Farmacopea Argentina en su 6ª Edición, página 751. Asimismo, figura en el anexo II de la Disposición 1637/2001 que prohíbe su registro como Suplemento Dietario (ANMAT 2001). Lo mismo acontece en Canadá. La Comisión «E» de Monografías de Alemania ha aprobado la resina y rizoma de podófilo para empleo humano, recomendándose en uso externo para la remoción de condilomas (Blumenthal M., 1998). Finalmente la *podofilina* figura como droga reconocida en la Farmacopea Italiana (Franchi G. & Massarelli P., 2001).

ADULTERANTES

Se ha encontrado un rizoma adulterante del podófilo en la India, identificado como *Ainsliaea latifolia* (D. Don) Sch. (Leung A. & Foster S., 1996).

USOS MEDICINALES

La *podofilina* es empleada externamente en el tratamiento de verrugas venéreas (condiloma acuminado) o en papilomas. Por vía interna como purgante. El *etopósido* se indica principalmente en el tratamiento de los tumores testiculares que no han respondido adecuadamente a la radioterapia o quimioterapia con vinblastina, bleomicina o cisplatino, siendo a menudo un agente acompañante de estos últimos. Se ha demostrado su efectividad sobre carcinomas de células pequeñas de pulmón, carcinomas pulmonares, enfermedad de Hodgkin, leucemia no linfocítica aguda, carcinoma de mama, sarcoma de Ewing y el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA.

Para la dosificación de *etopósido* por vía endovenosa, se sugiere comenzar con 60 a 120 mg/m²/día durante 3 a 5 días, cada 3-4 semanas. Esta dosis deberá adecuarse a los diferentes esquemas de combinación y no debe sobrepasarse los 400 mg/m² por curso. Antes de su administración, debe diluirse en solución fisiológica o dextrosada al 5% en agua, llevando a una concentración final de 0,2-0,4 mg/ml, la cual permanece estable durante 6 horas. Soluciones muy concentradas pueden formar cristales. Conviene administrar lentamente, siendo lo ideal en una hora. Las dosis orales se administran al doble de la vía parenteral debido a que se absorbe en un 50%.

Por su parte, el *tenipósido* es administrado en casos de leucemia linfoblástica aguda, en algunos tipos de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) y carcinomas. Debido a su baja toxicidad extramedular, permite su empleo en trasplantes medulares para leucemias y linfomas. Algunos preparados semisintéticos se emplean en Europa para el tratamiento de psoriasis y artritis reumatoidea.

USOS ETNOMEDICINALES

La aplicación de la resina preparada añadiendo agua a la tintura alcohólica, se emplea tradicionalmente como purgante y antihelmíntica. Los indígenas la usaban, entre otras cosas, como depurador hepático, un método válido desde el punto de vista naturista para combatir tumores y verrugas.

FORMAS GALÉNICAS

Polvos - Extractos: En uso interno (no recomendable) se pueden preparar comprimidos, cápsulas o sellos de 0,25 g administrándose como dosis media entre 0,50 y 0,75 g/día. Raramente se administra *podofilotoxina* como droga cruda por vía oral, requiriéndose supervisión estricta profesional.

Extracto fluido: (1 g = 55 gotas) se recomiendan 0,5-1 g, 2-3 veces al día, en casos de constipación o como colerético. Para evitar dolores cólicos suele asociarse a *belladonna*, aunque su acción colerética puede considerarse débil.

Uso Tópico: Se emplea la suspensión de *podofilina* (0,50%-1%) con vaselina, o una pomada de *podofilina* (0,5%-8%), para el tratamiento de condilomas acuminados y papilomas, tomando el recaudo de pinchar la zona circundante con pasta Lassar. En el tratamiento del epiteloma espinocelular, se realizan topicaciones con la emulsión o la pomada, conteniendo concentraciones de *podofilotoxina* de hasta un 30%. También se prepara una solución de resina de podófilo (USP) al 25% en tintura de Benjuí o en una solución alcohólica de 70%-96%.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires (1998).

- ANMAT: *Disposición 1637/2001. Suplementos Dietarios. Anexo II. Argentina. Boletín Oficial. Marzo 23 (2001)*.

- Arteche A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Edición. Barcelona. (1998).

- Bedons E.; Hatfield G.: *An investigation of the antiviral activity of Podophyllum peltatum*. *J. Natural Products*. 45 (6): 725-9 (1982).

- Bender R. and Chabner B.: *Tubulin binding agents*. In: *Pharmacology Principles of Cancer Treatment*. W. B. Saunders Co. Philadelphia. Pp. 256-268. (1982).

- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. Austin, Texas, USA. (1998).

- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).

- Canel C.; Moraes R.; Dayan F. and Ferreira D.: *Podophyllotoxin*. *Phytochemistry*. 54 (2): 115-20 (2000).

- Cragg G. and Boyd M.: *Drug Development at the National Cancer Institute*. In: *Medicinal Resources of the Tropical Forest*. USA (1996).

- Damayanthi Y. and Lown J.: *Podophyllotoxins: current status and recent developments*. *Curr. Med. Chem.* 5 (3): 205-52 (1998).

- Duke J.: *Entrevista*. *Rev. Medicina Holística*. Madrid, España. 37: 57-63 (1995).

- Duke J.: *The Role of Medicinal Plants in Health Care in India*. In: *Medicinal Resources of the Tropical Forest*. Pp. 266-77. U.S.A. (1996).

- Fisher A.: *Severe systemic and local reactions to topical podophyllum resin*. *Cutis*. 28 (3): 233-42 (1981).

- Foster S.: *Battle Weary in the Quest to Cure Cancer, We Look to Alternatives*. *Herbs for Health*. Pp. 41-43. May/June (1997).

- Franchi G. and Masarelli P.: *Piante Medicinali e loro Derivati in Farmacoepa. Parte IIª. Acta Phytotherapeutica*. 4 (1): 41-7 (2001).

- Frasca T.; Brett A. and Yoo S.: *Mandrake toxicity. A case of mistaken identity*. *Arch. Intern. Med.* 157 (17): 2007-9 (1997).

- Goel H.; Prasad J.; Sharma A. and Singh B.: *Antitumour and radioprotective action of Podophyllum hexandrum*. *Indian J. Exp. Biol.* 36 (6): 583-7 (1998).

- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. 8ª Ed. (1992).

- Kukulinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. España. (2000).

- Kumar S.; Singh J.; Sbab N. and Ranjan V.: *Indian Medicinal and Aromatic Plants Facing Genetic Erosion*. Army Printing Press, Lucknow-2. India. (1997).

- Larsen A.; Petersson I. and Srensson B.: *Podophyllum derivatives (CPH 82) compared with placebo in the treatment of rheumatoid arthritis*. *British J. Rheumatol.* 28 (2): 124-7 (1989).

- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Edic. John Wiley & Sons. U.S.A. (1996).

- Lozada Nur F.; Costa C.: *Retrospective findings of the clinical benefits of Podophyllum resin 25% sol. on hairy leukoplakia*. *Clinical results in nine patients*. *J. Clin. Pharm.* 73 (5): 555-8 (1992).

- Mantle D.; Lennard T. and Pickering A.: *Therapeutic applications of medicinal plants in the treatment of breast cancer: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability*. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 19 (3): 223-40 (2000).

- Matzkeies F. and Webs B.: *Effect of a plant extract combination preparation on gastrointestinal transit time and bile acid excretion*. *Fortchr. Med.* 101 (27-8): 1304-6 (1983).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).

- Mittal A.; Pathania V.; Agrawala P.; Prasad J.; Singh S. and Goel H.: *Influence of Podophyllum hexandrum on endogenous antioxidant defence system in mice: possible role in radioprotection*. *J. Ethnopharmacol.* 76 (3): 253-62 (2001).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).

- Pinals R.: *Drug therapy in rheumatoid arthritis. A perspective*. *Br. J. Rheumatol.* 28 (2): 93-5 (1989).

- Rai M.: *Herbal Medicines in India: Retrospect and Prospect*. *Fitoterapia*. 65 (6): 483-7 (1994).

- Robbers J. and Tyler V.: *Herbs of Choice*. The Hanworth Herbal Press. (2000).

- Singh K.; Bajaj A. and Sharma R.: *Perianal condyloma acuminatum in an infant*. *Int. J. Dermatol.* 27 (3): 181-2 (1988).

- Sinkule J.: *Etoposide: a semisynthetic epipodophyllotoxin*. *Chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, adverse effects and use as an antineoplastic agent*. *Pharmacotherapy*. 4 (2): 61-73 (1984).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Tevey K.; Rowe T.; Yang L.; Halligan B. and Liu L.: *Adriamycin induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II*. *Science*. 226: 466-68 (1984).

- Triedsson L.; Geborek P.; Sturfelt G.: *Antiproliferative effects on human peripheral blood mononuclear cells and inhibition of in vitro immunoglobulin synthesis by Podophyllotoxin and semisynthetic lignan glycosides*. *Clin. Exp. Rheumatol.* 11 (2): 179-82 (1993).

- Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General*. Edit. Síntesis. España. (1999).

- Vogelzang N.; Raghavan D. and Kennedy B.: *VP-16-213 (etoposide): the mandrake root from issykkul*. *American J. Medicine*. 72: 136-144 (1982).

- Von Krogh G.: *Topical treatment of penile condyloma acuminata with podophyllin, podophyllotoxin and colchicine. A comparative study*. *Acta Derm. Venereol.* 58 (2): 163-8 (1978).

- Wiemann M. and Calabresi P.: *Pharmacology of antineoplastic agents*. In: *Medical Oncology*. Macmillan Pub. New York. Pp. 1077-88. (1985).

POLÍGALA



NOMBRE CIENTÍFICO

Polygala senega L.

NOMBRES POPULARES

Español: polígala, polígala de Virginia.

Portugués: polígala, senega, polígala-da-Virginia.

Inglés: milkwort, senega snakeroot.

Otros: Senegawurzel, Klapperschlangen, Bittere Kreuzblume (Alemán), polygala (Francés), poligala, senega (Italiano)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea perenne, perteneciente a la familia de las Poligaláceas, caracterizada por presentar una altura de 20-30 cm; raíz gruesa y cónica, con una arruga longitudinal que desciende en forma de espiral a su alrededor; tallos erectos lisos; hojas alternas, lineales, lanceoladas, de hasta 5 cm de largo, color verde brillante; y espigas florales blancas que hacen su aparición durante el verano. El fruto es una pequeña cápsula membranosa.

HÁBITAT

El género *Polygala* agrupa unas 500 especies de amplia distribución geográfica. La polígala es originaria de América el Norte (Carolina del Norte, Tennessee, Virginia, Pensylvania, extendiéndose hasta el sur de Canadá). Crece en bosques rocosos, secos y zonas montañosas, resistiendo temperaturas de hasta -5°C. Actualmente se cultiva en Canadá y Japón, siendo este último país su principal productor mundial.

PARTE UTILIZADA

Raíz y rizoma. La droga presenta olor característico, débil, dulce, suavemente rancido o con reminiscencias a metilsalicilato. Al gusto es dulce, picante y algo irritante a nivel lingual. La Farmacoepa Brasileira (4ª Ed., 2003) exige para la droga vegetal un mínimo de 6% de saponinas, expresadas en derivados del ácido oleánico.

HISTORIA

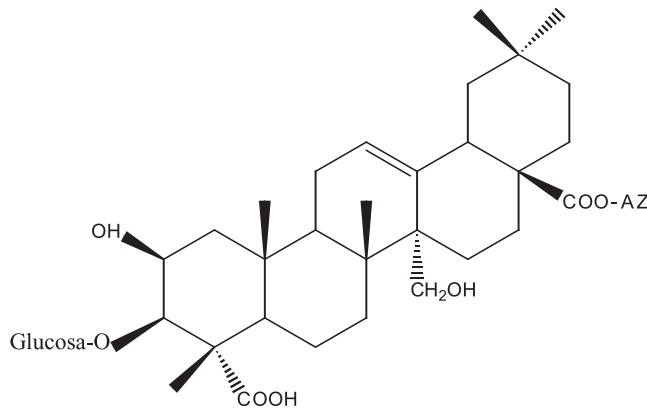
La polígala fue muy utilizada por los indios Seneca de Norteamérica (de ahí *senega*) quienes la empleaban contra las picaduras de la serpiente cascabel. *Polygala* deriva del griego *polys* = «mucho» y *gala* = «leche», en alusión a la creencia, de acuerdo con lo observado en cabras y vacas, que esta planta promueve la lactancia humana. En el año 1735, el médico escocés John Tennent fue el primero que la empleó en enfermedades respiratorias. Gracias a ello, en 1740 la planta ya era cultivada en Europa con estos fines. Hasta 1960 fue considerada oficial en el National Formulary de USA.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Saponinas triterpénicas (6-12%): seneginas I, II (mayoritario), III y IV (ó senegasaponinas A, B, C y D) con sus ésteres acético, benzoico y ferúlico; senegenina, ácido senegénico (agliconas), desmetoxisenegina II, y ácido poligálico. El índice hemolítico de la droga es de 2.500-4.500 aproximadamente.

Aceite esencial (trazas): Contiene principalmente salicilato de metilo (25-45%).

Otros: azúcares (senegosas A-O, poligalitol, sorbitol y sacarosa), ácidos fenólicos, fitoesteres, ácido salicílico y sus metil-ésteres, ésteres del ácido valérico.



senegina II (AZ = 4 azúcares)

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La reconocida actividad secretolítica y expectorante de la raíz de polígala la ha posicionado desde larga data, en el abordaje de procesos catarrales de las vías respiratorias. Sin embargo, en la actualidad ha cobrado relevancia una interesante actividad hipoglucemiante evidenciada, hasta el momento, en modelos animales. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Aparato Respiratorio

Las saponinas triterpénicas de la polígala producen, al igual que la raíz de *ipecacuana*, un efecto fluidificante, mucolítico y balsámico en la mucosa bronquial, que facilita la expectoración en casos de bronquitis y traqueítis (Saitoh H. et al., 1993; Peris J. et al., 1995). Estas saponinas actúan por irritación de la mucosa gástrica lo cual produce una secreción refleja de mucus en bronquiolos. A su vez, disminuyen la tensión de superficie del mucus reduciendo así su viscosidad (Bradley P., 1992; Hostettmann K. & Marston A., 1995).

Uno de los primeros trabajos descriptos para esta especie hace mención al suministro oral del extracto fluido de la raíz de polígala a pacientes con bronquiectasias, demostrándose una reducción de la viscosidad del mucus (Basch F. et al., 1941). A su vez, la administración intragástrica del extracto fluido de la raíz (0,1-10 ml/k) generó un incremento de la secreción bronquial en animales anestesiados. A las 4 horas se pudo observar un incremento secretorio del 173% en gatos, 186% en cobayos, pero ningún efecto en conejos (Boyd E. et al., 1946). Otro estudio efectuado con el jarabe de la raíz suministrado a perros anestesiados, demostró incrementar significativamente el volumen del fluido respiratorio a los 5-30 minutos ($P < 0.001$). Luego de 2 horas, el volumen del fluido en el grupo tratado fue de 0,114 ml *versus* 0,01 ml del grupo control (Misawa M. & Yanaura S., 1980).

Actividad Hipoglucemiante

Las saponinas triterpenoides aisladas del rizoma de *Polygala senega* var. *latifolia*, fueron evaluadas a efectos de corroborar actividad hipoglucemiante en ratas normales y con diabetes experimental por estreptozotocina. Al respecto, las *seneginas*

1 y 2, aisladas del extracto n-butanólico, demostraron (en dosis de 5 mg/k.) disminuir la glucemia en ambos grupos de ratas, a las 4 horas de su administración intraperitoneal. La reducción de la glucemia en ratas normales fue en promedio de 191 a 120 mg/dl., y en las ratas diabéticas de 469 (+/- 38) a 244 (+/- 14) mg/dl. Los investigadores concluyeron que para lograr su actividad, las *seneginas* 1 y 2 requieren la presencia de insulina; en tanto, la *senegina* 3, *senegosa* A y la *desmetoxisenegina* resultaron inactivas (Kato M. et al., 1996; Kato M. et al., 1997).

Otros

Vale aclarar que no existe evidencia científica alguna que indique que esta planta promueva la secreción láctea en la mujer. La administración intraperitoneal de las saponinas constituyentes de la droga, producen en ratas un aumento en los niveles de ACTH y corticosterona en sangre (Yokojama S. et al., 1982). En ratas, la administración intragástrica de un extracto metanólico (50%) de la raíz, en dosis de 2 g/k, demostró reducir la aparición de úlceras gástricas por estrés con un 98,5% de eficacia (Yamahara J. et al., 1975). La *senegina* II demostró un efecto inhibitorio sobre la absorción de alcohol en ratas. Por otra parte presenta efecto laxante y emético (Yoshikawa M. et al., 1996; Kuklinski C., 2000).

A nivel lipídico, la administración intraperitoneal del extracto n-butanólico de la raíz (5 mg/k), demostró reducir la tasa de triglicéridos en ratas alimentadas con una dieta normal, mientras que en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas, redujo los valores de colesterol y triglicéridos. La *senegina* 2 sería responsable de dicha actividad (Masuda H. et al., 1990). Respecto a las saponinas predominantes, las mismas han demostrado incrementar la tasa de anticuerpos específicos contra antígenos de ratas y gallinas inmunizadas con ovoalbúmina y rotavirus, respectivamente. Al respecto, los cultivos de esplenocitos de ratas tratadas con extractos de saponinas de *P. senega*, evidenciaron la presencia de IgG2 subclase A, IL-2 y IFN- γ . De esta manera, se concluye que dichas saponinas pueden ejercer un efecto coadyuvante en aquellas vacunas que intenten incrementar una respuesta inmune específica (Estrada A. et al., 2000).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Ya sea en altas dosis o con el empleo de la raíz fresca (al igual que ocurre con la raíz de *ipecacuana*), la polígala produce efectos emetizantes y diarrea. Las saponinas por vía oral pueden provocar molestias gastrointestinales. Estudios *in vitro* determinaron que las saponinas dentro del tracto gastrointestinal pueden interactuar con células de la mucosa, provocando un incremento transitorio en la permeabilidad del intestino delgado a solutos intraluminales, pudiendo inhibir la absorción activa de nutrientes (Johnson I. et al., 1986).

Tanto el extracto acuoso como el metanólico de la raíz de polígala no demostraron mutagenicidad en los ensayos sobre *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-100 (Morimoto I. et al., 1982). La DL50 para los extractos de raíz suministrados a ratas por vía intragástrica, fue estimada en 17 g/k. Para la corteza de la raíz, la DL50 fue estimada en 10 g/k, y para el centro o corazón de la raíz (porción con menor cantidad de saponinas) fue de 75 g/k (De Smet P., 1993).

CONTRAINDICACIONES

No administrar por vía oral en presencia de gastritis y úlcera gastroduodenal. Extractos de la raíz han sido señalados como estimulantes de las contracciones uterinas en roedores (Goto M. et al., 1957). Por lo tanto, no se recomienda

el empleo de polígala durante el embarazo (Newall C. et al., 1996; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La raíz desecada de polígala se encuentra inscrita en las Farmacopeas de Argentina (6ª Ed.), Austria, Bélgica, Brasil (4ª Ed.), China, Egipto, España, Europea, Francia, Holanda, Inglaterra (BPC 1973, BHP 1983-90), Japón, México, Noruega, Portugal y Suiza. Asimismo se encuentra registrada en Martindale (29th Ed.) y en las monografías de la OMS. Aprobada por la Comisión E de Alemania, en casos de catarros y tos (Blumenthal M., 1998).

ADULTERANTES

Ocasionalmente con las raíces de otras especies de *Polygala*. Habrá que constatar en estudios macroscópicos y microscópicos la arruga longitudinal helicoidal en la raíz, o controlar el índice de espuma en el análisis fisicoquímico.

USOS ETNOMEDICINALES

En medicina popular, la raíz de polígala es empleada en infusión como expectorante en casos de asma bronquial, bronquitis crónica y tos convulsa. Con menor frecuencia como emenagogo, laxante, antirreumático, para provocar

sudoración, salivación y estimular la lactancia. En todos los casos se administran 20-50 ml cada 3-4 horas. En aplicación externa se recomienda contra picaduras de insectos y ofidios.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Se echan 0,5 g de droga finamente cortada en agua fría, llevando lentamente a punto de ebullición. Pasados 10 minutos, se filtra. Como expectorante, tomar 1 taza 2-3 veces al día. En casos graves, cada 2 horas (pueden aparecer efectos secundarios). Conviene endulzar con miel a efectos de evitar el sabor acre desagradable. Tanto la OMS como la Comisión E de Alemania recomiendan 1,5-3 g de droga, a ser ingerida en varias tomas.

Extracto Fluido (1:1): 0,4-1 ml cada 6 horas. Según la Erg. B6, la dosis diaria es de 0,9-3 ml en etanol 60%.

Extracto seco (5:1): Se administran 150-300 mg/día.

Jarabe: Se prepara con un 5-10% del extracto fluido en 100 g de jarabe simple.

Tintura (1:10): Se administran 45 gotas, 2-3 veces al día.

OTROS USOS

Con las hojas y raíces suelen preparar un jabón parecido al de *Saponaria officinalis* aunque de menor eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica de Plantas Medicinales con Interés Farmacéutico*. Rev. IN-FYB. Set. (1980).
- Basch F.; Holinger P.; Poncher H.: *Physical and chemical properties of sputum. II. Influence of drugs, steam, carbon dioxide and oxygen*. American J. Dis. Childhood. 62: 1149-71 (1941).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. U.S.A. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo S. A. (1996).
- Boyd E.; Palmer M.: *Effect of quillaja, senega, grindelia, sanguinaria, chionanthus and dioscoreas upon the output of respiratory tract fluid*. Acta Pharmacol Toxicol 2: 235-9 (1946).
- Bradley P. (Ed.): *British Herbal Compendium. Vol. 1*. Bournemouth: British Herbal Medicine Association. (1992).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. Oregon, U.S.A. (1998).
- Cañigüeral S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional. SRL. España. (1998).
- De Smet P.: *Polygala species*. In: De Smet P. et al. (Ed). *Adverse effects of herbal drugs*. Vol. 2. Springer-Verlag (1993).
- Estrada A.; Katselis G.; Laarveld B. and Barl B.: *Isolation and evaluation of immunological adjuvant activities of saponins from Polygala senega L.* Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. 23 (1): 27-43 (2000).
- Goto M. et al.: *Uterus contracting ingredients in plants*. Takeda Kenkyusho Nempo. 16: 21 (1957).
- Hamburger M. et al.: *A new pyranocoumarin diester from Polygala paniculata L.* Helv. Chim. Acta. 67: 1729-33 (1984).
- Hostettmann K. and Marston A.: *Saponins*. Cambridge University Press. (1995).
- Johnson I. et al.: *Influence of saponins on gut permeability and active nutrient transport in vitro*. J. Nutr. 116: 2270-7 (1986).
- Kato M.; Miura T.; Nishiyama Y.; Ichimaru M.; Moriyasu M. and Kato A.: *Hypoglycemic effect of the rhizomes of Polygala senega in normal and diabetic mice and its main component, the triterpenoid glycoside senegin-II*. Planta Med. 62 (5): 440-3 (1996).
- Kako M.; Miura T.; Nishiyama Y.; Ichimaru M.; Moriyasu M. and Kato A.: *Hypoglycemic activity of some triterpenoid glycosides*. J. Nat. Prod. 60 (6): 604-5 (1997).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Ed. Omega S. A. España. (1998).
- Matsuda H. et al.: *Intraperitoneal administration of Senega Radix extract and its main component, senegin II, affects lipid metabolism in normal and hyperlipidemic mice*. Biol. Pharmacol. Bull. 19: 315-7 (1996).
- Misawa M. and Yanaura S.: *Continuous determination of tracheobronchial secretory activity in dogs*. Japan. J. Pharmacol. 30: 221-9 (1980).
- Morimoto I. et al.: *Mutagenicity screening of crude drugs with Bacillus subtilis, rec-assay and Salmonella/microsome reversion assay*. Mutation Res. 97: 81-102 (1982).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Peris J.; Stibing G. y Vanaclocha B.: *Fito-terapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- Saitoh H.; Miyase T.; Ueno A.: *Senegoses F-1, oligosaccharide multi-esters from the roots of Polygala senega var. latifolia*. Chem. Pharm. Bulletin. Tokyo. 41 (12): 2125-8 (1993).
- Saitoh H.; Miyase T.; Ueno A.; Atarashi K. and Saiki Y.: *Senegoses J-O, oligosaccharide multi-esters from the roots of Polygala senega L.* Chem. Pharm. Bull. 42 (3): 641-5 (1994).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Takiura K.; Yamamoto M.; Murata H.; Takai H. and Honda S.: *Studies on oligosaccharides. XIII. Oligosaccharides in Polygala senega and structures of glycosyl-1,5-anhidro-D-glucitols*. Yakugaku Zasshi. 94 (8): 998-1003 (1974).
- Yamahara J. et al.: *Biological active principles of the crude drugs. II. Antiulcerogenic and anti-inflammatory actions of the crude drugs containing saponin*. Yakugaku Zasshi. 95: 1179-82 (1975).
- Yokojama H.; Hiai S.; Oura H. and Hayashi T.: *Yakugaku Zasshi*. 102: 555 (1982).
- Yoshikawa M.; Murakami T.; Matsuda H.; Ueno T.; Kadoya M.; Yamahara J. and Murakami N.: *Bioactive saponins and glycosides. II. Senega radix*. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 44 (7): 1305-13 (1996).

PORANGABA



NOMBRE CIENTÍFICO

Cordia alliodora Cham.

NOMBRES POPULARES

Español: té de bugre, café de bugre.

Portugués: chá de bugre, porangaba, café-do-Mato, cafezinho, bugrinho, cha-de-Frade, louro-salgueiro, louromole.

Inglés: coffee of the woods.

Otros: boid d'inde, coquelicot (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o árbol pequeño, perteneciente a la familia de las Boragináceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 8-12 metros, tronco de 30-40 cm de

diámetro; hojas glabras, flores blancas y cáliz campanulado. El fruto es una drupa rojiza.

HÁBITAT

Especie sudamericana que crece en Brasil (Bahía, Goiás, Minas Gerais y Acre), Paraguay y Argentina (provincia de Misiones).

HISTORIA

El *café de bugre* es una especie muy empleada en el interior del Brasil, especialmente en el sur de ese país. Sus propiedades diuréticas fueron puestas de manifiesto en el año 1922 por un fraile italiano. La semejanza del fruto con las semillas de café motivó la denominación de café de Mato o café de los bosques (coffee of the woods).

PARTE UTILIZADA

Hojas y frutos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Sólo hay muy someras descripciones que refieren la presencia de cafeína, principios amargos, aceite esencial, potasio, alantoína, cristales de carbonato de calcio y taninos, sin especificar la ubicación de dichos componentes.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A pesar de ser una especie muy empleada popularmente, existen pocas referencias científicas sobre sus usos.

Actividad Diurética - Adelgazante

Si bien la medicina popular la destaca como adelgazante (principalmente a través de campañas publicitarias), sólo se ha observado que el té elaborado con las hojas y frutos, ejercería un efecto diurético en las personas, no habiéndose recabado informes o ensayos que comprueben dicha actividad en modelos experimentales (Cruz G., 1995). La presencia de *cafeína* y *sales de potasio* indudablemente tendrían injerencia en ese aspecto.

Actividad Antiviral

A principios de la década del '90, investigadores japoneses demostraron que el extracto etanólico elaborado a partir de la planta entera, en una concentración de 2.5 µg/ml, reduce la replicación del Herpes simplex virus tipo I (HSV-1) en cultivos celulares (HeLa) en un 99 %. Esta reducción fue observada tanto cuando fue administrado el extracto 8 horas después ó 1,5-3 horas antes de la infección. Los investigadores concluyeron que el extracto presenta efecto viricida, además de afectar la penetración del virus en los cultivos celulares (Hayashi K. et al., 1990). Un estudio posterior demostró que aún a muy pequeña concentración (0,25 µg/ml) se lograba efectos similares del orden del 33% (Arisawa M. et al., 1994).

Otros

Los estudios acerca de supuestas actividades antitumorales referidas a esta especie, fueron iniciados en Argentina en la década del '60 a través de un trabajo efectuado en ratones, con un extracto elaborado a partir de las hojas y frutos, el

cual demostró un 33% de efecto inhibitorio en el modelo experimental de carcinoma ascítico de Ehrlich (Masotta A., 1965). El extracto etanólico de las hojas y ramas, en una concentración de 0,25 µg/ml, demostró ejercer efectos citotóxicos en cultivos de células cancerígenas. En concentraciones mayores (50 µg/ml), el extracto metanólico demostró un 40% de inhibición de crecimiento en cultivos de células tumorales (Arisawa M. et al., 1994). A nivel cardíaco, el té elaborado con las hojas de *Cordia salicifolia* demostró en aorta de conejos y atrio izquierdo de cobayos, propiedades cardiotónicas (Matsunaga K. et al., 1997). La presencia de *alantoína* en las hojas justificaría su empleo por vía externa en casos de heridas.

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No hay suficiente documentación acerca de efectos adversos y/o tóxicos de esta planta. Al tratarse de una especie perteneciente a la familia de las Boragináceas, cabe suponer una eventual presencia de alcaloides pirrolizidínicos, muy común en esta familia. Sin embargo, hasta el momento no han sido descriptos. La Asociación Americana de Productos Herbarios (USA) clasifica a esta especie en clase 4, correspondiente a aquellas hierbas con información insuficiente para clasificarlas o recomendarlas para uso humano (McGuffin M. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

No hay referencias en la literatura consultada. Ante la falta de estudios que ameriten la inocuidad de esta planta en el embarazo y la lactancia, se recomienda no prescribir extractos de porangaba en dichas circunstancias.

ADULTERANTES

Puede haber confusiones con *Cordia ecalyculata* Vell. también llamado chá-de-bugre, muy común en Paraguay.

Usos Etnomedicinales

En Brasil ha sido empleado a través de la medicina popular como diurético, cardiotónico, febrífugo, estimulante y antiviral. No obstante, en la actualidad es ampliamente utilizado como adelgazante (en cápsulas o tés principalmente). Por vía externa se recomiendan emplastos con sus hojas para ayudar a la cicatrización de heridas. En Haití se consume una especie muy emparentada también en forma de té, como antitusivo, estomáquico y expectorante..

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5%. Se emplea la planta entera (hojas, frutos y corteza). Se administran 3 tazas diarias como diurético.

Tintura: Relación 4:1. Se administran 2-3 ml, dos veces al día.

Polvo: Se administran 2-3 g diarios de tabletas o cápsulas con polvo de la planta entera.

USOS ALIMENTARIOS

El fruto tostado suele emplearse en la región como sustituto del café.

BIBLIOGRAFÍA

- Arisawa M. et al.: Cell growth inhibition of KB cells by plant extracts. *Natural Medicines*. 48 (4): 338-347 (1994).
- Cruz G.: *Diccionario das Plantas Uteis do Brasil*. 5ª Ed. Rio de Janeiro, Brasil. (1995).
- De Oliveira F.; Akisue G. y Kubota Akisue M.: *Farmacognosia*. Edit. Atheneu. Brasil. (1998).

- Hayashi K.; Hayashi T.; Morita N. and Niwayama S.: Antiviral activity of an extract of *Cordia salicifolia* on Herpes simplex virus type I. *Planta Med.* 56 (5): 439-43 (1990).
- Masotta A.: Búsqueda de sustancias antitumorales en vegetales superiores. *Pre-sa Med. Arg.* 52: 2453 - 70 (1965)

- Matsunaga K. et al.: Excitatory and inhibitory effects of paraguay medicinal plants *Equisetum giganteum*, *Acanthospermum australe*, *Allophylus edulis* and *Cordia salicifolia* on contraction of rabbit aorta and guinea-pig left atrium. *Natural Medicines*. 51: 478-81 (1997).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and

Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Rain-Tree Web-Database for *Cha de bugre* (*Cordia salicifolia*) (2001).
- Saito, M. L., et al.: Morfodiagnose e identificação cromatografica em camada delgada de chá de bugre - *Cordia ecalyculata* Vell. *Rev. Bras. Farm.* 67: 1-16 (1986).

QUASIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Quassia amara L. Sinonimias: *Q. alatifolia* Stokes.; *Q. officialis* Rich.

NOMBRES POPULARES

Español: cuasia, quasia, cuasia de Surinam, limoncillo, palo de hombre, hombre grande (Guatemala, Honduras, Panamá, Nicaragua).

Portugués: quássia, pau amarelo, pau quássia, mader de cuáica.

Inglés: bitterwood, Jamaican quassia, Surinam quassia.

Otros: Bitterholz (Alemán), quassia (Francés), quassio, amaro (Italiano)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perteneciente a la familia de las Simarubáceas, caracterizado por presentar hasta 9 metros de alto y unos 10 cm de grosor; corteza grisácea con madera blanco-amarillenta; hojas grandes sésiles, con 5 folíolos, obovadas a oblongo-lanceoladas, de 9-15 cm de largo, agudas o cortamente acuminadas; panículas largas como las hojas, con pocas flores, de color rojo o rosado, estambres más largos que la corola; y un fruto en forma de drupa ovoidal, de 1-1,5 cm de largo, color negro a rojizo-oscuro.

HÁBITAT

Esta especie se extiende desde México hasta Brasil, llegando a alturas de hasta 800 metros s.n.m. También se cultiva como ornamental en India. Habita bosques húmedos y secos de regiones tropicales y subtropicales, no tolerando condiciones de mal drenaje, de ahí que no sea habitual hallarla en llanuras inundables.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el leño decortezado. Presenta sabor muy amargo (50 veces más amargo que la quinina), e inodora al olfato. La droga (cuasia de Surinam) se obtiene de Guayana, Colombia, Panamá y Argentina. La cuasia de Jamaica (*Picrasma excelsa*) proviene de las pequeñas Antillas, Caribe y norte de Venezuela.

HISTORIA

Especie muy utilizada por las diferentes etnias de Centro y Sudamérica, siendo empleada la madera de su corteza como tónico y febrífugo. Su denominación genérica deriva de

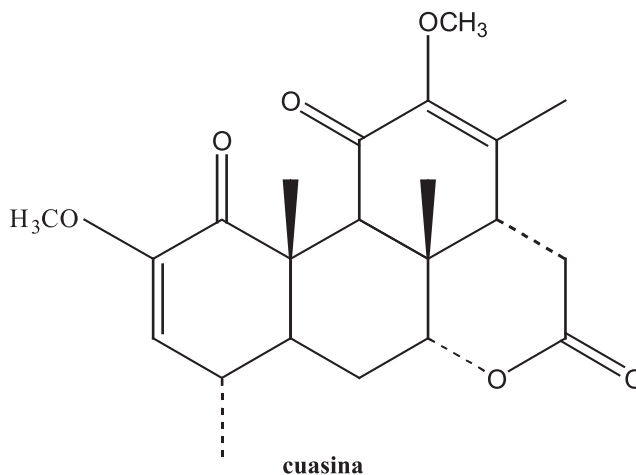
Quassi, nombre de un indígena esclavo del coronel holandés Dahlberg, destinado en Surinam, quien a mediados del siglo XVIII adquirió gran fama por tratar la fiebre con esta especie. En 1756 se llevaron muestras a Estocolmo para su estudio, y en 1764 Blom menciona las cualidades febrífugas, tónicas y antidisentéricas de la madera (*Lignum quassiae*). En 1788 se incluye en la Farmacopea de Londres. Se comenzó a emplear también como insecticida desde 1850 en Estados Unidos y desde 1880 en Europa.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Principios amargos (cuasinoides): De naturaleza terpenoide: cuasina (δ -lactona presente también en la corteza de la raíz, pétalos y hojas), cuasinol, cuasimarina, cuasinasina, 18-hidroxicuasina (presente también en la hoja), neocuasina, dihidronorneocuasina, simalikalactonas A, B, C y D.

Alcaloides Indólicos (0,25%): cantin-6-ona, 2-metoxi-cantina-6-ona 5-metoxi-cantin-6-ona, 4-metoxi-5-hidroxi-cantin-6-ona y derivados de la beta-carbolina.

Otros: esteroides (β -sitosterol, α -sitostenona, δ -sitostenona, estigmastenona), cumarinas (escopoletina), aceite volátil, goma, pectina, fibra, sales minerales, ácidos málico y gálico (corteza de la raíz), ácido gentísico (hojas).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas están relacionadas principalmente con su actividad antiparasitaria, insecticida y orexígena. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

Diferentes estudios *in vitro* demostraron la actividad antibacteriana y antifúngica del alcaloide *cantin-6-ona*. Junto al principio amargo *cuasina* ha reportado actividad amebicida frente a *Entamoeba histolytica* (Harris A. & Phillipson J., 1982). La tintura elaborada con la madera seca de ramas finas procedente de hábitats soleados, presentó actividad inhibitoria frente a *Candida albicans*, *Salmonella typhi* y *Staphylococcus aureus*. En cambio no demostró actividad frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella flexneri*. Llama la atención que tanto la madera de ramas gruesas como la de ramas finas de especies ubicadas en el sotobosque, no demostraron actividad alguna (Cáceres A. et al., 1994).

Estudios realizados sobre 454 personas con pediculosis, demostraron la eficacia de la tintura de cuasia en forma significativa (Jensen O. et al., 1978). Por otra parte, la *cuasina* presentó propiedades antiamebianas más potentes y menos tóxicas que la *emetina* (Ansani M. & Ahmad S., 1991). La administración de la decocción de la madera en forma de

enema ha resultado útil como vermífugo, en especial frente a oxiuros (Martindale 1982; Martínez M., 1992). Investigadores de la Universidad Cristiana de Texas pudieron demostrar *in vitro* que el extracto acuoso de cuasia presenta un efecto inhibitorio sobre el virus HIV, en cultivos de células linfoblastoides MT-2 (Abdel Malek S. et al., 1996). Por su parte, la *simalikalactona* demostró poseer propiedades antimaláricas (en dosis de 0,02 µg/ml) y antivirales (Cáceres A., 1996). Tanto el extracto hexánico como el metanólico de cuasia, en dosis de 100 mg/k, evidenciaron en ratones una actividad antimalárica significativa a partir del 4º día de ser inoculados con sangre parasitada por *Plasmodium berghei* (Ajaiyeoba E. et al., 1999).

Actividad Insecticida

La decocción de esta planta solía aplicarse externamente sobre la piel de los caballos para protegerles de picaduras de insectos (Arnaud F., 1934). Los extractos de la corteza han demostrado desde el siglo pasado su utilidad en el control de plagas de muchos cultivos, en especial frente a áfidos y lepidópteros (Stoll G., 1989; Ocampo Sánchez R. & Villalobos Soto R., 2000). En ese sentido, el extracto acuoso de la madera se comporta como tóxico de contacto frente a los siguientes insectos: *Acyrtosiphum pisum*, *Aphis dabae*, *Bemisia tabaci*, *Bombyx mori*, *Chaitophorus populicola*, *Hoplocampa flava*, *Hoplocampa minuta*, *Macrosiphum ambrosiae*, *Macrosiphum liriodendri*, *Macrosiphum rosae*, *Phyllaphis fagi*, *Phymatocera aterrima*, *Porosagrotis orthogonia*. Por su parte el extracto de la raíz resultó tóxico para *Attagenus piceus* y *Diaphania hyalinata* (Grainge M. & Ahmed S., 1988; Cubillo D. et al., 1995).

La *cuasina* aislada de los extractos acuosos de hojas, madera, corteza y flores trozadas de *Quassia amara*, demostró inhibir en larvas de *Culex quinquefasciatus*, la actividad de la enzima tirosinasa, la cual está involucrada en la esclerotización de la cutícula del insecto (Evans D. & Kaleysa R., 1992).

Otros

La *cuasimarina* y la *simalikalactona* demostraron propiedades antitumorales, al ser administradas por vía intraperitoneal en ratones con leucemia P-388 y en cultivos de carcinoma humano de nasofaringe KB (Kupchan S. & Strelman D., 1976). Tanto el alcaloide *cantin-6-ona* como el principio amargo *cuasina*, han demostrado propiedades citotóxicas en cultivos de queratinocitos de cobayo (Harris A. & Phillipson J., 1982). Los alcaloides β-carbónicos exhibieron en corazón aislado de ratas propiedades inotrópicas positivas (Wagner H. et al., 1979).. En Estados Unidos investigadores japoneses han patentado un método de extracción de *cuasinoides* para ser aplicados como novedosos agentes antiulcerogénicos (Tada L. et al., 1988). La administración de la infusión de la hoja al 10% en ratones por vía oral no demostró efectos tranquilizantes a través de los tests de placa agujereada, capacidad de evasión, Rota-Rod y de la chimenea (Saravia A., 1992).

La *cuasina* se ha empleado en tratamientos de deshabitación alcohólica, de manera similar al disulfiram (Duke J., 1992). Por último, el extracto hexánico de la corteza administrado intraperitonealmente a ratas (100-250-500 mg/k), demostró disminuir el edema plantar inducido por carragenina, a la vez que mostró efectos antinociceptivos en la prueba del plato caliente y en las contorsiones inducidas por ácido acético. Dichos efectos no fueron revertidos por naloxona, lo cual implica un mecanismo de acción no vinculado al SNC, pero aparentemente relacionado con una actividad sedante y relajante muscular (Toma W. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos de madera y corteza de cuasia, en dosis orales habituales son bien tolerados. En cambio en altas dosis, pueden causar irritación gástrica y vómitos. De igual modo la alta ingesta de sus semillas. La tintura aplicada en forma tópica sobre cuero cabelludo de 454 pacientes con pediculosis, no presentó señales de toxicidad ni reacciones adversas (Jensen O. et al., 1978).

La acción estimulante contráctil uterina de la cuasia puede incrementar los dolores menstruales (Arnaud F., 1934). En tanto, la *cuasina* en dosis elevadas ha demostrado producir vértigos, disminución de la agudeza visual, cólicos, disminución de la frecuencia cardíaca, temblores musculares, fiebre y hasta parálisis. (Bradley P., 1992; Cañigueral S. et al., 1998). En pruebas de toxicidad aguda en ratas, la administración de hasta 1 g/k de extracto acuoso de cuasia por vía oral durante 9 días consecutivos, no produjo señales de toxicidad. Únicamente la dosis de 1 g/k demostró letalidad cuando el extracto fue administrado por vía intraperitoneal (García González M. et al., 1997). La administración del extracto metanólico de la droga por vía oral a ratas macho produjo actividad antifertilidad evidenciada por una reducción del peso de los testículos, epidídimo y vesículas seminales, reducción del número de espermatozoides, testosterona, hormona folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH), e incremento del tamaño del lóbulo anterior hipofisiario. Se estima que la *cuasina* sería el principal agente antifertilidad del extracto, ya que demostró *in vitro* inhibir la esteroidogénesis de células de Leydig de ratas macho (Njar V. et al., 1995; Raji Y. & Bolariwa A., 1997).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo y lactancia (Cáceres A., 1996; Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Excesivas dosis pueden interferir con tratamientos cardíacos y drogas anticoagulantes. En dosis normales de cuasia, el contenido en cumarinas no resultaría peligroso (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

La *Quassia amara* al igual que *Picrasma excelsa* (*cuasia de Jamaica*) se encuentra en las siguientes Farmacopeas: Egipto, Francia, Japón, Británica (BHP 1983, 1990), Martindale (30th Ed.) La FDA ha catalogada a la cuasia en el listado de drogas seguras (GRAS 172.510). La cantidad máxima permitida en bebidas no alcohólicas es de 71,8 ppm (Leung A. & Foster S., 1996). El *Council of Europe* la ha enlistado en categoría N2 como recurso natural saborizante de alimentos, admitiendo un máximo de *cuasina* de 5 mg/k, en tanto en bebidas alcohólicas se admite hasta 50 mg/k y 10 mg/k en pastillas y caramelos. (Newall C. et al., 1996).

ADULTERANTES

Prácticamente inexistentes. Ocasionalmente se han visto confusiones con la madera de *Rhus metopium*. En algunos países se emplea indistintamente la *cuasia de Jamaica* (*Picrasma excelsa*).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión o macerado de la madera se emplea como tónico amargo, orexígeno, febrífugo, antimalárico, incrementador de la secreción de glándulas salivares, jugos gástricos y biliares. Menos frecuentemente para combatir litiasis hepática y renal, disentería, diarrea, meteorismo, halitosis, diabetes y gonorrea. En Guatemala se recomienda también la decocción de la hoja como laxante y sedante. En Brasil

se emplea en cólicos vesiculares, disenterías, fiebre y meteorismo.

En forma de enema se recomienda como parasiticida (oxiuros, amebas). La tintura es muy empleada en casos de mordeduras de serpiente, afecciones hepáticas y fiebre. El polvo de la corteza se emplea tópicamente en tumores de piel (epitelioma, endotelioma), como insecticida y pediculicida. Por su parte la decocción de la raíz se usa como digestivo, antidiarreico, antifebril y en gonorreas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión o Maceración: 2-7 g/día, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto Fluido: La dosis es de 1-2 g.

Tintura: Relación 1.5 en 50-70% de alcohol. Dosis 1-2 ml.

Enema: Infusión en agua fría, relación 1:20, administrándose 150 ml a través del recto durante tres mañanas consecutivas junto con 16 g de sulfato de magnesio por vía oral.

OTROS USOS

Extractos de la corteza se emplean como sustancia amarga en bebidas tónicas, aperitivos, cerveza (en reemplazo del lúpulo), vinos, champagne, postres, gelatinas y otros alimentos. Las propiedades insecticidas de la corteza son aprovechadas para fabricar papel matamoscas y cajas anti-polillas (Cáceres A., 1996).

CURIOSIDADES

Una manera curiosa de aprovechar las virtudes aperitivas y tónicas de esta especie es a través de la ingesta de cualquier bebida colocada en vasos o recipientes hechos con madera de cuasia.

ESPECIES RELACIONADAS

***Picrasma excelsa* (SW.) Planchon:** Esta especie, oriunda de Jamaica, Antillas y Caribe, caracteriza por presentar una altura mayor que *Q. amara*, alcanzando en ocasiones los 25 metros. Su corteza suele estar firmemente adherida al tronco. Las hojas son opuestas, enteras, desigualmente pinnadas; folíolos puntiagudos por ambos lados, ovados; flores inconspicuas, verdosas, que hacen su aparición desde finales de otoño hasta principios de invierno. En 1809 se incluyó en la Farmacopea de Londres con el nombre de *cuasia de Jamaica*, sustituyendo a la *cuasia de Surinam*.

Las indicaciones terapéuticas y la composición química son bastante similares a las de *Quassia amara*. A diferencia de esta, presenta el terpenoide *isocuasina* o *picrasmina*, y la presencia de *tiamina* (1,8%). Se la considera también oficial. Entre sus indicaciones destacan su empleo como tónico amargo, orexígeno e insecticida, aunque este último uso resulta algo obsoleto en la actualidad. En Argentina se emplea en Misiones como piojicida la especie emparentada *Picrasma crenata*.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel Malek S. et al.: Drug leads from the Kallaway Herbalist of Bolivia. I. Background, rationale, protocol and anti-HIV activity. *J. Ethnopharmacol.* 50: 157-166 (1996).
- Ajaiycocha E.; Abalogo U.; Krebs H. and Oduola A.: In vivo antimalarial activities of *Quassia amara* and *Quassia undulata* plant extracts in mice. *J. Ethnopharmacol.* 67 (3): 321-5 (1999).
- Ansari M. and Ahmad S.: Screening of some medicinal plants for antiamebic action. *Fitoterapia.* 62: 171-5 (1991).
- Arnaud F.: *Terapéutica Farmacológica y Materia Médica*. Ed. Sopena, España (1934).
- Bradley P.(Ed.): *British Herbal Compendium*. 1. Bournemouth. British Herbal Medicine Association. (1992).
- Cáceres A.; Jáuregui E.; Villalobos R. and Ocampo R.: Resultados preliminares de las condiciones ambientales de crecimiento en la actividad antimicrobiana de *Quassia amara*. Reunión Centroamericana sobre *Quassia amara* (insecticida natural). San José. CATIE. P-4 (1994).
- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. San Carlos de Guatemala. (1996).
- Cañigual S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Cubillo D. et al.: Efecto de un extracto de *Quassia amara* sobre la mosca blanca. En: Potencial de *Quassia amara* como insecticida natural. Pp. 105-109. Ocampo R. (Ed.). CATIE. Turrialba. Costa Rica. (1995).
- Duke J.: *Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants*. CRC Press. Boca Raton, Florida. (1992).
- García González M.; González Camacho S. and Pazos Sanou L.: Pharmacologic activity of the aqueous wood extract from *Quassia amara* on albino rats and mice. *Rev. Biol. Trop.* 44.5: 47-50 (1997).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plants with Pest-Control Properties*. John Wiley & Sons. New York. (1988).
- Grandolini G. et al.: A new neoquassin derivative from *Quassia amara*. *Phytochemistry.* 26: 3085-7 (1987).
- Harris A. and Phillipson J.: Cytotoxic and amoebicidal compounds from *Picrasma excelsa*. *J. Pharm. Pharmacol.* 34: 43 (1982).
- Jensen O. et al.: Pediculosis capitis treated with quassia tincture. *Acta Dermatol. Venereol. (Stockholm)*. 58: 557-9 (1978).
- Kupchan S. and Streelman D.: Quassimarín, a new antileukemic quassinoid from *Quassia amara*. *J. Org. Chem.* 41: 3431 (1976).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2nd Ed. John Wiley & Sons. USA (1996).
- Martindale : *The Extra Pharmacopeia*. 28th Ed. Reynolds J. (Ed.). London. The Pharmaceutical Press. (1982).
- Martínez M.: *Las Plantas Medicinales de México*. Ed. Botas. Pp. 656. México. (1992).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Njar V.; Alao T.; Okogun J.; Raji Y.; Bolarinwa A. and Nduka E.: Antifertility activity of *Quassia amara*: quassin inhibits the steroidogenesis in rat Leydig cells in vitro. *Planta Med.* 61 (2): 180-2 (1995).
- Nunes R. et al.: Estudo farmacobotânico da *Quassia amara* L. XI Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. 12-14 setembro. João Pessoa. PB. P-462 (1990).
- Nuñez E.: *Plantas Medicinales de Costa Rica y su Folklore*. Universidad de Costa Rica. San José. (1986).
- Ocampo Sánchez R.y Villalobos Soto R.: Agrotecnología para el cultivo de hombre grande o cuasia. En: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivos de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Martínez A. (Ed.) y col. CYTED, Colombia. (2000).
- Raji Y. and Bolarinwa A.: Antifertility activity of *Quassia amara* in male rats in vivo study. *Life Sci.* 61 (11): 1067-74 (1997).
- Saravia A.: *Estudios sobre plantas Tramil*. TRAMIL VI. Guadalupe. UAG/Enda-Caribe (1992).
- Stoll G.: *Protección natural de cultivos en las zonas tropicales*. Pp. 184. Edit. Científica J. Margraf (1989).
- Tada L. et al.: United States Patent. N° 4.731.459. March 15. (1988).
- Toma W.; Gracioso J.; Hiruma Lima C.; Andrade F.; Vilegas W.; Souza Brito A.: Evaluation of the analgesic and anti-dematogenic activities of *Quassia amara* bark extract. *J. Ethnopharmacol.* (pre-publi) March (2003).
- Wagner H. et al.: New constituents of *Picrasma excelsa*. I. *Planta Med.* 36: 113-8 (1979).

QUINA



NOMBRE CIENTÍFICO

Con el nombre de quina se reconocen las especies *Cinchona ledgeriana* (Howard) Bern. Moens. ex Trimen; *Cinchona officinalis* L.; *Cinchona succirubra* Pav. ex Klotzsch; *Cinchona calisaya* Wedell y algunos híbridos surgidos de la unión de algunas de estas especies citadas.

NOMBRES POPULARES

Español: quina, quarango, gálbano, cascarilla (Colombia, Ecuador, Perú).

Portugués: quina

Inglés: peruvian bark, cinchona.

Otros: quinquina (Francés), china (Italiano), Kinarinde (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol o arbusto perenne, perteneciente a la familia de las Rubiáceas, caracterizado por presentar una altura entre 10 y 30 metros; corteza rugosa, de color pardogrisáceo o marrón; hojas opuestas, enteras, pecioladas, penninervias, de 10 cm de largo por 4 cm de ancho, con limbo oval o lanceolado según la especie; flores hermafroditas de color blanco o blanco-rosadas, inferovarias, dispuestas en racimos regulares. El fruto es una cápsula oblonga de hasta 2 cm de largo, con alrededor de 25 semillas en su interior.

HÁBITAT

Las quinas son originarias de la zona andino-ecuatorial de Sudamérica, en especial de los territorios de Ecuador, Colombia, Perú y Bolivia (desde los 10° de latitud N. hasta los 19° de latitud S.), creciendo en zonas muy lluviosas, de intensa higrometría y en altitudes comprendidas entre los 1.000 y 3.000 metros. Se cultiva principalmente en Indonesia (Java, Sumatra), India, Tanzania, Guatemala y Bolivia.

La *C. ledgeriana* (quina amarilla) es natural de Bolivia; la *C. officinalis* (quina gris) se extiende desde el norte de Colombia hasta Perú; la *C. calisaya* (quina amarilla) se encuentra en Bolivia y sur de Perú y la *C. succirubra* (quina roja) es originaria de Ecuador. Aparte de estas especies existen muchos híbridos que tratan de unir la fortaleza de alguna de ellas (por ejemplo *C. succirubra*) con la riqueza en alcaloides de otra (por ejemplo *C. calisaya*).

PARTE UTILIZADA

Corteza desecada del tallo. En algunos países (por ejemplo Italia) es también oficial la corteza de la raíz. La droga presenta olor débil característico, con sabor intensamente amargo y ligeramente astringente.

HISTORIA

La quina fue empleada en principio por los indígenas de la aldea Malacates de la región ecuatoriana de Loja, quienes utilizaban macerados de la corteza contra la fiebre. Existen algunas dudas sobre su empleo por parte de los Incas ya que en los libros de Pizarro en el año 1537 o en los célebres "Comentarios Reales" del Inca Garcilazo de la Vega (1539-1616) no se hace mención alguna a las quinas. No obstante, la mayoría de los historiadores como Carlos M. de la Condamine, Hipólito Ruíz, Tschudi o el inglés Arrot, sostienen que los indígenas ya conocían las propiedades antifebriles de las quinas antes de la llegada de los conquistadores españoles.

Para algunos el término *quina* proviene de una palabra de origen incacico, *kinia*, cuyo significado es «corteza o tronco de árbol». El nombre genérico *Cinchona* provendría de la condesa de Chinchón, esposa del virrey del Perú don Jerónimo Fernández de Bobadella Mendoz, la cual en 1638 (según algunas crónicas) enfermó de un cuadro febril intermitente y pudo curarse a través del brebaje de esta corteza indicado por el corregidor de Loja, don Juan López de Cañizares, quien en 1630 había padecido paludismo y curado a instancias de un chamán indígena. Otros historiadores niegan esta versión y aluden el episodio febril al mismísimo virrey. En tanto el historiador Haggis en 1941, había estudiado el diario oficial del Conde de Chinchón, sito en el Archivo General de Indias en Sevilla, y no encontró ninguna referencia histórica de estos sucesos.

Más allá de lo anecdótico, la popularidad de este árbol llegó de inmediato a Europa, a través del médico español del Virrey don Juan de la Vega, siendo bautizado en 1646 con el nombre de "polvos de la condesa". También merece destacarse la propagación realizada en el resto del continente americano y en Europa por los misioneros jesuitas, lo cual hizo que se conociera también, como "polvo de los jesuitas". En Roma, su principal promotor fue el cardenal de Lugo, lo que hizo que se la conociera como *corteza del cardenal*. En el monasterio dominico de Santa María Novella, en Florencia, se elaboraba ya en 1659 el denominado "élixir de quina". En 1668 Thomas Sydenham propulsó el tratamiento con quina en todo proceso de fiebre intermitente de cualquier origen. En 1677 la quina pasa a integrar la Farmacopea Inglesa bajo el nombre de *Cortex peruanus* (doce años atrás circulaba de contrabando).

En 1679 el rey de Francia Luis XIV le compra al inglés Talbor, los derechos de uso de la quina para su país. A la muerte de éste, la quina obtiene franquicia de libre comercio en el todo el mundo. En 1712 el médico italiano Francesco Torti acuña por primera vez el término "malaria" para designar aquella enfermedad que cursaba con fiebre intensa debido al «mal aire» (de ahí malaria), proponiendo se trate dicho «mal» con corteza de quina. En 1742 Linneo establece la correcta clasificación botánica para esta especie. En su tratado del año 1792, denominado "Quinología", Hipólito Ruíz nos dice "... Entre todos los remedios que se conocen para el alivio de las enfermedades, se puede asegurar que ninguno es tan poderoso, tan seguro en sus efectos ni dotado de tantas virtudes como la cascarilla del Perú, que en las boticas se despacha con el nombre de Quina...". El éxito alcanzado en el tratamiento de la fiebre palúdica elevó notablemente su cotización. Fue así que comenzaron a buscarse sustitutos más baratos, encontrándose uno de ellos en la corteza del sauce, proveedora de salicilatos. En 1749 un médico francés llamado Jean Baptiste de Sénac descubre la acción benéfica de la quina en cuadros de fibrilación auricular en ocasión del tratamiento de un paciente con paludismo.

Mientras tanto, en algunos círculos científicos se dudaba o cuestionaba sobre las virtudes de la quina debido a que no respondía a las enseñanzas de Galeno o porque lo

aconsejaban los Jesuitas (como ocurrió con el catedrático J. Colmenero). En Alemania, hacia el año 1790, el Dr. Samuel Hahnemann descubre que los efectos tóxicos de la quina coincidían con los síntomas del paludismo, lo que lo llevó a idear un sistema terapéutico basado en este tipo de analogía, empleando para tratar una determinada enfermedad la misma sustancia (en dosis diluida y dinamizada) que la provocaba. Fue el comienzo de la Homeopatía (de *homeos* = «similar» y *pathos* = «enfermedad»).

En 1820 los franceses Pelletier y Caventou aislan los principales alcaloides a partir de la corteza y en 1823 se establece en la ciudad de Filadelfia, el primer laboratorio de producción de *quinina* en el mundo. En 1848 Van Heyningen describe por primera vez la *quinidina*, siendo Pasteur cinco años más tarde quien le confirió precisamente ese nombre. En 1850 la quina comenzó a ser plantada en el sudeste asiático y en la India. En 1854 llegó a la isla de Java gracias al botánico alemán Hasskarl, quien debió abandonar el territorio sudamericano por la guerra peruano-boliviana. Sin embargo, los rindes de *quinina* eran muy pobres en estas especies cultivadas (*Cinchona paludiana*), habiendo sido engañado por los nativos que le habían vendido las semillas a precio oro. Algunos años más tarde, la buena cantidad de alcaloides presentes en las semillas traídas del norte de Bolivia (*C. ledgeriana*) por el inglés Ledger, volvieron a redimensionar los cultivos en la isla.

De 150 plantones que inicialmente fueron cultivados en Java, se llegó a 2 millones de árboles en 1874. Los ingleses comenzaron a cultivar quina en la India y en 1887 poseían ya 1.740.000 ejemplares. Los cultivos en Asia continuaron sin cesar y hacia el año 1935 el 95% de la producción mundial correspondía a ese continente, de los cuales el 80% provenía de Java. A partir de la Segunda Guerra Mundial, y debido a la ocupación japonesa de Java, Estados Unidos procuró obtener estos alcaloides en forma sintética. Fue entonces en el año 1944 en que se logra la síntesis de la *quinina* y derivados como la *cloroquina*, *mefloquina* o el *clorhidrato de halofantrina*. Durante los años de post-guerra, Estados Unidos adquirió 4 mil toneladas anuales de corteza provenientes de cultivos en Guatemala, Ecuador, Colombia, Perú y Bolivia. Inglaterra los obtenía de Jamaica. A pesar de todo, en Norteamérica el *disulfato de quinina* continúa extrayéndose de la corteza de este árbol.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: Se forman principalmente en las células parenquimáticas de las capas medias de la corteza, representando entre un 3-15% del peso de la corteza. Se conocen en conjunto con el nombre de alcaloides de la quina y hasta el momento se han aislado alrededor de 25, siendo los más importantes: *quinina*, *quinidina* (y sus 6-desmetoxiderivados: *cinconina* y *cinconidina*), *cupreína*, *quinicina*, *cinconina*, *quinamina*, *epiquinamina*, *hidroquinina*, *hidroquinidina*, etc. Su presencia en la corteza es en forma de sulfato o hidrocloreuro, y suelen estar combinados con ácidos orgánicos (especialmente con ácido quínico) y con taninos.

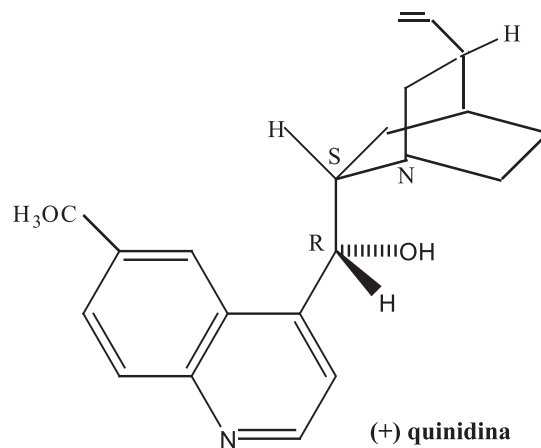
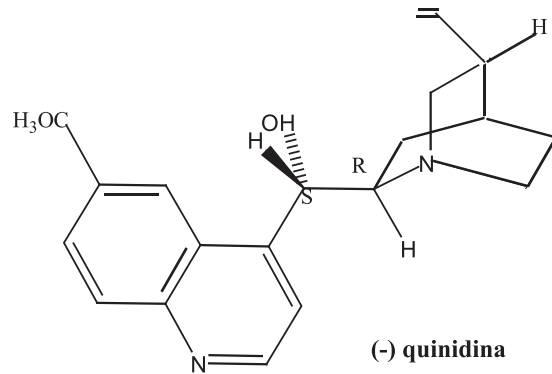
La cantidad de alcaloides varía de acuerdo a la especie, región geográfica, edad del ejemplar y método de recolección de la corteza. Los híbridos entre *Cinchona ledgeriana* y *Cinchona calisaya* presentan mayor cantidad de alcaloides que cada especie progenitora por separado. Los árboles entre 6 y 9 años son los que por lo general presentan mayor concentración de alcaloides. Para las Farmacopeas de Argentina y Brasil el total de alcaloides no debe ser inferior al 5%, en cambio para la Farmacopea Española el mínimo es del 6,5%.

La *quinina*, su alcaloide más importante, se presenta como un polvo blanco, cristalino, amargo, poco soluble en agua y soluble en alcohol y cloroformo. Representa el 20% de los alcaloides totales en *C. succirubra*; el 50% en *C. calisaya* y el

75% en *C. ledgeriana*. Por su parte la *quinidina* (0,25-1,25%) mantiene una estructura similar a la *quinina*, con excepción de la configuración estérica del grupo alcohol secundario.

Principio amargo triterpénico: *quinovina*, que por hidrólisis se divide en ácido quínico y un azúcar (*quinovosa*).

Otros: aceite esencial (trazas), *cincoeseratina*, *fitosterinas* (*cinchol*, *cupreol*, *quebrachol*), ácido quínico (5%), ácido quínico (tanino catéquico presente en un 3-8% de la corteza, de cuya oxidación origina *flobafenos rojizos*), agua (8-10%), *avicularina* (hojas), almidón, azúcares, goma, grasas, resina, oxalato cálcico.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas están centradas en las propiedades antimaláricas y antiarrítmicas de sus principales alcaloides *quinina* y *quinidina*. Para una mejor comprensión se dividirán los estudios biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antipalúdica

Los alcaloides de la quina fueron durante muchos años los fármacos de elección para el tratamiento del paludismo. Con la introducción de las drogas de síntesis, esta práctica fue cayendo en desuso; sin embargo, en los países en vías de desarrollo continúa constituyendo una medicina eficaz contra el *Plasmodium falciparum*, sobretodo en las formas asexuadas e intraglobulares cloroquino-resistentes, combinándose con *pirimetamina* y *sulfadoxina*; o también con *tetraciclina* o *clindamicina* (Hall A. et al., 1975; Rieckmann K. et al., 1978; Mukherjee T., 1991; Robbers J. et al., 1997; Sharma P. & Sharma J., 1998).

La *quinina* presenta acción esquizotónica, con escasa actividad sobre los esporozoítos o sobre las formas preeritrocíticas de los parásitos de la malaria. Es gametocida sólo para *Plasmodium malarie* y *P. vivax*, siendo comparativamente más tóxica y menos efectiva que la *cloroquina*. Se suele administrar como

preventivo o entre accesos de fiebre palúdica (Bruce-Chwatt L., 1981; Krotoski W. et al., 1982; Willcox M. et al., 2001).

Su mecanismo de acción no está muy claro hasta la fecha, aunque existen evidencias que la *quinina* actuaría por intercalación de la parte quinólica dentro del ADN del parásito. Es decir, actúa insertando moléculas policíclicas planares y rígidas entre los pares de bases adyacentes de la doble hélice del ADN. De esta manera se alarga dicho ácido nucleico dificultando su replicación y transcripción (Robbers J. et al., 1997). Un ensayo clínico efectuado en niños con encefalopatía por *Plasmodium falciparum*, determinó la utilidad de la vía rectal para el suministro de alcaloides de la quina (Quinimax®) asociado con *cloroquina* por vía oral, evidenciando una buena tolerancia y ausencia de irritabilidad local (Barennes H. et al., 1998; Assimadi J. et al., 2002).

Actividad Antiarrítmica

La *quinidina* representa una droga muy importante en el abordaje de cuadros de fibrilación auricular. Se obtiene también de otras fuentes vegetales pertenecientes a esta misma familia, como *Remijia purdienda* y *R. pedunculata*. La actividad antiarrítmica fue descubierta por casualidad, en aquellos pacientes con paludismo que mejoraban sus cuadros fibrilatorios subyacentes después de recibir *quinidina* (Goodman & Gilman A., 1986).

La *quinidina* actúa a través de una reducción en la entrada de sodio en la célula, lo que provoca un aumento del potencial de acción, una disminución en la velocidad de despolarización celular y un aumento del período refractario. De esta manera, desciende la frecuencia cardíaca y la excitabilidad, evitándose los fenómenos de hiperautomatismo (Heissenbuttel R. et al., 1970). No obstante, la *quinidina* indirectamente puede aumentar la frecuencia cardíaca por bloqueo colinérgico o por aumento reflejo de la actividad simpática (Mason J. et al., 1977). La *quinina* también presenta propiedades depresoras cardíacas, pero su actividad es un 50% menor a la *quinidina* (Leung A. & Foster A., 1996). En dosis antipalúdicas, la *quinina* presenta a nivel cardiovascular un efecto estimulante contráctil del músculo cardíaco, aunque de menor intensidad que el producido por *quinidina*. Entre las indicaciones de la *quinidina* se citan: extrasístole auricular, atrioventricular y ventricular, taquicardia auricular y ventricular, flutter o aleteo auricular y fibrilación auricular (Robbers J. et al., 1997).

Actividad Digestiva

Las características amargas de los preparados elaborados con corteza de quina generan un efecto eupéptico y orexígeno, favoreciendo la secreción de los jugos gástricos, lo cual es aprovechado en la industria alimenticia de bebidas amargas y tónicas, admitiendo un máximo para la *quinina* de 83 ppm. En el caso de bebidas alcohólicas el máximo permitido es de 278 ppm (Leung A. & Foster S., 1998). En cuanto a los taninos, los mismos brindan su consabido efecto astringente útil en procesos inflamatorios de las mucosas, o como regulador intestinal (Peris J. et al., 1995).

La administración intraperitoneal de *quinina* a ratones, demostró inhibir las propulsiones intestinales producidas por agentes estimulantes de la motilidad. Esta actividad fue antagonizada por naloxona, lo cual sumado a un efecto sinergizante con morfina, evidenciaría un mecanismo de actividad inhibitoria que involucraría a sustancias opioides endógenas (Santos F. & Rao V., 1999).

Otros

Estudios *in vitro* han determinado un efecto citostático de algunos metabolitos secundarios de los alcaloides de la quina, a través del estímulo de los leucocitos polimorfonucleares (Kinoshita K. et al., 1992). El derivado semisintético

hidrocloroquina ha sido ensayado con buenos resultados en el control sintomático e inflamatorio de pacientes con artritis reumatoidea (Harris D., 1993).

El empleo de la unión de todos los alcaloides de la quina (*totaquina*), demostró su utilidad *in vitro* como amebicida. Entre otras acciones, la *quinidina* demostró mediante su uso antiarrítmico, incrementos en el ritmo respiratorio. También evidenció efecto curarizante débil sobre el músculo estriado; acción miorelajante (aumenta la fase refractaria del músculo esquelético actuando directamente sobre la fibra muscular y alterando la distribución de calcio en la fibra muscular), actividad oxitóxica (con dosis antimaláricas y durante el trabajo de parto) y acción antitérmica, al provocar inhibición sobre el centro termoregulador bulbar (Peris J. et al., 1995).

La *quinina* atenúa la excitabilidad de la placa motriz, al reducir las reacciones inducidas por estimulación nerviosa repetida o por acetilcolina. La actividad miorelajante se ha comprobado útil en casos de calambres en miembros inferiores (Robbers J. et al., 1997). La *cinchonina* demostró *in vitro* actividad antiagregante plaquetaria mediada por bloqueo del influjo del ión calcio e inhibición de la proteína-kinasa C (Shah B. et al., 1998). Por último, el extracto acuoso de la corteza de quina exhibió *in vitro* propiedades antioxidantes, no habiéndose hasta el momento identificado los compuestos activos responsables (Van der Jagt T. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

La malaria está asociada a una reducción en el clearance sistémico y en el volumen de distribución de los alcaloides de la quina. Dicha reducción es proporcional a la severidad del cuadro. La *quinina* es fácilmente absorbida por el intestino delgado cuando se administra por vía oral, incluso en casos de diarrea. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1-3 horas de su administración oral, siendo transportada en un 70% por las proteínas plasmáticas. La *quinina* atraviesa la barrera placentaria y llega al feto. La degradación principal ocurre en hígado (80%) y alrededor del 5% se elimina por vía renal (Kessler K. et al., 1974; Krishna S. & White N., 1996).

El *sulfato de quinidina* administrado por vía oral se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre los 60 y 90 minutos. Alrededor del 90% de la *quinidina* plasmática está unida a la α -1-ácido glucoproteína y albúmina, penetrando en los eritrocitos y uniéndose en principio con la hemoglobina. Salvo en el cerebro, se distribuye en casi todos los tejidos, siendo metabolizada por el hígado (65%) y excretada por el riñón, calculándose en unas 6 horas el tiempo medio de eliminación. La eliminación de la *quinidina* se realiza en un 80% a través del metabolismo hepático y en un 20% por vía urinaria (Kessler K. et al., 1974; Krishna S. & White N., 1996). Cuando se administra por vía oral, la *quinidina* (en forma de sal de gluconato y de poligalacturonato) presenta niveles séricos máximos algo más bajos respecto a la forma de sal de sulfato (Robbers J. et al., 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La *quinina* en altas dosis es depresora del sistema nervioso central, considerándose en 8 g la dosis para producir la muerte de un ser humano. Administrada por vía oral, puede generar cuadros de epigastralgia, náuseas y vómitos. Durante el uso prolongado o en dosis superiores a 10 mg/ml, puede originar un síndrome conocido como «cinchonismo», caracterizado por fotofobia, pérdida del reflejo de la acomodación, retinopatía, vértigos, acúfenos, jaqueca, erupción cutánea, trastornos gastrointestinales y cardiovasculares. En casos de intoxicación aguda, predominan estos últimos síntomas, los cuales ceden con la suspensión del tratamiento (Goodman L. & Gilman A., 1986; Cañigüeral S. et al., 1998; Kuklinski C., 2000; Wiebe V. & Hamilton P., 2002).

En individuos hipersensibles puede provocar asma y extraordinariamente daños renales con anuria y uremia. Se han hallado pocos casos de una variedad de lupus, conocido como «lupus anticoagulante» en pacientes sometidos a tratamiento con *quinidina* y *quinina* (Bird M. et al., 1995). En muy contadas ocasiones la *quinina* puede producir hipoglucemia, hepatitis y coagulación intravascular. En forma inyectable, tanto subcutánea como intramuscular, es dolorosa y puede causar irritabilidad local y absesos estériles. La *quinidina* ocasionalmente puede originar efectos inmunoalérgicos que pueden desencadenar un bloqueo aurículo-ventricular (Bruce-Chwatt L., 1981; Goodman L. & Gilman A., 1986). La *quinina* y sus derivados sintéticos pueden generar fotosensibilidad cutánea (Spikes J., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia (la *quinina* es oxitócica y teratogénica), anemias marcadas o tendencias a hemólisis, miastenia gravis, úlcera gástrica o duodenal y bloqueos A-V. En este último caso, el potente efecto de la *quinidina* sobre el normal automatismo del sistema de His-Purkinje, representa un riesgo en el tratamiento de las arritmias en presencia de bloqueo A-V. Por su parte, la *quinina* no debe administrarse en pacientes con tinnitus y neuritis óptica (McGuffin M. et al., 1997).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los antiácidos pueden disminuir la absorción gastrointestinal de la *quinina*. Los alcaloides de la quina pueden potenciar la acción tóxica de la digoxina al elevar las tasas séricas libres (Mordel A. et al., 1993). La *quinidina* demostró potenciar el efecto de drogas anticoagulantes (warfarina por ejemplo), provocando hemorragias por hipotrombinemia (Koch-Weser J., 1968; McGuffin M. et al., 1997; Pedersen Bjergaard U. et al., 1998).

STATUS LEGAL

Las diferentes Farmacopeas reconocen las cortezas de *Cinchona succirubra*, conocida como *quina roja* (oficial en Francia); *Cinchona calisaya*, conocida como *quina amarilla* (cultivada en Java), *Cinchona ledgeriana* (un híbrido de la *quina amarilla*, siendo la especie más cultivada en África y Sudamérica) y *Cinchona officinalis* (o *quina gris*). Las Farmacopeas de Argentina (6ª Ed.) y Brasil (3ª Ed.) reconocen a *C. calisaya* y *C. succirubra* e híbridos. Las quinas son muy empleadas en bebidas tónicas, admitiéndose para la *quinina* un máximo de 83 ppm.

Las autoridades de USA requieren en los rótulos de productos farmacéuticos cuya fórmula contenga alcaloides de la quina o derivados, la siguiente leyenda: «Interrumpir el uso cuando aparezcan zumbidos, sordera, rash cutáneo o disturbios visuales» (McGuffin M. et al., 1997). La corteza de quina se encuentra aprobada para uso humano por la Comisión E de Alemania recomendándose como orexígeno y eupéptico (Blumenthal M., 1998).

USOS MEDICINALES

Los usos más comunes de la *quinina* están en relación a su empleo en casos de malaria (en general por *Plasmodium falciparum* cloroquino-resistente) y contra los calambres musculares de las piernas. En este último caso, bastan 200-300 mg antes de acostarse. La dosis usual de *sulfato de quinina* es de 650 mg, tres veces al día, después de las comidas, durante 10-14 días. Se prescribe en forma de cápsulas para resguardar la mucosa gástrica. Entre los derivados sintéticos se encuentran: *cloroquina*, *amodiaquina*, *primaquina*, *quinacrina*, *mefloquina*, *N-bromuro de cinchonidinium* (OSL-5), *O-benzil-N-bromuro de cinchoridium* (OSL-7) y *N-bromuro de quininium* (OSL-14). (Tagboto S. et al., 2001; Park B. et al., 2002).

En cuanto a la *quinidina* se administra por vía oral bajo

la forma de sulfato a razón de 200-300 mg, 3-4 veces al día. También se presenta como gluconato bajo la forma de comprimidos de liberación prolongada, o como poligalacturonato. Debido a la variabilidad de respuesta individual de cada paciente frente a la droga, conviene realizar un ECG, Holter y/o una concentración plasmática a las 24 horas de su suministro. Cuando es necesario efectuar una concentración efectiva y rápida, se puede administrar una dosis de 600-1.000 mg. Se emplea corrientemente en el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares. En casos de malaria de curso grave por *Plasmodium falciparum*, puede emplearse en forma de gluconato intravenosa. (Robbers J. et al., 1997). Para evitar algunos síntomas de cinchonismo, hacia el cuarto día (previa monitorización del paciente) puede reducirse la dosis, ya que en ese día la parasitemia asexual del *P. falciparum* puede estar ausente (Vieira J. et al., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

El carácter astringente de corteza de quina en decocción es empleado en casos de inflamaciones orofaríngeas bajo la forma de gargarismos. En uso interno se emplea como orexígeno y eupéptico. En Perú se bebe la decocción en casos de arritmias cardíacas, fiebre, calambres musculares, resfríos e indigestión. La etnia Campa-Ashánica perteneciente al Amazonas peruano, emplea la decocción de corteza en el tratamiento de paludismo, reumatismo y diarreas. En la región del Beni (Amazonia Boliviana) la etnia Chiman emplea la corteza raspada y hervida con alcohol, como remedio antidiarreico.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 1-3%. Tomar 1-2 tazas diarias.

Extracto seco: El extracto seco acuoso (con una valoración en *quinina* del 10%, donde 1 g equivale a 50 gotas) se emplea a razón de 0,02-0,3 g diarios repartidos en 2-3 tomas.

Extracto fluido: El extracto fluido destanizado (valoración en *quinina* del 5%, donde 1 g = 50 gotas) para una dosis de 0,2-1,5 g diarios (10-75 gotas), repartidos en 2-3 tomas.

Enolado: Se prepara a partir de 20 g del extracto fluido destanizado, con 50 g de sacarosa y jerez csp. 500 g.

CURIOSIDADES

Los intentos por crear cultivos de quina fuera del ámbito sudamericano no le proporcionaron buenos resultados a los europeos, ya que no obtenían ejemplares con buena cantidad de alcaloides, debido a la mala calidad de semilla que le proporcionaban los indígenas. Sin embargo, en 1865 el inglés Ledger consiguió por primera vez enviar a Europa semillas de una especie con gran contenido alcaloidal (*C. ledgeriana*) procedentes del norte de Bolivia. Enterados los nativos de ello, el criado indio de Ledger (quien había seleccionado las semillas) pagó con su vida la traición de haber vendido el secreto de la quina más rica de Bolivia a una nación extranjera. (Kelner M., 1999).

La quina había sido introducida en Inglaterra en 1652, en momentos en que una epidemia de malaria asolaba el país. El Colegio Médico entonces decidió experimentar la droga en un paciente supuestamente afectado de malaria. Luego de algunos días de tratamiento, la fiebre y el escalofrío continuaban, hasta que finalmente se produjo el deceso del paciente. Por este motivo, el mencionado Colegio Médico, al mando del prestigioso doctor Sydenham, decidió prohibir el uso de la quina en Inglaterra. Sin embargo, Sydenham creyó apresurada tal decisión, quizás influenciado por políticos y religiosos que consideraban a la quina la droga preferida de los jesuitas, quienes no eran bien vistos por entonces en Inglaterra. Por ello, continuó silenciosamente sus investigaciones hasta que

en 1688, ya convencido de sus beneficios, fue considerado la máxima autoridad mundial en su manejo. (Cabieses F., 1993).

Mientras existía la prohibición del empleo de quina en Inglaterra, un aprendiz de boticario llamado Robert Talbot la empleaba clandestinamente bajo un nombre encubierto. Fue tal su fama que decidió en 1668 instalar en el centro de Londres su propio consultorio, autoproclamándose «especialista en fiebres». Cuando el rey Carlos II padeció de estas «fiebres malignas», los especialistas del Colegio Médico no pudieron hacer nada por él. En última instancia recurrió a Talbot, quien con su «fórmula secreta» le salvó la vida. Por tal motivo, fue

nombrado médico de la corte y condecorado como «Sir». Su fama se extendió a los países vecinos. En España curó a la propia reina. En Francia fue nombrado «Chevalier» por la corte de Luis XIV. Finalmente, el propio Luis XIV convenció a Talbot, mediante el pago de 3.000 coronas y una pensión vitalicia, a que diera a conocer su fórmula. Rico y famoso regresó a Inglaterra haciendo caso omiso al ofrecimiento del rey. Recibió allí un último galardón de la Universidad de Cambridge. En 1682 y a la edad de 42 años Talbot murió en Inglaterra, sin revelar su fórmula. Seis años más tarde, Sydenham descubriría el gran secreto (Cabieses F., 1993).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires (1998).
- Assimadi J., Gbadoc A., Agbodjan-Djossou O., Larsen S., Kusiaku K., Lawson-Evi K., Redah D., Adjogble A., Gayibor A.: Diluted injectable quinine in the intramuscular and intrarectal route: comparative efficacy and tolerance in malaria treatment for children. *Med Trop (Mars)* 62 (2):158-62 (2002).
- Barennes H.; Munjakasi J.; Verdier F.; Clavier F and Fussard E.: An open randomized clinical study of intrarectal vs. infused Quinimax® for the treatment of childhood cerebral malaria in Niger. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 92 (4): 437-40 (1998).
- Bird M.; O'Neill A.; Buchanan R.; Ibrahim K. and Des Parkin J.: Lupus anticoagulant in the elderly may be associated with both quinine and quinidine usage. *Pathology*. 27 (2): 136-9 (1995).
- Bruce-Chwatt L. (Ed): *Chemotherapy of Malaria*. World Health Organization. 2a. Ed. Geneva. (1981).
- Bruneton J.: *Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia*. Edit. Acribia S. A. (1991).
- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Tomo II. Pp. 436-9. Ed. Diselpesa. Perú. (1993).
- Cañigual S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional SRL. España. (1998).
- Desmarchelier C. y Witting Schaus F.: Sesenta plantas medicinales de la Amazonia Peruana. Ecología, Etnomedicina y Bioactividad. 1ª Ed. Perú. (2000).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7a. Edición. Edit. Labor S. A. (1981).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Ed. Panamericana. 7a. Edic. (1986).
- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Convenio A. Bello CYTED, Colombia. (1995).
- Hall A.; Doberstyn E.; Meltraprakong V. and Sonkom P.: Falciparum malaria cured by quinine followed by sulfadoxine-pyrimethamine. *Brit. Med. J.* 2: 15-17 (1975).
- Harris E.: Hydrochloroquine is safe and probably useful in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Int. Med.* 119: 1146-7 (1993).
- Heissenbuttel R. and Bigger J.: The effect of oral quinidine on intraventricular conduction in man. *Am. Heart J.* 80: 453-62 (1970).
- Hoet P.; Gómez Sánchez A.; Kanamori C.: Quantitative study of alkaloids in Cinchona (Rubiaceae from Peru). *Biol. Soc. Quim. Peru.* 46: 298-309 (1980).
- Kelner M.: Quina: la corteza más codiciada de la historia. *Fitociencia*. 2 (2): 10-12 (1999).
- Kessler K.; Lowenthal D.; Warner H. et al.: Quinidine elimination in patients with congestive heart failure or poor renal function. *New Engl. J. Med.* 290: 706-9 (1974).
- Kinoshita K.; Morikawa K.; Fujita M. et al.: Inhibitory effects of plant secondary metabolites on cytotoxic activity of polymorphonuclear leucocytes. *Planta Med.* 58 (2): 137-45 (1992).
- Koch Weser J.: Quinidine-induced hypoprothrombinemic hemorrhage in patients on chronic warfarin therapy. *Ann. Internal Med.* 68: 511-17 (1968).
- Krishna S. and White N.: Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* 30 (4): 263-99 (1996).
- Krotoski W.; Bray R.; Garnham P. et al.: Observations on early and late post-sporozoite tissue stages in primate malaria. *Am. J. Tropical Med. Hyg.* 31: 211-25 (1982).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omegea S. A. España. (2000).
- Lee M.: Plants against malaria. Part 1: Cinchona or the Peruvian bark. *J R Coll Physicians Edinb* 32 (3):189-96 (2002).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. John Wiley & Sons Ed. USA. (1998).
- Mason J.; Winkle R.; Rider A. et al.: The electrophysiologic effects of quinidine in the transplanted human heart. *J. Clin. Invest.* 59: 481-9 (1977).
- McCalley D.: Analysis of the Cinchona alkaloids by high-performance liquid chromatography and other separation techniques. *J Chromatogr A* 967 (1):1-19 (2002).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Mordel A.; Halkin H.; Zulty L. et al.: Quinidine enhances digitalis toxicity of therapeutic serum digoxin levels. *Clin. Pharmacol. Therap.* 53 (4): 457-62 (1993).
- Mukherjee T.: Antimalarial drugs. *Fito-terapia*. 42 (3): 197-204 (1991).
- Park B., Kim D., Rosenthal P., Huh S., Lee B., Park E., Kim S., Kim J., Kim M., Huh T., Choi Y., Suh K., Choi W., Lee S.: Synthesis and evaluation of new antimalarial analogues of quinoline alkaloids derived from *Cinchona ledgeriana* Moens ex Trimen. *Bioorg Med Chem Lett* 12 (10):1351-5 (2002).
- Pedersen Bjerggaard U.; Andersen M. and Hansen P.: Drug-specific characteristics of thrombocytopenia caused by non-cytotoxic drugs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54 (9-10): 701-6 (1998).
- Pérez A.: Historia del Medicamento: La Quina. *Fitomédica*. 4: 66-70 (1996).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fito-terapia Aplicada*. Ed. Micof S. A. Colegio Farmac. de Valencia. (1995).
- Ravishankara M.; Shrivastava N.; Padh H. and Rajani M.: HPTLC method for the estimation of alkaloids of *Cinchona officinalis* stem bark and its marketed formulations. *Planta Med.* 67 (3): 294-6 (2001).
- Rieckmann K.; Campbell G.; Sax L. et al.: Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*. *Lancet*. 2: 22-23 (1978).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocología*. Edit. Premier. Brasil. (1997).
- Santos F. and Rao V.: Quinine-induced inhibition of gastrointestinal transit in mice: possible involvement of endogenous opioids. *Eur. J. Pharmacol.* 364 (2-3): 193-7 (1999).
- Shah B.; Nawaz Z.; Virani S.; Ali I.; Saeed S. and Gilani A.: The inhibitory effect of cinchonine on human platelet aggregation due to blockade of calcium influx. *Biochem. Pharmacol.* 56 (8): 955-60 (1998).
- Sharma P. and Sharma J.: Plants showing antiplasmodial activity. From crude extracts to isolated compounds. *Indian J. Malariol.* 35 (2): 57-110 (1998).
- Spikes J.: Photosensitizing properties of quinine and synthetic antimalarials. *J. Photochem. Photobiol.* 42 (1): 1-11 (1998).
- Tagboto S. and Townson S.: Antiparasitic properties of medicinal plants and other naturally occurring products. *Adv. Parasitol.* 50: 199-295 (2001).
- Van der Jagt T.; Ghattas R.; Van der Jagt D.; Crossey M. and Glew R.: Comparison of the total antioxidant content of 30 widely used medicinal plants of New Mexico. *Life Sci.* 70 (9): 1035-40 (2002).
- Vieira J., Midio A.: Drug monitoring of quinine in men with nonsevere falciparum malaria: study in the Amazon region of Brazil. *Ther Drug Monit* 23 (6):612-5 (2001).
- Wiebe V, Hamilton P.: Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *J Am Vet Med Assoc* 221 (11):1568-71 (2002).
- Willcox M.; Cosentino J.; Pink R.; Bodeker G. and Wayling S.: Natural products for the treatment of tropical diseases. *Trends Parasitol.* 17 (2): 58-60 (2001).

R

RAUVOLFIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Rauwolfia serpentina (L.) Benth. ex Kurz. Sinonimia: *Ophioxylon majus* Hassk.

NOMBRES POPULARES

Español: rauwolfia, rauwolfia

Portugués: mungo, raiz do mungo.

Inglés: rauwolfia, snakewood, Indian snakeroot, Java devil pepper.

Otros: rauwolfia, legno colubrino (Italiano), Rauwolfia, Schlangenhholz (Alemán), rauwolfia, bois de couleuvre, racine de serpent (Francés), sarpagandha (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perteneciente a la familia de las Apocináceas caracterizado por presentar una altura máxima de un metro (a partir de los tres años), raíz axonomorfa de 5 a 15 cm de largo por 0,5 a 2 cm de diámetro; hojas glabras, lanceoladas y verticiladas en tres partes; numerosas inflorescencias agrupadas en cimas terminales o axilares, con cinco pétalos de color rosado o blanco. Los frutos son drupas ovoides que al madurar presentan un color negro-violáceo.

HÁBITAT

El género *Rauwolfia* comprende unas 110 especies distribuidas en zonas cálidas de Asia y África, de las cuales sólo una treintena ha sido estudiada. La *Rauwolfia serpentina* es oriunda del Asia tropical (India, Pakistán, Indonesia, Birmania, Tailandia y Java), siendo cultivada tanto en este continente como así también en África y América Central. La intensa demanda de esta especie ha hecho que el gobierno de la India decretase normas proteccionistas a efectos de evitar su extinción. La droga que mayor demanda tiene procede de India, Pakistán y Tailandia, aunque también se importa mucho la especie *Rauwolfia vomitoria* Afzelius procedente de África occidental y *Rauwolfia tetraphylla* L. de América tropical.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los rizomas y raíces desecados. Presenta aroma terroso que remeda papas blancas almacenadas, siendo el sabor amargo. No debe contener más del 2% de materias orgánicas extrañas en los tallos y no más del 10% de cenizas totales.

HISTORIA

La antigua medicina hindú (Sarpagandha) utilizaba esta especie contra las mordeduras de serpiente (según la teoría de las signaturas, debido a su parecido con las víboras) y las picaduras de insectos. También como sedante (Mahatma Gandhi bebía su infusión por las noches) y como antipsicótico. El nombre *Rauwolfia* le fue dado en honor al médico y botánico alemán del siglo XVI Leonard Rauwolf, quien la investigó exhaustivamente, mientras que *serpentina* proviene de la semejanza de la raíz con las serpientes como ya se señaló. En 1563 García de Orta menciona a esta especie y sus correspondientes usos en su libro de medicamentos de la India. En 1931 Sen y Bose publican un trabajo acerca del uso terapéutico de la raíz de la rauwolfia en casos de hipertensión arterial y psicosis, aunque con escasa repercusión.

En 1952 el científico suizo Müller aísla el alcaloide *reserpina*, en tanto Dorfman en 1954 describe su estructura química. Vakil en 1955 escribe el primer trabajo clínico con esta droga en casos de hipertensión arterial. No obstante, sus efectos secundarios tales como ralentización del ritmo cardíaco y depresión hizo que en la década del '60 sólo se prescribiera a través de receta médica, excluyéndola de la prescripción por herbolarios. Arvid Carlsson, de la Universidad de Goteborg (Suecia) tratando de encontrar el mecanismo de acción de la *reserpina*, descubre que la dopamina no sólo era un precursor en la síntesis de noradrenalina, sino un neurotransmisor cuya insuficiencia ocasionaba la enfermedad de Parkinson.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides (1 - 3%): Alrededor de 30 clasificándose de la siguiente manera:

Grupo del Yohimbano: yohimbina y sus isómeros: α , β y γ - yohimbina, corinantina o rauhimbina e isorauhimbina (caracterizan por presentar el C18 no sustituido). También se encuentran: reserpina (0,10 % - 0,20 % en la raíz), rescinamina, deserpidina (dimetoxi-11-reserpina) y reserpoxidina (con C 18 sustituido).

Grupo del Heteroyohimbano:

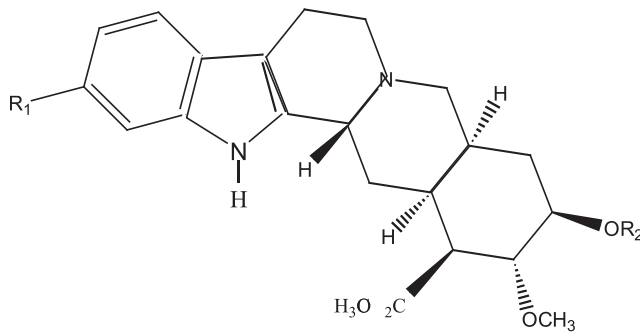
- Grupo de la Serpentina: serpentina y serpentina.
- Grupo de la Ajmalicina: ajmalicina (raubasina), reserpina, isoreserpina y reserpilina.
- Grupo de la Sarpagina: sarpagina.
- Grupo de la Ajmalina: ajmalina, ajmalinina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La reserpina tiene una acción inhibitoria de los nervios adrenérgicos, agotando las reservas de catecolaminas y 5 hidroxitriptamina, siendo éste el mecanismo de acción que explicaría gran parte de sus efectos farmacológicos. Los alcaloides de la rauwolfia en su conjunto son antihipertensivos, sedantes y simpaticolíticos, antagonizando la acción de la adrenalina. Estos efectos son atribuidos tanto a la *reserpina* como a la *sarpagina* y *serpentina*.

Actividad Cardiovascular

Luego de una hora de administrada la *reserpina*, se puede medir una depleción de catecolaminas en sangre, siendo su pico máximo a las 24 horas, concomitantemente con una lenta disminución de la presión arterial. La administración oral crónica de *reserpina* en dosis de 1 mg diario alcanza a producir una depleción del contenido de norepinefrina en el miocardio y en las paredes arteriales, sumado a un menor gasto cardíaco en gran parte responsable del efecto hipotensor. La inyección intravenosa o intramuscular de *reserpina* en el hombre produce bradicardia y descenso de la presión arterial sistólica y diastólica. Su efecto hipotensor es más marcado en pacientes hipertensos que en normotensos y se potencia con la administración conjunta de



	R1	R2
reserpina	OCH3	3,4,5-trimetoxibenzoilo
rescinamina	OCH3	3,4,5-trimetoxicinamoilo
deserpina	H	3,4,5-trimetoxibenzoilo

diuréticos tiazídicos (Smith W., 1977; Leary W. et al., 1986; Curzon G., 1990; Kumar S. et al., 1997).

Por su parte la *ajmalina* es un depresor cardíaco, siendo utilizada como antifibrilante en casos de taquicardias descompensadas. Esta sustancia reduce los niveles séricos de cadmio (incrementados en un 43% en hipertensión arterial) y presenta propiedades farmacológicas similares a la *quinidina*, por lo que solía prescribirse en casos de extrasístoles y taquicardias supraventriculares (Kel'man I. & Paleev N., 1977). Sin embargo, el potencial riesgo de originar fibrilación, bloqueo o paro cardíaco (responsables del 20% de mortalidad en casos de intoxicación), ha hecho que se haya prohibido su uso en numerosos países (Kostin I. et al., 1990; Husain A. et al., 1992). La *deserpina*, *sarpagina*, *reserpilina* y *rescinamina* presentan, al igual que la *reserpina*, un efecto antihipertensivo con menores efectos adversos (Arora R. et al., 1986; Robbers J. et al., 1997).

La *raubasina* (*ajmalicina*) presenta actividad simpaticolítica y adrenolítica, siendo empleada en dosis muy variables (1-20 mg, 3-4 veces al día) como vasodilatador cerebral y periférico (Marzo A. et al., 1977). Su mecanismo de acción se centra en la inhibición simpática ejercida a través de su unión con barorreceptores cardíacos (Kinoshita K. et al., 1992). En Francia, este alcaloide está presente en algunos productos que lo combinan con *dihidroergocristina* o *almitrina*. La inyección endovenosa de 20 mg de *raubasina* en voluntarios sanos produce un descenso en la resistencia vascular periférica, acompañado de un incremento en el volumen cardíaco de salida y un efecto antiagregante plaquetario (Neuman J. et al., 1986). Una dosis mayor de 90 mg diarios durante 1-2 semanas reducen la resistencia vascular y la presión sistólica en pacientes con transtornos cerebrovasculares (Glocke M. et al., 1976).

Actividad en S.N.C.

A nivel central la *reserpina* produce un efecto sedativo caracterizado por una mayor indiferencia a los estímulos ambientales, de manera similar al provocado por fenotiazina. Durante algún tiempo se empleó en el tratamiento de la esquizofrenia (Bhatara V. et al., 1997). El efecto sedativo no provoca sueño ni torpeza intelectual, tanto en personas normales como en neuróticos. Estas acciones probablemente obedecen a una depleción en las reservas de catecolaminas y 5-HT (5-hidroxitriptamina) a nivel encefálico (Goodman A. & Gilman A., 1986; Curzon A., 1990). Por su parte, la *raubasina* ha demostrado producir inhibición específica sobre receptores cerebrales de ratas al flunitrazepam, evidenciando así una actividad agonista de tipo benzodiazepínica. Por otra parte, demostró acción anticonvulsivante en ratas expuestas a las drogas pen-

tilenetetrazol y bicucullina (Charveron M. et al., 1984).

Otros

In vitro, la *ajmalina* ha evidenciado una actividad citostática sobre tumores celulares tipo MM2 de leucocitos polimorfonucleares (Kinoshita K. et al., 1992). Respecto a actividades de la *yohimbina*, (alcaloide minoritario en esta especie) remitirse a la monografía de yohimbo (*Pausinystalia yohimbe*).

FARMACOCINETICA

Luego de administrados, los alcaloides son absorbidos en tracto gastrointestinal con tendencia a acumularse en tejidos con alto contenido lipídico. Estos alcaloides demostraron atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria, siendo metabolizados en hígado hacia compuestos inactivos que son excretados principalmente por orina. Los alcaloides que permanecen sin cambios son excretados principalmente por heces (PDR, 1991).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Con el trascurrir del tiempo, la administración prolongada de *reserpina* puede acarrear estados depresivos (25% de los casos) y pesadillas durante el sueño. Estos efectos se observan incluso con dosis bajas (0,25 mg diarios). Ante el menor indicio de desgano y decaimiento del paciente deberá suspenderse la medicación. La depresión inducida por *reserpina* puede ser muy severa y persistir durante mucho tiempo, incluso meses después de haberse suspendido su suministro (Curzon A., 1990).

A nivel gastrointestinal la *reserpina* puede provocar un aumento en la secreción ácida gástrica y del tono y motilidad gastrointestinal, llegando a producir cólicos y diarreas. El aumento de peso y la salivación abundante observados en pacientes tratados con *reserpina* durante tiempo prolongado no es infrecuente. Por otra parte la administración prolongada de *reserpina* a altas dosis provoca efectos extrapiramidales, síndrome de tipo Parkinsoniano y puede generar una mayor incidencia de cáncer de mama, aunque esto último es muy discutido (Evans W., 1989; Curzon A., 1990). Los efectos secundarios vasculares más frecuentemente observados son rubor y congestión nasal pasajeros, que ceden al suspender la droga (Goh S. et al., 1995; Schulz V. et al., 2000). Por último, se ha documentado un caso de bradiarritmia con *Rauwolfia serpentina* en dosis homeopáticas (Wadhwa S., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de depresión (especialmente con IMAO), intentos de suicidio, úlcera gastroduodenal, hipotensión arterial, feocromocitoma, colitis ulcerosa, epilepsia, función renal disminuida, arritmias del nódulo sinusal, pacientes que recibieron terapia de electroshock, embarazo y lactancia (Brinker F., 1998; Gruenwald J., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La combinación de los principales alcaloides de la *rauwolfia* con drogas simpaticomiméticas puede incrementar inicialmente la presión arterial. Administrados junto a alcohol y/o levodopa, han demostrado empeorar las reacciones motoras extrapiramidales. Junto con digital puede producir severas bradicardias. En tanto junto a neurolépticos y barbitúricos presenta efectos sinérgicos (Jinks M. et al., 1979; Gruenwald J., 1998).

STATUS LEGAL

La *reserpina* se encuentra registrada en varias Farmacopeas como la Argentina (6ª Edición); Brasil (3ª Ed.), Italiana (Xª Ed), Comisión "E" de Alemania, etc. Se incluye además

dentro de los agentes antihipertensivos esenciales de la OMS. (Schulz V. et al., 2000).

USOS MEDICINALES

En dosis bajas (0,10 - 0,25 mg) la *reserpina* puede ser de utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial, especialmente durante períodos cortos de tratamiento y cuando se asocie a un diurético del tipo de las tiazidas. Tiene la ventaja de poderse administrar una sola vez al día, aunque se tendrán en cuenta los efectos adversos y contraindicaciones que presenta.

USOS ETNOMEDICINALES

En Medicina Ayurvédica la *rauvolfia* se recomienda en casos de mordeduras de serpiente, picaduras de insecto, migrañas, etc. También como sedante en presencia de insomnio, depresión, estrés, epilepsia y esquizofrenia. En estos dos últimos casos recomiendan ingerir dos veces al día una

mezcla de 5-10 g de polvo de la raíz de *rauvolfia* con 15 ml de miel o 30 ml de agua decoccionada.

FORMAS GALÉNICAS

Polvo: 0,1-0,2 g, dos veces al día.

Extractos estandarizados: 2 mg por dosis. En general se encuentran con valoración del 7% en alcaloides totales.

ESPECIES EMPARENTADAS

El principal constituyente de esta planta, la *reserpina*, también ha sido aislado de otras variedades, como la *Rauwolfia micrantha* (India); de *rauvolfias* africanas (*R. caffra*, *R. cumminsii*, *R. mombasiana*, *R. rosea* y *R. vomitoria*) y de *rauvolfias* americanas (*R. canescens* o *R. tetraphylla* y *R. heterophylla*).

En Argentina se encuentra *Rauwolfia schuelli*, cuyo hábitat corresponde a las zonas boscosas de Salta y Jujuy, llegando incluso hasta el sur de Bolivia. Entre sus principales componentes figuran los alcaloides *ajmalina*, *reserpina*, *reserpidina*, *isoreserpidina* y *aricina*.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Amorín J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. CEFYB. Setiembre (1980).
- Arora R.; Roy S. and Khan S.: Role of elements in pathophysiology of hypertension and antihypertensive drug development. *Acta Pharmacol. Toxicol. Copenh.* Pp. 344-47 (1986).
- Bhatara V.; Sharma J.; Gupta S. and Gupta Y.: Images in psychiatry. *Rauwolfia serpentina: the first herbal antipsychotic*. *Am. J. Psychiatry.* 154 (7): 894 (1997).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Charveron M.; Assie M.; Stenger A. and Briley M.: Benzodiazepine agonist-type activity of raubasine, a *Rauwolfia serpentina* alkaloid. *Eur. J. Pharmacol.* 106 (2): 313-7 (1984).
- Cieri U.: Determination of reserpina and ruscinnamine in *Rauwolfia serpentina* powders and tablets: collaborative study. *J. AOAC. Int.* 81 (2): 373-80 (1998).
- Court W.: The *rauvolfia* story: ancient herbal medicine - 20th century tranquiliser - 21st century reject?. *Pharm. Hist.* 28 (3): 43-8 (1998).
- Curzon G.: How reserpine and clorpromazine act. The impact of key discoveries on the history of psychopharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 11: 61 (1990).
- Evans W.: *Pharmacognosy*. 13ª Ed. Bailliere Tindall, London. Pp. 615-8 (1989).
- Fabim M.; Khan M. and Hameed H.: Effect of Ajmalina on the baroreceptor-heart rate reflex in anaesthetized rabbits and monkeys. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 39 (2): 101-5 (1995).
- Gerasimenko I.; Sheludko Y.; Unger M. and Stockigt J.: Development of an efficient system for the separation of indole alkaloids by HPLC and its applications. *Phytochem. Anal.* 12 (2): 96-103 (2001).
- Glocke M.; Grübl M.; Klein K. and Teufel W.: Wirkungsmechanismus von Raubasin aus einer neuen Rezeptur von Lamuran® Dragees. *Med. Klin.* 71: 1564-8 (1976).
- Gob S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular Diseases*. Pelanduk Publications. Kuala Lumpur, Malaysia. (1995).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. 7ª Ed. (1992).
- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. USA. (1998).
- Hanbinen P. and Lounasmaa M.: Revision of the structure of ajmalimine. *J. Nat. Prod.* 64 (5): 686-7 (2001).
- Husain A.: *Medicinal plants and their cultivation*. Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants. Pp. 84-89. Lucknow, India. (1993).
- Jinks M.; Hansten P. and Hirschman J.: Drug interaction exposures in an ambulatory Medicaid population. *Am. J. Hosp. Pharm.* 36 (7): 923-7 (1979).
- Ke'nan I. and Paleev N.: Prevention of supraventricular tachycystole with anti-arrhythmia agents. *Kardiologija.* 17 (4): 42-5 (1977).
- Kinoshita K.; Morikawa K.; Fujita M. et al.: Inhibitory effects of plant secondary metabolites on cytotoxic activity of polymorphonuclear leukocytes. *Planta Med.* 58 (2): 137-45 (1992).
- Kostin I.; Tsybusov A.; Minina S.; Kuznetsova V.; Borodulina M. and Balashov V.: Antiarrhythmic activity of ajmaline obtained from *Rauwolfia serpentina* biomass grown in tissue culture. *Kardiologija.* 30 (8): 72-4 (1990).
- Kumar S.; Singh J.; Shah N. and Ranjan V.: *Indian Medicinal and Aromatic Plants Facing Genetic Erosion*. Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Lucknow, India. (1997).
- Leary W.; Reyes A. and van der Byl K.: Effects of single doses of two antihypertensive *rauvolfia* diuretic combinations on urinary excretion. *South Afr. Med. J.* 70 (2): 95-8 (1986).
- Lovati M.; Peterlongo F.; Ruffilli T. and Zini G.: Two new indole alkaloids from *Rauwolfia vomitoria*. *Fitorterapia.* 67 (5): 422-424. (1996).
- Madanala P.; Arambewela L.; Premakumara G. and Ratnasooria W.: Studies on the sedative activity of crude extract of root bark of *Rauwolfia canescens* on rats. *J. Ethnopharmacol.* 42: 63-5 (1994).
- Marzo A.; Ghirardi P.; Alessio R.; Villa A.: Absorption and excretion of H-raubasine in human subjects and dogs. *Arzneimittelforsch.* 27: 2343-4 (1977).
- Neuman J.; De Engel A.; Neuman M.: Pilot study of the effect of raubasine on platelet biological activity. *Arzneimittelforsch.* 36: 1394-8 (1986).
- PDR (Physicians' desk reference. 45ª Ed. Montvale. N. J. Medical Economic Company. (1991).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitorterapia Aplicada*. Edit. Micof. S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocología*. Edit. Premier. Brasil. (1997).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4ª Edic. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer. (2000).
- Smith W.: Treatment of mild hypertension: results of a ten-year intervention trial. *Circ. Res.* 40 (5 Suppl. 1): 98-105 (1977).
- Wadhwa S.: Bradycardia due to *Rauwolfia* in homeopathic doses. *J. Assoc. Physicians India.* 48 (9): 937-8 (2000).

REGALIZ



NOMBRE CIENTÍFICO

Glycyrrhiza glabra L. Sinonimias: Se citan 8 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: regaliz, orozuz, palo dulce, paloduz.

Portugués: alcaçuz, regaliz, pan duz.

Inglés: liquorice, sweet wood.

Otros: liquerizia, liquirizia (Italiano), réglisse, bois doux (Francés), Süsshholz, Lakritze (Alemán), gan cao (China).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta vivaz perteneciente a la familia de las Papilionáceas (Fabáceas), caracterizada por presentar una altura cercana a los 1,5 metros; raíz axonomorfa alargada (más de un metro de longitud contando las raicillas secundarias); hojas compuestas, alternas, elípticas, con 4-8 pares de folíolos; flores color azul-violáceo, dispuestas en racimillos a partir de las axilas de las hojas, haciendo su aparición en el verano. El fruto es una legumbre plana y alargada de unos 2 cm de longitud.

HÁBITAT

El regaliz es oriundo de Europa (sudeste y sudoeste) y centro de Asia, incursionando también en el norte de África (países del Mediterráneo). Crece en suelos ricos, arenosos, alledaños a ríos y cultivos. Actualmente se cultiva en España, India, Irán, Turquía, China y Rusia. Las variedades que dan lugar a la mayor parte de la droga comercial pertenecen a la *typica* (regaliz español), la *glandulifera* (regaliz ruso) y la *violacea* (regaliz persa).

HISTORIA

Se calcula que el regaliz ha sido empleado medicinalmente desde hace casi 3 mil años, siendo mencionado en las tablillas asirias, papiros egipcios y herbarios chinos (Pen Tsao Ching). Excavaciones arqueológicas en Egipto encontraron restos de raíz de regaliz entre los tesoros que acompañaban la tumba del rey Tut's. Teofrasto, en el siglo 310 a.C., hacía alusión a una supuesta propiedad del regaliz para saciar la sed si se dejaba dentro de la boca. Hipócrates lo recomendó para tratar tos, asma y otras enfermedades respiratorias. La llamó la raíz dulce (*glukos riza*), de donde derivó su denominación científica: *Glicyrrhiza*.

Dioscórides recomendaba la toma del jugo de su raíz para aliviar estados febriles, aftas bucales, problemas respiratorios y digestivos. Posteriormente los romanos cambiaron su denominación por la de «liquiritia» de donde proviene la denominación popular «licorice». Fue muy empleado por los herbolarios europeos de los siglos XIV y XV. La abadesa y herbalista alemana Hildegarda de Bingen lo recomendaba para tratar patologías de estómago y de corazón.

En el siglo XVII el herbalista inglés Nicolas Culpeper recomendaba el licorice, además de sus usos tradicionales, en casos de tuberculosis, infecciones urinarias, grietas de pezon y dolores de mamas. En el siglo XIX los eclécticos de Norteamérica prescribían el regaliz en casos de infecciones urinarias, como laxante, en otitis, trastornos respiratorios, fiebre, catarros y como endulzante de bebidas amargas. En 1946, un farmacéutico alemán observó que quienes consumían caramelos de regaliz mejoraban sus síntomas relacionados con úlceras gastroduodenales, lo que dio inicio a sus actuales estudios como especie antiácida.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la raíz seca sin pelar y estolones (Farmacopea Europea). Las Farmacopeas Alemana y Austríaca aceptan también la raíz y los estolones pelados. Se recolecta hacia fines del tercer o cuarto año (preferentemente en otoño). Se procede a arrancar los órganos subterráneos ya desarrollados de plantas que no hayan fructificado, para que el leño posea el máximo de sabor dulce.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Saponinas triterpénicas: glicirricina (5-20%, según origen, estación del año y método de valoración) conformada por sales cálcicas y potásicas del ácido glicirrónico (o ácido glicirrónico), desdoblándose por hidrólisis en dos moléculas de ácido glucurónico y una con su aglicona: el ácido glicirretico (o ácido glicirretínico). La glicirricina es un polvo cristalino de color blanquecino, soluble en alcohol e insoluble en éter y cloroformo. La forma comercial de glicirricina es en realidad el glicirrinato de amonio. De acuerdo con la Farmacopea Europea, la droga seca debe contener no menos de 4% de ácido glicirrónico. Existen otras saponinas triterpénicas como la glabraninas A y B (cuyos aglicones están constituidos por el ácido glicirrónico), glicirretol, glabrolido, isoglabrolido, etc.

Flavonoides: Le confieren el color amarillo a la raíz, destacándose las flavonas (glucoliquiritósido, apiósido, prenilisoflavona A, sinflavona), isoflavonas (glabrona, licoagrosido

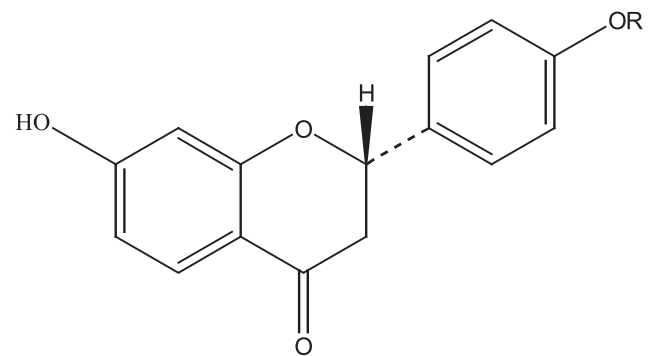
A, formononetina), isoflavanos (glabridina, hispaglabridinas A y B, 4-oximetilglabridina), flavanonas (liquiritina), chalconas (isoliquiritina, isoliquiritigenina, licoagrochalconas B, C y D, aurona prenilada, licoagroaurona, licochalcona C), biflavonoide (licoagrodiona), flavonoides prenilados (glabrol), glabreno, glinflanina B, glicirdiona A, kanzonol Y, metoxifaseolósido y simpterocarpósido.

Cumarinas: umbeliferona, herniarina, glicirrina, licuamarina, GU-7 (3-arilcumarina derivado) y glicina.

Triterpenoides: ácido liquiritico, ácido licórico, β -amirina, ácido 18- β -glicirretico.

Aceite esencial (0,047%): anetol, ácido propiónico, α -acetilfurano, α -acetil-pirrol, benzaldehído, pentanol, hexanol, α -terpineol, butirolactona, tuyona, fenchona, linalol, óxido de linalino, eugenol, indol, γ -nonalactona, etc.

Otros: glúcidos (3-14%) compuestos principalmente por glucosa, sacarosa y almidón (20-30%), cumestranos, proteínas, grasas (0,5-1%), resina (5%), asparagina (2-4%), esteroides (β -sitosterol, estigmasterol, di-hidroestigmasterol), polisacáridos (glicirrizano GA), licobenzofurano, gomas, lignanos.



liquiritigenina R = H

liquiritina R = glucosa

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Del regaliz destacan sus cualidades expectorantes, innoestimulantes, gastroprotectoras y antiinflamatorias. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Sistema Inmunitario

La fracción polisacárida de la raíz de regaliz ha demostrado una interesante actividad inmunomoduladora, en especial potenciando la función fagocitaria del sistema retículo endotelial y estimulando la producción de interferón (Kumagai A. & Takata M., 1978; Yagura T. et al., 1978; Acharya S. et al., 1993). Gran parte de estos estudios fueron realizados sobre la especie china *Glicyrrhiza uralensis*, a partir del glicirrinato de amonio (la amida del ácido glicirretínico). Los resultados, en líneas generales, demostraron que dicho compuesto inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas E2 y F2, cuyas presencias pueden facilitar la reproducción del Virus de la Inmunodeficiencia Humana HIV (Wu B., 1987; Wang Z., 1989). Tras la administración a ratones de una decocción oral de *G. uralensis* durante varios días, se pudo constatar un aumento del AMPc (o segundo mensajero) en bazo y plasma junto a un descenso del mismo en hígado, pulmón y riñones (Liu J. et al., 1979).

El glicirrinato de amonio ha demostrado en ratones incrementar el número de leucocitos en circulación periférica, con un aumento en la función fagocitaria monocítica y macrófaga (Zhang R. et al., 1989; Nose M. et al., 1998). Asimismo, diversos ensayos *in vitro* han señalado un incremento en la producción de linfocitos T y γ -interferón, lo cual compor-

taría un elemento muy importante en la patogenia del SIDA (Hayashi Y. et al., 1979). Un producto comercial (Revitonil®) elaborado con extractos de *Echinacea purpurea* y *Glycyrrhiza glabra*, demostró *in vitro* efectos inmunoestimulantes en concentración de 100 µg/ml, evidenciados por un incremento en la producción de linfocitos T-CD69 y un incremento en la producción de macrófagos a partir de granulocitos humanos. Sólo en el test de quimioluminiscencia la actividad resultó menor (Wagner H. & Jurcic K., 2002).

Por otra parte, se ha señalado la acción de la *glicirricina* en el descenso de IgG e IgA ($P < 0,01$), lo cual juega un papel preponderante en los mecanismos de hipersensibilidad. Estudios posteriores en ratas confirmaron la inhibición del fenómeno de Arthus y de la reacción de Schwartzman por parte de la *glicirricina* (Zhang B., 1982), como así también la inhibición (con el extracto alcohólico de la raíz) de reacciones alérgicas de tipo I inducida por inyección de suero con IgE de *Ascaris lumbricoides* (Koda A. et al., 1982). Asimismo, los extractos de licorice han demostrado, *in vivo*, prevenir la elevación de inmunocomplejos observados en ciertas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (Matsumoto T. et al., 1996).

En cuanto a la similitud estructural del *ácido glicirretínico* y la *glicirricina* respecto a los corticoides, se postula que podría existir un mecanismo competitivo a nivel receptor que antagonizaría la acción de estos últimos. Los corticoides son agentes linfolíticos que interfieren con el papel protector inmunológico de este tipo de neutrófilos. Respecto al sistema del complemento, se le atribuye una función esencial en la vigilancia inmunológica y en las defensas del receptor, estando asociado a numerosas actividades biológicas tales como la inmunoaglutinación, la adherencia inmune y la opsonización. El regaliz intervendría disminuyendo la actividad del complemento a través principalmente del *ácido β-glicirretínico*, por medio del bloqueo de la vía indirecta en mayor medida que la vía clásica. A partir de estas afirmaciones se ha comenzado a ensayar en humanos el regaliz en procesos tales como nefritis, púrpura trombocitopénica primaria, lupus eritematoso sistémico y anemia hemolítica (Wang Z., 1996; Kroes B. et al., 1997).

Un reciente estudio efectuado en ratas demostró que la administración oral del extracto acuoso de regaliz (110-250 y 500 mg/k) produce disminución en la producción de cortisol, ACTH, aldosterona y potasio. En cambio, incrementa la actividad de renina y sodio. De ello se deduce el papel supresor del regaliz sobre el eje hipofiso-adrenal (Al Qarawi A. et al., 2002).

Actividad Antiulcerogénica

Con referencia a su reconocida actividad antiulcerogénica, tanto la *carbenoxolona* (éster semisintético del *ácido glicirretínico*) como el regaliz desglucirrinizado han demostrado en animales de laboratorio reducir en un 50% la incidencia de úlceras gastroduodenales por estrés o fármacos (Peskar B., 1980; Russell R. et al., 1984). No obstante, la actividad antiulcerogénica de la *carbenoxolona* demostró ser inferior a la de cimetidina (La Brooy S. et al., 1979). Por su parte, el conjunto de *flavonoides* del regaliz demostró fomentar la secreción mucosa gástrica, a la vez que inhiben la producción de pepsinógeno, tal como se observó en modelos de úlcera gástrica inducida por aspirina (Dehpour A. et al., 1994).

En principio se pensó que dicha actividad no tendría relación con las prostaglandinas, a diferencia de lo que ocurría con la *carbenoxolona* (Bennett A. et al., 1985). Tiempo después se pudo demostrar que el *ácido glicirretínico* inhibe la 15-hidroxiprostaglandin-deshidrogenasa, una enzima que metaboliza las prostaglandinas E2 y F2α (inductoras de secreción mucosa gástrica) hacia el compuesto inactivo

15-ketoprostaglandina (Baker M., 1994).

El extracto metanólico de raíz de regaliz ha demostrado reducir la producción de secretina, colaborando así con el descenso de la acidez gástrica (Shiratori K. et al., 1984). Estudios *in vitro* evidenciaron una actividad inhibitoria sobre *Helicobacter pylori* resistente a claritromicina y amoxicilina, a partir de los compuestos *glabridina*, *glabreno* (presentes en *Glycyrrhiza glabra*), *licoricidina* y *licoisoflavona B* (*G. uralensis*) y *licochalcona A* (*G. inflata*). (Fukai T. et al., 2002b).

Se han realizado varios ensayos clínicos para demostrar la utilidad de los extractos de regaliz en casos de pacientes con úlceras gastroduodenales. Uno de ellos confirmó la utilidad de extractos totales de raíz de regaliz en 15 pacientes con úlceras pépticas, evidenciando un 75% de mejorías clínicas (Chatuverdi G., 1979). En un estudio doble ciego que abarcó 33 pacientes con úlceras gástricas, 17 de ellos recibieron el *extracto desglucirrinizado* de regaliz (760 mg, tres veces al día) y los otros 16 placebo, con la misma frecuencia a lo largo de un mes. Al finalizar la evaluación, el 78% del grupo tratado con droga activa redujo significativamente la lesión ulcerosa (comprobado por endoscopia), en comparación al 34% del grupo placebo. La curación completa tisular se evidenció en el 44% de los que recibieron regaliz contra un 6% del grupo placebo (Murray M., 1996).

Similares resultados al evidenciado por cimetidina fueron constatados en 169 pacientes con úlcera duodenal crónica tratados con *regaliz desglucirrinizado* (se remueve el 97% del *ácido glicirretínico* para evitar el fenómeno de hiperaldosteronismo) a razón de 380 mg, 3 veces al día (Kassir Z., 1985). El estudio comparativo con cimetidina demostró que esta sustancia presenta un efecto antiácido mayor que el regaliz en casos de úlceras gástricas, en cambio era de menor cuantía en lesiones ulcerosas duodenales. El regaliz (en dosis de 760 mg, tres veces al día) demostró una menor tasa de recidivas en todos los casos (Castleman M., 1995).

Actividad Antiinflamatoria

La *glicirricina* demostró desde hace mucho tiempo potenciar la acción antiinflamatoria de la hidrocortisona en ratas (Gujral M. et al., 1961). De igual manera, su aglicona (*ácido glicirretínico*) demostró actividad antiinflamatoria de 1/8 de potencia respecto al cortisol. Esta actividad aumenta a 1/5 de potencia cuando el *ácido glicirretínico* se administra en forma de hemisuccinato de sodio, cuya estructura química es idéntica a la *carbenoxolona* (Finney R. et al., 1960). Otros componentes flavonoides del regaliz como el *liquiritósido* también demostraron, *in vitro*, actividad antiinflamatoria (Obolentseva G. & Khadzhai Y., 1966).

En modelos inflamatorios de edema plantar en ratas inducido por carragenina, el *ácido 18-α-glicirretínico* demostró poseer mayor actividad que su isómero β, siendo su potencial de acción similar al de los glucocorticoides. Tanto la *glicirricina* como su aglicón, poseen efecto mineralocorticoide debido a la inhibición de la D'-5-β-reductasa a nivel hepático. Las modificaciones en la actividad de algunas enzimas producidas por *ácido glicirretínico* e hidrocortisona han sido correlacionadas con el efecto antiartrítico, dada la similitud estructural de ambos compuestos y su actividad a nivel de las glándulas suprarrenales (Amagaya S. et al., 1984).

Tanto el *ácido glicirretínico* y su aglicón el *ácido glicirretínico*, demostraron en modelos animales inhibir la migración leucocitaria hacia la zona inflamada. Por su parte, la *glicirricina* demostró inhibir en macrófagos peritoneales activados, la actividad de la fosfolipasa A y la formación de prostaglandina E2 (Shinada M. et al., 1986). El *liquiritósido* demostró experimentalmente producir inhibición de las enzimas ciclooxigenasa, lipooxigenasa y peroxidasa plaquetarias (Tawata M. et al., 1992). En experiencias en animales, la

glíderina (un derivado del ácido *glícirrívico*) demostró poseer actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria superior a hidrocortisona y amidopirina. A diferencia de otros antiinflamatorios, no produjo lesiones en mucosa gastroduodenal. Su empleo en forma de ungüento o pomada demostró excelente penetración y tolerabilidad en piel (Azimov M. et al., 1988). A este nivel, la *glícirricina* en concentración del 0,1% administrada en forma de gel o emulsión demostró incrementar la penetración de diclofenac sódico por vía externa (Nokhodchi A. et al., 2002).

Actividad Antimicrobiana

La *glícirricina* es empleada como vehículo de topificaciones orales, demostrando inhibir el desarrollo de bacterias y la formación de placas en odontología (Segal R. et al., 1985). Respecto a actividad antibacteriana, estudios *in vitro* demostraron efectos inhibitorios de los extractos acuoso y etanólico de licorice sobre cultivos de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, en donde el primero de los extractos demostró mayor capacidad inhibitoria con halos cuyo diámetro oscilaba entre 10 y 15 mm. Existen evidencias que algunos compuestos flavonoides como la *licoagrodiona*, serían responsables de dicha actividad (Naqvi S. et al., 1991; Li W. et al., 1998). Por su parte, la *glabridina*, el *glabreno* y el *licoisoflavona B* (este último aislado de *G. uralensis*) evidenciaron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* penicilino-resistente, *Micrococcus luteus* y *Bacillus subtilis* (Fukai T. et al., 2002a). Diferentes chalconas aisladas de la raíz de *G. inflata* demostraron una fuerte actividad inhibitoria frente a promastigotes de *Leishmania donovani* (Carvalho P. et al., 2001).

El *glícirrinato de amonio* (amida del ácido *glícirretínico*) demostró actividad antiviral frente a vaccinia, herpes simplex 1 y virus de la estomatitis vesicular, en cambio resultó ineficaz frente al poliovirus 1 (Pompei R. et al., 1980). En embriones de pollo, las saponinas de la raíz de regaliz demostraron inhibir el desarrollo del virus de la gripe tipo A, presumiblemente debido a la producción de interferón, de manera similar a lo demostrado en otros estudios con la saponina *glícirricina* (Vichkanova V. et al., 1973; Shinada M. et al., 1986).

Un estudio *in vitro* evidenció la acción inhibitoria de la *glícirricina* en cultivos de HIV (Ito M. et al., 1987). Entre los mecanismos de acción propuestos se ha confirmado una actividad bloqueadora sobre la formación de sincicios por parte del virus (Nakashima H. et al., 1988). Dicho compuesto demostró además, actividad antiviral en tres tipos diferentes de virus de la encefalitis en Japón, siendo la misma superior a la evidenciada por el extracto total (*licorice*) o por el *glícirrinato de amonio* (Badam L., 1997). Un ensayo *in vitro* realizado en Alemania demostró que la *glícirricina* ejerce un efecto inhibitorio sobre el virus SRAS (coronavirus responsable de la neumonía atípica), con una eficacia superior al de drogas sintéticas (ribavirina, 6-azauridina, pirazofurina, ácido micofenólico). Si bien el mecanismo de acción no está aún claro, existen evidencias que la *glícirricina* actuaría estimulando la síntesis de óxido nítrico, vía óxido nítrico sintetasa (Cinati J. et al., 2003).

A nivel fúngico también se han reportado actividades inhibitorias *in vitro* frente a *Mycobacterium smegmatis* y *Candida albicans*, atribuidas a la acción de isoflavonoides como la *glabridina*, *glabrol* y derivados (Mitscher L. et al., 1980; Trovato A. et al., 2000). Un reciente estudio demostró el efecto inhibitorio de un extracto acuoso de la raíz de regaliz (CIM=1.56 mg/ml) frente a cultivos de *Candida albicans* obtenidos de lesiones orales de niños de 5 meses de edad. Estos resultados auguran un posible empleo de colutorios en base a regaliz para el tratamiento de lesiones candidiásicas orales en pacientes HIV (Motsei M. et al., 2003).

Aparato Respiratorio

A este nivel la *glícirricina* ha demostrado actividad antiinflamatoria, antitusígena y expectorante, a través del estímulo y movilización de secreciones (Hikino H., 1985; Handa S. et al., 1992; San Lin R., 1994). La actividad antitusígena de la *glícirricina* fue demostrada a través de la supresión de tos inducida por estímulos eléctricos y químicos sobre el nervio laríngeo superior del gato (Wang Z., 1996). Un compuesto mixto de extractos de hierbas (*G. glabra*, *Bupleuri radix*, *Pinelliae tuber*, *Scutellaria radix*, *Magnoliae cortex*, *Zizyphi fructus*, *Ginseng radix*, *Perillae herba*, *Zingiberis rhizoma* y *Hoelen herba*) comercializado en Japón como producto antiasmático y conocido como Saiboku-To®, ha demostrado inhibir selectivamente la actividad de la 5-lipooxigenasa en la síntesis de leucotrienos en ratas con leucemia de células basófilas. La actividad antiasmática del producto radicaría en la supresión de la reacción alérgica de tipo IV (Kobayashi I. et al., 1995; Taniguchi C. et al., 2000). En pacientes con alergias bronquiales, el Saiboku-To® ya había demostrado producir efectos beneficiosos en cuadros alérgicos mediados por la Ig E (Koda T. et al., 1982).

Actividad Hepatoprotectora

La administración de extractos de regaliz en ratas ha demostrado provocar una elevación de las enzimas hepáticas glutation-transferasa, catalasa y proteína-C-kinasa, sugiriendo un papel detoxificante (la glutation-transferasa cataliza la formación de glutation conjugado a partir de sustancias tóxicas de deshecho) y además, potencialmente antitumoral (Webb T. et al., 1992). Los compuestos saponínicos en forma aislada y la piranoisoflavona *glabridina* también demostraron propiedades hepatoprotectoras a través de su acción antirradicalar (Fukai T. et al., 2003). La acción hepatoprotectora, demostrada a través de la administración en ratas de citotóxicos como la galactosamina y CCl4, parece aumentar cuando se administran en forma conjunta los aminoácidos glicina y cisteína (Kiso Y. et al., 1984).

En Japón suele ser indicada la *glícirricina* por vía endovenosa para el tratamiento de hepatitis crónicas activas. Un primer estudio efectuado sobre 133 casos reveló efectos beneficiosos evidenciables por biopsias histológicas (Suzuki H. et al., 1977). Con respecto a *Glycyrrhiza uralensis* se han reportado en China excelentes resultados en el tratamiento de la hepatitis B con casi un 70% de eficacia. De esta especie se postulan diferentes mecanismos inmunomoduladores entre los que cuenta una estimulación en la producción de interferón, según lo observado en 18 pacientes con hepatitis subaguda de origen viral (Chang H. et al., 1985; Acharya S. et al., 1993; Thyagarajan S. et al., 2002).

Debido quizás a estos efectos la *glícirricina* ha demostrado ser efectiva en casos de hepatitis viral aguda y crónica. En un estudio doble ciego que abarcó 40 pacientes infectados, el 85% de los 20 que recibieron *glícirricina* demostraron mejorías significativas respecto a los otros 20 pacientes del grupo control a los que se les administró un complejo en base a vitaminas e inosina y de los cuales sólo el 35% había experimentado mejoría (Dharmananda S., 1992). En los mecanismos hepatoprotectores jugarían un importante papel los compuestos antioxidantes del regaliz (Haraguchi H. et al., 2000).

Oncología Experimental

Respecto a procesos oncológicos de piel, un extracto elaborado con ácido *glícirretínico* en etanol/acetona (1:1) aplicado tópicamente sobre tumores dérmicos en ratones inducidos por DMBA (dimetil-benzatraceno) y una sustancia promotora TPA (tetradecanoil-forbol-acetato), ha demostrado poseer efectos inhibitorios (Nishino H. et al., 1986; Agarwal R. et al., 1991). De acuerdo con observaciones realizadas por el Instituto Nacional del Cáncer de U.S.A., los extrac-

tos de regaliz evidenciaron en estudios *in vitro*, reducir la capacidad de multiplicación de células tumorales cultivadas, lo cual se suma a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que aumentarían dicha capacidad. La obstaculización sobre la acción de estrógenos redundaría en beneficios para aquellos tumores de útero y mama hormono-dependientes (Pierson H., 1994). Finalmente, un estudio en ratas inculadas con el carcinoma de pulmón metastásico Lewis, demostró que la administración de extractos de regaliz incrementan significativamente la actividad antimetastásica de la ciclofosfamida (Razina T. et al., 2000).

Actividad Antioxidante

El ácido *glicirrético* es empleado en cosmética como cicatrizante, antiinflamatorio y descongestivo ya sea en forma de emulsión, talco o pasta dentífrica. Sus cualidades antioxidantes fueron puestas en evidencia en la inhibición de la peroxidación lipídica en hígado de ratas y en la protección de las funciones mitocondriales bajo estrés oxidativo, donde cumplirían un papel muy importante los isoflavanos (*bisaglabridinas A y B*, *glabridina y 4-O-metilglabridina*), las chalconas (*isoliquiritigenina y isoprenilchalcona*) y la isoflavona *formononetina* (Vaya J. et al., 1997; Haraguchi H. et al., 2000; Konovalova G. et al., 2000). En formulaciones cosméticas, la adición de licorice (0,1-2%) en cremas con hidroquinona al 2% (sustancia altamente susceptible a oxidarse) demostró efectos antirradicales superiores a los antioxidantes comerciales hidroxitolueno butilado y metabisulfito de sodio (Morteza Semnani K. & Saedi M., 2002).

Por su parte el isoflavano *glabridina* demostró inhibir *in vitro* la oxidación de LDL-colesterol humano, evitando así la formación de lípido peróxidos y oxisteroles (Belinki P. et al., 1998). Este efecto antioxidante permite defender los microsomas y membranas celulares de hepatocitos de ratas frente a los efectos nocivos de la radiación gamma (Shetty T. et al., 2002). Un estudio reciente dio cuenta del efecto antioxidante del regaliz en conejos sometidos a estrés vibracional durante 30 días consecutivos. En sangre de los animales pudo constatar un marcado descenso en la actividad de la enzima catalasa (Oganesyan K., 2002).

Otras

La acción del regaliz sobre la corteza suprarrenal ha hecho que el *licorice* sea empleado en el abordaje terapéutico de la enfermedad de Addison para equilibrar la homeostasis hidrosalina de dichos pacientes (Groen J. et al., 1951; Card W. et al., 1953). La *glicirricina* es un saponósido con bajo índice hemolítico que presenta un importante poder edulcorante (50 veces más dulce que el azúcar), utilizado sobre todo en la industria farmacéutica como agente correctivo del sabor, enmascarando el amargor de drogas como el aloe, cloruro de amonio, quinina, etc. A nivel del sistema nervioso central se ha podido constatar un efecto benéfico del regaliz en los mecanismos de ansiedad así como con la psicomotricidad y los estados convulsivos infantiles (prolonga el intervalo interconvulsivo inducido por pentametilentetrazol). Tanto el *liquiritósido* como el *isoliquiritósido* han demostrado, *in vitro*, inhibir la enzima monoaminoxidasa, lo cual podría resultar útil en el síndrome depresivo (Segal R. et al., 1985).

En cuanto a su interacción con el sueño, la raíz de regaliz incrementa la duración del mismo previa administración de hexobarbital (Chen H. et al., 1985; Tsuda T. et al., 1986). El *isoliquiritósido* presenta *in vitro*, acción antiagregante plaquetaria comparable a la aspirina, evidenciada a través del bloqueo de la enzima aldosa-reductasa encargada de inhibir la formación de eicosanoides, entre los que destacan el tromboxano B2 (Takada D. et al., 1992). Al respecto, se ha identificado a la *glicirricina* como un agente inhibidor de

trombina, lo cual estaría también relacionado con la actividad antiinflamatoria de este compuesto (Francischetti I. et al., 1997). La *glicirricina* aislada del extracto de *licorice* ha demostrado actividad colerética en ratas tanto por vía oral como endovenosa (Raggi M. et al., 1995). En íleon aislado de conejos, el ácido *glicirrético* evidenció un efecto antiespasmódico en concentraciones de 1:2500 - 1:5000 (Blumenthal M., 1998).

El *licorice chino* (*G. glabra + G. uralensis + G. inflata*) ha demostrado experimentalmente efectos antiarrítmicos que incluyen prolongación del segmento PR y del intervalo QT (Fetrow C. & Avila J., 2001). En otro orden de cosas, el extracto metanólico de regaliz ha demostrado *in vitro* actividad inhibitoria de la enzima tirosinasa en una concentración de 21,2 µg/ml para un 50% de inhibición (Khanom F. et al., 2000). En cambio, la *glicirricina* demostró incrementar la melanogénesis en modelos de melanoma B16 en roedores, al incrementar la producción de melanina y la expresión del ARNm de la tirosinasa (Jung G. et al., 2001).

En un ensayo clínico preliminar a doble ciego, un gel elaborado con extracto de regaliz al 2% (con valoración de ácido *glicirretínico* 20%) demostró, luego de dos semanas de tratamiento, efectos benéficos en 18 pacientes afectados de dermatitis atópica. La fórmula contenía además propilenglicol y glicerina como cosolventes del extracto junto a carbapol 934P (Saedi M. & Morteza Semnani K., 2002). Los esteroides e isoflavonas del regaliz demostraron poseer actividad estrogénica *in vitro* a través de una débil afinidad con receptores estrogénicos α y por inducción de presenelina-2, un gen estrogénico-inducible (Liu J. et al., 2001). La *glabridina* administrada a ratas durante 10 días (30 mg/k/día) demostró actividad antirradicalar y antinefrítica al reducir de manera significativa la excreción proteica urinaria (de 100 +/- 23 mg/día, a 47 +/- mg/día). Similares actividades presentaron prenilflavonoides presentes en *G. uralensis* (Fukai T. et al., 2003a; Fukai T. et al., 2003b).

FARMACOCINÉTICA

La *glicirricina* está constituida por sales cálcicas y amónicas del ácido *glicirrético* o *glicirricínico*. Luego de su administración oral, libera como aglicón ácido 18- β -*glicirrético*, por hidrólisis en flora intestinal Alrededor del 25% de la aglicona activa es luego metabolizada por epimerización reversible a ácido 3-*áisomero*, 3-*epi*-18- β -*glicirrético*. En un estudio realizado con ocho voluntarios humanos de ambos sexos, se administró el extracto acuoso de regaliz en dosis entre 800 y 1.600 mg, durante varios días. Con intervalos de 36 horas posteriores al tratamiento, les fue recolectada sangre y orina a efectos de determinar las concentraciones de *glicirricina* y ácido *glicirrético*. En el caso de la *glicirricina* se pudo constatar una baja biodisponibilidad, la cual se incrementa notablemente cuando esta sustancia se administra sola. El 80% de la misma es excretada por la bilis desde el hígado a favor de un gradiente de concentración, posibilitando una recirculación enterohepática a partir de la reabsorción de la *glicirricina* (Ichikawa T. et al., 1986).

La causa se centraría en una probable interacción entre *glicirricina* y otros componentes del *licorice* durante la absorción intestinal. No obstante, la escasez de individuos en los que se ensayó el producto puede ser cuestionable desde el punto de vista estadístico, por lo que se sugiere un mayor número de encuestados para obtener resultados más concluyentes (Cantelli Forti G. et al., 1994). A nivel urinario, se ha detectado en humanos la presencia de *medicarpina*, *davidigenina*, *dibidrowogonina* y *dibidrooroxilina A* (los tres últimos derivados hidrogenados de *liquiritigenina*) así como metabolitos del regaliz en la formulación del producto antiasmático Saiboku-To® (Taniguchi C. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Atento la baja biodisponibilidad del extracto de raíz de regaliz (lo mismo ocurre en ratas), se considera al licorice como un producto con muy bajo índice de efectos adversos, en comparación a extractos puros de *glicirricina*. Debido a la capacidad de generar un cuadro de pseudohiperaldosteronismo por acción mineralocorticoide (caracterizado por retención de sodio, cloro y agua, exfoliación de potasio, edema en cara y torso, hipertensión arterial y ocasionalmente mioglobinuria), se desaconseja la toma de altas dosis diarias (>50 g/d) o el consumo prolongado de esta especie (no sobrepasar el mes y medio de toma continua), sobre todo en pacientes que abusan de chicles o caramelos laxantes a base de regaliz (Banister B. et al., 1977; Cumming A. et al., 1980; Scali M. et al., 1990).

Por ejemplo, el consumo excesivo de regaliz (más de cuatro a seis semanas) ha demostrado inhibir la enzima 11- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, lo cual permite al cortisol convertirse en cortisona, y además, activar los receptores renales intrínsecamente inespecíficos para los mineralocorticoides, generando así un aumento en la presión arterial (Koster M. & David G., 1968; Whorwood C. et al., 1993; Walker B. & Edwards C., 1994). Estudios realizados en Japón descubrieron que la adición del aminoácido D-metionina ejercería un papel protector contra la acción de tipo esteroídico de la *glicirricina* (Yakuri O., 1987). Estudios en humanos demostraron que el licorice en uso continuo reduce los niveles séricos de testosterona (Armanini D. et al., 1999).

El ácido *glicirretínico* presenta afinidad por receptores pertenecientes a los leucocitos mononucleares destinados a los mineralocorticoides, lo cual sumado a la inhibición de la enzima D⁵- β -reductasa hepática, puede generar un síndrome de pseudohiperaldosteronismo (Armanini D. et al., 1989). Respecto a este punto, se ha podido demostrar que el síndrome de pseudohiperaldosteronismo producido por *carbenoxolona* se debería a su conversión, por hidrólisis, en ácido 18- β -*glicirretínico*, y no por antagonismo directo de la droga a nivel de receptores para mineralocorticoides como antiguamente se creía. La sensibilidad de algunos pacientes al ácido *glicirretínico* puede evidenciarse a partir de los 100 mg diarios (equivalente a 50 g de dulces conteniendo 0,2% de ácido *glicirretínico*). En casos de aparecer pseudohiperaldosteronismo, el incremento en la exfoliación de potasio por parte del riñón, debe contemplar el suplementar este mineral para evitar posibles hipokaliemias (Piette A. et al., 1984; Luchon L. et al., 1993).

Hasta el momento se han reportado pocos eventos de pseudoaldosteronismo, observándose en todos los casos altas concentraciones de *licorice* en la elaboración de los extractos o caramelos. Suele ser común, para evitar estos problemas, la adulteración del *licorice* por anís. A nivel ginecológico, debido a la actividad hormonal del *licorice* se se han observado algunos casos de amenorrea (Corrocher R. et al., 1983). Como cualquier otro vegetal, los tratamientos a largo plazo deben ser discontinuos, con descansos de quince días a partir del mes de prescripción ininterrumpida. Se ha descrito actividad antimutagénica en extractos de regaliz en los tests sobre *Salmonella typhimurium* con ribosa-lisina y metilmetanosulfonato (Yamamoto H. et al., 1982; Zani F. et al., 1993). Tanto el ácido *glicirretínico* como sus sales no han demostrado ser mutagénicos ni citotóxicos. De igual modo la especie *Glycyrrhiza uralensis*, la cual tampoco produjo aberraciones cromosómicas en el test de *Salmonella typhimurium* (Chandler R., 1997).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipertensión arterial, diabetes tipo II (por su alto contenido en glúcidos y porque los compuestos mayoritarios se transforman en parte en glucosa durante la desecación), insuficiencia renal, hiperestrogenismos, desór-

denes colestáticos del hígado (debido al efecto colerético) y neoplasias hormono-dependientes. Pacientes con glaucoma, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y ex-alcohólicos deben extremar los recaudos o consultar a su médico antes de consumir regaliz. No se recomienda su suministro en el embarazo debido a la presencia de compuestos estrogénicos (Chandler R., 1997; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El empleo de extractos de regaliz puede interferir con tratamientos de tipo hormonal (estrógenos, anticonceptivos) y terapias hipoglucemiantes. En este último caso, la insulina puede ser sinergizada con *glicirricina* y causar trastornos electrolíticos y supresión de renina y aldosterona (Fujiwara Y. et al., 1983). El incremento en la exfoliación de potasio puede incrementar el efecto de los glucósidos cardiotónicos y diuréticos tiazídicos. En este último caso puede llevar a fallo renal agudo (Chandler R., 1997). Su administración junto a corticoides y ciclofosfamida puede incrementar la actividad de los mismos. En el primer caso se ha observado que el ácido *glicirretínico* al 2% potencia la acción de la hidrocortisona por inhibición enzimática de su metabolización hacia cortisona inactiva (Gujral M. et al., 1961).

En humanos se observó que la *glicirricina*, por vía oral, incrementa la concentración plasmática de prednisolona, influenciando la farmacocinética por inhibición de su metabolismo, pero sin afectar su distribución (Chandler R., 1997; Fugh Berman A., 2000; Razina T. et al., 2000). El suministro de espirinolactona junto a regaliz puede bloquear el efecto antiagrástico de esta última. Junto a loratadina, procainamida, quinidina y otras drogas que puedan prolongar el segmento QT del electrocardiograma, el suministro de extractos de regaliz puede potenciar dicho efecto (Fetrow C. & Avila J., 2001).

STATUS LEGAL

La raíz y el rizoma desecados del regaliz se encuentran inscriptos en las Farmacopeas de Alemania (1996), Africana 1ª Ed., 1985), Argentina (6ª Ed.), Austria, Bélgica (uso tradicional), Brasil (2º Fasc., 2001), Canadá (producto OTC), China (Ed. 1992, tanto *Glycyrrhiza uralensis* como *Glycyrrhiza inflata*), Egipto, España (raíz y extracto fluido etanólico normalizado, 2ª Ed.), Europea (4ª Ed.), Francia, Grecia, Holanda, Hungría, India (1996), Indonesia (4ª Ed., 1995), Inglaterra (BHC, 1992; BHP 1988), Italia (Xª Ed.), Japón (12ª Ed., 1993), Noruega, Rep. Checa, Rumania, Rusia, Suiza (7ª Ed.), USA (N.F. 1985) y ex-Yugoslavia.

La raíz de regaliz figura en el primer fascículo de las Monografías Seleccionadas por la OMS. Además se encuentra aprobada para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de España y Venezuela (García González M., 2000). La FDA norteamericana y el *Council of Europe* encuadra a la raíz de regaliz dentro de la categoría suplemento dietario. Como saborizante puede emplearse la *glicirricina* hasta un máximo diario de 100 mg. La Comisión «E» de Alemania ha catalogado al regaliz dentro de las hierbas aprobadas para uso humano, recomendándole en casos de catarros de las vías respiratorias superiores y en úlceras gastroduodenales (Blumenthal M. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La decocción de la raíz es frecuentemente empleada como béquico y balsámico de vías respiratorias, y como antiulceroso gástrico. En estos casos suele ser muy empleado también el extracto blando. El regaliz además se preconiza en cuadros de insuficiencia ovárica, constipación, asma alérgico, artritis e insuficiencia hepática. Por vía externa en casos de absesos, estomatitis, glositis y blefaritis. En China suelen emplear *Glycyrrhiza uralensis* (*gan cao* ó *regaliz de Manchuria*)

como tónico (combinado con *ginseng*), digestivo, antiinflamatorio y desintoxicante general del organismo. Se prepara en forma de decocción o como vino tónico (se macera un trozo de raíz en ginebra o vodka durante un par de semanas y se bebe a pequeños sorbos después de las comidas).

FORMAS GALÉNICAS

Los preparados de regaliz pueden presentarse bajo distintas formas: droga troceada, polvo, extracto seco, extracto fluido, extracto blando, tintura, extracto desglucirricinado, como ácido glicirricínico solo y como hemiéster succínico del ácido glicirretínico (*carbenoxolona*). Según la Comisión «E» de Alemania, la dosis media diaria de regaliz es aproximadamente de 5-15 g de droga, correspondiente a 200-600 mg de *glicirricina*.

Decocción: 2-3 % (20 - 30 g/litro), haciéndose hervir durante 3 - 5 minutos, prescribiéndose 2-3 tazas diarias.

Polvo: 2-5 g, 1-3 veces al día.

Extracto seco: Relación 5:1 (1 g equivale a 5 g de planta seca), se prescribe a razón de 0,2 a 1 g diario.

Extracto fluido: Relación 1:1, en base a 30-50 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5, a razón de 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto blando: Se emplea en dosis de 0,5 a 1 g (cuadros bronquiales) y a razón de 1,5 a 3 g (úlceras gástricas).

Succus liquiritiae: Se trata del extracto obtenido por ebullición de la raíz de regaliz y posterior desecación. La dosis es de 0,5-1 g en catarros respiratorios y de 1,5-3 g en úlceras

gastroduodenales.

Vía externa: Se emplea la decocción (20 g %), herviendo media hora previamente. Se usa como colutorio, enjuague o compresas. La infusión (50 g/l) se isotoniza y aplica como colirio o baño ocular (blefaritis, conjuntivitis) y también como compresa antiinflamatoria.

OTROS USOS

Ingrediente muy empleado como aromatizante y edulcorante de preparados farmacéuticos. También como aromatizante de cervezas, tabacos y repostería. Comercialmente se agrega regaliz a las gomas de mascar, bombones de chocolate, mezclas de tabaco, a la cerveza para hacerla más espumosa, etc. La pulpa de la raíz suele incorporarse a la pasta de papel.

CURIOSIDADES

La incorporación de regaliz a determinados productos alimenticios le ha dado una característica especial al sabor de los mismos. Por ejemplo, la tradicional cerveza «Guinness» contiene extracto de regaliz en su formulación original. Durante muchos años fue un secreto la incorporación del regaliz como ingrediente, ya que muchos consumidores referían obtener efectos estimulantes con el consumo de esta cerveza. Tardó 30 años la competencia para descubrir el «famoso ingrediente secreto», y a partir de allí muchas marcas de cerveza incorporaron regaliz en su formulación. De manera similar, los famosos caramelos argentinos «Media Hora» estaban cubiertos y endulzados con regaliz.

BIBLIOGRAFÍA

- Acharya S.; Dasarthy S.; Tandon A. et al.: A preliminary open trial on interferon stimulator (SNMC) derived from *Glycyrrhiza glabra* in the treatment of subacute hepatic failure. *Indian J. Med. Res.* Pp. 69-74. (April 1993).
- Agarwal R.; Wang Z. and Mukhtar H.: Inhibition of mouse skin tumor-initiating activity of DMBA by chronic oral feeding of *glycyrrhizin* in drinking water. *Nutritional Cancer.* 15: 187-193 (1991).
- Al-Qarawi A., Abdel-Rahman H., Ali B., El Mougny S.: Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) and the adrenal-kidney-pituitary axis in rats. *Food Chem Toxicol* 40 (10): 1525-7 (2002).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amagaya S.; Sugishita E.; Oghihara Y.; Ogawa S.; Odaka K. and Aizawa T.: *J. Pharmacodyn.* 7: 923 (1984).
- Armanini D.; Wehling M. and Weber P.: Mineralocorticoid effector mechanism of licorice derivatives in human mononuclear leukocytes. *J. Endocrinol Invest.* 12 (5): 303-6. (1989).
- Armanini D. et al.: Reduction of serum testosterone in men by licorice. *N. Engl. J. Med.* 341 (15): 1158 (1999).
- Arteche A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Ed. España. (1998).
- Azimov M.; Zakirov U. and Radzhapova S.: Pharmacological study of the anti-inflammatory agent glyderinina. *Farmakol. Toksikol.* 51 (4): 90-3 (1988).
- Badam L.: *In vitro* antiviral activity of indigenous *glycyrrhizin*, licorice and *glycyrrhizic acid* (Sigma) on Japanese encephalitis virus. *J. Commun. Dis.* 29 (2): 91-9 (1997).
- Baker M.: *Glycyrrhiza glabra*. *Steroids.* 59: 136-141 (1994).
- Banister B.; Ginsburg R. and Smeerson J.: Cardiac arrest due to licorice induce hypokalemia. *British Med. J.* 2: 738-9. (1977).
- Belinky P.; Aviram M.; Fuhrman B.; Rosenblat M. and Vaya J.: The antioxidative effects of the isoflavan glabridin on endogenous constituents of LDL during its oxidation. *Atherosclerosis.* 137 (1): 49-61 (1998).
- Bennett A.; Melhuish P. and Stamford I.: Carbenoxolone and deglycyrrhized licorice have little or no effect on prostanoïd synthesis by rat gastric mucosa *ex vivo*. *British J. Pharmacol.* 86 (3): 693-5 (1985).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. ABC Edic. (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions. Eclectic Medical Publications.* 2ª Ed. U.S.A. (1998).
- Cantelli Forti G.; Maffei F.; Hrelia P.; Bugamelli F.; Bernardi M.; D'Intino P.; Maranesi M. and Raggi M.: Interaction of licorice on *glycyrrhizin* pharmacokinetics. *Environmental Health Perspectives.* 102 (Suppl. 9): 65-68 (1994).
- Card W. et al.: Effects of licorice and its derivatives on salt and water metabolism. *Lancet.* I: 663-7 (1953).
- Cartañá C.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Regalíz*. *Farmacia Profesional.* Pp. 53-4. Julio (1993).
- Carvalho P. de; Ferreira E.: *Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. Fitoterapia.* 72 (6): 599-18 (2001).
- Castleman M.: *Licorice: Beneficial and Controversial. The Natural Way.* Pp. 68-9. Nov/December (1995).
- Chandler R.: *Glycyrrhiza glabra*. In: *Adverse Effects of Herbal Drugs.* 3: 67-87 (1997).
- Chang H. et al.: *Advances in Chinese Medicinal Materials Research. Singapore: World Scientific.* (1985).
- Chatuverdi G.: *Some clinical and experimental studies on whole root of Glycyrrhiza glabra L. in peptic ulcer.* *Indian Med. Gazet.* 113: 200-5 (1979).
- Chen H. et al.: *Studies on the suanzaoentang in the treatment of anxiety.* *Psychopharmacology.* 85 (4): 53. (1985).
- Cinati J. et al.: *Neumonía atípica: el regalíz como arma potencial contra el SRAS.* Instituto Médico de Virología de la Universidad de Frankfurt (Alemania). *Diario "El Colombiano". Sobre artículo publicado en The Lancet. Colombia,* 12 de junio (2003).
- Corrocher R. et al.: *Pseudoprimary hyperaldosteronism due to licorice intoxication.* *Eur. Res. Med. Pharm. Sci.* 5: 467-70 (1983).
- Cumming A.; Boddy J. and Brown J. et al.: *Severe hypokalemia with paralysis by small doses of licorice.* *Postgrade Med. J.* 56: 526-9 (1980).
- Dehpour A.; Zolfaghari M.; Samadian T. et al.: *The protective effect of licorice components and their derivatives against gastric ulcer induced by aspirin in rats.* *J. Pharm. Pharmacol.* 46 (2): 148-9 (1994).
- Dharmananda S.: *Terapias mediante hierbas chinas para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia.* En: *Estimular las Defensas de Otra Forma. Edit. Medicinas Complementarias.* (1992).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines.* 2ª Ed. Springhouse. U.S.A. (2001).
- Finney R. and Tárnoky A.: *J. Pharm. Pharmacol.* 12: 49 (1960).
- Francischetti I.; Monteiro R. and Guimaraes J.: *Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 235 (1): 259-63 (1997).
- Fugh Berman A.: *Herb-drug interactions.* *Lancet.* 355 (9208): 1019-20 (2000).
- Fujimura Y.; Kikukawa R.; Nakata K.; Kitamura E.; Takama T. and Shigeta Y.: *Hypokalemia and sodium retention in patients with diabetes and chronic hepatitis receiving insulin and glycyrrhizin.* *Endocrin. Jap.* 20: 243-9 (1983).
- Fukai T.; Marumo A.; Kaitou K.; Kanda T.; Terada S.; Nomura T.: *Antimicrobial activity of licorice flavonoids against methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* *Fitoterapia* 73 (6): 536-9 (2002a).
- Fukai T.; Marumo A.; Kaitou K.; Kanda T.; Terada S.; Nomura T.: *Anti-Helicobacter pylori flavonoids from licorice extract.* *Life Sci* 71 (12): 1449-63 (2002b).
- Fukai T.; Satoh K.; Nomura T. and Sakagami H.: *Preliminary evaluation of antinephritis and radical scavenging activities of glabridin from Glycyrrhiza glabra.* *Fitoterapia.* 74 (7-8): 624-29 (2003a).
- Fukai T.; Satoh K.; Nomura T. and Sakagami H.: *Antinephritis and radical scavenging activity of prenylflavonoids.* *Fitoterapia.* 74 (7-8): 720-4 (2003b).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales.* Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Groen J. et al.: *Extract of licorice for the treatment of Addison's disease.* *New England J. Med.* 244: 471-5 (1951).
- Gnjral M.; Sareen K.; Phukan D. and Amma M.: *Indian J. Medicine Sci.* 15: 625 (1961).
- Haraguchi H.; Yoshida N.; Ishikawa H.; Tamura Y.; Mizutani K. and Kinoshita T.: *Protection of mitochondrial junctions against oxidant stresses by isoflavans from Glycyrrhiza glabra.* *J. Pharm. Pharmacol.* 52 (2): 219-23 (2000).
- Hikino H.: *Recent research on Oriental medicinal plants.* In *Econ. Medicinal Plant Res.* (New York. Academic Press) 1: 53-85 (1985).
- Ichikawa T. et al.: *Biliary excretion and enterohepatic cycling of glycyrrhizin in rats.* *J. Pharmacol. Sci.* 75: 672-5 (1986).
- Ito M.; Nakashima H.; Babu M.; Pauvels R.; De Clerq E.; Shigeta S. and Yamamoto N.: *Inhibitory effect of glycyrrhizin on the in vitro infectivity and cytopathic activity of human immunodeficiency virus.* *Antivir. Res.* 7: 127-137 (1987).
- Jung G.; Yang J.; Song E.; Par J.: *Stimulation of melanogenesis by glycyrrhizin in B16 melanoma cells.* *Exp Mol Med* 33(3):131-5 (2001).
- Kassir Z.: *Endoscopic controlled trial of four drug regimens in the treatment of chronic duodenal ulceration.* *Irish Med. J.* 78: 153-6 (1985).
- Khanon F.; Kayahara H. and Tadasa K.: *Tyrosinase inhibitory activity of Bangladeshi indigenous medicinal plants.* *Biosci Biotechnol. Biochem.* 64 (9): 1967-9 (2000).
- Kiso Y.; Tobkin M.; Hikino H.; Hattori M.; Sakamoto T. and Namba T.: *Mechanism of antihypertensive activity of glycyrrhizin. Effect on free radical generation and lipid peroxidation.* *Planta Med.* 50: 298-302 (1984).
- Koda A.; Takeshi N.; Nagai H.; Matsunura N. and Tsuchiya H.: *Antiallergic function of chinese herbs.* *Folia Pharmacol. Japanese.* 80: 31-40 (1982).
- Kononova G.; Tikbaze A. and Lankin V.: *Antioxidant activity of parapharmaceutics containing natural inhibitors of free radical processes.* *Bull. Exp. Biol. Med.* 130 (7): 658-60

(2000).

- Koster M. and David G.: Reversible severe hypertension due to liquorice ingestion. *New England J. Medicine*. 278: 1381-3 (1968).

- Kroes B.; Benkelman C.; Van der Berg A.; Wolbink G.; Van Dijk H. and Labadie R.: Inhibition of human complement by beta-glycyrrhetic acid. *Immunology*. 90 (1): 115-20 (1997).

- Kumagai A. and Takata M.: *Proc. Symposium Wakan-Yaku*. 11: 73 (1978).

- La Brooy S. et al.: Controlled comparison of cimetidine and carbenoxolone sodium in gastric ulcer. *British Med. J.* 1: 1308-9 (1979).

- Li W.; Asada Y. and Yoshikawa T.: Antimicrobial flavonoids from *Glycyrrhiza glabra* hairy root cultures. *Planta Med.* 64 (8): 746-7 (1998).

- Liu J.; Wang Z. et al.: Effects of licorice on the content of cAMP in plasma and tissue of mice (Ed. Chinese Pharmacological Society). *Proc. 1st. National Congress of Pharmacology. Chengdu*. Pp. 142. (1979).

- Liu J.; Burdette J.; Xu H.; Gu C. et al.: Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J. Agric. Food Chem.* 49 (5): 2472-9 (2001).

- Lubon L.; Meyrier A. and Paillard F.: Hypokalemia without arterial hypertension by licorice poisoning. *Nephrologie*. 14 (4): 177-81 (1993).

- Matsumoto T.; Tanaka M.; Yamada H. and Cyong J.: Effect of licorice roots on carrageenan-induced decrease in immune complexes clearance in mice. *J. Ethnopharmacol.* 53: 1-4. (1996).

- Miller L.: Herbal medicinals: select clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Medicine*. 158: 2200-11 (1998).

- Mitscher L. et al.: Antimicrobial agents from higher plants. *J. Natural Products*. 43: 259 (1980).

- Morteza Semmani K. and Saeedi M.: Comparison of antioxidant activity of licorice to commercial antioxidants in 2% hydroquinone cream. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-067. Barcelona, España. 8-12 Sept. (2002).

- Motsei M.; Lindsey K.; Van Staden J. and Jäger A.: Screening of traditionally used South African plants for antifungal activity against *Candida albicans*. *J. Ethnopharmacol.* 86 (2-3) 235-41 (2003).

- Murray M.: *The Natural Approach to Ulcers. Health Counselor. Impact Communications, Inc.* (1996).

- Nakashima H.; Tanabe A.; Tochikura T.; Yamamoto N.: Rapid screening method with a cell mutisizer for inhibitors of HIV-induced cell fusion in vitro. *J. Clin. Microbiol.* 26 (6): 1229-32 (1988).

- Naqvi S.; Khan M. and Vohora S.: Antibacterial, antifungal and anthelmintic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*. 62 (3): 221. (1990).

- Nishino H. et al.: Glycyrrhetic acid inhibits tumor promoting activity of teleocidin and 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate in two stage mouse skin carcinogenesis. *Japan J. Cancer Res.* 77: 243 (1986).

- Nokhodchi A., Nazemiyeh H., Ghafourian T., Hassan-Zadeh D., Valizadeh H., Bahary L.: The effect of glycyrrhizin on the release rate and skin penetration of diclofenac sodium from topical formulations. *Farmaco* 57 (11):883-8 (2002).

- Nose M.; Terawaki K.; Oguri K.; Ogihara Y.; Yoshimatsu K. and Shimomura K.: Activation of macrophages by crude polysaccharide fractions obtained from shoots of *Glycyrrhiza glabra* and hairy roots of *Glycyrrhiza uralensis* in vitro. *Biol. Pharm. Bull.* 21 (10): 1110-2 (1998).

- Obolentseva G. and Khadzhai Y.: *Biology Abstracts*. 47: 5478 (1966).

- Oganecyan K.: Antioxidant effect of licorice root on blood catalase activity in vibration stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 134 (2):135-6 (2002).

- Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada. Micof, Valencia*. 1^o Ed. (1995).

- Person H.: Instituto Nacional del Cáncer (U.S.A). Informe. (1994).

- Peskar B.: *Scand. J. Gastroenterol.* 15: 109. (1980).

- Piette A. et al.: Hypokaliémie majeure avec rhabdomyolase secondaire à l'ingestion de pastis non alcoolisé. *Ann. Medic. Interne (Paris)*. 135: 296-98 (1984).

- Pompei R. et al.: Antiviral activity of glycyrrhizic acid. *Experientia*. 36: 304 (1980).

- Raggi M.; Bugamelli F.; Nobile L.; Curcell V.; Mandrioli R.; Rosetti A. and Cantelli Forti G.: The choleric effects of licorice: identification and determination of the pharmacologically active components of *Glycyrrhiza glabra*. *Boll. Chim. Farm.* 134 (11): 634-8 (1995).

- Razina T.; Zuena E.; Amosova E. and Krylova S.: Medicinal plant preparations used as adjuvant therapeutics in experimental oncology. *Eksp. Klin. Farmakol.* 63 (5): 59-61 (2000).

- Russel R. et al.: Studies on the protective effect of deglycyrrhized liquorice against (ASA) and ASA plus bile acid-induced gastric mucosal damage, and ASA absorption in rats. *Scandinavian J. Gastroenterol.* 92 (Suppl.): 97. (1984).

- Saeedi M. and Morteza Semmani K.: Formulation of licorice preparation and evaluation of its effects on atopic dermatitis. 50th. Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Res. Posters A-240. 50th. Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Barcelona, España. 8-12 Sept. (2002).

- San Lin R.: *Phytochemicals and antioxidants. In Functional Foods*. Pp. 393-449. Chapman & Hall, Publisher New York, USA. (1994).

- Scali M.; Pratesi C.; Zennaro M. et al.: Pseudohyperaldosteronism from liquorice containing laxatives. *J. Endocrinology Invest.* 13 (10): 847-8. (1990).

- Segal R. et al.: *J. Pharmac. Scien.* 74 (1): 79 (1985).

- Shetty T., Satav J., Nair C.: Protection of DNA and microsomal membranes in vitro by *Glycyrrhiza glabra* L. against gamma irradiation. *Phytother Res* 16(6):576-8 (2002).

- Shinada M.; Azuma M.; Kawai H.; Saizaki K.; Yoshida I.; Yoshida T.; Suzutani T. and Sakuma T. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 181: 205 (1986).

- Shiratori K. et al.: Release of secretin by methanol alcoholic extracts of licorice. *Japan J. Gastroenterol.* 8 (1): 124. (1984).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria. Edit. Omega S.A. Barcelona*. (1981).

- Susuki H.; Ohta Y.; Hirayama C. and Takino T.: The therapeutic effects of stronger neo minophagen C for chronic hepatitis. *Igaku no Ayumi*. 102: 562-8 (1977).

- Takada K.; Tomoda M. and Shimizu N.: Core structure of glycyrrhizic acid, the main polysaccharide from the stolon of *G. glabra* var. *glandulifera*. *Chem. Pharm. Bull Tokyo*. 40 (9): 2487-90 (1992).

- Tawata M.; Aida K.; Noguchi T. et al.: Antiplatelet action of isoliquiritigenin, an aldose reductase inhibitor in licorice. *Europ. J. Pharmacol.* 212 (1): 87-92 (1992).

- Thyagarajan S, Jayaram S, Gopalakrishnan V, Hari R, Jayakumar P, Sripathi M.: Herbal medicines for liver diseases in India. *J. Gastroenterol Hepatol* 17 Suppl 3: S370-S376 (2002).

- Trovato A.; Monforte M.; Forestieri A. and Pizzimenti F.: In vitro anti-mycotic activity of some medicinal plants containing flavonoids. *Boll. Chim. Farm.* 139 (5): 225-7 (2000).

- Tsuda T. et al.: Effect of Chinese Herbal Medicine on neuropharmacological tests. *J. Ethnopharmacol.* 15 (3): 289 (1986).

- Vichkanova V. y Goryunova L. *Inst. Lek. Rast. Tr. Vses. Nauch.* 14: 204 (1971).

- Wagner H, Jurcic K.: Immunological studies of Revitonil®, a phytopharmaceutical containing *Echinacea purpurea* and *Glycyrrhiza glabra* root extract. *Phytomedicine* 9 (5):390-7 (2002).

- Walker B. and Edwards C.: Licorice-induced hypertension and syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol. Metabol. Clin. North Amer.* 23 (2): 369-77. (1994).

- Wang Z.: Pharmacological and clinical aspects on anti HIV drugs. *Chinese Pharm. Bull.* 5 (1):1 (1989).

- Wang Z.: *Recent Advances in Chinese Herbal Medicine. Academia China de Ciencias Médicas. Pekin*. (1996).

- Webb T.; Stromberg P.; Abou Isaac H.; Curley R. and Moeschberger M.: Effect of dietary soybean and licorice on the male F344 rat. An integrated study of some parameters relevant to cancer chemoprevention. *Nutrition Cancer*. 18: 215-230 (1992).

- Whorwood C.; Sheppard M. and Stewart P.: Licorice inhibits 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid levels and potentiates glucocorticoid hormone action. *Endocrinology*. 132 (6): 2287-92. (1993).

- Yagura T. et al.: *Proc. Symposium Wakan-Yaku*. 11: 79 (1978).

- Yakuri O.: *Minophagen International Company Report*. (1987).

- Yamamoto H.; Mizutani T.; Nomura H.: Studies on the mutagenicity of crude drug extracts. I. *Yakugaku Zasshi*. 102: 596-601 (1982).

- Zhang B.: *Pharmacology of autoids and hormones. Medical Pharmacology. People's Medical Publishing House, Beijing*. Pp. 575-595 (1982).

- Zhang R.; Cheng J. and Wang Z.: A preliminary study on immune regulation of ammonium glycyrrhizinate. *Chinese Pharmacol. Bull.* 5 (1): 1 (1989).

- Zani F.; Cuzzoni M.; Daglia M.; Benvenuti S.; Vampa G. and Mazza P.: Inhibition of mutagenicity in *Salmonella typhimurium* by *Glycyrrhiza glabra* extract, glycyrrhizic acid, 18 alpha-and 18 beta-glycyrrhetic acid. *Planta Med.* 59 (6): 502-7 (1993).

REMOLACHA



NOMBRE CIENTÍFICO
Beta vulgaris L.

Sinonimias: *Beta vulgaris* subsp. *orientalis* (Roth) Aell.; *B. orientalis* L.

NOMBRES POPULARES

Español: remolacha, betarraga, betabel.

Portugués: beterraba

Inglés: beet

Otros: barbabietola (Italiano), Gemeine rübe (Alemán), betterave (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual o bienal, perteneciente a la familia de las Quenopodiáceas, caracterizada por presentar una raíz muy ramificada, cuya fracción primaria crece hasta casi dos metros de profundidad y las raíces secundarias lo hacen en un radio de 50-60 cm. De la parte superior de la raíz principal se forma un cuerpo carnoso comestible, de forma globular, color rojo oscuro. El tallo es erguido y de crecimiento lento durante el primer año. Presenta hojas sencillas, pecioladas, aovada-oblongas, que se transforman en brácteas lineales en la inflorescencia. Las flores son hermafroditas, dispuestas en grandes panículas. El fruto es utricular.

Forman parte de esta familia botánica otras plantas comestibles como la *quinua*, *espinaca* y *acelga*. La horticultura conoce

dos clases principales de remolachas: la industrial y forrajera, por un lado, y la de huerta o de mesa por el otro. Esta última es la más conocida en Argentina ya que las primeras son empleadas para alimentar animales o para la extracción de azúcar y alcohol. (ver Especies Relacionadas).

HÁBITAT

La remolacha procede de la llamada *acelga bravía* o *remolacha marítima* y es originaria de los países del Mediterráneo. Hoy se cultiva en casi todos los países del mundo con clima templado.

HISTORIA

La remolacha fue considerada desde tiempo antiguo como una planta alimenticia. En 1747, un farmacéutico berlinés llamado A. Markgraf descubre que en su composición interviene la *sacarosa*, la misma sustancia proveniente del azúcar de caña. Franz Achard, cuarenta años más tarde, repite la experiencia lo cual permitió que a fines del siglo XVIII se creara el primer establecimiento industrial destinado a la extracción y purificación de este producto, aunque el tenor de azúcar que se extraía hasta ese momento era escaso: 8%. Con el correr del tiempo la incorporación de nueva tecnología permitió alcanzar cifras del 27%, de tal manera que una hectárea cultivada puede rendir 500 quintales de azúcar. Con respecto a la denominación científica *Beta*, la misma deriva del formato en que se doblan los tallos en su parte superior cuando están cargados de simientes, asemejando a la letra griega.

PARTES UTILIZADAS

La raíz tuberosa.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Azúcares: sacarosa (15-20%), fructosa, glucosa.

Minerales: En forma de sales: potasio, sodio, calcio, magnesio, hierro (en escasa cantidad).

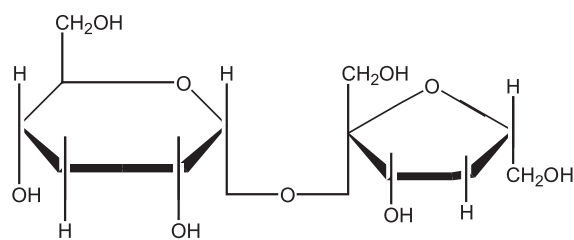
Prótidios colorantes: Principalmente betalainas (aminoácidos de amonio cuaternario) compuestas principalmente por betacianinas (rojas) y en menor medida betaxantinas (amarillas). Entre las betacianinas destacan: vulgaxantinas I II, indicaxantina, betanina (glucósido de la betanidina), isobetanina, prebetanina y neobetanina. De las betaxantinas destacan principalmente las miraxantinas.

Otros: vitaminas A, B1, B2 y C, fibras, glutamina, colina, betaína, asparagina, triptofano, sustancias volátiles (piridina y derivados como la geosmina), ácido betalámico, ácido *p*-cumárico, ácido ferúlico, rafanol, bitinas (proteínas), saponinas, triterpenoides, fitoalexinas, isoramnetina, ciclodopa y N-formilciclodopa (glucósidos), pectinas y ramnosilovitexina (flavonoides). En la remolacha azucarera encontramos además vainillina.

Composición Alimentaria por 100 g de tubérculo: calorías 41 (cocida 25, zumo 36); proteínas 1,6 g; grasas totales 0,1 g; hidratos de carbono 8,5 g; fibra 2,5 g; agua 88,5 g; sodio 62 mg; potasio 335 mg; calcio 29 mg; fósforo 45 mg; magnesio 25 mg; hierro 0,7 mg; flúor 0,02 mg; retinol 2 µg; ácido ascórbico 6 mg; complejo B 0,32 mg; purinas 15 mg; ácido fólico 74 µg; níquel, 10 µg; zinc 590 µg; cobre 190 µg; manganeso 1000 µg; cromo 1 µg; selenio 1 µg y ácido oxálico 70 a 300 mg. (Elmadfa I. et al., 1994).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Aparte de su empleo alimentario, en la actualidad la remolacha se está investigando como fuente de compuestos dopaminérgicos y en oncología experimental. Para una mejor



sacarosa

comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados según el área o aparato estudiado.

Aporte Nutricional

El principal uso que se le ha conferido a la remolacha es para la obtención de *sacarosa*, un endulzante empleado como excipiente de jarabes, tabletas y otras formas galénicas utilizadas en farmacia. La *sacarosa* es producida y consumida en cantidades mucho mayores que cualquier otro azúcar. Comercialmente se obtiene tanto de la caña de azúcar (ver monografía correspondiente) como de la remolacha azucarera, no existiendo ninguna diferencia entre ambas (Fox B. & Cameron A., 1992). Si bien la remolacha contiene hidratos de carbono en su composición, puede ser administrada con moderación a pacientes diabéticos. Cabe señalar que la remolacha es una excelente fuente de sales minerales, lo cual hace de ella un alimento apto en casos de osteoporosis (Fox B. & Cameron A., 1992).

Oncología Experimental

Entre los primeros ensayos realizados en Alemania con *Beta vulgaris* var. *rubra* en la década del '60 se pudo elucidar el papel que cumplen los antocianos de la raíz como activadores de la respiración celular en profilaxis y terapia oncológica (Seeger P., 1967). Extractos de la raíz de la misma especie han sido ensayados con éxito en modelos de carcinoma de Walher y sarcoma de Jensen, evidenciando una actividad antimetabólica con disminución del crecimiento tumoral (Koshimizu K. et al., 1988).

El alto contenido en celulosa de esta especie demostró a través de su incorporación en la dieta diaria de ratas, actividad hipolipemiente (con aumento de la fracción HDL-colesterol) y reducción en la incidencia de tumores o lesiones precancerosas de colon, observándose un aumento en la actividad de sustancias antirradicales como las enzimas superóxido-dismutasa y catalasa (Bobek P. et al., 2000). Las *bitinas* (proteínas vegetales tóxicas) han demostrado inhibir, *in vitro*, la síntesis proteica, de manera tal que se están realizando estudios tendientes a emplearlas en la construcción de inmunotoxinas dirigidas contra células cancerosas (Girbés Juan T., 1997).

Otros

El jugo de remolacha roja demostró *in vitro* actividad antibacteriana frente a *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* y *Trichophyton mentagrophytes* (Guerin J., 1984). A su vez, el extracto de la raíz demostró experimentalmente proteger en forma parcial contra infecciones producidas por el virus de la Influenza en ratas (Prahoveanu E. et al., 1986). La *betaína* es un factor lipotropo que estimula y regulariza la función hepática. Respecto a la *betanidina*, la misma administrada oralmente a ratas provoca aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca (Joseph H. & Grandguillotte M., 1986). Sin embargo, en medicina humana la *betanidina* fue empleada durante algún tiempo como droga antihipertensiva, actuando de manera similar a guanetidina y bretilo. A diferencia de la guanetidina, su administración intravenosa produce menores depleciones en la reserva de norepinefri-

na, menor tendencia a producir diarrea pero también menor tiempo de acción (Goodman L. & Gilman A., 1986).

La *glutamina* ha demostrado ser un activador metabólico y una sustancia antiasténica, empleada en los complejos energizantes que se venden en comercios. Al respecto, se ha realizado un estudio clínico controlado con 20 pacientes con astenia de más de 20 días de evolución, a los cuales se les suministró 120 ml/día de jugo de la raíz de remolacha durante 9 días. Finalizada la prueba el grupo tratado con remolacha experimentó mejorías desde el punto de vista energético y defatigante, respecto al grupo control de 12 pacientes tratados únicamente con jarabe simple (Carballo A. et al., 1992).

La planta como alimento humano demostró experimentalmente estimular la respiración celular y poseer una actividad antibradiquinina (Tyihak E., 1964; Nagase H. et al., 1975; Dijoux M. et al., 1995). La raíz de la remolacha roja (*Beta vulgaris* var. *conditiva*) representa una buena fuente de fibra dietaria para el ser humano, estimándose en 23,3% la fracción de fibra soluble y en 54,7% la fracción insoluble (Dongowski G. et al., 1996). Extractos de la raíz evidenciaron en ratones aceleración del tránsito intestinal y un efecto antimutagénico frente a un sistema de segregación mitótica inducida por mebendazol en *Aspergillus nidulans*. Asimismo, el jugo crudo de la raíz demostró inducir la contracción del íleon y del útero aislado de ratas (Moron F., 1990).

Finalmente, se ha descubierto que a partir de las *betalaínas* de la raíz se pueden sintetizar derivados de la dopamina (Kobayashi N. et al., 2001; Kujala T. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general la remolacha es muy bien tolerada en el ser humano. Únicamente deberán tomarse algunos recaudos en aquellos casos en que se observen trastornos intestinales de tipo diarreico o en presencia de hipotiroidismo, debido a la presencia de *glucosinolatos* (Arteche García A. et al., 1998). Los pacientes diabéticos deberán ingerir la remolacha con moderación. No se han observado signos de intolerancia, adversidad ni cambios en los parámetros hematológicos de pacientes asténicos tratados durante 9 días con 120 ml/día de jugo de raíz de remolacha (Carballo A. et al., 1992).

En cambio, algunos animales que se alimentan de manera copiosa con remolacha forrajera verde (especialmente cerdos y bovinos) pueden presentar señales de toxicidad. Se observa, por ejemplo, hematuria, diarrea y estado de debilidad extrema que puede hacer caer al animal con gran dificultad para incorporarse. También se observa cese de la rumia, rechimiento de dientes, indigestión y señales de dolor abdominal. Se tratan eficazmente con inyecciones de calcio, magnesio o ambos en forma conjunta (Forsyth A., 1968). En ganado vacuno se ha observado una actividad anticonceptiva o antifertilizante (Rao U., 1979). Extractos de la parte aérea (no de la raíz) evidenciaron actividad mutagénica en modelos microbianos (Ishidate M. et al., 1984). Extractos de la raíz, en cambio, no demostraron efectos embriotóxicos, mutagénicos ni abortivos en ratas gestantes (Elbe J. et al., 1981; Alkofahi A. et al., 1990).

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con tendencia a la formación de cálculos (debido a su contenido en ácido oxálico), y primer trimestre de embarazo (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La remolacha se encuentra registrada en las Farmacopeas de Chile (3ª Ed), China (1953), Corea (2ª Ed.), México (4ª Ed.), USA (19ª Ed.) y Códex Británico Farmacéutico (1973) entre otras. Por otra parte figura en la mayoría de los Codex Alimentarios.

USOS ETNOMEDICINALES

Dentro del área caribeña el empleo alimenticio de la raíz es utilizado como defatigante, digestivo, antiparasitario y vulnerario. Las hojas en infusión como laxante y en uso externo como antimicótico. El zumo como expectorante, en casos de amenorrea y como anticancerígeno. En los pueblos árabes se recomienda en casos de anemia y convalescencia de enfermedades. En el noreste de México tiene varias aplicaciones (en especial la betarraga o remolacha roja): como antianémico se hacen hervir las hojas junto a hojas de damiana, bebiéndose el contenido a lo largo del día. El jugo de remolacha en altas dosis lo indican para eliminar cálculos urinarios (en caso de intolerancia, le agregan jugo de zanahoria). El jugo en dosis normales sería preventivo de cáncer gástrico y bebido internamente lo recomiendan como remedio antiglaucomatoso.

FORMAS GALÉNICAS

Jugo fresco: Se administran 100-150 ml diarios.

Decocción: Dos cucharaditas de la raíz trozada. Agregar agua caliente a punto de hervir. Reposar 3-4 minutos. Colar. Tomar 2 tazas diarias.

OTROS USOS

Las *betalaínas* son prótidos pigmentantes que se emplean como colorantes en alimentación y en la industria. Luego de la extracción mecánica del jugo, los desechos se aprovechan como forraje. El jugo se purifica y luego se espesa en recipientes al vacío, de manera que puedan precipitarse los azúcares del concentrado resultante. Con este producto intermedio se elaboran el azúcar crudo, integral, cande, azúcar granulado, refinado y terrones de azúcar (Burrell i Floría G., 1990). Los jugos de remolacha junto a los jugos de naranja (en forma conjunta) son vendidos como bebidas refrescantes para el verano.

CURIOSIDADES

La *sacarosa* se halla ampliamente distribuida en todo el reino vegetal. Sólo en el Reino Unido se utilizan más de 2 millones de toneladas anuales de sacarosa para la alimentación, lo que equivale a un consumo de casi 41 kg por persona al año. Sólo la tercera parte de la producción mundial proviene de la remolacha azucarera.

ESPECIES RELACIONADAS

Existen 4 variedades utilizadas para la producción de alimentos o como alimento humano. Una es *Beta vulgaris* variedad *altissima* (*remolacha azucarera*) de la cual se obtiene casi el 40% del azúcar mundial (*sacarosa*) y suele cultivarse también como alimento para el ganado al igual que *Beta vulgaris* variedad *alba* (*remolacha forrajera*).

La tercera se la conoce como *Beta vulgaris* variedad *flavescens* o variedad *cicla* (*acelga*) y se cultiva por el valor nutricional de sus hojas. Finalmente la cuarta variedad es *Beta vulgaris* variedad *conditiva* (*betarraga* o *betabel*), de coloración rojiza (*remolacha roja*).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico-Técnica de La Habana, Cuba. (1995).
- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noreste de México*. Ediciones Castillo. 1ª. Ed. México. (2000).
- Alkofaji A. et al.: *Cytotoxicity, mutagenicity and antimicrobial activity of forty Jordanian medicinal plant*. Int. J. Crude Drug Res. 28 (2): 139-44 (1990).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amorin J.: *Guía Taxonómica de Plantas con Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre. (1981).
- Arceche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. España. (1998).
- Bobek P.; Galbary S.; Mariassyova M.: *The effect of red beet (Beta vulgaris var. rubra) fiber on alimentary hypercholesterolemia and chemically induced colon carcinogenesis in rats*. Nutr. 44 (3): 184-7 (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Burrell i Floria G.: *Gran Enciclopedia de la Botánica*. Edit. Plaza & Janés. España. Vol. 1: 81-4 (1990).
- Carballo A. et al.: *Efectividad de la administración del zumo de raíces de remolacha (Beta vulgaris) en el control de la astenia*. Estudio clínico controlado. Tramil VI. Guadalupe. Enda-Caribe. (1992).
- Dijoux M.; Lavand C.; Massiot G. and Le Men Olivier L.: *Flavonoids from Beta vulgaris varieties*. Fitoterapia. 66 (2):189. (1995).
- Dongowski G.: *Dietary fiber and pectin fractions of Beta vulgaris var. conditiva*. Z. Lebensm. Unters. Forsch. 202 (4): 285-93 (1996).
- Elbe J. and Schwartz S.: *Absence of mutagenic activity and a short term toxicity study of beet pigments as food colorants*. Arch. Toxicol. 49: 93-8 (1981).
- Elmadsfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. and Diedrich Cremer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. Edit. Integral. España. (1994).
- Font Quer P.: *El Diáscorides Renovado*. Editorial Labor S. A. 7ª Edición. (1981).
- Forsyth A.: *Iniciación a la Toxicología Vegetal*. Manuales de Técnica Agropecuaria. Edit. Acribia. (1968).
- Fox B. and Cameron A.: *Ciencia de los Alimentos, Nutrición y Salud*. Edit. Limusa-Noriega. 1ª Edic. (1992).
- Gírbés J.: *Proteínas vegetales de plantas medicinales*. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias de Valladolid. España. (1997).
- Goodman Gilman A. and Goodman L.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. Buenos Aires (1986).
- Guerin J.; Reveillere H.: *Antifungal activity of plant extracts used in therapy. I. Study of 41 plant extracts against 9 fungi species*. Ann. Pharm. Fr. 42 (6): 553-59 (1984).
- Ishidate M. (Jr) et al. *Food Chem. Toxicol.* 22: 623 (1984).
- Joseph H. and Grandguillotte M.: *Recherches bibliographiques*. Tramil II. Sto. Domingo. (1986).
- Kobayashi N.; Schmidt J.; Wray V. and Schiemann W.: *Formation and occurrence of dopamin-derived betacyanins*. Phytochemistry. 56 (5): 429-36 (2001).
- Koshimizu K.; Ohigashi H.; Kondo A. et al.: *Screening of edible plants against possible anti-tumor promoting activity*. Cancer Lett. 39 (3): 247-57 (1988).
- Kujala T.; Laponen J.; Klitka K. and Pihlaja K.: *Phenolics and betacyanins in red beetroot (Beta vulgaris) root: distribution and effect of cold storage on the content of total phenolics and three individual compounds*. J. Agric. Food. Chem. 48 (11): 5338-42 (2000).
- Kujala T.; Laponen J.; Pihlaja K.: *Betalains and phenolics in red beetroot (Beta vulgaris) peel extracts: extraction and characterization*. Z. Naturforsch. 56 (5-6): 343-8 (2001).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients*. 2ª Edic. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Moron F.: *Comunicación personal*. Tramil V. Livingston, Guatemala. Enda-Caribe/Conaplamed. (1990).
- Nagase H.; Hojima Y.; Moriwaki C. and Moriya H.: *Chem. Pharm. Bulletin*. 23: 971 (1975).
- Pihlgard P.; Larsson M.; Løjfven A.; Lingnert H.: *Volatile compounds in the production of liquid beet sugar*. J. Agric. Food Chem. 48 (10): 4844-50 (2000).
- Prabhovenu E. et al.: *Prophylactic effect of a Beta vulgaris extract on experimental influenza infection in mice*. Rev. Roum. Med. Virol. 37 (2): 121-4 (1986).
- Rao U.: *Antifertility effect of some indigenous plants*. Indian J. Med. Res. 70: 517-20 (1979).
- Seeger P.: *The antocyanins of Beta vulgaris var. rubra (red beets), Vaccinium myrtillus, Vinum rubrum and their significance as cell respiratory activators for cancer prophylaxis and cancer therapy*. Arztl. Forsch. 21 (2): 68-78 (1967).
- Tyihak E.: *Beta vulgaris*. Naturwiss. 51: 315. (1964).
- Zakharova N. and Petrova T.: *Beta-glucosidase of leaves and roots of the common beet Beta vulgaris*. Prikl. Biokhim. Mikrobiol. 36 (4): 458-61 (2000).

RETAMA NEGRA



NOMBRE CIENTÍFICO

Spartium scoparium L.

Sinonimias: *Sarothamnus scoparius* (L.) W.D.J. Koch.; *Cytisus scoparius* (L.) Link.

NOMBRES POPULARES

Español: retama negra, retama de escobas, codeso, escoba negra.

Portugués: giesta, giesteira das vassouras, chamiça.

Inglés: broom, besom, Irish broom, Scotch broom.

Otros: ginestra, amaracciola (Italiano), genêt à balais (Francés), Besenginster (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perteneciente a la familia de las Papilionáceas (Fabáceas), caracterizado por presentar entre 1-2 metros de altura; numerosas ramas erectas; hojas pequeñas caducas, de unos 2 cm de largo, lanceoladas o trifoliadas; flores amarillo-doradas a menudo solitarias en las axilas, bilabiadas, de 2,5 cm de largo; frutos en forma de legumbres

aplanadas y pelosas en los bordes, que tienden a tornarse negras en su madurez. Los cuales miden entre 4 y 5 mm de ancho, con 10-15 semillas en su interior. Este arbusto florece entre fines de primavera y mediados del verano.

HÁBITAT

Especie oriunda de Europa occidental y meridional. Abunda preferentemente en terrenos ácidos, calcifugos o yermos, correspondientes a bosques, brezales, calveros, landas, terraplenes, laderas o tallares. Crece hasta los 500 metros de altitud. Se encuentra naturalizada en noroeste de la Patagonia.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la sumidad, empleándose por lo general los ápices de floración y ramas jóvenes. La droga procede generalmente de Europa, en especial de la zona de los Balcanes. De acuerdo con la Farmacopea Alemana se exige un contenido mínimo de alcaloides del 0,8% expresados como *esparteína*.

HISTORIA

El término *Cytisus* deriva del griego *kytisos* y significa legumbre leñosa. En tanto *Spartium* proviene del griego *spartos*, que significa espartería, en alusión al empleo de las fibras de esta especie para la elaboración de cuerdas. De manera similar *Sarothamnus* deriva del griego y significa "hacer escobas". En la Biblia se cita que Elías, amenazado de muerte por Jezabel, huyó al desierto y decidió morir sentado junto a una planta de retama (1 Reyes 19,4). También en el libro de Job (Job 30, 3-4) se menciona su uso como alimento: "... extenuados por la miseria y el hambre, roían las raíces de la estepa... alimentándose de raíces de retama". La primera mención medicinal de la retama negra surge de los grabados de Camerarius realizados en 1586. Las yemas conservadas en vinagre y sal eran conocidas en el siglo XVII como "falsas alcaparras", y se indicaban para abrir el apetito, eliminar cálculos renales y mejorar la función del bazo e hígado.

El jugo obtenido por expresión de la planta entera fue muy reputado para combatir piojos. Bajo el nombre de

planta genista empieza a utilizarse en los primeros herbarios europeos, proviniendo su nombre de la casa real británica Plantagenet, quienes la cultivaban con fines medicinales. Fue emblema de los normandos que conquistaron Inglaterra. En Francia comienza a popularizarse su uso como especie diurética en el siglo XVIII, siendo Cullen uno de los primeros investigadores en reconocer su empleo en dolencias cardíacas. En 1851 Stenhouse obtiene la *esparteína* de esta especie.

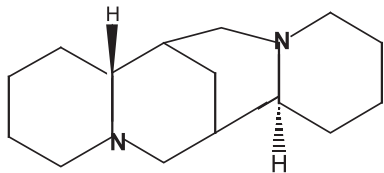
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides Quinolizidínicos (0,8-1,5%): esparteína (0,3-1 %), citisina (discutido), lupanina, 4-hidroxlupanina, 13-hidroxi-lupanina, amodendrina, 17-oxisparteína. Los alcaloides abundan en las semillas y tallos, aunque pueden encontrarse en cualquier órgano de la planta. La mayor concentración de esparteína se obtiene durante la floración.

Flavonoides: escoparina, espireína, isoquercitrina, vitexina y derivados del kaempferol y quercetina. Se han hallado además, heterósidos de isoflavonas como el genistósido (genisteína) y sarotamnósido (sarotamneína).

Aminas: epinina, tiramina e hidroxitiramina.

Otros: principios amargos, aminoácidos, carotenoides, cumarinas, ácidos cafeico y p-cumarínico, resina, grasas, aceite esencial (trazas), taninos, lectinas o hemaglutininas (semillas).



esparteína

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La retama negra fue una especie muy empleada en la antigüedad, habiendo sido oficinales las ramas y sumidades debido a la presencia del alcaloide *esparteína*, responsable de las principales actividades señaladas para esta especie. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica realizada.

Actividad Cardiovascular

En estudios efectuados en animales, la *esparteína* ha demostrado ser un bloqueante ganglionar que ha exhibido propiedades más cercanas a la *quinidina* que a los digitálicos, presentando actividad cronotropa negativa, antiarrítmica, bloqueadora de los canales de potasio y diurética. Hasta no hace mucho tiempo se empleaba la *esparteína* como sustituto de la interfase del tratamiento digital en humanos. Se ha visto que genera una prolongación de la fase distólica sin por ello ser una típica droga inotrópica positiva (Ackermann J., 1957). Por otra parte, como antiarrítmico demostró inhibir el transporte de iones sodio a través de la membrana celular logrando así reducir la hiperexcitabilidad del sistema de conducción cardíaco. Asimismo, normaliza la producción de estímulos atriales modificados patológicamente (Cañigual S. et al., 1998; Villar del Fresno A., 1999). Junto a la *tiramina* e *hidroxitiramina* ejerce un efecto vasoconstrictor., en especial durante episodios de hipotensión arterial (Jaminet F., 1953). Bajas dosis de *esparteína* administradas a cobayos produjeron taquicardia, en tanto altas dosis generaron bradicardia. (Bisset N., 1994).

Otros

A partir de la observación de pastores europeos sobre cierta inmunidad de algunas ovejas que comían retamas y que habían sido mordidas previamente por serpientes venenosas, se concluyó que esta especie presentaba un principio activo antiofídico. Luego de este hallazgo se elaboró el *sulfato de esparteína* como remedio antiofídico aunque en la actualidad casi no se emplea (Schauenberg P. & Paris F., 1980). Algunos estudios experimentales realizados con las flores, semillas, raíz y la planta entera demostraron actividad antineoplásica en modelos de sarcoma experimental (Leung A., 1981). A nivel de S.N.C la *esparteína* tiene escasa repercusión, aunque a nivel periférico puede producir bloqueo neuromuscular y parálisis motora en terminales nerviosas y ganglios simpáticos de modo similar al *curare*. Sobre músculo uterino presenta una actividad oxitócica lo que hace que sea empleada en obstetricia para facilitar el parto (Martindale, 1982).

En cuanto a la actividad de otros componentes se puede afirmar que los flavonoides le confieren una acción diurética, las aminas actividad simpaticomimética, hemostática (vasoconstrictora) e hipertensora; y la *genisteína* (isoflavona) acción estrogénica. (Para mayores datos sobre *genisteína* dirigirse a la monografía de Soja). (Chevallier A., 1996; Arteché García A. et al., 1998). A nivel pancreático se ha descrito que la *esparteína* estimularía la secreción pancreática de insulina. Su mayor empleo en la actualidad es en el estudio de metabolismo de algunos fármacos, al ser un sustrato tipo en la oxidación dependiente del sistema del citocromo P-450 (Villar del Fresno A., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El *sulfato de esparteína* ha demostrado no ser irritante de las mucosas ni del tejido celular subcutáneo cuando se administra en forma hipodérmica. En altas dosis puede generar cefalea, vértigo, palpitaciones, parestesias en miembros, desmayos, sensación de opresión torácica o abdominal, la cual cesa rápidamente con la suspensión de la medicación (Arnaud F., 1934). Asimismo, el *sulfato de esparteína* en altas dosis puede originar trastornos cardiovasculares debido a efectos gangliopléjicos: en principio de tipo estimulante y posteriormente bloqueante de los ganglios simpático y parasimpático (Arteché García A. et al., 1998). También puede ocasionar fallo respiratorio (Martindale, 1982). Los síntomas de intoxicación observados en humanos reflejan taquicardia, náuseas, diarrea, vértigo, estupor y colapso circulatorio (Newall C. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, hipertensión arterial (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998). Estudios en animales han evidenciado la actividad abortiva de las lectinas de la retama negra, al interferir con glucoproteínas ricas en galactosa, las cuales son empleadas por el endometrio para incrementar su tamaño. Asimismo provoca un aspecto "fangoso" en las paredes celulares que facilita la expulsión del feto (Horvat B., 1993).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

De acuerdo con experiencias observadas en ratas la *esparteína* puede incrementar su biodisponibilidad cuando se suministra conjuntamente *piperina* (*Piper nigrum* y *Piper longum*) por incremento de la tasa de absorción (Atal C. et al., 1981). Debido a su contenido en *tiramina* se desaconseja el empleo concomitante o sucedáneo con antidepresivos IMAO (inhibidores de la amino-oxidasa). (Blumenthal M., 1998, Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El *Council of Europe* la clasifica en categoría N3, lo cual indica que puede ser incluida como saborizante o suplemento alimenticio aunque debe reunirse mayor información sobre su eventual potencialidad tóxica (*Council of Europe*, 1981). Esta planta está sujeta a restricciones legales en algunos países. La *American Herbal Products Association* clasifica a la retama negra en clase 3, lo cual significa que su prescripción debe estar vigilada por un profesional experto, debiéndose acompañar un rótulo que exprese además de sus indicaciones, sus efectos adversos, tóxicos y contraindicaciones (*McGuffin M. et al.*, 1997).

La Comisión «E» de Alemania ha aprobado el empleo de la hierba entera para el tratamiento de trastornos funcionales cardiocirculatorios (no debe contener más de 1 mg/ml de *esparteína*), en cambio no ha aprobado el uso de las flores solas debido a su alto tenor en componentes alcaloides, aunque sí acepta su empleo como aclarante de mezclas herbales hasta un 1% del total (*Blumenthal M.*, 1998). En México no se autoriza su registro como suplemento dietario (*ANIPRON*, 2001).

ADULTERANTES

Ocasionalmente con *Genista tinctoria* L conocida como *retama de los tintoreros* (*Cañigueral S. et al.*, 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Se trata de una especie que debe ser empleada bajo exclusiva supervisión profesional. Con las semillas se obtiene un aceite esencial empleado popularmente en casos de insuficiencia cardíaca, bradicardias y arritmias. Con idénticos fines (y también diuréticos) se emplea la infusión de las flores. Las infusiones de retama negra suelen recomendarse también en casos de reumatismo y gota. La sal que se obtiene de las cenizas de las ramas se utiliza como depurativo, en casos de ictericia, edemas, artritis y cálculos renales. En Marruecos emplean las hojas en uso externo para la maduración de forúnculos y absesos. Las flores son machacadas para obtener un jugo que se aplica directamente sobre picaduras de alacranes, avispas y víboras.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 1 cucharada de café por taza, a razón de 1-3 tazas diarias.

Extracto seco: Relación 5:1, a razón de 50-150 mg diarios. Las dosis orales para el sulfato de *esparteína* son de 0,10-0,30 g diarios, no sobrepasando los 0,10 g por vez.

Extracto Fluido: Relación 10:1, en base a 10-30 gotas, 1-3 veces al día.

Uso Externo: Para ello se emplea el extracto fluido (1:1) el cual puede ser aplicado en compresas como hemostático. En este sentido la *esparteína* pura solía ser administrada para facilitar el parto y detener las hemorragias.

OTROS USOS

Las ramas se utilizan para hacer escobas y techos. Los ápices florales como encurtidos y como condimento similar a la alcaparra. Las semillas sirvieron para sustituir hace muchos años a las del café. La corteza suministra una fibra apropiada para la fabricación de tela y papel. Antiguamente se obtenía de las hojas un colorante verde y se empleaba para curtir pieles.

CURIOSIDADES

Un antiguo relato refiere que la Virgen María maldijo esta planta, debido a que en su huida a Egipto a través de matorrales de retamas, el roce del cuerpo producía la apertura

de sus vainas, con un característico ruido que podía alertar a los guardias de Herodes.

ESPECIES RELACIONADAS

***Spartium junceum* L.:** Conocida popularmente como *retama de olor*, *retamilla*, *gayomba*, *genet* o *Spanish broom*. Se trata de un arbusto similar a la especie anterior, aunque mucho más tóxico, el cual presenta hojas sencillas y pequeñas, oblongo-lanceoladas; flores grandes amarillo-doradas; estandarte oval en el ápice, alas más cortas que la carina, legumbre lineal pubescente muy comprimida, dehiscente en dos valvas y 8-10 semillas oblongas en su interior. Es oriunda de Europa y asilvestrada en América,

Los tallos producen una valiosa fibra con la cual se fabrican en Europa meridional redes, alfombras, sogas, crin vegetal, carpetas y ropa, aunque no ha podido competir con el algodón. En Francia se usan las flores en perfumería y como tintura amarillenta. En Estados Unidos se encuentran aprobadas las flores de *Spartium junceum* como suplemento dietario (n° 172.510). En Ecuador emplean popularmente las hojas y flores para contrarrestar las molestias propias del período menstrual, dolencias hepáticas, disurias y además para “contrarrestar hechizos”. Mezcladas con alcohol se emplean por vía externa como friegas contra el reumatismo (*Chiriboga X.*, 1995). Se ha observado en el Zoológico de Montevideo (Uruguay) que los mandriles suelen comer las flores de la retamilla para obtener efectos sedantes. En Turquía emplean la infusión de las ramas por vía interna como adelgazante y la de las flores para el tratamiento de la úlcera péptica (*Tuzlaci E. & Erol M.*, 1999).

El alcaloide *citisina* (aislado de las flores y semillas principalmente) presenta efecto emético y purgante siendo la dosis máxima permitida para uso humano de 5 mg (*Font Quer P.*, 1980). Se cita también en las partes aéreas la presencia de *anagrina*, *espartitriósido* (triterpeno) y *esparteína* aunque se desconoce la concentración porcentual de este último, dudándose incluso de su presencia (*Georgiev G. et al.*, 1975). Entre los efectos colaterales más frecuentes observados con las infusiones se señalan palpitations, taquicardia e hipertensión arterial (*Pallar T.*, 1988). Junto al resto de alcaloides presentaría un efecto β -agonista, útil como broncodilatador en casos de asma bronquial (*Villar López M. et al.*, 1995). Ensayos en animales no han evidenciado fototoxicidad, en tanto en humanos tampoco se han presentado evidencias de irritabilidad en piel (*Opdyke D.*, 1976).

La administración de extractos de retamilla a conejos y ratas adultas mostraron un significativo descenso de la fertilidad (reversible) en los animales. Estudios microscópicos demostraron reducción del sistema proteasa acrosomal y de la actividad de la enzima acrosina, con afectación parcial de las células testiculares y de la estructura espermatozoidal (*Baccetti B. et al.*, 1993; *Chen J. et al.*, 1993). A nivel digestivo, se ha aislado de las flores la saponina triterpénica *espartitriósido*, la cual reveló propiedades antiulcerogénicas en pruebas en animales bajo inducción con etanol y ligadura pilórica. En estudios *in vitro* frente a *Helicobacter pylori* resultó inactiva (*Yesilada E. et al.*, 1999). Se han identificado 5 glucósidos flavónicos en las flores con actividad antioxidante *in vitro* (*Yeilada E. et al.*, 2000). La combinación de ambas fracciones justificaría su empleo popular como antiulcerogénico, debiéndose tener presente siempre el tenor en alcaloides del preparado.

***Genista tinctoria* L.:** Especie europea conocida como *retama de los tintoreros*, de la cual se emplea medicinalmente la sumidad florida. Posee entre 0,3-0,8% de alcaloides especialmente del tipo de la *esparteína*. Entre los principales destacan: *N-metilcitisina*, *anagrina*, *isoesparteína*, *lupanina*, *tintorina*,

rombifolia y pequeñas cantidades de *citisina* (en las semillas). Otros componentes: *isoflavonas* (*genisteína*, *genistina*), *taninos*, *proteínas* (*lectinas* presentes en las semillas), *aceite esencial* (trazas). En medicina popular se emplea la infusión (1-2 g en 150 ml de agua hirviendo) como diurético, antigotoso, an-

tirreumático y laxante. No debe suministrarse en casos de hipertensión arterial. A altas dosis puede generar náuseas, vómitos y diarrea (McGuffin M. et al., 1997; Cañigual S. et al., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Ackermann J.: *Therapy of heart diseases with Crataegus oxyacantha and Sarcobatus scoparius*. Ther. Ggw. 96 (1): 4-8 (1957).
 - ANIPRON: Asociación Nacional de la Industria de Productos Naturales. Boletín Informativo n° 3. Agosto (2001).
 - Arteche García A. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Edit. Masson. 3ª. Edic. (1998).
 - Atal C.; Zutschi U.; Rao P.: *Scientific evidence on the role of Ayurvedic herbs on bioavailability of drugs*. J. Ethnopharmacol. 4: 229-32 (1981).
 - Baccetti B.; Burrini A.; Chen J.; Collodel G.; Giachetti D.; Matteucci F.; Menesini Chen M.; Moretti E.; Piomboni P. and Sensini C.: *Evaluation of the antifertility activity of the broom Spartium junceum in the mammalian male*. Zygote. 1 (1): 71-8 (1993).
 - Bilia A.; Flamini F.; Flamini G.; Morelli I. and Marsili A.: *Flavonoids and a saponin from Spartium junceum*. Phytochemistry. 34 (3): 847-52 (1993).
 - Bisset N.: *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Wichtl M. Edit. German Edition. Medpharm. (1994).
 - Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).
 - Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo. (1996).
 - Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
 - Cabrera A.: *Flora de la Provincia de Buenos Aires*. Tomo III. Colección Científica del INTA. Buenos Aires. (1967).
 - Cañigual S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. Edic. Oemf SRL. España. (1998).
 - Chevallier A.: *The Encyclopedia of Medicinal Plants*. Dorling Kindersley. London (1996).
 - Chen J.; Menesini Chen M.; Giachetti D.; Matteucci F. et al.: *Correlation between male fertility-like protease activity in rats treated with Spartium junceum*. Zygote. 1 (4): 309-13 (1993).
 - Chiriboga X.: *Principios Activos de Plantas Ecuatorianas*. 1er. Simposio Internacional de Med. Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).
 - Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. Strasbourg, Maisonneuve. (1981).
 - De Waal M.: *Hierbas Medicinales en la Biblia*. Edit. Tikal. España. (1998).
 - Domagalina E. and Krose F.: *New methods of estimating sparteine and of minor alkaloids in the tops of common broom (Sarcobatus scoparius)*. Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska (Med). 18: 539-47 (1963).
 - Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. 7ª Edic. Edit. Labor S. A. (1981).
 - Georgiev G.; Iskrenov S. and Peicev P.: *Pharmacologic and phytochemical study of Spartium junceum L. Folia Med. (Plovdiv)*. 17 (2): 51-7 (1975).
 - Horvat B.: *Galactose-binding lectins as markers of pregnancy-related glycoproteins*. Histochemistry. 99 (1): 95-101 (1993).
 - Jaminet F.: *Biochemical study of broom herb (Sarcobatus scoparius L.)*. I. Its vasoconstrictor amines. J. Pharm. Belg. 8 (1-2): 23-35 (1953).
 - Kettelhack D.; Rink M. and Wintefeld K.: *Accessory alkaloids of Sarcobatus scoparius L.* Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 287 (1): 1-11 (1954).
 - Leung A.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics*. New York, Chichester. John Wiley & Sons, USA. (1996).
 - Martindale: *The Extra Pharmacopeia*. 28ª Edic. Reynolds J. Ed. London. The Pharmaceutical Press. (1982).
 - McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
 - Nevall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press, London*. (1996).
 - Ophdyke D. *Food Cosmet. Toxicol.* 14 (Suppl.): 779 (1976).
 - Pallar T.: *Plantas útiles para emergencias y primeros auxilios*. IIº Congreso Internacional de Medicinas Tradicionales. Área Farmacognosia. Junio 26-29. Lima, Perú. (1988).
 - Phillips R.: *Flores Silvestres*. Edit. Blume. 1ª Edic. (1986).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
 - Tuzlaci E. and Erol M.: *Turkish folk medicinal plants*. Part II. Egridir (Sparta). Fitoterapia. 70: 593-610 (1999).
 - Villar López M. y Villavicencio Vargas O.: *Plantas medicinales peruanas en el asma bronquial*. Natura Medicatrix. 37: 61-7 (1995).
 - Yesilada E.; Garburz I. and Shibata H.: *Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-Helicobacter pylori activity*. J. Ethnopharmacol. 66 (3): 289-93 (1999).
 - Yesilada E.; Tsuchiya K.; Takaiishi Y. and Kawazoe K.: *Isolation and characterization of free radical scavenging flavonoid glycosides from the flowers of Spartium junceum by activity-guided fractionation*. J. Ethnopharmacol. 73 (3): 471-8 (2000).

RICINO



NOMBRE CIENTÍFICO
Ricinus communis L

NOMBRES POPULARES

Español: ricino, higuera infernal, higuereita, tártago, aceite de castor, catapucia, palma Christi, palmacristi (Cuba), higuerrilla (Guatemala, Panamá y Costa Rica), relajjar (Colombia), carapate (Guadalupe).

Portugués: mamona, garrapateira, mamoneiro, erva dos carrapatos, bafureira.

Inglés: castor oil, castor bean.

Otros: ricin (Francés), Wunderbaum, Rizinus Öl (Alemania), ricino (Italiano), eranda (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

El ricino es una hierba anual con porte de árbol pequeño o arbusto, perteneciente a la familia de las Euforbiáceas, caracterizado por presentar una altura variable que oscila entre los 2 y los 15 metros, aunque en término promedio alcanza los 4 metros. Presenta hojas simples, pecioladas y alternas, con 5 a 11 lóbulos, pudiendo alcanzar hasta un metro de diámetro. Las flores, apétalas, monoicas, femeninas por arriba y masculinas en la zona inferior, se encuentran dispuestas en panícula. Los frutos se componen de cápsulas trilobares y espinosas, de 3 cm de diámetro, con una semilla en cada celda. Estas últimas son ovoidales, miden entre 8 y 18 mm de largo por 4-7 mm de espesor. Son moteadas y de color gris-pardo. Caracterizan por presentar una carúncula o pliegue blanquecino y prominente en uno de los extremos.

HÁBITAT

El ricino es oriundo de África tropical (Etiopía) y la India, estando actualmente distribuido en casi todas las zonas tropicales y subtropicales. Crece silvestre, sobre suelos arcillosos y bien drenados, existiendo países que lo cultivan comercialmente como es el caso de India, Brasil (entre ambos generan casi el 90% de la producción mundial), Italia, Estados Unidos, Panamá y el continente africano. En Argentina crece en los alrededores de la Provincia de Buenos Aires, siendo espontáneo en orillas de ríos y arroyos.

PARTES UTILIZADAS

Semillas. De ellas se obtiene el aceite fijo obtenido por expresión en caliente, seguido de purificación de las mismas privadas del epispermo. La acción del calor tiene por objeto coagular las proteínas presentes (entre ellas la *ricina*).

HISTORIA

Conocido desde la época de los egipcios (figura en el papiro de Ebers como laxante y unguento para el cabello), el aceite proveniente de sus semillas fue empleado inicialmente como base para unguentos y en las primitivas lámparas de aceite, siendo desaconsejado su uso interno por los sabios griegos Teofrasto, Dioscórides y Plinio hasta el siglo XVI según consta en los herbarios de Turner y Gerard que datan de esa época. La denominación *Ricinus*, acuñada por Linneo, en latín significa «garrapata de perro» dado el parecido de las semillas con esos insectos. Los griegos le llamaron *keroton*, que también significa garrapata.

Respecto a la denominación *aceite de castor*, no se sabe a ciencia cierta el porqué de este nombre. Para algunos derivaría de una confusión con el aceite de *Vitex agnus castus* (*castus* = *castor*). Para otros se debería a que el *aceite de ricino* tendría un aroma similar al de las glándulas perianales del castor. En el siglo XVII ocurrió una merma en el suministro de ricino proveniente de India, razón por la cual disminuyó su uso. En 1764 fue reintroducido medicinalmente por Canvane quien había observado el efecto purgante del aceite proveniente de sus semillas, siendo por este motivo incluido en muchas farmacopeas europeas. El ricino es citado en la Biblia en Jonás 4,6-8. En 1864 Tuson aísla la *ricina* de las semillas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite fijo (hasta un 50%): Se trata de una mezcla de triglicéridos, de los cuales la triricinoleína es el componente mayoritario (85-90%), que por hidrólisis en intestino se transforma en ácido ricinoleico y glicerol. En menor cantidad se encuentran los ácidos iso-ricinoleico, oleico, linoleico, esteárico y dehidroxiesteárico. El aceite de ricino contiene una gran cantidad de sustancias químicas entre las que destacan la provitamina A (hasta 200 mg%), vitamina E (hasta 200 mg%), ácidos grasos poliinsaturados, fosfolípidos (hasta 1 g% compuesto por lectinas, cefalina y esfingomielina), esterinas (betasterina), etc.

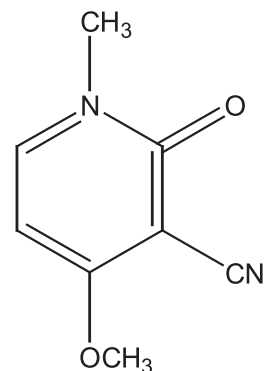
Alcaloides: ricinina (poco tóxico), ricina (altamente tóxica). La ricina consiste en cuatro lectinas, a saber 2 aglutininas (RCA- I y II) y dos toxinas (RCT III y IV). Se trata de derivados de la piridona. Las ricinas son de estructura proteica y se desnaturalizan con la alta temperatura, de ahí que el aceite se obtenga por expresión en caliente. Por ese motivo no pasan nunca al aceite, quedando retenidas en la torta oleosa residual.

Otros: proteínas (20-26%), lípidos (50-60%), glúcidos, enzimas (lipasa, invertasa, endotripsina, amilasa, oxidasa, ribonucleasa y maltasa), ácido úrico, ácido fórmico, tocoferoles, casbeno (diterpeno), ácidos orgánicos (ascórbico, cítrico, fumárico, glicólico, málico, oxálico, succínico y tartárico) y escualeno. De las hojas (medicinalmente poco utilizadas) se han aislado ácidos orgánicos (ácido gálico, elálgico, ferúlico, shikímico y *p*-cumarínico. También nitrato de potasio (alta cantidad) y los flavonoides rutina, quercitrina e isoquercitrina. En el tallo se ha aislado nitrato de potasio y un componente saponínico de tipo esteroideal. En la raíz se ha aislado un derivado poliacetilénico.

Análisis Proximal de 100 g de hoja seca: agua 0 g; proteína 24,8 g; grasa 5,4 g; carbohidratos totales 57,4 g; fibra 10,3 g; ceniza 12,4 g; calcio 2.670 mg y fósforo 460 mg (Duke J. & Atchley A., 1986).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las semillas del ricino presentan dos sustancias importantes: una de ellas es de estructura proteica y sumamente tóxica, la *ricina* (lectina); mientras que la otra está consti-



ricinina

tuida por el triglicérido del *ácido rinoleico*: el *ácido ricinoleico*. Este último presenta la actividad catártica que únicamente se preconiza en casos que se requiera una evacuación total colónica o se realicen estudios radiológicos abdominales, sigmoideoscopia o proctoscopia. En la actualidad el ricino cobra importancia en los estudios de inmunooncología experimental y como agente antiinflamatorio y antifertilidad. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Laxante

El *ácido ricinoleico* ha demostrado poseer propiedades laxantes o purgantes (dependiendo de la dosis), provocando un cuadro irritativo de la mucosa intestinal que aumenta el peristaltismo en forma refleja. A nivel intestinal el aceite de ricino ingerido (*triricinoleína* principalmente) es hidrolizado por las lipasas pancreáticas formando *glicerol* y *ácido ricinoleico*. Éste, al igual que otros surfactantes aniónicos, disminuye la absorción neta de agua y electrolitos a la vez que estimula la peristalsis intestinal. Este aumento peristáltico está promovido por la lisis de ciertos componentes lipídicos de la mucosa del intestino delgado, a lo que se suma la secreción de enterohormonas (colecistoquinina-pancreozimina), las que a nivel pancreático estimulan la liberación de lipasa y a nivel vesicular promueven la salida de ácidos biliares tras su contracción. La evacuación intestinal producida (de tipo acuosa) suele ser muy rápida (1-3 horas) ya que actúa preferentemente sobre intestino delgado. Posteriormente el aceite de ricino se metaboliza como lo hacen otros ácidos grasos. Los dolores cólicos que se observan en algunos pacientes muchas veces obedecen a aceites envejecidos o enranciados (Goodman & Gilman, 1986; Schulz V. et al., 2000).

El tiempo que tarda el ricino en producir el efecto laxante (1-3 horas) es mucho más rápido que el de otros laxantes vegetales. Por ejemplo, el salvado genera un ablandamiento de heces recién a las 24-72 horas. La cáscara sagrada y el sen generan una evacuación semilíquida entre las 6-8 horas de su administración.

El aceite de ricino suele ser empleado a nivel hospitalario para acelerar la eliminación de tóxicos ingeridos accidentalmente, siempre y cuando no se traten de tóxicos liposolubles ya que el incremento de sales biliares facilitaría su absorción (Peris J. et al., 1995; Gruenwald J., 1998). Ingerido en cantidad de 10 a 30 g produce, en un período de 3-4 horas, evacuaciones abundantes y sin cólicos. En dosis de 30 a 40 g los efectos se prolongan de 5 a 6 horas. Las dosis catárticas (más de 60 g) pueden provocar una o dos evacuaciones semilíquidas copiosas al cabo de 2 a 6 horas, lo cual puede ser útil en casos de intoxicaciones. Debido al

sabor desagradable de este aceite se suele aromatizar el preparado. Empleado externamente, es un emoliente blando.

Actividad Antimicrobiana

Los extractos acuoso y acetónico han demostrado ejercer *in vitro*, actividad antimicrobiana frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella newport*, *Salmonella typhi*, *Sarcinia lutea*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus albus* y *Staphylococcus aureus* (Misas C. et al., 1979). Diferentes extractos elaborados con la hoja han exhibido actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* (Verpoorte R. & Dihal P., 1987) y contra un hongo (*Atta sexdens rubropilosa*) el cual es simbiótico de hormigas destructoras de cultivos pertenecientes a la familia Formicidae (De Groote S. et al., 1996). El aceite de ricino es la base para la preparación del ácido undecilénico, de probada actividad fungistática (Orellana S., 1987).

El extracto etanólico de las hojas frescas presentó moderada actividad inhibitoria frente los hongos *Fusarium oxysporum*, *Micobacterium tuberculosis* y *Aspergillus niger* (Singh J. et al., 1994; Cáceres A., 1996). En tanto, el polvo de las hojas y el aceite evidenciaron actividad nematocida frente a *Aphelenchus avenae*, *Ditylenchus cypei*, *Helicotylenchus erythrinae*, *Heterodera rostochiensis*, *Heterodera schachtii*, *Hoplolaimus indicus*, *Meloidigyne incognita*, *M. javanica* y *Pratylenchus delattrei*. También demostraron ser efectivos repelentes de los insectos *Aleyrodes vaporariorum*, *Locusta migratoria*, y como insecticida frente a *Callosobruchus sinensis*, *Lespeyresia pomonella*, *Musca domestica*, *Oncopeltus fasciatus* y *Popillia japonica* (Grainge M. & Ahmed S., 1988). El extracto metanólico de las hojas demostró propiedades antifiliariásicas contra *Onchocera volvulus* (Comley J., 1990). Por último, extractos de las hojas de ricino demostraron actividad molusquicida, mientras que el extracto etanólico de la raíz evidenció actividad antiamebiana (Correa A. & Gupta M., 1995).

Inmuno-oncología Experimental

Las lectinas del ricino han sido ensayadas en oncología experimental debido a su acción adherente sobre las glicoproteínas de la superficie celular (útil en biopsias tisulares para la diferenciación de células malignas) y su actividad sinérgica con daunorrubicina, cisplatino y vincristina, todas ellas drogas de amplio uso oncológico. Suelen emplearse además para reacciones de aglutinación (separación de hematíes de glóbulos blancos) y estimular sustancias de tipo interferón para la medición y detección de procesos inmunocompetentes y malignos (Budavari S., 1989; McGuffin M. et al., 1997).

La *ricina*, sustancia de la familia de las lectinas, es una glicoproteína de PM 65.000, consistente en una cadena neutra A y una ácida B unidas por enlaces disulfuros. La cadena A demostró inhibir la síntesis de proteínas que causan la muerte celular, en tanto la cadena B sirve como un transportador que conduce la proteína a la superficie de la célula (Olsnes S. et al., 1975). Al igual que las lectinas del *Viscum album*, la *ricina* pertenece al grupo de proteínas inactivadoras ribosomales de tipo II siendo unas 30 veces superior a la lectina I (*viscumina*) del *Viscum album* (Tonevitsky A. et al., 2002).

La *ricina* ha demostrado actividad antitumoral en ratones inoculados con células leucémicas LI 210. Por vía intraperitoneal su efecto citotóxico fue superior al del 5-fluoracilo, en cambio resultó inactiva por vía endovenosa (Fodstad J. et al., 1978). En experiencias sobre cultivos de tejidos tumorales, se pudo evidenciar una ligera inhibición del crecimiento tumoral con los extractos etanólico y acuoso elaborados a partir de las hojas de *Ricinus communis* (Lin J. & Liu S., 1986).

El aceite obtenido de la semilla mostró una leve inhibición del crecimiento tumoral y efecto inmunosupresor discreto en presencia de inmunoestimulantes previamente agregados al medio de cultivo (Weniger B., 1992). La *ricina* ha demostrado experimentalmente comportarse como un agente inhibidor del HIV (transcriptasa reversa) y de la síntesis de ADN a nivel ribosomal, de igual modo que la *alfa-momorcharina* perteneciente a *Momordica charantia* (Ho W. et al., 1991, Gírbés J., 1997; Wang H. & Ng T., 2001).

Actividad Antifertilidad - Facilitadora del Parto

El extracto alcohólico de las semillas demostró en conejas y ratas preñadas, un efecto anticonceptivo y abortifacient, inhibiendo la implantación del óvulo fecundado en la mayoría de los animales (Salhab A. et al., 1997; Makonnen E. et al., 1999). En ese sentido, el ácido ricinoleico forma parte de ciertos geles anticonceptivos. Algunos derivados de este ácido se emplean para restauración y mantenimiento de la acidez vaginal (Okwuasaba F. et al., 1991). Por otra parte, el ácido ricinoleico tiene actividad espermicida, *in vitro*, sobre muestras de semen humano (De Sousa M., 1991).

En un estudio que abarcó 50 mujeres voluntarias, la administración oral de 2,3-2,5 g de un producto elaborado en base a semillas de ricino (RICOM-1013-J) durante un año, demostró la eficacia anticonceptiva y antifertilidad evidenciada en los ensayos previos en animales. La tolerancia fue considerada como muy buena (Isichei C. et al., 2000). Finalmente, en un estudio prospectivo que abarcó 100 mujeres embarazadas en fecha a término próximas a parir, se procedió a dividir las en dos grupos. El grupo de mujeres (52) que recibió una dosis simple de 60 ml de aceite de ricino, presentó mayor número de contracciones para facilitar el trabajo de parto que el grupo de mujeres (48) que no recibió ningún tipo de tratamiento (Garry D. et al., 2000).

Otros

Extractos de la raíz de ricino presentaron una significativa actividad hipoglucemiante en ratas albinas durante el test de estreptozotocina (Atal C. & Kapur B., 1982). A través de mediciones de temperatura corporal en animales de laboratorio, se pudo evidenciar un efecto hipotérmico de las hojas aplicadas tópicamente en piel. Esto podría explicar el uso popular en el tratamiento de cefaleas, fracturas o cólicos abdominales (Orellana S., 1987). Extractos elaborados con el tronco de ricino demostraron en útero aislado de ratas y músculo estriado de ranas, efecto espasmolítico. En patas de ratas demostró incrementar el flujo sanguíneo y en perros disminuir la presión arterial (Scarpa A. & Guerci A., 1989).

El extracto acuoso de las partes aéreas secas ha exhibido actividad diurética (no natriurética ni salidiurética) en dosis de 5 g/k administrado por vía intragástrica en ratas (Tanira M. et al., 1989). La sal sódica del ácido ricinoleico se emplea como agente esclerosante (Budavari S., 1989; Cáceres A., 1996). Estudios experimentales en ratas demostraron que el extracto etanólico de las hojas ejerce una actividad hepatoprotectora, colerética y anticolestásica (de manera dosis dependiente), en intoxicaciones producidas por galactosamina y tetracloruro de carbono, (Visen P. et al., 1992; Zakaria M. & Mohd M., 1994). A nivel del metabolismo lipídico, una dieta diaria con un 10% de aceite de ricino a ratas produjo, al cabo de unas pocas semanas, descenso de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos (Ihara Watanabe M. et al., 1999). Al respecto, estudios *in vitro* determinaron una actividad lipolítica de la *ricina* lo cual podría estar en relación a su mecanismo de citotoxicidad (Lombard S. et al., 2001).

A nivel dérmico, la aplicación tópica de ácido ricinoleico

evidenció un potente efecto analgésico-antiinflamatorio en el test cutáneo agudo y subagudo de inflamación por carragenina en ratas. Este efecto demostró ser de características similares al producido por *capsaicina*, lo cual sugiere una interacción de dicho ácido con neuropéptidos sensoriales mediadores del proceso inflamatorio neurogénico. En efecto, un descenso de la sustancia P a nivel tisular pudo ser comprobado luego de reiteradas aplicaciones de *ácido ricínico*, sin producir la típica hiperalgesia e irritación propias de la *capsaicina* (Vieira C. et al., 2000).

Por su parte, la *ricinina* demostró en ratas incrementar la capacidad cognitiva de los animales a través de diferentes tests, lo cual podría cobrar importancia a futuro en los tratamientos de amnesia en humanos (Ferraz A. et al., 1999). Su actividad sobre receptores GABA-A también abre las puertas para un mejor estudio y comprensión de los mecanismos originadores de convulsiones epilépticas (Ferraz A. et al., 2000). Finalmente, el extracto acetónico de las hojas de ricino demostró *in vitro* propiedades antioxidantes débiles, menores a las demostradas por α -tocoferol (Saleem A. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: Uno de los primeros inconvenientes que presenta este aceite es su prescripción, debido a sus desagradables cualidades organolépticas, aún cuando se trate de enmascarar administrándolo junto a sopas, café o té. La evacuación intestinal producida por el aceite de ricino no está exenta de riesgos ya que se han observado en muchos pacientes que abusan del mismo, lesiones macroscópicas en la mucosa intestinal (debido a su efecto irritativo) así como la aparición de dolores cólicos intensos, náuseas, vómitos, deshidratación y el consiguiente desequilibrio hidroelectrolítico. De continuarse esta práctica pueden aparecer alteraciones en la absorción de nutrientes a largo plazo (Paris R. & Moyse H., 1981; Godman & Gilman A., 1986). Los síntomas de intoxicación pueden hacer su aparición varias horas después de la ingesta de las semillas masticadas, iniciando con un cuadro de náuseas, seguido de vómitos, diarrea, escalofríos, sensación de ardor en la boca, sed, piel cianótica, arritmias cardíacas, convulsiones y finalmente muerte por paro respiratorio. Ante un cuadro tóxico se deberá realizar un lavado gástrico con permanganato de potasio, sulfato de sodio e inducción del vómito, administrando luego carbón activado, antiespasmódicos, hidratación para reequilibrar el medio interno e infusiones de bicarbonato de sodio para neutralizar el estado de acidosis (Chin W. & Keng H., 1990; Mutti O., 1992; Gruenwald J., 1998). También se han sugerido inyecciones de *bromhidrato de arecolina* como antídoto (Alfonso H. et al., 2000).

Se desaconseja el uso de aceite de ricino durante los tratamientos de obesidad ya que en gente joven puede propiciar abuso y complicar metabólicamente cuadros subyacentes de anorexia y bulimia (Vidal Ortega C., 1995).

Ha de tenerse en cuenta que el aceite enranciado resulta tóxico para el organismo. La pasta de semillas de ricino tratadas al vapor, hace que se destruya uno de sus componentes tóxicos: la *ricina*. Esta sustancia tiene la capacidad de aglutinar los hematíes, pudiendo desencadenar coagulación intravascular diseminada. El botánico californiano W. Armstrong demostró que la *ricina* resulta 6.000 veces más tóxica que la *cianida* y 12.000 veces más tóxica que el veneno de la víbora de cascabel. Muchos casos tóxicos se han observado en la confusión de recolectar accidentalmente semillas de ricino en lugar de las de café o por masticar semillas como método laxante. La ingesta de 3-4 semillas en niños y de 10 semillas en el adulto puede resultar fatal (Fernando R., 1988; McGuffin M. et al., 1997).

Con la planta verde se pueden producir en personas adultas intoxicaciones con 10 g/k, y la muerte con 20 g/k de hojas frescas sin tallos (Alfonso H. et al., 2000). Asimismo se ha observado que la semilla aplicada localmente sobre piel o incluso el polvo de la misma puede provocar reacciones anafilácticas o fenómenos alérgicos de tipo urticariano mediados por Ig E, aunque de manera esporádica. (Kanerva L. et al., 1990; Navarro Rouimi R., 1999; Metz G. et al., 2001). También han sido señaladas reacciones alérgicas cruzadas entre proteínas del látex de *Hevea brasiliensis*, polen de *Mercurialis annua* y semillas y polen de ricino, todos miembros de la familia Euforbiáceas (Palosuo T. et al., 2002).

Estudios en animales: En polluelos a los que se alimentó con semillas de *Ricinus communis* y semillas de *Jatropha curcas*, se pudo comprobar una mayor mortandad en aquellos que consumieron únicamente las semillas de ricino (El Badwi S. et al., 1995). La administración de *ricinina* a ratas en dosis altas (20 mg/k) produce aprehensión en miembros (inhibida por diazepam) seguida de mioclonías, espasmos respiratorios y muerte. Esta inhibición del diazepam (no ocurre con fenotolína, fenobarbital o etosuximida) sugiere que la *ricinina* actuaría en receptores GABA-A. Este tipo de hallazgo permite abrir las puertas a futuras investigaciones para una mejor comprensión de los cuadros epilépticos (Ferraz A. et al., 2000).

Las intoxicaciones en animales producen, por la presencia de la toxina en forrajes, cuadros de shock y anafilaxia, precedidos por fiebre, vómitos, diarrea, dolor abdominal y temblor muscular. En casos graves produce convulsiones, coma y muerte. En caballos la muerte puede ocurrir a las 24-36 horas, habiéndose calculado para estos animales una dosis letal equivalente a la ingesta de 6-8 semillas. Para rumiantes y cerdos, se ha calculado en 7-10 semillas; 11 en perros, 5-6 en ovejas, y hasta 80 en pavos y gallinas, lo que equivale a 1,4% de su peso corporal en semillas, siendo por ello los animales más resistentes (Scarpa A. & Guerci A., 1982; González Stuart A., 1989; Albrechtsen J. et al., 2000). Recientemente se ha descrito un caso fatal en un perro que ingirió un producto fertilizante con forma de torta conteniendo ricino, el cual había sido sometido a un pretratamiento con calor (Soto Blanco B. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Colon irritable, obstrucción intestinal, enfermedad diverticular y niños menores de 12 años de edad. Se ha podido verificar una acción estimulante uterina, a partir del empleo de aceite de ricino en animales de laboratorio, por lo que se desaconseja su uso durante el embarazo. No obstante, en etapa parto suele emplearse para facilitar la labor del mismo (Goodman & Gilman A., 1986; Brinker F., 1998). No debe emplearse en intoxicaciones por sustancias liposolubles, ya que la secreción de sales biliares facilitaría la absorción de los tóxicos (Arteche García A. et al., 1998). El aceite de ricino no debe emplearse más allá de 8-10 días continuos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La pérdida de electrolitos por uso del aceite puede potenciar la actividad de glucósidos cardiotónicos. No emplear junto a antihelmínticos solubles en aceite (*Dryopteris filix-mas*) pues puede incrementar su absorción y con ello sus efectos tóxicos. En todo caso se deberá administrar a continuación. Administrado junto al *aceite de paico* (*Chenopodium ambrosoides*) se observó en ambos que pierden eficacia y toxicidad (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El aceite de ricino se encuentra registrado por las siguientes Farmacopeas: Argentina (6ª Ed.), Corea (2ª Ed.), Chile (3ª Ed.), China (XIª Ed.), Egipto, España (aceite virgen y aceite hidrogenado), Europea (4a. Ed.), Francia (9ª Ed.), Holanda, India, Inglesa (BHP 1973), Italia (10ª Ed.), Japón (9ª Ed.), México (4ª Ed.), Polonia, Rumania, Suiza (6ª Ed.), Turquía, ex-URSS (10ª Ed.), USA (9ª Rev.), Vietnam (1971). En Brasil estuvo presente en la Farmacopea (1ª y 2ª Ed.) pero en la actualidad figura como especie de uso restringido, pudiéndose emplear en homeopatía. El ricino figura en la categoría de suplemento dietario por la FDA norteamericana (Mc Caleb R., 1993).

USOS ETNOMEDICINALES

El aceite de ricino ha sido utilizado desde tiempos inmemoriales como laxante, en cuadros de constipación crónica. Sin embargo, en la actualidad está casi en desuso dada la preferencia por otros fármacos o productos herbales menos tóxicos. En forma externa, puede ser empleado como emoliente y como vehículo de diversos ungüentos, logrando por ejemplo, aliviar casos de irritación ocular. En ese sentido, algunas etnias de la India emplean el látex como colirio para tratar cataratas. Más allá de este uso, se señala lo peligroso de esta práctica ya que puede ocasionar cegueras en dosis no adecuadas. Los Bateyes haitianos que viven en República Dominicana utilizan el aceite de la semilla por vía oral en casos de neumonías y asma. En la isla caribeña de Dominica se emplea el aceite de la semilla en aplicación local contra traumatismos. En Guadalupe emplean la hoja al natural, o machacada en aceite, en aplicación local en casos de cefaleas.

En Panamá emplean las hojas frescas como antiinflamatorias sobre zonas dolorosas (espalda por ejemplo), paperas y erisipela. En Guatemala emplean las hojas en forma de infusión como febrífugo, diurético y galactógeno. Los indígenas Pilagá del noreste argentino emplean las semillas de ricino hechas polvo oleoso para ser aplicadas en las mejillas correspondientes a dolores de muelas. A su vez emplean las semillas quemadas y molidas, las cuales se aplican sobre la piel para extraer espinas clavadas. En tanto, los indígenas Guaraníes del Paraguay utilizan la semilla machacada en forma de fricciones sobre la cabeza, para el tratamiento de cefaleas. En Brasil emplean una cucharada de aceite de paico (*Chenopodium ambrosioides*) junto al aceite de ricino (dos cucharadas soperas) como vermífida (Abreu Matos F. de 2000).

En China, las semillas son utilizadas localmente para el tratamiento de absesos, heridas de piel, cefaleas, sordera; e internamente como laxante. En Malasia el aceite de ricino es empleado localmente sobre el ano en casos de hemorroides, y sobre el oído para limpieza del mismo o ablandar el cerumen. Las hojas machacadas se aplican conformando una pasta sobre las mamas para inducir la bajada de leche. En la isla de Tonga (Pacífico) emplean un jugo por expresión de las semillas mezclado con agua para tratar tumores de mama.

Por vía externa, recomiéndase la aplicación de la hoja calentada en el fuego, como analgésico, directamente sobre la superficie articular afectada. También, por vía interna, 5 g de polvo de raíz dos veces al día en una taza de leche; o la decocción de la corteza de raíz, a razón de 6 cucharaditas, 2 veces al día. En todos los casos se recomienda no superar los tres días consecutivos de tratamiento.

En Marruecos las hojas en infusión se emplean en enfermedades renales y hepáticas (3 cucharadas diarias). Aplicadas sobre heridas, las hojas cumplirían un papel hemostático. Las flores secas con miel se recomiendan

como antidiarreico. En Medicina Veterinaria se emplea la decocción de la semilla por vía oral, para tratar la ictericia del ganado vacuno. En cualquier caso, se recomienda emplear únicamente aceites adquiridos en farmacias o dispensarios autorizados, evitando utilizar el aceite de ricino producido industrialmente, ya que el mismo no es sometido a la detoxificación de la proteína por vapor, siendo así altamente tóxico.

FORMAS GALÉNICAS

Aceite: En casos de constipación se suministran 2 a 10 g diarios, ya sea en forma de pasta de semillas tratadas al vapor o en cápsulas. Superada esa dosis (máximo 40 g o ml) se obtienen efectos purgantes. En forma líquida bastan sólo 4 ml en ayunas para alcanzar un efecto laxante en el paciente adulto. Las dosis purgantes en niños de 2 a 8 años corresponden a 5-15 ml (según edad), mientras que en menores de 2 años, corresponden a 1-5 ml. (A título personal creo riesgoso su suministro a tan corta edad).

Los manuales de la OMS sobre medicina tradicional para el sudeste asiático, incluyen al aceite de ricino en dosis de 5 gotas por taza caliente de leche a ingerir 3-4 veces al día, en casos de constipación crónica. En caso de dolores de oídos se recomienda la aplicación de 0,2 ml de aceite de ricino, cada 4 horas.

Fitocosmética: El aceite de ricino se empleaba antiguamente como lubricante y abrillantador capilar. En la actualidad tiene uso en productos para uñas, protectores y lápices labiales, en proporción variable (0,5 al 15%).

OTROS USOS

El aceite se emplea en la fabricación de algunas pinturas, barnices, lubricantes, combustible para iluminación y motores (Castrol®). También se emplea en la industria textil (para preservar la lana), en la elaboración de jabones y productos de cosmética. La utilidad como combustible es la principal actividad económica derivada del aceite. La gran versatilidad de uso del aceite de ricino (ha generado por ello más de 300 compuestos diferentes) deriva en que el *ácido ricinoleico* presenta un grupo hidroxilo junto a un enlace carbónico doble (Cabieses F., 1993).

Ocasionalmente la pasta de las semillas es empleada como abono y forraje. Las hojas contienen un colorante azul turquesa empleado en algunas tinturas. En India y China alimentan los gusanos de seda con sus hojas. En tanto con los tallos se fabrica papel. En Brasil, la empresa Poly-Urethane® ha puesto a punto una nueva tecnología que emplea el aceite de ricino en la fabricación de espumas aislantes flexibles. Esto podría disminuir el consumo de hidrocarburos fluorados y alentaría a una mayor producción o cultivo de esta planta. A su vez, el aceite de ricino polietoxilado se emplea como excipiente en preparados farmacéuticos, tales como inyectables por perfusión y colodiones para uso tópico.

CURIOSIDADES

En el listado de sustancias tóxicas mortales que tiene el FBI norteamericano, la *ricina* figura en 3er. lugar, detrás del plutonio y la toxina botulínica. Tal es el poder de esta sustancia, que en diciembre de 1995, un ciudadano de Arkansas (USA) llamado Thomas Lewis Lavy fue arrestado y encarcelado por poseer en su domicilio 130 g de *ricina*. Si bien el tener un veneno en el domicilio no justifica un arresto, lo llamativo del caso es que en la biblioteca de Lavy fueron encontrados dos libros: «The Poisoner's Handbook» (El Libro de los Venenos) donde se explica como obtener *ricina* a partir del aceite de castor; y «Silent Death» (Muerte Silenciosa) donde se explica como matar a una persona

lentamente sin ser descubierto, utilizando varios tipos de venenos (Webb G., 1996).

En 1978, agentes de espionaje rusos usaron *ricina*, la cual fue colocada en la punta de un paraguas con el que apuñalaron a un oficial búlgaro disidente, en una parada de ómnibus de Londres.

Antiguamente el aceite de ricino que ingresaba a Europa procedía de América, de donde llegaba mal preparado, impuro y adulterado con aceite de tártago. Precisamente, una fábrica de la localidad de General Mosconi (al norte de la provincia argentina de Salta) logró elaborar aceite de ricino

a partir de la planta de tártago. Los expertos señalan que por cada tonelada de semilla silvestre de tártago se puede llegar a extraer un 35% de aceite de ricino, siendo la resaca utilizada como abono (Vercelli J., 1997). Cabe acotar que hasta no hace mucho, se pagaba buen dinero para erradicar la planta de tártago considerada como «mala hierba».

Existe una gran variabilidad de tamaño en esta especie, especialmente a medida que se aleja de su lugar de origen (Asia). En dicho continente alcanza alturas de 12-14 metros. En las islas Azores alcanza 2-3 metros y en Francia queda reducida a una planta de maceta.

BIBLIOGRAFÍA

- Abreu Matos F. de: *Plantas Mediciniais Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil*. 2ª Ed. Imprensa Universitária. UFC. Brasil (2000).
- Albrechtsen J.; Gvaltney Brant S. and Khan S.: *Evaluation of castor bean toxicosis in dogs: 98 cases*. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 36 (3): 229-33 (2000).
- Alfonso H.; Tablada Pérez R.; Quesada Pastor N.; Carballo Velázquez N.; Acosta Pedroso B. y Sánchez L.: *Plantas Tóxicas*. Edit. Capitán San Luis, La Habana (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Arteche García A.; Vanadochoa B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson SRL. 3ª Ed. (1998).
- Atal C.; Kapur B.: *Cultivation and Utilization of Medicinal Plants*. Jammu-Tawi. Reg. Res. Lab. Pp. 877. (1982).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Budavari S.: *The Merck Index*. Rahway, Merck & Co. Pp. 1606 (1989).
- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Tomo II. Pp. 493-504. Diselpesa Edit. Lima, Perú (1993).
- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. (1996).
- Comley J.: *New macrofilaricidal leads from plants?*. *Trop. Med. Parasitol.* 41 (1): 1-9 (1990).
- Correa M. and Gupta M.: *Ricinus communis*. En: 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed.). CYTED. Colombia. (1995).
- De Groote S.; Monteiro M.; Vieira P.; Fernandes J.; da Silva F.; Torkomian V. and Pagnocca F.: *Activity of Ricinus communis and Canavalia ensiformis against the symbiotic fungus of the leaf-cutting ant Atta sexdens rubropilosa*. Abstract. VIIIª Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- De Sousa M. et al.: *Constituintes químicos activos de plantas medicinais brasileiras*. Fortaleza, Brasil. *Produtos Naturais*, pp. 416. (1991).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of proximate analysis tables of higher plants*. Florida. CRS Press. (1986).
- El Badvi S.; Adam S. and Hapke H.: *Comparative toxicity of Ricinus communis and Jatropha curcas in Brown Hiss chicks*. Dep. of Veterinary Medicine, University of Khartoum, Sudan. *Medline*® (1995).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. 2ª Ed. Springhouse. U.S.A. (2001).
- Fernando R.: *Plant poisoning in Sri Lanka*. *Toxicol.* 26 (1): 20 (1988).
- Ferraz A.; Angelucci M.; Da Costa M.; Batista I.; De Oliveira B. and Da Cunha C.: *Pharmacological evaluation of ricinine, a central nervous system stimulant isolated from Ricinus communis*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 63 (3): 367-75 (1999).
- Ferraz A.; Pereira L.; Ribeiro R.; Wolfman C.; Medina J.; Scorza F.; Santos N.; Cavalheiro E. and Da Cunha C.: *Ricinine-elicited seizures. A novel chemical model of convulsive seizures*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 65 (4): 577-83 (2000).
- Filipov A.: *La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá*. *Parodiaria*. 10 (1-2): 35-74 (1997).
- Fodstad J. et al. *Int. J. Cancer*. 22: 558 (1978).
- Garry D.; Figueroa R.; Guillaume J. and Cuco V.: *Use of castor oil in pregnancies at term*. *Altern. Ther. Health Med.* 6 (1): 77-9 (2000).
- Gribés J.: *Proteínas vegetales de plantas medicinales*. Facultad de Ciencias de Valladolid. (1997).
- González Stuart A.: *Plantas tóxicas para el ganado*. Edit. Limusa-Noriega. México. (1989).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Edit. Panamericana. 7ª Edición. (1986).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of plants with pest control properties*. John Wiley & Sons. New York, U.S.A. (1988).
- Gruenewald J.: *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. (1998).
- Harsha V.; Hebar S.; Hedge G.; Shripathi V.: *Ethnomedicinal knowledge of plants used by Kunabi Tribe of Karnataka in India*. *Fitoterapia*. 73 (4): 281-7 (2002).
- Ho W. et al.: *Cloning of the cDNA of alpha-momorcharin: a ribosome inactivating protein*. *Biochim. Biophys. Acta*. 1088 (2): 311-314. (1991).
- Ibara Watanabe M.; Shiroyama T.; Konda G.; Umekawa H.; Takabashi T.; Yamada Y. and Furuichi Y.: *Effects of castor oil on lipid metabolism in rats*. *Biosci Biotechnol. Biochem.* 63 (3): 595-7 (1999).
- Isichei C.; Das C.; Ogunkeye O.; Okunwasaba F.; Uguru V.; Onorunwe O. et al.: *Preliminary clinical investigation of the contraceptive efficacy and chemical pathological effects of RICO-1013-J of Ricinus communis var. minor on women volunteers*. *Phytother. Res.* 14 (1): 40-2 (2000).
- Kanera L.; Estlander T. and Jolanki R.: *Long lasting contact urticaria from castor bean*. *J. American Academy Dermatol.* 23 (2): 351-355. (1990).
- Krajca Kuzniak V. and Baer Dubowska W.: *The effects of tannic acid on cytochrome P450 and phase II enzymes in mouse liver and kidney*. *Toxicol Lett.* 143 (2): 209-16 (2003).
- Lin J. and Liu S.: *Studies on the antitumor lectins isolated from the seeds of Ricinus communis*. *Toxicol.* 24 (8): 757-65 (1986).
- Lombard S.; Helmy M. and Pieroni G.: *Lipolytic activity of ricin from Ricinus sanguineus and Ricinus communis on neutral lipids*. *Biochem. J.* 358 (3): 773-81 (2001).
- Makonnen E.; Zerihun L.; Assefa G. and Rostom A.: *Antifertility activity of Ricinus communis*. *East Afr. Med. J.* 76 (6): 335-7 (1999).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation, U.S.A. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).
- Metz G.; Bocher D. and Metz J.: *IgE-mediated allergy to castor bean dust in a landscape gardener*. *Contact Dermatitis*. 44 (6): 367 (2001).
- Misas C.; Hernández N. and Abraham A.: *Contribution to the biological evaluation of cuban plants*. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 31: 5-51. (1979).
- Mutti O.: *Toxicología Vegetal*. Pp. 222. En: *Intoxicaciones más frecuentes en Pediatría*. Talamoni M. Edic. H. Macchi. Buenos Aires. (1992).
- Navarro Rouimi R. and Charpin D.: *Anaphylactic reaction to castor bean seeds*. *Allergy*. 54 (10): 1117 (1999).
- Okunwasaba F.; Osunkwo U.; Ekwonchi M. et al.: *Anticonceptive and estrogenic effects of a seed extract of Ricinus communis var. minor*. *J. Ethnopharmacol.* 34 (2-3): 141-5 (1991).
- Olsnes S.; Refsnes K.; Christensen T.; and Pihl A.: *Structure and properties of the lectins from Abrus precatorius and Ricinus communis*. *Biochim. Biophys. Acta*. 405: 1 (1975).
- Orellana S.: *Indian Medicine in Highland Guatemala*. Pp. 308. Albuquerque, Univ. New Mexico Press. (1987).
- Palosuo T.; Panzani R.; Singh A.; Ariano R.; Alenius H. and Tarjanmaa K.: *Allergen cross-reactivity between proteins of the latex from Hevea brasiliensis, seeds and pollen of Ricinus communis, and pollen of Mercuarialis annua, members of the Euphorbiaceae family*. *Allergy Asthma Proc.* 23 (2): 141-7 (2002).
- Paris R. and Moysé H.: *Précis de Matière Médicale*. Paris. Edit. Maloine. (1981).
- Pérez A.: *Historia del Medicamento: El Ricino*. *Fitoterapia*. 5: 64-69. (1997).
- Robineau L. G.: *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Edición Tramit / J. Dominicana. Enda-Caribe. (1996).
- Saleem A.; Abotupa M. and Pihlaja K.: *Total phenolics concentration and antioxidant potential of extracts of medicinal plants of Pakistan*. *Z. Naturforsch.* 56 (11-12): 973-8 (2001).
- Salhab A.; Issa A.; Alboog I.: *On the contraceptive effect of castor beans*. *J. Pharmacognosy* 35 (1): 63-5 (1997).
- Saravia A.: *Validación del Uso Popular de Plantas Medicinales en Guatemala*. 1ª Congreso Internacional de Medicinas Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).
- Scarpa A. and Guerri A.: *Various uses of the castor oil plant. A review*. *J. Ethnopharmacol.* 5: 117-137 (1982).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer-Verlag, Germany. (2000).
- Singh J.; Dubey A.; Tripathi N.: *Antifungal activity of Mentha spicata*. *Int. J. Pharmacognosy*. 32: 314 (1994).
- Soto Blanco B.; Sinhorini I.; Gorniak S.; Schumaber Henrique B.: *Ricinus communis cake poisoning in a dog*. *Vet. Hum. Toxicol.* 44 (3): 155-6 (2002).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).
- Tamira M.; Angel A. and Al-Said M.: *A study of some saudi medicinal plants used as diuretics in traditional medicine*. *Fitoterapia*. 60 (5): 443-447. (1989).
- Toneyitsley A.; Agapov I.; Chelnokova O.; Moisenovich M. and Marx U.: *Comparison between the mechanisms of action of plant toxins and viscum on the stage of intracellular dissociation*. *Arzneimittelforschung*. 52 (6): 500-5 (2002).
- Vercelli J.: *Utilización de la planta de tártago como fuente de aceite de ricino*. Nota de J. Rodríguez para Diario Clarín. 9 de julio. (1997).
- Verpoorte R. and Dihal P.: *Medicinal Plants of Surinam. IV. Antimicrobial activity of some medicinal plants*. *J. Ethnopharmacol.* 21: 315-318. (1987).
- Vidal Ortega C.: *Las plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales*. *Natura Medicatrix*. N° 37: 68-71. (1995).
- Vieira C.; Evangelista S.; Cirillo R.; Lippi A.; Maggi C. and Manzini S.: *Effect of ricinoleic acid in acute and subchronic experimental models of inflammation*. *Mediators Inflamm.* 9 (5): 223-8 (2000).
- Visen P.; Shukla B.; Patnaik G.; Tripathi S. et al.: *Hepatoprotective activity of Ricinus communis leaves*. *Int. J. Pharmacogn.* 30: 241-250 (1992).
- Wang H. and Ng T.: *Examination of lectins, polysaccharopeptide, polysaccharide, alkaloid, coumarin and trypsin inhibitors for inhibitory activity against human immunodeficiency virus reverse transcriptase and glycolylhydrolases*. *Planta Med.* 67 (7): 669-72 (2001).
- Webb G.: *Ricin: Deadly Toxin*. *Herbalgram*. 37: 10. (1996).
- Weniger B.: *Activités biologiques de drogues végétales de la Caraibe utilisées par voie locale contre les brûlures, dans des systèmes de cellules animales et humaines en culture*. TRAMIL. VI, Basse-Terre, U.A.G., Guadeloupe, Enda-Caribe. (1992).
- Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants*. Penerbit Fajar Bakti Sdn. Malaysia. (1994).

ROBLE



NOMBRE CIENTÍFICO

Quercus robur L.

Sinonimia: *Quercus pedunculata* Ehrh.; *Q. robur* subsp. *eurobur* A. Camus.

NOMBRES POPULARES

Español: roble, roble fresnal, carballo.

Portugués: carvalho, carballo albar, alvarinho.

Inglés: oak, nutgall (agallas).

Otros: rovere, quercia (Italiano), chêne (Francés), Eiche, Sommereiche (Aleman).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol caducifolio perteneciente a la familia de las Fagáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 45 metros, copa amplia y ramas ascendentes muy extendidas. El tronco se ramifica a escasa altura, presentando una corteza gris clara o gris parduzca con abundantes hendiduras. Las ramas jóvenes contienen unas excrecencias conocidas como agallas, originadas en picaduras de insectos. Las hojas son abovadas, con ápice redondeado, largamente pedunculadas y pubescentes, midiendo entre 10 y 12 cm. Las flores femeninas se insertan en la axila de las hojas, haciendo su aparición en el verano. El fruto está conformado por bellotas aovadas, que cuelgan de sus pedúnculos en grupos de dos a tres. En su parte inferior presenta un revestimiento lignificado provisto de numerosas escamas.

HÁBITAT

El roble es oriundo de África septentrional, Asia occidental y Europa, en una franja que abarca desde el nordeste de la Unión Soviética hasta el sudoeste de España. Crece preferentemente en suelos frescos y húmedos. Actualmente presenta una distribución cosmopolita.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por la corteza y ramas de árboles jóvenes. También se emplean las agallas y ocasionalmente las bellotas. Según el Formulario Federal de Alemania (DAC 1986) la droga debe contener un mínimo del 5% en taninos precipitables con caseína y calculados como ácido gálico. Ese contenido varía según la época de recolección y la edad de las ramas, pudiendo oscilar entre un 8-20% (Wichtl M. & Bisset N., 1994).

HISTORIA

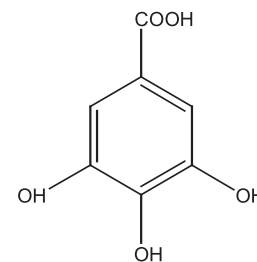
Este árbol fue empleado desde tiempos muy remotos, siendo considerado sagrado por los antiguos druidas y consagrado a Thor, dios del Trueno. Ello dio pie a la creencia que un roble nunca sería alcanzado por un rayo, fabricándose así tiradores de madera en forma de bellota sujetos a las cuerdas de las celosías, para proteger las casas durante las tormentas. Plinio hacía la siguiente referencia: «... El agua destilada de las hojas de roble, cuando salen muy tiernas, sanan el flujo llamado hepático, deshace la piedra de los riñones y cura las blancas purgaciones de las mujeres...». El término *Quercus* derivaría de dos vocablos celtas: *quer* = «bello» y *cuez* = «árbol». Su apreciada madera fue empleada durante muchos años en la construcción de barcos pertenecientes a flotas navales europeas, para lo cual se talaron grandes extensiones de bosques. En la medicina nativa de América del Norte lo empleaban para tratar hemorroides, heridas, fisuras anales y diarreas. Los indios Menominee y los Potawatomi hacían jeringas con la vejiga de un animal y el hueso hueco de un ave, para así inyectar la decocción de la corteza en el recto.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Taninos: Presentes en la corteza en un porcentaje cercano al 8-20% (en forma de ácido quercitánico la mayor parte). En cambio en las agallas son mucho más abundantes, llegando casi al 60-70%. Entre los taninos de las agallas figuran los ácidos gálico (2-4%) y elágico (presente en la corteza también).

La obtención de los taninos a partir de las agallas se lleva a cabo principalmente en el *alepo* (*Quercus infectoria*). Al igual que ocurre con otros ejemplares del género *Quercus*, las ramas jóvenes presentan unas excrecencias esféricas de color gris verdoso, del tamaño de las cerezas, conocidas con el nombre de *agallas*, las cuales están originadas en picaduras de insectos (avispa en el roble), quienes ponen allí sus huevos para el desarrollo de las larvas. Al eclosionar, las excreciones de los huevos se desparraman en el brote, produciendo un crecimiento anómalo y patológico, que facilita el trabajo de enzimas encargadas de transformar el almidón de los brotes a glucosa, la que a su vez promueve la división celular. El brote llega a rodear la larva del insecto desarrollado en su interior, hasta que éste perfora la agalla y sale. La agalla se recolecta antes que salga el insecto, ya que en ese momento la cantidad de principio activo es mayor (Kuklinski C., 2000).

Otros: quercitrina (principio amargo presente en corteza y hojas), quercetol, saponinas (10%), pectina, floroglucina, tetra, penta y oligo-galoil-glucoxa (presentes en las agallas), proantocianidoles, catecoles, oxalato de calcio, etc.



ácido gálico

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La principal actividad del roble radica en el empleo de los taninos de las agallas como producto astringente. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Astringente

Las agallas son fuente de principios activos utilizados medicinalmente, como ser el *ácido tánico* o *tanino oficial*, el cual resulta de una mezcla de ésteres del *ácido gálico* con glucosa, formados en las paredes celulares y espacios intercelulares. La obtención es a través de extracción con mezcla de éter-alcohol saturada de agua, separación posterior de las fases y evaporación de la capa acuosa (Porter L., 1989; Villar del Fresno A., 1999; Mammela P. et al., 2000; Grundhofer P. & Gross G., 2001). El alto contenido en taninos le confiere a la corteza y agallas del roble propiedades astringentes y antisépticas, útiles por aplicación externa en heridas hemorrágicas y diarreas. Debe recordarse que los taninos actúan localmente por precipitación de proteínas y disminución de la permeabilidad de las membranas celulares (Fetrow C. & Avila J., 2001). Los *galotaninos* una vez hidrolizados en el intestino delgado, forman *ácido gálico* libre el cual no posee acción astringente. Por ello se administra terapéuticamente en forma de tanato de albúmina, un compuesto de *ácido tánico* proteico cuyo contenido en taninos es del 50% (Schulz V. et al., 2000).

Otros

Extractos de la corteza han evidenciado actividad diurética, antibacteriana, antiinflamatoria y favorecedora de la eliminación de cálculos urinarios (Mandana A. & Gausa P., 1980). De las bellotas del roble se han aislado cuatro fracciones proteicas que han demostrado *in vitro* actividad inhibidora de la tripsina (Medvedkov A. & Ivashov A., 1994). La mezcla de *tetra*, *penta* y *oligo-galoi-glucosa* presente en las agallas, ha demostrado actividad antiinflamatoria a través de la inhibición de la enzima 5-oxigenasa (Ríos Cañavate J., 1995). Tanto el *ácido gálico* como los taninos derivados de la *catequina*, han exhibido actividad antitumoral en modelos animales (Leung A. & Foster S., 1996).

El extracto hidroalcohólico demostró propiedades antiestafilocócicas, lo cual podría justificar su empleo como antiséptico en heridas de piel (Molochko V. et al., 1990). El contenido en saponinas de la corteza le brinda propiedades expectorantes, hipocolesterolemiantes (en combinación con ácidos biliares forman micelas de difícil absorción) e inmunoestimulantes en presencia de infecciones virales (Wichtl M. & Bisset N., 1994). Para contrarrestar las intoxicaciones producidas con *Rhus radicans* (*zumaque venenoso*) se emplea la corteza en decocción con leche y agua, mezclado en partes iguales con raíz de *Verbena urticifolia*, siendo considerada esta preparación como el mejor antídoto en estos casos (Bown D., 1996).

Un preparado homeopático en base a *Quercus robur* C30 demostró mejorar los síntomas de enfermedad de Cushing en perros y caballos, de manera similar a otro preparado homeopático de tipo corticoideo: ACTH C30 (Elliott M., 2001). Finalmente, el *ácido tánico* administrado i.p. a ratas, en dosis de 60-80 mg/k, demostró disminuir a nivel hepático la actividad del citocromo P450 (CYP2E1) y la inhibición (90%) de la quinona-óxidorreductasa. A nivel renal, la inhibición sobre esta última enzima fue del 60%, observándose incrementada la actividad enzimática de la glutatión-S-transferasa (contrariamente a lo observado en hígado). Esta actividad del *ácido tánico* está vinculada a mecanismos antirradicales y moduladores de enzimas involucradas en la activación o detoxificación de metabolitos derivados de carcinógenos (Krajka Kuzniak V. & Baer Dubowska W., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La alta proporción de taninos puede ocasionar irritación

gástrica, estados nauseosos y vómitos. Para evitar ello, puede mezclarse la droga vegetal con hierbas demulcentes como el *malvisco*, *malva*, etc, e ingerirse después de las comidas. Se recomienda no consumir extractos de roble más allá de las cuatro semanas continuas (Arteche García A. et al., 1998; Blumenthal M., 2000). El empleo de *ácido tánico* sobre heridas o como ingrediente de enemas, ha provocado algunos efectos tóxicos que no serían propios de dicho ácido, sino del *ácido digálico*, el cual suele aparecer como impureza en dichos preparados (Leung A. & Foster A., 1996).

CONTRAINDICACIONES

No aplicar en grandes áreas de piel dañadas. La Comisión «E» de Alemania no recomienda su empleo tópico en presencia de fiebre, infecciones, eczemas, hipertoniás grado IV e insuficiencia cardíaca grado III (McGuffin M. et al., 1997; Blumenthal M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En presencia de extractos de roble, la absorción de alcaloides, pectinas, sales de hierro o drogas alcalinas puede verse reducida o inhibida (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998).

ADULTERANTES

En ocasiones con cortezas de troncos viejos (poca cantidad de taninos), los cuales pueden ser reconocidos macro y microscópicamente (Wichtl M. & Bisset N., 1994).

STATUS LEGAL

La corteza de roble revistió en la USP (Farmacopea Norteamericana) desde 1820 hasta 1910. Actualmente, el *ácido tánico* es oficial y la corteza del roble se encuentra enlistada en la categoría de suplemento dietario y como producto GRAS (generalmente seguros en las dosis apropiadas) bajo el n° de lejajo 182.20 (Leung A. & Foster S., 1996). La Comisión «E» de Alemania ha aprobado la corteza de roble para uso humano, recomendándola en casos de dermatitis, faringitis, inflamaciones perineales y genitales (uso externo) y diarrea inespecífica (uso interno). La administración externa no debe superar las 2-3 semanas de empleo continuo, en tanto por vía interna no debe superar los 3-4 días (Blumenthal M. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

La decocción de la corteza y las agallas del roble es muy empleada como descongestionante del sistema bucofaringeo (en forma de gárgaras), así también como astringente y hemostático (en forma de apósitos y compresas) en casos de hemorroides, heridas, úlceras dérmicas, etc. Las duchas vaginales se recomiendan en casos de vaginitis y leucorreas. Los supositorios hechos con extractos de corteza de roble se emplean en casos de hemorroides. También resulta útil la corteza en forma de baño en presencia de excesiva traspiración de los pies. Frente a cuadros diarreicos se suele beber una infusión, a razón de 2-3 tazas al día. El polvo de corteza se suele aspirar para tratar pólipos nasales o se suele esparcir sobre heridas de difícil cicatrización. En China se emplea interna y externamente en casos de disenterías, procesos bronquiales, diarreas, hematurias y tumores.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 3 g de hierba en 150 ml de agua. Se infunde unos 10 minutos y se toman tres tazas al día.

Polvo: Farmacéuticamente se preparan cápsulas de 500 mg en base al polvo de la corteza o las agallas, a ser administradas a razón de 3-6 cápsulas diarias.

Extracto Fluido: Relación 1:1, en base a 20-50 gotas, 2-3 veces al día.

Tintura: Se prepara al 20% (relación 1:5) luego de 10 días de maceración, administrándose 1-2 g, repartidos en 3 tomas. El enolado (3%) se elabora luego de 7 días de maceración, administrándose alrededor de 10 ml, 3 veces al día.

Uso Externo: Por medio de baños (5 g/l) o por decocción de las agallas, corteza y/o hojas (60-80 g/l, haciendo hervir 10 minutos) para ser aplicado como cataplasma o ducha vaginal. Como colutorio o gargarismos se prepara en base a 15 g/l. En casos de aplicarse como lavado ocular se prepara al 5% y se hace isotonzar el contenido antes de su aplicación. El polvo de agallas o tanino oficial puede ser aplicado directamente sobre la herida o ulceración, siempre que la misma no sea demasiado extensa.

OTROS USOS

La extraordinaria fortaleza y duración de la madera de roble hace que sea muy apreciada en la fabricación de muebles. Por su parte, los frutos o bellotas tostados han servido antiguamente para sustituir el café y los taninos de la corteza para el curtido de pieles. El ácido tánico además es empleado en la fabricación de tintas y para clarificar bebidas alcohólicas, como ser vinos y cervezas. La

dosis máxima permitida como saborizante en alimentos (postres, budines) es del 0,018%, equivalente a 182 ppm. (Leung A. & Foster S., 1996).

CURIOSIDADES

Los robles alcanzan edades muy superiores a las de los tilos y hayas, pudiendo rondar los 1.000 años de edad. En Alemania se conserva quizás el ejemplar más longevo, que alcanzaría los 1.400 años. Lamentablemente, los ejemplares añosos necesitan muchos cuidados para mantenerse bien, requiriendo para ello un considerable gasto económico que muchos gobiernos no pueden afrontar, dejando así a muchos árboles librados a su suerte.

ESPECIES RELACIONADAS

Quercus petraea (Matt.) Lieb.: Conocido popularmente como *roble albar* y *durmast oak* (inglés). Su hábitat se extiende por casi todo Europa. La corteza contiene un 10-20 % de taninos y un glucósido amargo: *quercitrina*. Esta sustancia, junto al *quercetol*, se encuentra también en las hojas. La corteza de las ramas se considera oficial, preparándose a partir de ella un extracto fluido o decocción. Las indicaciones son las mismas que para *Quercus robur*.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998)
- Artech García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Ed. Masson S.A. Barcelona. (1998).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. ABC Ed. USA. (2000).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Ed. Grijalbo. S. A. The Royal Horticultural Society. (1996).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Elliott M.: *Cushing's disease: a new approach to therapy in equine and canine patients*. Br. Homeopath. J. 90 (1): 33-6 (2001).
- Font Quer P.: *El Dioscórides renovado*. 7ª Edición. Editorial Labor S. A. (1981).
- Grundbojer P. and Gross G.: *Immunocytochemical studies on the origin and deposition sites of hydrolyzable tannins*. *Planta Sci.* 160 (5): 987-995 (2001).
- König M. et al.: *Ellagitannins and complex tannins from Quercus petraea bark*. In: *J. Nat. Products*. 57 (10): 1411-15 (1994).
- Kremer B.: *Arboles*. Editorial Blume. Barcelona. (1994).
- Leung A. and Foster S.: *The Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. John Wiley & Sons Ed. USA. (1996).
- Mammela P.; Savolainen H.; Lindroos L.; Kangas J. and Vartiainen T.: *Analysis of oak tannins by liquid chromatography-electrospray ionisation mass spectrometry*. *J. Chromatogr. A*. 891 (1): 75-83 (2000).
- Mandana A. and Gausa P.: *Efectos terapéuticos del extracto de Quercus en la urolitiasis*. *Arch. Españ. Urología*. 33 (2): 205-26 (1980).
- McGuffin M.; Hobbs M.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).
- Medvedkov A. and Inashov A.: *Isolation and some properties of protein inhibitor of trypsin from acorns of the oak tree*. *Ukr. Biokhim Zh.* 66 (6): 67-72 (1994).
- Molochko V.; Lastochkina T.; Krylov L. and Brangulis K.: *The antistaphylococcal properties of plant extracts in relation to their prospective use as therapeutic and prophylactic formulations for the skin*. *Vestn. Dermatol. Venerol.* 8: 54-6 (1990).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Col. Farmac. Valencia. Ed. MICOF. (1995).
- Porter L.: *Tannins*. In: *Methods in Plant Biochemistry*. Vol. 1. Plant Phenolics. Pp. 389-419. Academic Press, London. (1989).
- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación*. *Natura Medicatrix*. N° 37: 80-85. (1995).
- Ruiz de Solá F.: *Plantas Astringentes*. *Rev. Medicina Natural*. 12: 36. (1990).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. Edit. Omega. Barcelona. (1980).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Pp. 235. Springer. (2000).
- Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia*. Edit. Síntesis. España. (1999).
- Weiss R.: *Herbal Medicine*. Beaconsfield, England. Beaconsfield Publishers. (1988).
- Wichtl M. and Bisset N. (Ed.): *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Stuttgart. Medpharm Scientific Publishers. (1994).

ROMERO



NOMBRE CIENTÍFICO

Rosmarinus officinalis L.

NOMBRES POPULARES

Español: romero.

Portugués: alecrim, rosmarinho.

Inglés: rosemary

Otros: romarin, rose marin, incensier (Francés), rosmarino, ramerino (Italiano), Rosmarin, Kranzenkraut (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto aromático perenne, perteneciente a la familia de las Labiadas (Lamiáceas), caracterizado por presentar una altura cercana al metro (aunque existen pocos ejemplares que pueden alcanzar los dos); ramas jóvenes pubescentes que se tornan leñosas al madurar; hojas simples, opuestas, sésiles, lineares y coriáceas, de hasta 3,5 cm de longitud; flores pequeñas bilabiadas de color azulado (rara vez rosadas), agrupadas en densos racimos axilares o terminales, haciendo su aparición desde fines de primavera

hasta principios del verano. El fruto es un tetraquenio brillante de color marrón.

PARTE UTILIZADA

El romero es originario de la zona correspondiente al Mediterráneo, creciendo silvestre sobre todo tipo de sustratos, en matorrales o aledaño a las costas, hasta una altura cercana a los 2.800 metros s.n.m. Se cultiva por lo general con fines comestibles u ornamentales, no tolerando muy bien las heladas. Los principales productores son España, Túnez, Marruecos y en menor medida ex-Yugoslavia, Portugal, Turquía e India.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la hoja y en menor medida por las sumidades floridas. Ocasionalmente se emplean el tallo y las flores.

HISTORIA

El romero es una de las especies aromáticas que mayor predicamento ha tenido desde tiempos remotos, merced a sus propiedades medicinales, comestibles y aromatizantes. En las leyendas cristianas se asoció con la Virgen María debido a que la habría cobijado durante su huida a Egipto. En este país constituyó uno de los ingredientes de las formulaciones hechas para embalsamar los cuerpos de los muertos. El romero fue introducido a través de los Alpes por los primeros monjes cristianos, siendo muy popular en los jardines monásticos. Se solía esparcer sobre los cajones y roperos para alejar las polillas. En la antigua Roma se empleaba para adornar los relicarios de los espíritus protectores del hogar. En las Fiestas de los Pastores que se celebraba en abril para conmemorar la fundación de Roma, se quemaba romero a efectos de purificar las tumbas sagradas, los ganados y las fuentes.

En Atenas se solían colocar ramas de romero sobre las manos de los fallecidos, como símbolo de la inmortalidad del alma. Los jóvenes colocaban ramas entrelazadas en el pelo para estimular la memoria y el resto de actividades mentales. Debido a ello, se convirtió en el emblema de la fidelidad entre los amantes, estando presente en toda ceremonia religiosa. Al respecto, Tomás Moro escribió: «... Dejo que el romero cubra los muros de mi jardín, no solo por el aprecio que le tienen mis abejas, sino porque es la hierba consagrada al recuerdo, y por ende, a la amistad. De ahí que una rama de romero tiene el lenguaje mudo que le hace ser el emblema escogido en nuestros velatorios y en nuestros camposantos».

Por otra parte, el romero se esparcía en las habitaciones de los enfermos como desinfectante aromático. También se lo empleó para decorar las habitaciones en las festividades navideñas. El aceite esencial fue obtenido por destilación por primera vez en 1330 gracias a las investigaciones de Ramón Llull. A partir de entonces fue muy popular como ingrediente en perfumería, estando incluido en la famosa «agua de la reina de Hungría». Entre 1820 y 1950 estuvo inscripto en la Farmacopea de los Estados Unidos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,5-2%): Compuesto principalmente por hidrocarburos monoterpénicos tales como el α -pineno (25%), β -pineno, canfeno, mirceno y limoneno; ésteres terpénicos (1,8-cineol en una concentración variable del 12-50%); alcanfor (10-25%), linalol, verbinol, terpineol, 3-octanona, isobornil-acetato, β -cariofileno, etc.

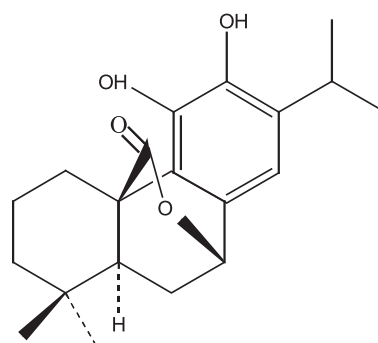
Existen notables diferencias en su composición según el área de cultivo y la etapa de desarrollo de la planta. En Marruecos y Túnez el aceite presenta los registros más altos en 1,8 cineol. En tanto, en regiones de altura (zona

andina) su contenido es mayor que a nivel del mar (2,40% contra 0,75% v/p). Según el Formulario Federal Alemán, el contenido en aceite esencial no debe ser inferior a 1,2%, mientras que para la Farmacopea Francesa el mínimo debe llegar a 1,5%.

Terpenoides: carnosol o picrosalvina (diterpeno amargo), ácido oleánico, ácido 2- β -HO-oleanólico, ácido 3-O-acetiloleanólico, ácido ursólico y ácido 3-O-acetilursólico (triterpenos), ácido carnosílico, rosmaridienol, 7-metoxi-rosmarol, α y β -amirenona, etc.

Flavonoides: apigenina, diosmetina, diosmina, genkwantina, 6-metoxi-genkwantina, hispidulina, luteolina (y derivados), 6-metoxi-homoplantagina, cirsimarina, nepritina, sinensetina, cupafolina, 7-metoxi-fegopolina.

Otros: ácidos fenólicos (cafeico, clorogénico, labiático, neoclorogénico y rosmarínico), colina, taraxasterol, lupeol, estigmasterol, campesterol, taninos.



carnosol

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Relacionadas en su mayoría a la actividad del aceite esencial y sus compuestos fenólicos antioxidantes, responsables de la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, antiulcerogénica y antimutagénica. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

A nivel infectológico diferentes extractos de romero han demostrado actividad inhibitoria en cultivos de *Staphylococcus aureus*, *S. albus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes* y *Vibrio cholerae* (Díaz R. et al., 1988; Panizzi L. et al., 1993; Faleiro L. et al., 1997). La tintura de hojas resultó ser activa contra *Candida albicans* (Girón L. et al., 1988) y el aceite esencial frente a los insectos fitopatógenos *Attagenus piceus*, *Trialeurodes vaporariorum* y *Popillia japonica* (Grainge M. & Ahmed S., 1988).

En todos los casos la actividad antioxidativa de dos de sus componentes, carnosol y ácido ursólico, serían responsables del mencionado efecto antimicrobiano, el cual se extiende además contra el virus HIV-1 (carnosol y el ácido carnosico), hongos del género *Aspergillus sp.*, *Penicillium sp.*, *Alternaria sp.* y contra algunos gérmenes fermentadores o ranciadores de alimentos como el *Lactobacillus brevis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Rhodotorula glutinis* y *Kluyveromyces fragilis* (Opdyke D., 1974; Collin M. & Charels H., 1987; Paris A. et al., 1993; Bianchi A. et al., 1997; Mangena T. & Muyima N., 1999; Gascón A. et al., 1999).

Al respecto, la mayor actividad inhibitoria fue observada en el compuesto carnosol, cuya potencia fue similar a la de los antioxidantes: hidroxianisol-butirato e hidroxito-

lueno-butirato (Lamaison J. et al., 1991; Schwartz K. et al., 1992) y superior al α -tocoferol (Andreja R. et al., 2000). Sobre cultivos de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*, el extracto metanólico de hojas de romero, en concentración de 2 mg/ml, demostró una actividad inhibitoria de la motilidad en casi un 100%, siendo el ácido ursólico el compuesto más activo. Dicho ácido, en concentración de 40 μ g/ml, demostró bloquear de la motilidad de los epimastigotes con una potencia similar al extracto metanólico (Abe F. et al., 2002).

Actividad Espasmolítica

Tanto el aceite esencial como su componente éster terpénico *1,8-cineol*, han demostrado *in vitro*, actividad espasmolítica sobre músculo liso y cardíaco aislados de cobayo, atribuible a una acción antagonista con la acetilcolina y sinergizada por los flavonoides. En ese sentido, se ha propuesto al *borneol* como el agente más activo del aceite esencial. La acción espasmolítica del *borneol* se encuentra precedida de un efecto contráctil atribuido al α y β -pineno, los cuales obrarían únicamente sobre el músculo liso, sin ejercer actividad inotrópica sobre el músculo cardíaco (Taddei I. et al., 1988; Hof S. & Ammon H., 1989).

Estudios *in vitro* también demostraron actividad espasmolítica del aceite esencial administrado en forma endovenosa sobre cobayos, actuando por ejemplo sobre el esfínter de Oddi previamente espasmodizado con morfina. La actividad es de tipo dosis-dependiente, observándose el mayor efecto con dosis de 25 mg/k (Giachetti D. et al., 1988).

Actividad Antiinflamatoria - Antioxidante

El ácido *rosmarínico* presentó actividad antiinflamatoria en modelos de edema plantar inducido por carragenina en ratas (Parnham M. & Kesselring K., 1985). Experimentalmente, dicho ácido demostró actuar sobre la formación de prostaglandinas (PGE₂), de manera similar a la de los antiinflamatorios no esteroideos, provocando a su vez inhibición del factor C3 del complemento, un mediador del proceso inflamatorio no involucrando la vía de la ciclo-oxigenasa ni la actividad de la prostaciclina-sintetasa. Asimismo demostró reducir la producción de leucotrieno B₄ en leucocitos polimorfonucleares humanos (Bult H. et al., 1985; Rampart M. et al., 1986). Por otra parte, el ácido *rosmarínico* demostró poseer actividad antioxidante en los tests de inhibición de la quimioluminiscencia y formación de peróxidos hidrogenados, formados a partir de granulocitos humanos. Existirían más de 20 compuestos antioxidantes en el romero, entre ellos el ácido *carbósico*, *carnosol*, *rosmanol* y *epirosmanol*, los cuales inhiben la formación de aniones superóxido y la peroxidación lipídica. Recordar que los radicales libres también participan del mecanismo inflamatorio (Schwartz K., 1992; Haraguchi H. et al., 1995; Nakatani N., 2000; Masuda T. et al., 2002). El efecto antioxidante del romero demostró ser superior al del α -tocoferol, y se incrementa cuando se adiciona ascorbil palmitato y ácido cítrico (Andreja R. et al., 2000).

Oncología Experimental

La aplicación tópica de extractos alcohólicos elaborados con hojas de romero, así como la aplicación tópica con ácido *ursólico* y *carnosol*, inhiben experimentalmente la iniciación y progreso de tumores epidérmicos inducidos por benzo[a]pireno y 7,12-dimetilbenzoantraceno, con un 40-60% de eficacia (Huang M. et al., 1994; Offord E. et al., 1995). Además, la administración continua de extractos de romero o de *carnosol* ejercen un efecto preventivo sobre la tumorigénesis de mama inducida por 7,12-dimetilbenzoantraceno, con una eficacia cercana al 47% (Singletary K. et al., 1991;

Singletary K. et al., 1997). El ácido *ursólico* contenido en extractos brutos de hojas de romero, presentó *in vitro* (concentración de 250 mg/ml), efectos antiproliferativos frente a varias líneas celulares de cánceres humanos: mama, colon, melanoma, riñón, pulmón, ovario y próstata (Frighetto N. et al., 2003).

Investigadores suizos encontraron que extractos totales de romero previenen los daños sobre el ADN de cultivos celulares causados por aflatoxina, un potente carcinogénico hepático. Dicha actividad estaría determinada principalmente por la acción de dos antioxidantes: *carnosol* y ácido *carbósico* (Offord E. et al., 1997). Tanto el extracto etanólico como el aceite esencial de romero han evidenciado efecto antimutagénico en ratas (Fahim F. et al., 1999). El ácido *carbósico* demostró en cultivos de células leucémicas mieloides humanas HL-60 y U-937, inhibir la proliferación celular en concentración de 2,5-10 μ M, sin producir apoptosis o muerte celular programada (Steiner M. et al., 2001).

Otros

El ácido *rosmarínico*, presente también en *Symphytum officinale* (*comfrey*) y *Nepeta hederacea* (*hierba de campo*) entre otras, ha demostrado experimentalmente una interesante actividad homeostática en cuadros de shock en conejos. En efecto, una dosis de 20 mg/k en forma endovenosa, corrige las alteraciones hemodinámicas producidas por endotoxinas, en especial a nivel de la presión arterial, agregación plaquetaria y formación de prostaglandinas (Tattje D., 1970). La misma dosis antishock del ácido *rosmarínico*, administrada previamente en forma endovenosa sobre conejos adultos, previene el síndrome de distrés respiratorio provocado experimentalmente. Esta acción se debería a la actividad anticomplementaria, por un lado, y al efecto antioxidante ya descrito anteriormente, sin afectar la actividad de los leucocitos polimorfonucleares (Nuytinck J. et al., 1985).

Los productos de oxidación del ácido *rosmarínico* administrados en ratas por vía intramuscular, han demostrado efectos antigonadotrópicos (Gumbinger H. et al., 1981). En tanto, la administración de extractos de hojas de romero en la dieta diaria (2%) de ratas hembras a lo largo de tres semanas, demostró incrementar la oxidación microsomal hepática y la glucuronidación de las hormonas estradiol y estrona, con inhibición de su actividad uterotrópica (Zhu B. et al., 1998).

Por su parte, el extracto alcohólico de brotes de romero demostró en animales actividad hepatoprotectora (frente a la injuria producida por tetracloruro de carbono) y una significativa acción colerética, siendo la misma superior a la demostrada por el extracto de la planta total. Al respecto, los ácidos *fenilcarboxílicos* junto al aceite esencial serían los responsables de la actividad colerética y en menor medida de la hepatoprotectora (Hoefler C. et al., 1987; Joyeux M. et al., 1990; Fahim F. et al., 1999). La actividad antioxidante del *carnosol* explica la acción detoxificante sobre el tetracloruro de carbono (Sotelo F. et al., 2002).

A nivel neurológico, el extracto acuoso de romero demostró retrasar la aparición de convulsiones inducidas por picrotoxina (6ml/k) inoculada intraperitonealmente en ratones, disminuyendo significativamente la mortalidad de los animales (Abdul Ghani A. et al., 1987). En tanto, la administración por vía oral o inhalatoria del aceite esencial de romero a ratas, produce una mayor actividad locomotriz, posiblemente debida al compuesto *1,8-cineol*, el cual fue detectado en cifras altas a nivel plasmático, siendo eliminado de la sangre de manera bifásica, con un tiempo medio de 6 y 45 minutos (Kovar K. et al., 1987). En dosis de 1 g/k, el aceite esencial demostró en ratas efectos depresores centra-

les y prolongación del sueño barbitúrico (Ramos V. et al., 2003). En el área metabólica la administración del mismo aceite en conejos diabéticos (aloxonizados) y normoglucémicos, produjo una elevación de la glucemia y un efecto inhibitorio sobre la liberación de insulina (Al Hader A. et al., 1994). Por su parte, el aceite esencial ha demostrado también actividad mucolítica y rubefaciente en uso tópico (Peris J. et al., 1995).

A nivel circulatorio el flavonoide *diosmina* ha demostrado reducir la permeabilidad capilar de manera más potente a la observada con *rutina*, lo cual genera una mejor respuesta circulatoria, en especial sobre miembros inferiores (Leung A. & Foster S., 1996). La administración del extracto acuoso de hojas de romero en corazón aislado de conejo, produjo vasodilatación coronaria y un significativo efecto inotrópico positivo, de manera dosis dependiente (Khatib S. et al., 1998).

Efectos gastroprotectores fueron puestos en evidencia en ratas con ligadura pilórica, luego de la administración del extracto hidroalcohólico (70%) de hojas de romero en úlceras inducidas por indometacina, etanol y reserpina. En su mecanismo de acción jugarían un papel muy importante los compuestos antioxidantes del preparado (Dias P. et al., 2000). Los flavonoides, junto al aceite esencial, presentan actividad diurética de tipo uricosúrica, demostrada tras la administración del extracto acuoso en ratas (Haloui M. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los extractos de romero (incluyendo su aceite esencial) por lo general son bien tolerados ya sea en animales como en humanos. El *ácido rosmarínico* ha demostrado una baja toxicidad de acuerdo con la DL50 exhibida en ratones por vía endovenosa, que alcanzó los 561 mg/k. Dicho ácido es eliminado de la circulación con un tiempo medio de 9 minutos (Parnham M. & Kesselring K., 1985). En humanos, la aplicación tópica del aceite esencial no provoca irritación o dermatitis cutánea, salvo algunos casos individuales de hipersensibilidad o fotosensibilidad aislados (Mitchell J., 1979; Fernández L. et al., 1997). Debe recordarse que el aceite esencial de romero contiene *alcanfor* en concentraciones importantes, lo cual hace que su empleo oral en dosis inadecuadas pueda generar cuadros epileptiformes (Pellecuer J., 1995). Asimismo puede ser irritativo para el endotelio renal (Tisserand R. & Balacs T., 1995).

CONTRAINDICACIONES

El romero ha sido señalado como agente abortivo, por lo que se contraindica durante el embarazo (Farnsworth N., 1975; Brinker F., 1998). Estudios realizados sobre ratas gestantes indican que la administración de extractos de romero durante el período de pre-implantación interfiere con el normal implante del huevo, a partir de alteraciones en el desarrollo embrionario observados tras la autopsia de los animales (Damasceno D. & Lemonica I., 1997). Se contraindica la toma de aceite esencial de romero en pacientes epilépticos (por peligro de neurotoxicidad), diabéticos, niños y lactantes (Newal C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

La hoja de romero se encuentra incorporada en las Farmacopeas de Alemania, Argentina, Australia, Bélgica, España, Europea, Francia, Inglaterra, Italia (esencia), México, Portugal, Rep. Checa y Suiza, entre otras. El *Council of Europe* y la FDA (USA) han catalogado al romero en calidad de su-

plemento dietario (Mc Caleb R., 1993). La hoja de romero se encuentra dentro del grupo de hierbas aprobadas por la Comisión E de Alemania, recomendándose por vía externa en casos de dispepsia y por vía externa como coadyuvante de trastornos circulatorios y reumáticos. Según la Farmacopea Herbaria Británica, se recomienda su uso como espasmolítico y carminativo (Blumenthal M., 2000). Las hojas se encuentran aprobadas para uso medicinal humano por los Ministerios de Sanidad de Colombia, Cuba, España y Venezuela (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El empleo popular del romero hace mención a propiedades digestivas, coleréticas, emenagogas, sedantes, antiespasmódicas, hipertensoras, sudoríficas y antiálgicas (por empleo tópico). En aplicación externa se recomienda junto a la ortiga para estimular el crecimiento capilar. En China es recomendado para los dolores de cabeza, el insomnio y la fatiga mental. En India como carminativo y antimigrañoso. En Ecuador se hacen friegas con las ramas floridas de romero (cocinadas en aceite vegetal) como paliativo de los dolores reumáticos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: De la sumidad florida al 2-4%, administrándose tres veces al día.

Extracto seco: Relación 8:1, se administra en base a 0,3-1 g diario, repartido en 2-3 tomas.

Extracto fluido: Relación 1:1 en 45% de alcohol, se administra a razón de 2-4 ml diarios, repartidos en varias tomas.

Tintura: Relación 1:5 g/ml. Se recomiendan 10 ml, 3 veces al día. En casos de elaborar la tintura en relación 1:8, en etanol de 35%, se administran 3-5 ml/dosis.

Aceite esencial: Se suele administrar en forma de cápsulas de 50 mg cada una, con una dosis de 100-150 mg diarios.

Vía externa: En aplicación tópica al 5% bajo solución oleosa o alcohólica, es empleado como repelente de insectos y antineurálgico. También se emplea en fórmulas capilares junto a la ortiga para evitar la caída del pelo.

OTROS USOS

Las hojas son empleadas en cocina para aromatizar carnes o guisos y en la elaboración de mezclas para el agua de baño. En este último caso no debe añadirse la esencia pura al agua, sino que conviene mezclarlo con algún emulsionante. El romero también se emplea en la elaboración de licores, como el Benedictino. Por su parte las propiedades aromatizantes del aceite hace que sea muy usado por la industria cosmética, como así también en la elaboración de insecticidas y detergentes. Sus propiedades antioxidantes son aprovechadas en la industria de los embutidos.

CURIOSIDADES

Los médicos árabes en la antigüedad utilizaban el romero para «devolver el habla» después de un desmayo o shock. El *agua húngara* (cuyo principal componente es el romero) se usó vastamente para tratar apoplejías, parálisis y otros trastornos nerviosos.

El romero estuvo siempre asociado a aspectos ceremoniales, ya sea en casamientos o funerales. Como símbolo de amor eterno, los novios lo suelen llevar en la solapa y las novias en su buqué o corona matrimonial. En Gran Bretaña, todos los 11 de noviembre se confeccionan coronas con romero para condecorar a los ex-combatientes de las dos guerras mundiales.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdul Ghani A.; El Lati S.; Sacaan A.; Suleiman M. and Amin R.: Anticonvulsant effects of some Arab medicinal plants. *Int. J. Crude Drugs Res.* 25: 39-43 (1987).
- Abe F, Yamauchi T, Nagao T, Kinjo J, Okabe H, Higo H, Akahane H.: Ursolic acid as a trypanocidal constituent in rosemary. *Biol Pharm Bull* 25 (11):1485-7 (2002).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Al Hader A.; Hasan Z. and Aqel M.: Hyperglycemic and insulin release inhibitory effects of *Rosmarinus officinalis* L. *J. Ethnopharmacol.* 43: 217-21 (1994).
- Andreja R.; Hadolin M.; Zeljko K. and Davorin B.: Comparison of antioxidative and synergistic effects of rosemary extract with α -tocopherol, ascorbyl palmitate and citric acid in sunflower oil. *Food Chemistry* 71 (2): 229-233 (2000).
- Bianchi A.; Adamoli R.; Durante A. e Saibene A.: *Piante medicinali e AIDS*. *Technique Nuove*. Italy. (1997).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Bross B.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
- Bult H. et al.: Modification of endotoxin-induced haemodynamic and haematological changes in the rabbit by methylprednisolone. *British J. Pharmacol.* 84: 317-27 (1985).
- Cervellati R., Renzulli C., Guerra M., Speroni E.: Evaluation of antioxidant activity of some natural polyphenolic compounds using the briggs-rauscher reaction method. *J. Agric Food Chem* 50 (26):7504-9 (2002).
- Collin M. and Charles H.: Antimicrobial activity of carnosol and ursolic acid: two antioxidant constituents of *Rosmarinus officinalis*. *Food Microbiol.* 4: 311-5 (1987).
- Damasceno D. and Lemonica I.: Embryotoxicity and anti-implantation effects of Rosemary administered to the pregnant rats on the preimplantation period. *WOCMAP IIº*. Mendoza, Argentina. *Abst. P-351* (1997).
- De Vincenzi M.; Silano M.; De Vincenzi A.; Maiale F. and Scanzocchio B.: Constituents of aromatic plants: eucalyptol. *Fitoterapia*. 73 (3): 269-75 (2002).
- Dias P.; Foglio M.; Possenti A. and Carvalho J.: Antitumorogenic activity of crude hydroalcoholic extract of *Rosmarinus officinalis*. *J. Ethnopharmacol.* 69 (1): 57-62 (2000).
- Diaz R.; Quevedo Sarmiento J.; Ramos Cormenzana A. et al.: Phytochemical to antibacterial screening of some species of Spanish Lamiaceae. *Fitoterapia*. 59 (4): 329-33 (1988).
- Erenmemisoglu A.; Saraymen R. and Ustun S.: Effect of a *Rosmarinus officinalis* leaves extract on plasma glucose levels in normoglycaemic and diabetic mice. *Pharmazie*. 52 (8): 645-6 (1997).
- Fahim F.; Esmat A.; Fadel H.; Hassan K.: Allied studies on the effect of *Rosmarinus officinalis* L. on experimental hepatotoxicity and mutagenesis. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 50 (6): 413-27 (1999).
- Faleiro L.; Miguel G.; Guerrero C. and Brito J.: Antimicrobial activity of essential oils of *Rosmarinus officinalis*, *Thymus mastichina* and *Thymus albianus*. *WOCMAP IIº*. Mendoza, Argentina. *Abstract P-297* (1997).
- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents. *J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Fernández L.; Duque S.; Sánchez I.; Quiñones D.; Rodríguez F.; García Abujeta J.: Allergic contact dermatitis from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *Contact Dermatitis*. 37 (5): 248-9 (1997).
- Frighetto N.; Ogasuku F.; Carvalho J.; Kohn L.; Antônio M.; Siani A.: Atividade antiproliferativa dos extratos obtidos de *Eugenia brasiliensis*, *Salvia officinalis* e *Rosmarinus officinalis*. *Abstract* 12.081. FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- Frizzo C.; Moschen Pistorello I.; Paroul N. et al.: *Aceites esenciales de Rosmarinus officinalis del Sur de Brasil, Argentina y Uruguay*. Xº Congreso Nacional de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales. La Plata, Argentina. Pp. 33. (1996).
- Ganeva Y.; Zaharieva E.; Tskanova E. and Apostolova B.: Triterpenoids from *Rosmarinus officinalis*. *Fitoterapia*. 65 (4): 378 (1994).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Gascón A.; Sfreddo E.; Oberti G.; et al.: Control de poblaciones microbianas en agricultura integrada mediante el uso de aceites esenciales. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. El Canelo de Nos. Chile. 23-26 de octubre. (1999).
- Giachetti D. et al.: Pharmacological activity of essential oils on Oddi's sphincter. *Planta Med.* 54: 389-92 (1988).
- Girón L.; Cáceres A. Aguilar J. and Arroyo G.: Anticandidal activity of plants used for the treatment of vaginitis in Guatemala and clinical trial of a *Solanum nigrescens* preparation. *J. Ethnopharmacol.* 22: 307-13.
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plants with Pest Control Properties*. John Wiley & Sons. New York. (1988).
- Gumbinger H. et al.: Formation of compounds with antigonadotropic activity from inactive phenolic precursors. *Contraception*. 23: 661-5 (1981).
- Haloui M.; Louedec L.; Michel J. and Lyoussi B.: Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaureum erythraea*. *J. Ethnopharmacol.* 71 (3): 465-72 (2000).
- Haraguchi H.; Saito T.; Okamura N. and Yagi A.: Inhibition of lipid peroxidation and superoxide generation by diterpenoids from *Rosmarinus officinalis*. *Planta Med.* 61 (4): 333-6 (1995).
- Hoefler C.; Fleurentin J.; Mortier F. et al.: Comparative choleretic and hepatoprotective properties of young sprouts and total plant extracts of *Rosmarinus officinalis* in rats. *J. Ethnopharmacol.* 19 (2): 133-43 (1987).
- Hof S. and Ammon H.: Negative inotropic action of rosemary oil, 1,8-cineole, and borneyl acetate. *Planta Med.* 55: 106-7 (1989).
- Huang M.; Ho C.; Wang Z. et al.: Inhibition of skin tumorigenesis by rosemary and its constituents carnosol and ursolic acid. *Cancer Res.* 54 (3): 701-8 (1994).
- Joyeux M.; Rolland A.; Fleurentin J. et al.: Tert-butyl hydroperoxide-induced injury in isolated rat a model for studying anti-hepatotoxic crude drugs. *Planta Med.* 56 (2): 171-4 (1990).
- Khativ S.; Alkofahi A.; Hasan M. and Najib N.: The cardiovascular effects of *Rosmarinus officinalis* extract on the isolated intact rabbit heart. *Fitoterapia*. 59 (6): 502-6 (1998).
- Kovar K. et al.: Blood levels of 1,8-cineole and locomotor activity of mice after inhalation and oral administration of rosemary oil. *Planta Med.* 53: 315-18 (1987).
- Lamaison J.; Petitjean Freyret C. and Carnat A.: Medicinal Lamiaceae with antioxidant properties, a potential source of rosmarinic acid. *Pharm. Acta Helv.* 66 (7): 185-8 (1991).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Mangena T. and Muiyima N.: Comparative evaluation of the antimicrobial activities of essential oils of *Artemisia afra*, *Pteronia incana* and *Rosmarinus officinalis* on selected bacteria and yeast strains. *Lett. Appl. Microbiol.* 28 (4): 291-6 (1999).
- Masuda T.; Inaba Y.; Maekawa T.; Takeda Y.; Tamura H.; Yamaguchi H.: Recovery mechanism of the antioxidant activity from carnosic acid quinone, an oxidized sage and rosemary antioxidant. *J. Agric Food Chem* 50(21):5863-9 (2002).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Reserach Foundation. May 25. (1993).
- Mitchell J.; Rook A.: *Botanical Dermatology plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver, Greengrass. (1979).
- Nakatani N.: Phenolic antioxidants from herbs and spices. *Biofactors*. 13 (1-4): 141-6 (2000).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Nuytink J. et al.: Inhibition of experimentally induced microvascular injury by rosmarinic acid. *Agents & Actions*. 17: 373-4 (1985).
- Offord E. et al.: Mechanism involved in the chemoprotective effects of rosemary extract studied in human liver and bronchial cells. *Cancer Letters*. 114: 275-81 (1997).
- Opdyke D.: Rosemary oil. *Food Cosmet. Toxicol.* 12: 977-8 (1974).
- Panizzi L.; Flamini G.; Cioni P. et al.: Composition and antimicrobial properties of essential oils of four Mediterranean Lamiaceae. *J. Ethnopharmacol.* 39 (3):167-70 (1993).
- Paris A.; Strukelj B.; Renko M.; Turk V.; Pukl M.; Umek A. and Korant B.: Inhibitory effect of carnosic acid on HIV-1 protease in cell-free assays. *J. Nat. Prod.* 56 (8): 1426-30 (1993).
- Parnham M. and Kesselring K.: Rosmarinic acid. *Drugs Future*. 10: 756-7 (1985).
- Pellecuer J.: *Aromaterapia y Toxicidad de los Aceites Esenciales*. *Natura Medicatrix*. 37: 36 (1995).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Col. *Farmac. Valencia*. Edit. Micof S. A. (1995).
- Rampart M. et al.: Complement-dependent stimulation of prostacyclin biosynthesis: inhibition by rosmarinic acid. *Biochem. Pharmacol.* 35: 1397-400 (1986).
- Ricardo V.; Murbach Freire C.; Costa, M.: Avaliação da atividade de diferentes preparações de *Rosmarinus officinalis* L. sobre o tempo de sono. *Abstract* 12.037. FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Brasil (2003).
- Schwarz K.; Ternes W.: Antioxidative constituents of *Rosmarinus officinalis* and *Salvia officinalis*. III. *Z. Leber. Unters. Forsch.* 195 (2): 104-7 (1992).
- Singletary K.; Nelshoppen J.: Inhibition of 7,12-dimethylbenzanthracene induced mammary tumorigenesis and of in vivo formation of mammary DMBA-DNA adducts by rosemary extract. *Cancer Letters*. 60 (2): 169-175 (1991).
- Singletary K.; Mac Donald C. and Wallig M.: Inhibition by rosemary and carnosol of D.M.B.A-induced rat mammary tumorigenesis and in vivo DMBA-DNA adduct formation. *Cancer Letters*. 104: 43 (1996).
- Sotelo F., Martínez Fong D., Muriel De la Torre P.: Protective effect of carnosol on CCl₄-induced acute liver damage in rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14 (9):1001-6 (2002).
- Steiner M., Priel I., Giat J., Levy J., Sharoni Y., Danilenko M.: Carnosic acid inhibits proliferation and augments differentiation of human leukemic cells induced by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and retinoic acid. *Nutr Cancer* 41(1-2):135-44 (2001).
- Taddei I. et al.: Spasmodic activity of peppermint sage and rosemary essences and their major constituents. *Fitoterapia*. 59: 463-8 (1988).
- Tattje D. et al.: *Pharmac. Weekbl.* 105: 1241 (1970).
- Tisserand R. and Balacs T.: *Essential oil safety*. Edinburgh: Churchill Livingstone. (1995).
- Zhu B.; Loder D.; Cai M.; Ho C.; Huang M. and Conney A.: Dietary administration of an extract from rosemary leaves enhances the liver microsomal metabolism of endogenous estrogens and decreases their uterotrophic action in CD-1 mice. *Carcinogenesis*. 19 (10): 1821-7 (1998).

ROMPE PIEDRA



NOMBRE CIENTÍFICO

Phyllanthus niruri L. Sinonimias: Se citan 10 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: rompe piedra, helechito, sarandicito (Argentina), paraparai mi (Paraguay), chanca piedra (Perú), pernila del pasto (Puerto Rico), viernes Santo (Colombia).

Portugués: quebra-pedra, erva-pombinha, arrebenta-pedra.

Inglés: gale of wind

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea vivaz o semipermanente de pequeño porte perteneciente a la familia de las Euforbiáceas, caracterizada por presentar una altura entre 20-60 cm; tallos delgados, simples o ramificados en la parte superior; hojas pequeñas, oblongo-elípticas y alternas (0,5 – 2 cm de largo); flores pequeñas verde-amarillentas unisexuales (las masculinas de a pares y las femeninas solitarias); frutos en forma de cápsulas pequeñas globuloso-achatadas, de hasta 3 mm de largo, con seis semillas retorcidas longitudinalmente y diminutas estrías transversales.

Nota: Existen confusiones respecto a tomar como sinonimia de *Phyllanthus niruri* a la variedad asiática *P. amarus*. Para algunos se trataría de dos especies distintas aunque emparentadas (*P. niruri* var. *amarus*), mientras que otros la consideran la misma especie.

HÁBITAT

Es una especie nativa de América muy extendida, abarcando su hábitat desde Texas (USA) hasta el sudeste de Brasil, noreste argentino (Misiones, Formosa y Chaco), sur de Paraguay y este del Uruguay, adaptándose a cualquier tipo de terreno y clima. Crece sobre tierras húmedas (entre 0-800 m.s.n.m) especialmente en territorios litorales. El género *Phyllanthus* (alrededor de 600 especies) tiene una amplia distribución en el mundo, en especial en países de climas templados o tropicales. Fue introducido en Filipinas, aunque para algunos este sería su lugar de origen.

PARTE UTILIZADA

Según la Farmacopea Brasileña, la droga vegetal está constituida por las hojas y ramas secas.

HISTORIA

Existen referencias del empleo popular de esta especie desde hace aproximadamente tres siglos en el Brasil y litoral paraguayo. Sus principales indicaciones eran como eliminador de piedras en vesícula y vejiga, afrodisíaco, hipoglucemiante y diurético. Hieronymus en 1882, describió para esta especie propiedades antidiabéticas, astringentes, di-

réticas y emenagogas. Millspaugh en 1892, describió para la rompedra propiedades diuréticas e hipoglucemiantes. Su actividad diurética fue estudiada científicamente a partir del Dr. Araujo (Brasil) en 1929 y continuada por Van der Woerd en 1941. En el libro de Descole (1943), figuran seis especies de *Phyllanthus* en Argentina, una de las cuales corresponde a *P. niruri*. El nombre genérico *Phyllanthus* significa «hoja-flor» dado que la hoja se haya unida a la flor o el fruto, conformando una sola unidad. En tanto *niruri* derivaría de un vocablo hindú, siendo adoptado por Linneo.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

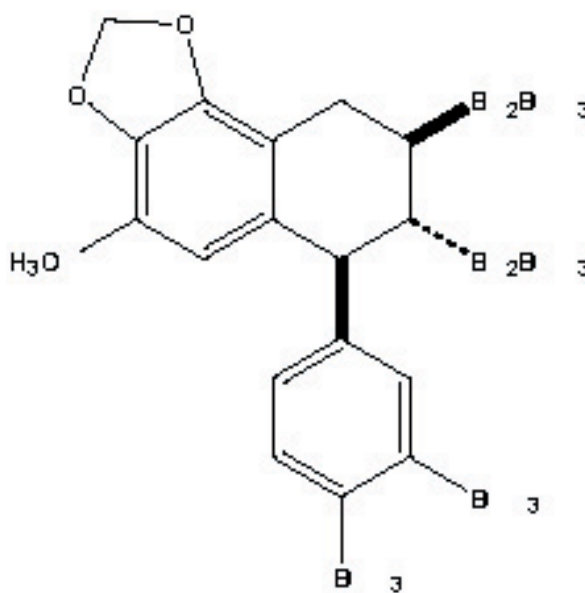
Lignanos: lintetralina, isolintetralina, seco-4-HO-lintetralina, hipofilantina, kinokinina, nirtrantina, nirtretalina, niranantina, HO-nirantrina, nirfilina, filantina, filetrina, filtretalina, filnirurina, nirurina, nirurinetina y demás hidroxilignanos.

Flavonoides: astragalina, quercetina, quercitrina, isoquercitrina, kaempferol, fisetina, phyllanthus flavonoides FG1 y FG2, rutina, nirurinetina, eriodictiol-7- α -L-rhamnósido.

Alcaloides pirrolizidínicos: (-) nor-securinina, 4-metoxinorsecurinina, norent-securinina.

Alcaloides indolizidínicos: nirurina-filantina, filocrisina, filantamida.

Otros: terpenos (lupeol, lupeol acetato, cimenol, limoneno), alcanos (triacontan-1-al, triacontan-1-ol), vitamina C (0,4% en las hojas), salicilato de metilo, ácido ricinoleico (semillas), ácido linoleico (semillas), ácido linoléico (semillas), estradiol (raíz), taninos (7%).



hipofilantina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Destacan en esta especie sus cualidades diuréticas, antitisiásicas y antimicrobianas. Existen varios estudios (*in vitro* y clínicos) en portadores de hepatitis B, aunque sin haberse llegado a resultados totalmente concluyentes. Se describirán todos aquellos trabajos relacionados con las especies *Phyllanthus amarus* y *P. niruri*. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

El extracto etanólico de *Phyllanthus niruri* ha demostrado actividad inhibitoria frente a *Pasteurella pestis* y *Staphylococcus aureus* (Collier W. & Van de Piji, 1949), actividad nematocida contra las larvas de *Toxocara canis* (Kiuchi F. et al., 1989),

actividad antimalárica (utilizando la planta entera) contra *Plasmodium falciparum* (Tona L. et al., 1999) y antiviral frente al virus de la Hepatitis B. En este último caso, el extracto acuoso también demostró ser activo, observándose una actividad inhibitoria sobre la ADN-polimerasa endógena que se liga al antígeno de superficie del virus (Syamasundar K. & Hikino H., 1985; Venkateswaran P. et al., 1987; Mehrotra R. et al., 1990). Frente al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se observó inhibición *in vitro* sobre la enzima transcriptasa inversa (Ogata T. et al., 1992), particularmente en el enlace de la proteína REV del HIV al RRE/RNA. Esta actividad se debe al compuesto *niruriside*, aislado del extracto metanólico elaborado con las hojas desecadas de *P. niruri* (Qian Cutrone J. et al., 1996).

Las investigaciones clínicas realizadas hasta el momento sobre una posible acción inactivadora frente al virus de la hepatitis B, no han arrojado resultados totalmente concluyentes (Lelarasamee A. et al., 1990; Milne A. et al., 1994). Por ejemplo, un ensayo clínico efectuado sobre portadores de Hepatitis B pudo demostrar que el suministro de un extracto de *P. amarus* a lo largo de un mes, produce negativización en el antígeno de superficie, del orden del 59%. En cambio, en el grupo placebo la negativización sólo alcanzó un 4% (Thyagarajan S., 1988). Este trabajo (publicado en *The Lancet*) fue basado en gran parte en las enseñanzas ayurvédicas, lo cual originó toda una seguidilla de estudios con esta especie, incluso con la participación del Premio Nobel Prof. B. Blumberg, descubridor del antígeno Australia (Blumberg B. et al., 1990).

Estudios posteriores, randomizados, a doble-ciego y controlados con placebo, no pudieron demostrar beneficios a partir de extractos de *P. niruri* en 123 pacientes portadores de hepatitis B. Únicamente fueron observadas mejorías en los parámetros serológicos del grupo que recibió extractos de *Phyllanthus urinaria* (una especie china emparentada). La carga antigénica observada en *P. urinaria* fue menor frente a los otros grupos (*P. niruri* y placebo), pudiéndose constatar varios casos de seroconversión positiva a negativa, hecho que no ocurrió en los pacientes tratados con *Phyllanthus amarus* (Wang M. et al., 1994; Wang M. et al., 1995).

En otro estudio efectuado en Cuba, con el propósito de medir la capacidad de inactivación del Ag HBs en suero de pacientes tratados con extractos de diferentes *Phyllanthus*, se constató una muy escasa actividad inhibitoria por parte de *P. amarus* (tan solo del 5%) con respecto a otros *Phyllanthus* (*P. smaferi* 96%, *P. formosus* 95%, *P. microdictyus* 95%, *P. chamaecristoides* 90%, *P. incrustatus* 80%, *P. orbicularis* 40%). La mayor eficacia se observó en aquellos sueros tratados durante 48 horas (Del Barrio y Caballero O., 1996).

En otro ensayo efectuado en enfermos con hepatitis B, se comprobó una más rápida respuesta y un mayor porcentaje de recuperación en el grupo tratado con extractos de *P. niruri* (86,9% vs. 50%) respecto a aquellos tratados con drogas convencionales (Jayaram S. et al., 1997). De igual modo, otro estudio clínico con 60 pacientes con hepatitis B determinó que el 59% de aquellos que habían sido tratados con extractos de *P. amarus* en cápsulas orales (200 mg, 3 veces al día durante un mes), mostraron una negativización del antígeno de superficie HBs Ag, frente al 4% del grupo placebo. En pacientes con antígeno core (HbcAg) el porcentaje de negativización fue sustancialmente menor (Reichert R., 1997). Como se puede apreciar, los resultados de la aplicación de esta especie en hepatitis B resulta auspicioso, aunque aún faltan recabar más datos y mayor número de casos que permitan sacar conclusiones definitivas.

Actividad Diurética - Antilitiásica

El alcaloide *filantamida* (presente también en *P. sellowianus*) ha demostrado poseer efecto miorrelajante y antiespasmódico

(calcio antagonista) de manera similar a la *papaverina*, lo que facilitaría en principio la eliminación de pequeños cálculos en uréter (Calixto J. et al., 1984; Dias M. et al., 1994). Por su parte, el extracto acuoso de esta especie ha demostrado inhibir un modelo de endocitosis de formación de cristales de oxalato de calcio en el sistema urinario de perros, lo cual contribuiría a explicar su uso como eliminador o preventivo de microlitiasis urinaria (Campos A. & Schor N., 1999).

A su vez, en un modelo de urolitiasis en ratas por introducción intravesical de oxalato de calcio, se pudo demostrar que la administración del extracto acuoso por vía oral a lo largo de 43 días ejerce un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de cristales (independiente de los cambios en la excreción urinaria de citrato y magnesio). En 3 de los 22 animales estudiados, los cálculos fueron eliminados o disueltos. Al perecer existiría una mayor incorporación de glicosaminoglicanos en los cálculos (Freitas A. et al., 2002). De acuerdo con estudios oficiales llevados a cabo en Brasil, extractos de *P. niruri* demostraron elevar la filtración glomerular en los riñones, generando un efecto diurético de tipo uricosúrico, que sugiere un eventual empleo en casos de insuficiencia renal leve e hiperuricemia (Martínez J. et al., 2000).

Actividad Cardiovascular

Extractos elaborados con la planta entera de *Phyllanthus niruri* fueron ensayados en nueve pacientes hipertensos moderados (cuatro de ellos diabéticos), en un centro de diagnóstico de Anantapur (India) a lo largo de 10 días de tratamiento. Los resultados revelaron un incremento significativo en la eliminación de sodio y en el volumen urinario a las 24 hs, a la vez que se detectó un significativo descenso de la presión arterial sistólica en el grupo de hipertensos no diabéticos y en las mujeres. Sumado a ello fue observado un descenso significativo de la glucemia en todos los grupos (Srividya N. & Periwal S., 1995).

En cuanto al estudio de la actividad hipotensora arterial en animales, estudios realizados en Japón demostraron el efecto inhibitorio de la *geranina* sobre la enzima convertidora de angiotensina (ECA). (Ueno H. et al., 1988). Asimismo, los lignanos aislados del extracto metanólico demostraron un efecto inhibitorio sobre el receptor de endotelina, un importante vasoconstrictor arterial (Hussain R. et al., 1995).

Otros

El polvo de la planta entera administrada por vía intragástrica a ratones, en dosis de 200 mg/k, demostró efectos antihipercolesterolemicos y hepatoprotectores frente a megadosis de etanol (Umarani D. et al., 1985). Estudios realizados en conejos evidenciaron un efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de las hojas de rompepiedra en diabetes experimental (Ramakrishnan P. et al., 1982; Kumar N. et al., 1989). Al parecer varias especies del género *Phyllanthus* han demostrado dicha actividad, tal es el caso de los flavonoides de *Phyllanthus fraternis* (Hukeri V. et al., 1988) o los alcaloides de *P. sellowianus* (Hnatyszyn O. & Ferraro G., 1999). Los extractos hidroalcohólicos de *P. niruri* (30 mg/k vía i.p. y 25-200 mg/k vía oral) demostraron poseer efecto antinociceptivo en ratones sometidos a inducción algésica con formaldehído y capsaicina respectivamente, no siendo antagonizado el efecto por naloxona (Santos A. et al., 1995).

Los ensayos *in vitro* realizados con los lignanos *filantina* e *hipofilantina*, con el propósito de encontrar actividad antineoplásica sobre determinadas líneas tumorales, no han arrojado resultados positivos (Srinivasulu C., 1992). En cambio, el extracto acuoso de *Phyllanthus amarus* exhibió *in vivo* una potente actividad anticarcinogénica frente al inductor de sarcomas metilcolantreno. El compuesto *dibencilbutirolac-*

tona podría estar implicado en esta actividad (Eng C., 1996). Dicho extracto prolongó la sobrevivencia en ratas con tumores de Ehrlich y linfoma ascítico de Dalton transplantados, actuando por inhibición de la enzima ADN-topoisomerasa II entre otros mecanismos (Rajeshkumar N. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/OTÓXICOS

De acuerdo con estudios llevados a cabo en Brasil, las dosis usuales de esta especie suelen ser bien toleradas, careciendo de efectos tóxicos agudos. En ensayos efectuados en humanos hipertensos y diabéticos con extractos de la planta entera, por vía oral y a lo largo de diez días de tratamiento, no se observaron reacciones adversas ni tóxicas (Srividya N. & Periwal S., 1995). Debido a la presencia de alcaloides pirrolizidínicos (su tenor no sería muy alto), no se aconsejan tratamientos demasiado prolongados con esta especie. En altas dosis, se ha constatado la presencia de diarreas, hipotensión y diuresis marcada.

CONTRAINDICACIONES

Debido a que algunos principios activos de *Phyllanthus niruri* demostraron atravesar la barrera hemato-encefálica y pasar a leche materna, no se aconseja su empleo durante el embarazo y la lactancia.

STATUS LEGAL

La planta ha sido incorporada en la Farmacopea Brasileira (Fascículo 3) en el año 2001.

ADULTERANTES

Suele haber confusiones o adulteraciones con la especie relacionada *Phyllanthus tenellus*. De acuerdo con la Farmacopea Brasileira deberán cuantificarse las soluciones extractivas acuosas en HPLC a efectos de verificar el tenor en *taninos*,

ácido gálico, *ácido elágico* y *geranina* para diferenciar ambas especies (Aboy A. et al., 2002). Para *P. niruri* se exige un mínimo de 6,8% de taninos totales y 0,17% de *ácido gálico*, en tanto para *P. tenellus* el mínimo de taninos totales es del 9% y un 0,12% de *ácido gálico*.

USOS ETNOMEDICINALES

Empleada popularmente como eliminadora de pequeños cálculos renales y vesiculares, diurética, antidiabética, anti-reumática, uricosúrica, sudorífica, sedante, tónica, eupéptica y protectora hepática. Las infusión (hojas) se emplea en México como emético. En Argentina se han señalado propiedades antisépticas y antidiarreicas.

La decocción de las partes aéreas se emplea en India para tratar ictericia y demás afecciones hepáticas, en tanto con la decocción de la planta entera tratan diabetes, infecciones urogenitales (en especial gonorrea) y amenorrea. En Malasia emplean la decocción de la planta entera en casos de diarrea e ictericia. En Haití, Martinica y Santa Lucía (Caribe) indican las partes aéreas en decocción o infusión en casos de fiebre. En tanto en Dominica es señalada como abortiva y en Tobago como emenagoga.

FORMAS GALÉNICAS

Decocto: La administración de la planta debe hacerse usando 30-40 g/l de plantas fresca o 10-20 g/l de planta seca. Se hace hervir durante 10 minutos. Se recomiendan 2-3 tazas diarias.

Extracto fluido (1:1): Se recomiendan 1-4 ml/día.

Tintura: Al 20%: 5-20 ml/día.

Polvo: Para encapsular: 0,5-2 g/día.

Elixir: Vino o jarabe al 5%: 20-80 ml/día.

BIBLIOGRAFÍA

- Aboy A.; Souza T.; Mello P.; Cechinel Filho V.; Yunes R.; Henriques A. e ZuanaZZi J.: Comparação de soluções extrativas aquosas de *Phyllanthus niruri* e *P. tenellus*. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. 8-10 de mayo de 2002. Buenos Aires. (2002).
- Abreu Matos F. de: *Plantas Mediciniais Usadas em Fitoterapia no Nordeste do Brasil*. Imprensa Universitaria. 2ª ED. (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. (1998).
- Blumberg B.: Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma: Treatment of HBV carriers with *Phyllanthus amarus*. *Vaccine* 8 (S-86-92) Suppl. (1990).
- Cabieses F.: *Apuntes de Medicina Tradicional*. Tomo II. Ed. Diselpesa. Perú. (1993).
- Calixto J.; Yunes R.; Neto A.; Valle R. y Rac G.: *Brazilian J. Medic. Biol. Res.* 17: 313 (1984).
- Campos A. and Schor N.: *Phyllanthus niruri* inhibits calcium oxalate endocytosis by renal tubular cells: its role in urolithiasis. *Nephron*. 81 (4): 393-7 (1999).
- Chauhan J.; Sultan M. and Srivastava S.: Two new glycoflavones from the roots of *Phyllanthus niruri*. *Planta Med* 32 (3): 217 - 22 (1977).
- Collier W. and Van de Pijl L.: The antibiotic action of plants, especially the higher plants with results with Indonesian plants. *Chronics Natur*. 105: 8 (1949).
- Del Barrio G. y Caballero O.: Estudio de especies cubanas del Género *Phyllanthus* en Hepatitis B. Facultad de Biología. Univ. de la Habana, Cuba. (1996).
- Desmarchellier C. and Witting F.: *Sesenta Plantas Medicinales de la Amazonia Peruana*. 1ª Ed. (2000).
- Dias M.; Cechinel-Filho V. et al.: Análise do Mecanismo Envolvido na Resposta Contrátil ao *Phyllanthus urinaria* na bexiga isolada de cobaia. FESBE. Pp. 195 (1994).
- Eng C.: The proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschprung's disease. *New England J. Med.* 335: 943-51 (1996).
- Freitas A.; Schor N.; Boim M.: The effect of *Phyllanthus niruri* on urinary inhibitors of calcium oxalate crystallization and other factors associated with renal stone formation. *British J. Urol.* 89 (9): 829-34 (2002).
- Gupta M.(Ed): 270 *Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1995).
- Hnatyszyn O. y Ferraro G.: Sarandí blanco (*Phyllanthus sellowianus*). *Fitociencia*. 2 (2): 41- 45 (1999).
- Hukeri V.; Kalyani G. and Kakrani H.: Hypoglycemic activity of flavonoids of *Phyllanthus fraternus* in rats. *Fitoterapia*. 59 (1): 68-70 (1988).
- Hussain R.; Dickey J. et al.: A novel class of non-peptidic endothelin antagonists isolated from medicinal herb *Phyllanthus niruri*. *J. Natural Prod.* 58: 1515-20 (1995).
- Jayaram S.; Thyagarajan S. et al.: Efficacy of *Phyllanthus amarus* treatment in acute viral hepatitis A, B, and non A non B open clinical trial. *Indian J. Virol.* 13 (1): 59-64 (1997).
- Joshi B.; Gawad D.; Pelletier S.; Kartha G. and Bhandary K.: Isolation and structure (X-ray analysis) of ent-norsecurinine, an alkaloid from *P. niruri*. *J. Natural Prod.* 49 (4): 614-20 (1986).
- Kiuchi F.; Hioki M.; Nakamura N.; Miyashita N.; Tsuda Y. and Kondo K.: Screening of crude drugs used in Sri Lanka for nematocidal activity on the larva of *Toxocaria canis*. *Shoyakugaku Zasshi*. 43 (4): 288-93 (1989).
- Kumar N.; Nair A. et al.: Hypoglycaemic effect of *Phyllanthus niruri* leaves in rabbits. *Kerala J. Veterinary Sci.* 20: 77- 80 (1989).
- Lahitte H.; Hurrell J. y Belgrano M.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. LOLA Ed. Bs. Aires. (1998).
- Leclarasamee A. et al.: Failure of *Phyllanthus amarus* to eradicate hepatitis B surface antigen from symptomless carriers. *The Lancet*. 335: 1600-1 (1990).
- Martínez J.; Bernal H. y Cáceres A.: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Convenio Andrés Bello. (2000).
- Mehrotra R.; Rawat S.; Kulshreshtha D.; Patnaik G. and Dhawan B.: In vitro studies on the effect of certain natural products against hepatitis B in virus. *Indian J. Med. Res.* 92: 133- 8 (1990).
- Milne A. et al.: Failure of New Zealand Hepatitis B carriers to respond to *Phyllanthus amarus*. *New Zealand Med. J.* Pp. 243. June 22 (1994).
- Ogata T.; Higuchi H.; Mochida S.; Matsumoto H.; Kato A.; Endo T.; Kaji A. and Kaji H.: HIV-1 reverse transcriptase inhibitor from *Phyllanthus niruri*. *AIDS Res. Human Retroviruses*. 8 (11): 1937- 44 (1992).
- Ong H. and Nordiana M.: Malay ethnomedicinal botany in Machang, Kelantan, Malaysia. *Fitoterapia*. 70: 502- 513 (1999).
- Quian Cutrone J.; Huang S.; Trimble J.; Li H.; Lin P.; Alam M.; Kloor S. and Kadow K.: Niruriside, a new HIV REV/RRE binding inhibitor from *Phyllanthus niruri*. *J. Natural Products*. 59 (2): 196-9 (1996).
- Rajeshkumar N.; Joy K.; Kuttan R.; Ramsewak R.; Nair M. and Kuttan R.: Antitumour and anticarcinogenic activity of *Phyllanthus amarus* extract. *J. Ethnopharmacol.* 81 (1): 17-22 (2002).
- Ramakrishnan P.; Murugesan R.; Palanichamy S. and Murugesan N.: Oral hypoglycemic effect of *Phyllanthus niruri* leaves. *Indian J. Pharm. Sci.* 44: 10-12 (1982).
- Reichert R.: Phytotherapeutic alternatives for chronic active hepatitis. *Quart. Rev. Nat. Med.* (Summer). 103-108 (1997).
- Santos A.; Filho V.; Yunes R. and Calixto J.: Analysis of the mechanisms underlying the antinociceptive effect of the extracts of plants from the genus *Phyllanthus*. *Gen. Pharmacol.* 26 (7): 1499-1506 (1995).
- Shimizu M.; Horie S.; Terashima S.; Ueno H. et al.: Studies on aldose reductase inhibitors from natural products. II. Active components of a Paraguayan crude drug *Phyllanthus niruri*. *Chem. Pharm. Bull* (Tokyo). 37 (9): 2531-2 (1989).
- Srinivasulu C.: Phyllanthin and hypophyllanthin lack anticancer activity. *Indian J. Pharm. Sc.* 54: 253- 4 (1992).
- Srividya N. and Periwal S.: Diuretic, hypotensive and hypoglycaemic effect of *Phyllanthus amarus*. *Indian J. Exp. Biol.* 33 (11): 861-4 (1995).
- Syamasundar K. and Hikino H.: Anti-hepatotoxic principles of *Phyllanthus niruri* herbs. *J. Ethnopharmacol.* 14 (1): 41-44 (1985).
- Thyagarajan S.; Thirunelakantan K.; Subramanian S.; Sundaravolu T.: In vitro inactivation of HbsAg by *Eclipta alba* and *Phyllanthus niruri*. *Indian J. Med. Res.* 76: Suppl. 124-30 (1982).
- Tona L.; Ngimbi N.; Tsakala M.; Mesia K.; Cimanga K.; Apers S.; De Bruyne T.; Pieters L.; Totte J. and Vlietinck A.: Antimalarial activity of 20 crude extracts from nine African medicinal plants used in Kinshasha, Congo. *J. Ethnopharmacol.*

68 (1-3): 193-203 (1999).

- Ueno H.; Horie S.; Nishi Y. et al.: Chemical and pharmaceutical studies on medicinal plants in Paraguay. Geraniin, an angiotensin-converting enzyme inhibitor from "paraparai mi" *Phyllanthus niruri*. *J. Nat. Prod.* 51 (2): 357-9 (1988).

- Umarani D.; Devaki T.; Govindaraju P.

and Shanmugasunda Ram K.: Ethanol induced metabolic alterations and the effect of *Phyllanthus niruri* in their reversal. *Ancient Scient. Life.* 4 (3): 174-180 (1985).

- Venkateswaran P.; Millman I. and Blumberg B.: Effects of an extract from *Phyllanthus niruri* on hepatitis B and woodchuck hepatitis viruses: in vitro and

vivo studies. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 84 (1): 274-8 (1987).

- Wang M.; Cheng H.; Li Y.; Meng L. and Mai K.: Efficacy of *Phyllanthus spp.* in treating patients with chronic hepatitis B. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih.* 19 (12): 750-764 (1994).

- Wang M.; Cheng H.; Li Y.; Meng L.; Zhao G. and Mai K.: Herbs of the genus *Phyllanthus* in the treatment of chronic hepatitis B: observations with three preparations from different geographic sites. *J. Laborat. Clin. Med.* 126 (4): 350-2 (1995).

ROSA CHINA



NOMBRE CIENTÍFICO

Hibiscus rosa-sinensis L.

NOMBRES POPULARES

Español: rosa china

Portugués: rosa chinêsa.

Inglés: rose of China, chinese hibiscus.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto perteneciente a la familia de las Malváceas, caracterizado por presentar una altura de hasta 5 metros; hojas aovadas de 6-10 cm de largo, acuminadas y aserradas; 6 a 7 bracteolas lineares, cáliz acampanado; corolas de color blanco, rojo-purpúreo, amarillo o anaranjado; tubo estaminal de igual longitud que los pétalos; fruto en forma de cápsula oblonga de unos 3 cm de diámetro.

HÁBITAT

El género *Hibiscus* está conformado por unas 220 especies anuales. La rosa china es originaria de Asia, encontrándose naturalizada en el área del Caribe y en el resto de regiones tropicales del mundo.

PARTE UTILIZADA

Principalmente las flores y ocasionalmente las hojas.

HISTORIA

La palabra *Hibiscus* refiere al nombre antiguo que los griegos le confrieron a esta planta. Sus flores eran consagradas al dios elefante Ganesh, en la Medicina Ayurvédica. Desde antiguo se preconizó su uso en casos de dismenorreas e incluso como abortivo. Sus flores características, con su columna sobresaliente de estambres y estilo, son un sello distintivo ceremonial y de cortesía en islas del Pacífico.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides: quercetina-3-diglicósido, quercetina-3,7-di-

glucósido, cianidina-3,5-diglicósido y cianidina-3-soforósido-5-glucósido.

Mucílagos: En su mayoría se trata de polisacáridos ácidos compuestos principalmente por l-ramnosa, d-galactosa, ácido d-galacturónico y ácido d-glucurónico.

Otros: antocianidinas, ácidos orgánicos (ácidos cítrico, tartárico y oxálico), azúcares (glucosa, fructosa, sacarosa). Se ha reportado en la hoja la presencia de lípidos, alcanos, β -sitosterol, alcaloides (dudoso), taraxeril (triterpeno).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre los usos más difundidos de la rosa china destacan su actividad antiestrogénica, avalada por varios estudios efectuados en animales, y su actividad hipoglucemiante de larga tradición en las islas del Pacífico.

Actividad Gonadal

Entre los datos emanados por diversas investigaciones en esta área, se puntualiza la actividad anticonceptiva, antiestrogénica, antispermatogénica y embriotóxica para las flores de la rosa china (Tiwari P., 1974; Kholkute S. et al., 1976; Prakash A., 1979). Al respecto, tanto el extracto etanólico (95%) como los extractos bencénico y alcohólico de la flor, administrados oralmente e intraperitonealmente a ratas macho, en dosis de 125-250 mg/k, produce inhibición de la espermatogénesis (Prakash A., 1984; Reddy C. et al., 1997). A su vez, la administración del extracto bencénico a ratas hembra en dosis de 125-250 mg/k, produce alteraciones del ciclo menstrual, con prolongación del estro y ausencia del cuerpo lúteo, lo cual es indicativo de efecto antiovilatorio (Murthy D. et al., 1997).

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria - Antipirética

El extracto etanólico (70%) de la hoja, administrado en ratas por vía intraperitoneal en dosis de 100 mg/k, demostró actividad antipirética y antiinflamatoria. Por vía oral en ratones, exhibió actividad analgésica en dosis de 125 mg/k (Singh N. et al., 1978). En tanto, los mucílagos de las hojas presentan actividad anticomplementaria (Kyoritsu N. et al., 1993). Teniendo en cuenta que uno de los usos populares en Haití se refiere a la aplicación de la infusión o zumo de la hoja en casos de conjuntivitis, se pudo constatar a través de un estudio *in vivo* sobre conejos, que el extracto acuoso de la hoja al 30% presenta efecto antiinflamatorio y no produce irritación ocular (Herrera J., 1994).

Actividad Hipoglucemiante

El extracto etanólico de las hojas de rosa china (250 mg/k/día) demostró en ratas efectos hipoglucemiantes cuando se administró por vía oral a lo largo de siete días de tratamiento. El extracto actúa de manera similar a la droga tolbutamida y parece ejercer su actividad por estimulación de las células beta-pancreáticas y/o por incremento en el depósito de glucógeno hepático. Luego de una dosis simple del extracto, no se observa un descenso importante de la glucemia a los 30 y 90 minutos. Sí en cambio se observa a partir de los 120 minutos, lo cual se incrementa a través de la administración consecutiva del mismo extracto durante 7 días (Sachdewa A. & Khemani L., 1999). De igual modo se pudo evidenciar en

un modelo de hiperglucemia dietaria, con extractos acuosos (250 mg/k) elaborados a partir de las hojas, siendo también su efecto similar al de la tolbutamida. El pico máximo de descenso se observó a los 120 minutos de haberse administrado el extracto (Sachdewa A. et al., 2001).

Actividad sobre S.N.C.

El extracto hidroetanólico (1:1) de las partes aéreas administrado por vía intraperitoneal en ratones en dosis de 500 mg/k, ha demostrado tener actividad potenciadora de la acción hipnótica de los barbitúricos y actividad depresora del S.N.C (Bhakuni O. et al., 1969). La fracción soluble en acetona del extracto etanólico elaborado con las flores de rosa china, demostró poseer efectos anticonvulsivantes en ratas sometidas a electroshock y convulsiones por pentilnetetrazol y litio-pilocarpina. En cambio, no resultó efectivo en convulsiones inducidas por estriquina. Por otro lado, dicha fracción también demostró poseer efectos depresores centrales, evidenciados por potenciación del sueño barbitúrico y por disminución de los efectos estimulantes de la D-anfetamina. En cerebro de los animales se pudo constatar un incremento de ácido γ -aminobutírico (GABA) y serotonina (Kasture V. et al., 2000).

Otros

El extracto hidroetanólico y el extracto elaborado con los componentes glucosídicos de la rosa china han exhibido en perros efecto hipotensor arterial, en dosis de 40-80 mg/k y 50 mg/k, respectivamente. (Bhakuni O. et al., 1969; Zakaria M. & Mohd M., 1994). El extracto alcohólico (80%) de la planta entera no demostró actividad antiviral, *in vitro*, frente al poliovirus, coxsackie, adenovirus y herpes virus (Van Den Berghe D. et al., 1978). El extracto bencénico de la flor fresca (correspondiente a la fracción insoluble en agua y soluble en éter), administrado por intubación gástrica a ratas preñadas, en dosis entre 73-186 mg/k, ha demostrado ser abortivo (Singh M., 1982). Igual actividad evidenció el extracto bencénico en dosis de 1 g/k por vía oral, detectándose una caída sustancial en los niveles de progesterona circulante y un incremento de la fosfatasa ácida a nivel uterino (Pakrashi A. et al., 1986).

En cuanto a la presencia de antocianinas en los pétalos, las mismas demostraron *in vitro* propiedades antioxidantes (Yamasaki H. et al., 1996). Estudios *in vitro* e *in vivo* evidenciaron la eficacia del extracto éter-petrólico de las hojas de rosa china (al 1% en parafina líquida) aplicado sobre piel rasurada de ratas. Dicho extracto resultó ser superior al mismo extracto pero elaborado a partir de las flores (Adhirajan N. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las infusiones de rosa china por lo general son bien toleradas. La DL50 del extracto hidroetanólico de las partes aéreas en ratas es de 1 g/k (Bhakuni O. et al., 1969). La DL50 del extracto alcohólico (70%) de la hoja por vía intra-

peritoneal es de 1.533 g/k en ratones (Singh N. et al., 1978). Un estudio clínico llevado a cabo con 1.083 mujeres adultas a las cuales se les administró por vía oral 3 veces al día, extractos de varias plantas (entre ellas la flor de hibisco), no evidenció efectos tóxicos (Trivedi V.; Shukla K., 1980).

Los extractos acuoso y etanólico elaborados con las flores de rosa china demostraron poseer efectos teratogénicos en ratas preñadas, a través del suministro oral de los mismos durante diez días (Nath D. et al., 1992). El extracto acuoso de la hoja al 30% no produjo irritación ocular en conejos (Herrera J., 1994).

Sin embargo, se han documentado casos de urticaria y alergias en piel en algunos jardineros que trabajan con esta especie (Paulsen E. et al., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Trabajos realizados en animales sumado a su empleo popular como emenagogo, permiten concluir en la no recomendación de esta especie durante el embarazo (Singh M., 1982; Pakrashi A. et al., 1986; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La planta se encuentra incorporada dentro de las especies recomendadas por la Farmacopea Caribeña, en especial por vía externa en conjuntivitis (Germosén-Robineau L., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

Sus usos populares más frecuentes están relacionados con el abordaje de conjuntivitis (Haití), gripe, tos y fiebre (Guadalupe, Trinidad y Martinica), expectorante y astringente (Rep. Dominicana, Cuba), asma y hernia (Trinidad), hemorragias, metrorragias, antiespasmódica y refrescante (China), antifebril y refrescante (India). En Cuba se suele emplear la decocción de las hojas junto con las de *Hibiscus elatus* (especie local) en forma de baños de asiento en casos de hemorroides, e internamente como expectorante. También se asocia con *Aloe vera* y el pseudo tallo del plátano (*Musa paradisiaca*), el cual es de gran aceptación para los enfermos de asma.

En las islas del Pacífico emplean las flores de color rojo únicamente contra las hemorragias, en tanto las demás se emplean como abortivas, para facilitar el parto y contra las cefaleas. En Malasia, el pimpollo o brote floral (sin abrir) de color blanco, se come crudo para tratar la hipertensión (aunque también emplean la decocción), mientras que en China e India por la mañana y en ayunas, lo mastican e ingieren para tratar la diabetes. Finalmente, en el Amazonas brasileño algunas tribus suelen emplear la decocción de las flores como alucinógeno.

OTROS USOS

Entre los otros usos que se le da a la rosa china figuran el empleo del zumo de los pétalos para ennegrecer zapatos y también como rímel.

BIBLIOGRAFÍA

- Adhirajan N.; Ravi Kumar T.; Shanmugasundaram N. and Babu M.: *In vivo and in vitro evaluation of hair growth potential of Hibiscus rosa-sinensis* Linn. *J. Ethnopharmacol.* 88 (2-3): 235-9 (2003).
- Alam M.; Siddiqui M. and Husain W.: *Treatment of diabetes through herbal drugs in rural India.* *Fitoterapia.* 66 (3): 240-2 (1990).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis. Ed. Buenos Aires. (1998).
- Bhakuni D.; Dhar M.; Dhar L.; Dhawan B.; Gupta B.: *Screening of Indian plants for biological activity. Part II.* *Indian Journal Exper. Biol.* 7: 250-62 (1969).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Germosen Robineau L.: *Farmacopea Caribeña.* TR-AMIL VIII. *Enda-caribe.* (1996).
- Herrera J.: *Determinación de actividades biológicas de vegetales utilizados en medicina tradicional.* TR-AMIL VII, San Andrés Islas. *Enda-caribe/UAG/U. Antioquia.* (1994).
- Kabir S.; Bhattacharya K.; Pal A. and Pakrashi A.: *Flowers of Hibiscus rosa-sinensis, a potential source of contraceptive agent. I. Effect of benzene extract on implantation of mouse.* *Contraception.* 29 (4): 385-97 (1984).
- Kasture V.; Chopra C. and Deshmukh V.: *Anticonvulsive activity of Albiggia lebeck, Hibiscus rosa sinensis and Butea monosperma in experimental animals.* *J. Ethnopharmacol.* 71 (1-2): 65-75 (2000).
- Kholkte S.; Chatterjee S. and Udupa K.: *Effect of Hibiscus rosa sinensis on estrous cycle and reproductive organs in rats.* *Indian Journal Exper. Biol.* 14: 703-4 (1976).
- Murthy D.; Reddy C. and Patil S.: *Effect of benzene extract of Hibiscus rosa sinensis on the estrous cycle and ovarian activity in albino mice.* *Biol. Pharm. Bull.* 20 (7): 756-8 (1997).
- Nath D.; Sethi N.; Singh R. and Jain A.: *Commonly used Indian abortifacient plants with special reference to their teratologic effects in rats.* *J. Ethnopharmacol.* 36 (2): 147-54 (1992).
- Ong H.; Nordiana M.: *Malay ethno-medico botany in Machang, Kelantan, Malaysia.* *Fito-terapia.* 70: 502-13 (1999).
- Paulsen E.; Skov P. and Andersen K.: *Immediate skin and mucosal symptoms from plants and vegetables in gardeners and greenhouse workers.* *Contact Dermatitis.* 39 (4): 166-70 (1998).
- Prakash A.: *Acid and alkaline phosphatase activity in the uterus of rat treated with Hibiscus rosa sinensis L. extracts.* *Curr. Sci.* 48: 501-3 (1979).
- Prakash A.: *Biological evaluation of some*

medicinal plant extracts for contraceptive efficacy. *Contracep. Del. Systems*. 5 (3): 9-10 (1984).
 - Prakash A.; Mathur A.; Mehta H. and Mathur R.: Concentrations of Na⁺ and K⁺ in serum and uterine flushings of ovariectomized, pregnant and cyclic rats when treated with extracts of *Hibiscus rosa-sinensis* flowers. *J. Ethnopharmacol.* 28 (3): 337-47 (1990).
 - Prakash A.; Bhattacharya K.; Kabir S. and Pal A.: Flowers of *Hibiscus rosa-sinensis*, a potential source of contraceptive agent. III. Interceptive effect of benzene extract in mouse. *Contraception*. 34 (5): 523-36 (1986).
 - Reddy C.; Murthy D. and Patil S.: Antispermatic and androgenic activities of various

extracts of *Hibiscus rosa-sinensis* in albino mice. *Indian J. Exp. Biol.* 35 (11): 1170-4 (1997).
 - Sachdeva A. and Khemani L.: A preliminary investigation of the possible hypoglycemic activity of *Hibiscus rosa-sinensis*. *Biomed. Environ. Sci.* 12 (3): 222-6 (1999).
 - Sachdeva A.; Nigam R. and Khemani L.: Hypoglycemic effect of *Hibiscus rosa sinensis* L. leaf extract in glucose and streptozotocin induced hyperglycemic rats. *Indian J. Exp. Biol.* 39 (3): 284-6 (2001).
 - Shimizu N.; Tomoda M.; Suzuki I. and Takada K.: Plant mucilages. XLIII. A representative mucilage with biological activity from the leaves of *Hibiscus rosa-sinensis*. *Biol.*

Pharm. Bull. 16 (8): 735-9 (1959).
 - Singh N. et al.: A pharmacological investigation of some indigenous drugs of plant origin for evaluation of their antipyretic, analgesic and anti-inflammatory activities. *J. Res. Ind. Med. Yoga Hom.* 13: 58 (1978).
 - Singh M.; Singh R.; Udupa K.: Antifertility activity of a benzene extract of *Hibiscus rosa sinensis* flowers on female albino rats. *Planta Med.* 44: 171-4 (1982).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).
 - Tiwari P.: Preliminary clinical trial on flowers of *Hibiscus rosa sinensis* as an oral contraceptive agent. *J. Res Indian Med. Yoga Hom.* 9

(4): 96-8 (1974).
 - Trivedi V.; Shukla K.: A study of effects of an indigenous compound drug on reproductive physiology. *J. Sci. Res. Pl. Med.* 1 (3-4): 41-7 (1980).
 - Van Den Berghe D. et al.: Screening of higher plants for biological activities. II. Antiviral activity. *J. Natural Prod.* 41: 463-7 (1978).
 - Yamasaki H.; Uefuji H. and Sakihama Y.: Bleaching of the red anthocyanin induced by superoxide radical. *Arch. Biochem. Biophys.* 332 (1): 183-6 (1996).
 - Zakaria M. and Mohd M.: *Traditional Malay Medicinal Plants*. Penerbit Fajar Bakti Sdn. Bhd. K. Lumpur. (1994).

ROSA SILVESTRE



NOMBRE CIENTÍFICO

Rosa canina L.

Sinonimia: *Rosa ciliato-sepala* Blocki.

NOMBRES POPULARES

Español: rosa silvestre, rosal perruno, escaramujo, agavanzo, zarzarosa.

Portugués: rosa-de-cão, silva macha, roseira, agavanzo.

Inglés: rose hips, dog rose, wild dog rose, rose red, bird briar.

Otros: cynorrhodon, eglantier, rosier sauvage (Francés), rosetta, rosa canina, cinorrodonti (Italiano), Wilde Rose, Hagebutten, Hagerose (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto espinoso perenne, perteneciente a la familia de las Rosáceas, caracterizado por su carácter trepador y reptante, con una altura cercana a los 3-4 metros; hojas alternas elíptico-ovadas, agudas o acuminadas, color verde oscuro en el dorso y verde claro en el haz, de hasta 4 mm de largo, 5-7 limbos aserrados; inflorescencias solitarias agrupadas en corimbos apicales de 3-7 flores. Estas mismas flores son de gran tamaño, color blanco o rosado, aromáticas, provistas de 5 sépalos y 5 pétalos, con pedúnculo alargado, que hacen su aparición durante el transcurso del verano. Las flores al madurar presentan un cáliz rojizo y carnoso, que le da apariencia de fruto (escaramujos o cinorrodones), de unos 15 mm de largo, y que encierran a los verdaderos frutos constituidos por 3-5 aquenios provistos de púas.

HÁBITAT

La rosa silvestre es originaria de Europa, norte de África y Asia occidental, siendo posteriormente introducida en otras regiones. Crece en bosques, malezas y setos, sobre suelos porosos, hasta los 1600 metros s.n.m.

PARTE UTILIZADA

Principalmente los pseudofrutos desecados conocidos co-

mo escaramujos o cinorrodones (droga) y secundariamente las hojas y semillas. Los máximos proveedores de la droga vegetal son Chile, Rusia, Bulgaria, Rumania, China, Hungría y la ex-Yugoslavia.

HISTORIA

Planta muy cultivada desde la antigüedad, en especial como ornamental. Fue tan común que Plinio creyó que a Inglaterra le llamaban Albion, debido a la gran cantidad de cultivos de rosas blancas que supuestamente poblaban esas tierras. El nombre genérico *Rosa* deriva del celta *Rhos* y del griego *Rodon* los cuales significan en ambos casos *rojo*, en alusión a uno de los colores de la flor más difundidos de esta especie. La denominación popular de *rosa perruna (canina)* se debe a la creencia que la raíz de esta planta podía curar las mordeduras de perros con rabia. Los escaramujos adquirieron importancia durante la Segunda Guerra Mundial como fuente de vitamina C.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Vitaminas: vitaminas B1 (hasta 140 µg/100 g), B2 (7 µg/100 g), C (0,5-1,7%), E (0,6% en frutos), K, nicotinamida, riboflavina. La Farmacopea Alemana (DAB 1996) exige un mínimo de 0,3% de vitamina C en la droga vegetal, en tanto la Farmacopea Helvética (7ª Ed.) no exige un contenido mínimo. (Ha de tenerse en cuenta las pérdidas de esta vitamina durante los procesos extractivos).

Otros: ácidos gálico, málico y cítrico (2-3%), taninos (2-3%), aceite esencial (0,3% en los frutos), pectina (15%), hidratos de carbono (12-15%), flavonoides (rutina), proteínas (10% en frutos), antocianos, carotenoides (6 mg/100 g, entre los que destacan: β-caroteno, licopeno, β-criptoxantina, rubixantina, zeaxantina, luteína), compuestos polifenólicos (floridzina, metilgalato-rutinósido, catequina, quercetina, glucósidos de taxifolina y eriodictiol), rugosina B y tellimagrandina I (en los pétalos).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Del empleo de la rosa silvestre caben destacar su alto aporte en vitamina C, sus propiedades astringentes y antioxidantes. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Aporte Nutricional

Su riqueza en vitamina C (15 veces superior al limón) le provee propiedades antiescorbúticas y antioxidantes. En tal sentido se emplea como coadyuvante de procesos alérgicos del árbol respiratorio (rinitis) y como preventivo de gripe y resfríos. Hay que tener en cuenta que durante los procesos de extracción y/o desecado se pierde una buena cantidad de la vitamina C. De ahí que la mayoría de los productos comerciales tengan una suplementación de vitamina C sintética (Leung

A. & Foster S., 1996). El agradable sabor de las tisanas de escaramujos (por la riqueza de hidratos de carbono) las hace útiles en casos de anorexia en niños. Se duda de la presencia de vitamina C en las pseudosemillas o frutos (núculas).

Actividad Antiinflamatoria

Ensayos *in vitro* realizados a partir de extractos acuosos de escaramujos no demostraron actividad antiinflamatoria (Tunón H. et al., 1995). En cambio, extractos elaborados con la raíz de *Rosa canina* evidenciaron actividad antiinflamatoria *in vitro* al inhibir la biosíntesis de citoquinas vinculadas a la génesis de los procesos inflamatorios (Yesilada E. et al., 1997). Estudios clínicos efectuados en pacientes con osteoartritis, revelaron una mejoría clínica significativa respecto al grupo control (reducción del dolor y mayor flexibilidad articular) acompañados de un descenso de la proteína C reactiva y de la creatinina en sangre, tras la administración de extractos orales de *Rosa canina* durante unas pocas semanas de tratamiento. Cabe consignar a partir de estos resultados, los componentes responsables de dicha actividad y su mecanismo íntimo de acción (Rosnagel K. & Willich S., 2001).

Otros

Los compuestos antociánicos de los pétalos de *Rosa canina* (en especial la *pelargonidina-3,5-diglucósido*) demostró efectos radioprotectores sobre cultivos de fibroblastos de hamsters y en semillas de *Vicia faba* (Akhmadieva A. et al., 1993). Tanto el extracto etanólico como el eterpetrólico de *Rosa canina* evidenciaron *in vitro* actividad citotóxica en el modelo de sarcoma ascítico de Yoshida (Trovato A. et al., 1996). La riqueza en taninos hace que se recomiende como astringente en vía externa y como antidiarreico por vía interna. Los flavonoides determinaron una actividad protectora vascular y un escaso efecto diurético, el cual estaría reforzado por la presencia de ácidos orgánicos. Sin embargo, las infusiones de escaramujos a pesar de no mostrar un buen efecto diurético, demostraron en ratas reducir la calciuria e incrementar la citraturia. El descenso del pH urinario que normalmente produce la administración de cloruro de magnesio, no pudo ser observado cuando dicha sal fue administrada junto a la infusión. En conclusión, las infusiones de *Rosa canina* podrían ser un muy buen coadyuvante en la reducción del riesgo de urolitiasis por oxalatos de calcio (Grases F. et al., 1992).

La presencia de pectina en los frutos determina un efecto laxante suave (Grüenwald J., 1998). Un extracto elaborado a partir de los pétalos de la flor demostró reducir de manera significativa la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) de β -lactamos en cultivos de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes. Entre los compuestos aislados del extracto, la *tellimagrandina I* y la *rugosina B* fueron los que mostraron la mayor actividad. La *tellimagrandina I* adicionada a oxacilina, demostró una débil actividad bactericida *in vitro*. En cambio, mostró sinergismo junto a tetraciclina para reducir la CIM en los mismos cultivos (Shiota S. et al., 2000). El extracto metanólico de las semillas también evidenció propiedades antibacterianas *in vitro* (Kumarasamy Y. et al., 2002).

Se pudo constatar *in vitro* que la actividad antioxidante de la rosa silvestre no sólo es debida a su contenido en vitamina C, sino también por la presencia de compuestos polifenólicos. En dichos ensayos demostró inhibir la quimiotaxis y quimioluminiscencia leucocitaria, a la vez que inhibió la peroxidación lipídica (Rosnagel K. & Willich S., 2001; Daels Rakotoarison D. et al., 2002). Por último, el extracto acuoso de los frutos de la rosa silvestre demostró efectos protectores frente a la ulcerogénesis inducida por etanol en ratas. Esta actividad (100% de eficacia) resultó superior a la evidenciada por 0,4 mg/k de misoprostol (Gürbüz I. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis recomendadas no se han revelado efectos adversos y/o tóxicos tanto en animales como en humanos. Las altas dosis de vitamina C pueden acarrear la aparición de diarrea o malestar de estómago. Las personas que presenten antecedentes de cálculos urinarios deberán consultar con el especialista antes de ingerir altas dosis de vitamina C. (Barney P., 1998).

CONTRAINDICACIONES

No se han reportado.

STATUS LEGAL

Es droga oficial en las Farmacopeas de Alemania (DAB 1996) y Suiza (VIIª Ed.). Figura en listado 1 (hierba segura en las dosis recomendadas) en la *American Herbal Products Association* de Estados Unidos (McGuffin M., 1997). En Bolivia las flores de *Rosa canina* son reconocidas para uso medicinal humano por el Ministerio de Sanidad (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Los escaramujos en forma de tisana se emplean como tónico general, diurético, y antiescorbútico. La actividad diurética es empleada en el abordaje de infecciones de las vías urinarias y como eliminador de cálculos urinarios. En menor medida se emplean como antiarteriosclerótico, antirreumático y antihipertensivo. Las semillas en infusión tienen indicación de uso como diuréticas y antihelmínticas. Las hojas en infusión se emplean como laxantes, y en aplicación externa como astringentes para acelerar la cicatrización de heridas.

En casos de amigdalitis, aftas bucales o anginas suele ser común el empleo de la llamada «miel de rosas» que se prepara a partir de la decocción de 10 g de pétalos (frescos o secos) en 300 cc de agua durante 15 minutos. Al cabo de ese tiempo se añaden dos cucharadas de miel, se deja entibiar y se aplica en forma de buches, gargarismos.

En Turquía utilizan la raíz en infusión para la eliminación de cálculos urinarios y para tratar la esterilidad de la mujer, en tanto los frutos (ingeridos frescos por vía oral) para el tratamiento de hemorroides, asma, hipertensión arterial, gripe y como carminativo. Estos mismos frutos, pero en forma de decocción, se recomiendan en casos de dolencias cardíacas y en psoriasis. En la isla de Córcega empleaban la decocción de los pseudofrutos para tratar el sarampión. En Rumania la infusión de las hojas es empleada en medicina veterinaria para incrementar la producción de leche en animales.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 10-12 g de escaramujos por taza. Se administran hasta 4 tazas diarias. De las flores y hojas: 1 cucharada/taza (hasta 4 tazas diarias).

Decocción: 30 g/l (escaramujos). Se toman 3 tazas diarias. Como diurético hasta 1 l/día. Las semillas al 5% (cuidando de eliminar los pelos irritantes). Se hierven durante 5 minutos y se beben 3-4 tazas diarias.

Polvo: 300-500 mg (dosis): 1-3 veces al día.

Tintura (1:5): 50-100 gotas, 1-2 veces al día.

Jarabe: A partir del extracto fluido (10%). Dosis: 3 cucharadas soperas al día.

Vino de escaramujos: Se prepara macerando 50 g de frutos en 1,5 litros de jerez, durante 10-15 días. Se toma un vaso antes de cada comida principal, pudiéndose masticar los frutos junto al líquido.

Uso externo: Se emplea la conocida agua de rosas, que consiste en una maceración de los pétalos en agua destilada durante 2-3 días. Luego se pasa el contenido a través de un lienzo o filtro, y se aplica en forma de compresas, lavajes,

enjuagues o colirio. Otro preparado es el extracto hidroglucólico (1/5) para la elaboración de geles o cremas.

Otros Usos: Los escaramujos se emplean para preparar conservas, tartas y mermeladas. Estas últimas se preparan mezclando la pulpa sin semillas con igual cantidad de azúcar.

ESPECIES EMPARENTADAS

Rosa gallica L.: Conocida popularmente como *rosa roja*, *rosa rubia*, *red rose* (Inglés) y *rose rouge* (Francés). Originaria de Asia occidental y de gran difusión en el sur y centro de Europa, presenta propiedades astringentes por vía externa, anti-diarreicas y tónicas. Más que nada se emplea como ornamental y para dar fragancia a productos cosméticos. Se cultiva para obtener su esencia en Francia, Bulgaria, Grecia, Turquía, Marruecos y ex-URSS. En sus pétalos se ha identificado un aceite esencial (*geraniol*, *citronelol*, *nerol*, *eugenol*, etc), *taninos*, *ácido gálico*, *glucósidos* (*cianinol*, *quercetina*), *pigmentos*, etc. (Leung A. & Foster S., 1996). Los pétalos en infusión (10 g/l) se emplean popularmente por vía externa en casos de conjuntivitis (colirio), gingivitis, anginas y estomatitis (gargarismos). En leucorrea se aplica como ducha vaginal. Como anti-diarreico suelen preparar en Marruecos un jarabe (2 cucharadas de pétalos en un litro de agua más un vaso de azúcar. Se hierve hasta reducir a la mitad. Se toman 3 cucharadas grandes, 3 veces al día). La maceración de los pétalos durante una noche se aplica por vía externa (friccionando) en casos de reumatismos y dermatitis (Cabezón Martín C., 1997). Los extractos de esta especie figuran en la categoría 1 de la *American Herbal Products Association* (USA), lo cual indica que se trata de una especie segura en las dosis indicadas (McGuffin M. et al., 1997).

Rosa x damascena Mill.: Se ha propuesto que se trataría de un híbrido concebido en el oeste del Mediterráneo, a partir de la unión de *Rosa gallica* y *R. phoenicia* (Leung A. & Foster S., 1996). Conocida popularmente como *rosa de Damasco*, los pétalos se recomiendan como laxante suave y vermífugo. Por vía externa, se aplica de igual manera que *R. gallica*. Su aceite esencial (rico en *geraniol* y *citronelal*) sirve de base para la elaboración del llamado aceite esencial de rosas. (Robbers J. et al., 1996). El más difundido es el aceite obtenido de la variedad búlgara *Rosa x damascena* «Trigintipetal». La recolección del aceite se realiza de mañana, muy temprano,

cuando la concentración de los principios aromáticos es más elevado. Se requieren alrededor de 3.000-5.000 kg de flores para obtener 1 k de esencia. De ahí lo costoso de esta esencia (Bross B., 1994).

Entre los adulterantes conocidos figuran la esencia de *geranio* (*Pelargonium graveolens*, *P. odoratissimum*, etc) provenientes de Sudáfrica (contienen una composición química similar, pero es menos fragante). Como producto secundario de la destilación se obtiene el *agua de rosas* que es el aceite esencial en agua. Si bien ha perdido popularidad, el *agua de rosas* aún se sigue empleando en Asia como antiinflamatorio, tonificante y antiespasmódico. Estudios *in vitro* han reportado para este aceite una actividad inhibitoria frente a *Candida albicans* (Safiyev S. et al., 1997).

Clasificada en clase 1 por la *American Herbal Products Association* (USA), lo cual es indicativo que se trata de una especie segura dentro de las dosis recomendadas (McGuffin M. et al., 1997). En casos de dolor de muelas o encías inflamadas en los niños, se prepara la *miel de rosas*, consistente en 2 cucharaditas de miel más una gota de aceite esencial. Se aplica friccionando suavemente en la región dolorida (Bross B., 1994). En Marruecos emplean una infusión de *Rosa x damascena*, *Lawsonia inermis*, *Ricinus communis*, *Tetralinis articulata* y *Daphne gnidium*, en aplicación externa como tónico y reforzante capilar (Merzouki A. et al., 2000).

Rosa centifolia L.: Popularmente conocida como *rosa pálida*, *rosa de Provenza* o *rosa de cien hojas*, es muy similar a la anterior (diefiere en el color más pálido de sus flores). Es menos astringente que las anteriores, aunque sirve de base también para la elaboración del agua destilada de rosas (usada como vehículo en colirios) y del jarabe de rosas, empleado antiguamente como laxante suave y edulcorante de las soluciones purgantes en los niños. También se suele preparar a partir de esta especie, el aceite esencial de rosas (líquido a 30°C y sólido a temperaturas más bajas), el cual se emplea en perfumería (Bross B., 1994). En México emplean la infusión de los pétalos por vía oral en casos de tos y ansiedad. Para la *American Herbal Products Association* (USA), el extracto de esta especie está clasificada en clase 1, es decir, de uso seguro en las dosis indicadas (McGuffin M. et al., 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- Akhmadieva A.; Zaichkina S.; Ruzieva R.; Ganassi E.: The protective action of a natural preparation of anthocyan (pelargonidin-3,5-digluconide). *Radiobiologia*. 33 (3): 433-5 (1993).
- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. España. (1998).
- Barney P.: *Doctor's Guide to Natural Medicine*. Pp. 73. Woodland Publishing, USA. (1998).
- Bross B.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. España. (1994).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de plantas medicinales según la medicina tradicional marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Cañigueral S.; Vila R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF S.R.L. España. (1998).
- Daels Rakotoarison D.; Gressier B.; Trotin F.; Brunet C.; Luyckx M.; Dine T. et al.: Effects of *Rosa canina* fruit extract on neutrophil respiratory burst. *Phytother. Res.* 16 (2): 157-61 (2002).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. CYTED, Colombia. Cáceres A. (Ed.).(2000).
- Grünwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. 1ª. Ed. Pp. 1099-1100. Medical Economics Company. Montvale, USA. (1998).
- Gürbüz I.; Üstun O.; Yeslada E.; Sezik E.; Kutsal O.: Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *J. Ethnopharmacol.* 88 (1): 93-97 (2003).
- Hodisan T.; Socaciu C.; Ropan I.; Neamtu G.: Carotenoid composition of *Rosa canina* fruits determined by TLC and HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 16 (3): 521-8 (1997).
- Hvattum E.: Determination of phenolic compounds in rose hip (*Rosa canina*) using liquid chromatography coupled to electrospray ionisation tandem mass spectrometry and diode-array detection. *Rapid Commun. Mass. Spectrom.* 6 (7): 655-62 (2002).
- Kumarasamy Y.; Cox P.; Jaspars M.; Nahar L. and Sarker S.: Screening seeds of Scottish plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 73-7 (2002).
- Kurucu S.; Coskun M.; Kartal M.: HPLC determination of acid ascorbic in the fruits of some *Rosa* species growing in Turkey. *Planta Med.* 58 (7): A675 (1992).
- Leung S. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Edition. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press, USA. (1997).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Moleiro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. Part II. Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia*. 71 (3): 278-307 (2000).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*. Pp. 93. Williams & Wilkins Ed. (1996).
- Rosnagel K. and Willich S.: Value of complementary medicine exemplified by rose-hips. *Gesundheitswesen.* 63 (6): 412-6 (2001).
- Safiyev S.; Lisin G. and Craker E.: Antimicrobial activity of some essential oils. WOCMAP II. Abstract P-393. Noviembre 10-15. Mendoza, Argentina (1997).
- Shiota S.; Shimizu M.; Mizusima T.; Ito H.; Hatano T.; Yoshida T. and Tsuchiya T.: Restoration of effectiveness of beta-lactams on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by tellimagrandin I from rose red. *FEMS Microbiol. Lett.* 185 (2): 135-8 (2000).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. España. (1981).
- Szentmihalyi K.; Vinkler P.; Lakatos B.; Illes V. and Then M.: Rose hip (*Rosa canina* L.) oil obtained from waste hip seeds by different extraction methods. *Bioresource Technol.* 82 (2): 195-201 (2002).
- Tarnoveanu D.; Rapior S.; Gargadenne A. and Andary C.: Flavonoid glycosides from the leaves of *Rosa canina* L. *Fitoterapia*. 66 (4): 381 (1995).
- Trovato A.; Monforte M.; Rossitto A. and Forestieri A.: In vitro cytotoxic effect of some medicinal plants containing flavonoids. *Boll. Chim. Farm.* 135 (4): 263-6 (1996).
- Tunón H.; Olavsdotter C. and Bohlin L.: Evaluation of antiinflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. *J. Ethnopharmacol.* 48: 61-76 (1995).
- Tuzlaci E. and Erol M.: Turkish folk medicinal plants. Part II. Egirdir (Isparta), Turkey. *Fitoterapia*. 70 (6): 593-610 (1999).
- Yesilada E.; Ustun O.; Sezik E.; Takahashi Y.; Ono Y. and Honda G.: Inhibitory effects of Turkish folk remedies on inflammatory cytokines: interleukin-1-alpha, interleukin-1-beta and tumor necrosis factor alpha. *J. Ethnopharmacol.* 58 (1): 59-73 (1997).

RUDA



NOMBRE CIENTÍFICO

Ruta graveolens L. Sinonimia: *Ruta hortensis* Mill.

NOMBRES POPULARES

Español: ruda

Portugués: arruda

Inglés: rue, herb of grace, common rue.

Otros: rue (Francés), ruta, rua, aruga amara (Italiano), Rau-te (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICO

Se trata de una planta subarborescente (leñosa con el tiempo), aromática y perenne, perteneciente a la familia de las Rutáceas. Alcanza 40-90 cm de alto, siendo su tallo ramoso y erecto con hojas alternas, verde-azuladas, profundamente subdivididas, con segmentos espatulados u oblongos de 15 mm de largo, contiene glándulas translúcidas con aceite esencial responsable de su olor característico. Las flores, terminales y amarillentas, se agrupan en umbelas, haciendo su aparición entre la primavera y el verano. Los frutos son cápsulas redondeadas.

HÁBITAT

La ruda es oriunda del Mediterráneo (África del norte y sur de Europa) y del Asia menor. Crece espontánea en lugares pedregosos, matorrales, suelos secos, o cerca de huertos cultivados siendo su distribución cosmopolita. En el noroeste argentino, los ejemplares grandes (conocidos como ruda "macho") crecen en valles, tierras bajas y jardines bien protegidos, pero no crece en zonas de altura, en particular en la Puna ubicada a más de 3.000 metros.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas, las cuales se recogen antes de la floración. Ocasionalmente se emplean las flores (cuando comienzan a abrirse).

HISTORIA

Su empleo como planta medicinal data de tiempos remotos, en donde autores como Hipócrates, Plinio y Dioscórides, ya hacían mención de múltiples virtudes: anticonvulsivante, abortiva, antitúscida, antiespasmódica, antivenenosa, vermífuga, contra los dolores ciáticos, enfermedades renales, oculares y auditivas. Probablemente su nombre derive del vocablo griego *brute* = "aledaña a jardín" y *graveolens* = "desagradable". Para otros provendría de otro vocablo griego:

reuo = "salvar", "liberar", "proteger". A partir de la Edad Media, tomó auge su empleo (incluso hasta nuestros tiempos) como planta abortiva y anticonvulsivante. En esa época estuvo muy ligada a ritos esotéricos como el conjuro de brujerías y hechicerías.

Luego de la conquista española se introduce en América junto a otras especies conocidas: romero, albahaca, yerba buena, alhucema, etc. Los jesuitas del siglo XVIII mencionaron a la ruda como planta integrante de los remedios utilizados en esa época, dejando también constancia sobre su crecimiento espontáneo en la zona, aunque los investigadores dudan que se trate de la misma especie. En 1818 el alemán Samuel Hahnemann la incorporó, en dosis infinitesimales, dentro de los remedios clásicos de la Homeopatía.

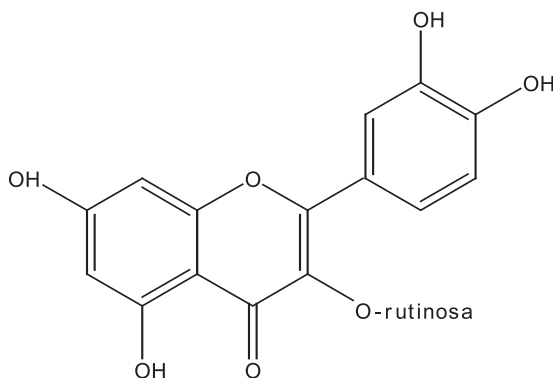
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,1-0,6%): Compuesto por ésteres (acetatos de 2-nonilo y 2-undecilo, etc), monoterpenos (α y β -pineno, limoneno), cetonas alifáticas (metilnonilcetona en una proporción del 90%), alcoholes (2-undecanol), cumarinas y furanocumarinas (0,15- 0,70%) destacando: bergapteno, psoraleno, dafnoretina, isoimperatorina, escopoletina, umbeliferona, pangelina, etc.

Alcaloides furoquinólicos: arborinina, arborotina, ruta-mina, graveolina, graveolinina, 6-metoxidictamina, furoquinolina, t-fagarina, gamma-fagarina, skimianina, cocusaginata, rutacridona, metilacridona, dictamnina, isogravacridonclorina (furanocridona).

Flavonoides: rutina (1-2%), quercetina.

Otros: resina, goma, ácido ascórbico, ácido málico, taninos, lignanos (raíz), sustancias amargas, glucósidos solubles en agua (3-sinapoil-6-feruloilsucrosa, metilcnicidósido, metilpicraquasiósido A, 3', 6'-disinapoisucrosa, cnidíósido A, picraquasiósido A, etc).



rutina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre los efectos biológicos más destacados de la ruda sobresalen sus virtudes venotónicas, antiparasitarias, espasmolíticas y fotosensibilizantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a actividad terapéutica.

Actividad venotónica

La misma es inherente a su tenor en rutina, cuyas propiedades benéficas para la pared venosa son compartidas con la *troxerrutina* o *tri-hidroxi-etilrutósido* (un derivado de la γ -benzopirona). La planta de ruda no suele emplearse frecuentemente como flebotónico, pero su alto tenor en *rutina* hace que merezca hablarse de ella. Este flavonoide ejerce acciones vasoprotectoras al actuar sobre la resistencia y permeabilidad capilar, lo cual se conoce como efecto vitamínico P. En

conjunto con *troxerrutina* han demostrado ser buenos agentes flebotónicos, aunque menos potentes que la *escina*. Dicho reforzamiento venotónico evita la liberación de enzimas tóxicas liberadas por los lisosomas de la célula muscular de la pared venosa durante las situaciones de anoxia e inflamación tisular (Van Houtte P., 1985). Por otra parte disminuyen la permeabilidad de los capilares, aumentando su resistencia a través de una acción α -adrenérgica. Esta acción es potenciada por la *escina* (Felix W., 1989; Stiner M., 1992).

También protegen el sustrato extracelular, evitando la degradación de los proteoglicanos. Además permite distribuir correcta y ordenadamente el colágeno, de ahí sus nuevas aplicaciones dentro del campo de la Mesoterapia (Sánchez C. et al., 1990). Las altas dosis de *troxerrutina* (3 g), equivalentes a 400 mg de *benzopirona*, han resultado útiles en la reabsorción de edemas linfáticos (Piller W. et al., 1988; Iussem M., 1990). Es de destacar que la *troxerrutina* mejora la microcirculación en todas las afecciones vasculares con compromiso distal, como por ejemplo la diabetes (Stemer R., 1986) favoreciendo el paso de los hematíes a nivel capilar, mejorando así la oxigenación tisular (Ferel B., 1992).

Actividad Inmunomoduladora - Antitumoral

Se ha señalado que determinadas cumarinas ejercen no sólo acciones anticoagulantes (tal es el caso del *dicumarol*) sino también inmunomoduladoras, comprobado a través de la absorción de luz ultravioleta. Esta fotoactivación hace que dichas sustancias (inertes antes de la irradiación) se fijen firmemente al ADN, alterando así la división celular que realizan las células tumorales (Gonzalez G., 1995).

De esta manera, el *8-metoxi-psoraleno* expuesto a radiaciones de determinadas longitudes de onda, ha demostrado ser una sustancia fotoactiva útil en el abordaje del linfoma cutáneo de células T, conocido como Síndrome de Sezary (Edelson R., 1988) y cierto tipo de leucemias (Gonzalez A., 1977). Trabajos previos también señalaban a la *rutina* con capacidad de generar un efecto inhibitorio en la formación de tumores en la piel de ratones tras inducción con benzopireno (Van Duren B. et al., 1971). Finalmente, el extracto éter-petrólico de ruda demostró citotoxicidad *in vitro* sobre el sarcoma ascítico Yoshida (Trovato A. et al., 1996).

Actividad Antimicrobiana

El extracto acuoso de ruda ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Erwinia amylovora*, *E. carotovora*, *Pseudomonas syringae* y *Xanthomonas campestris*. Asimismo, reveló propiedades insecticidas sobre *Culex quinquefasciatus* y repelentes frente a *Popillia japonica* (Grainge M. & Ahmed S., 1988). Estudios realizados en Cuba han demostrado que extractos alcohólicos de ruda presentan un efecto inhibitor del crecimiento *in vitro* frente a los hongos *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophytes*; y bacteriostático contra *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* y *Escherichia coli* (Acosta de la Luz L., 1995). Con respecto a este último germen, un estudio realizado con un extracto etanólico a partir de las hojas arrojó resultados negativos. En cambio sobre *Pseudomonas aeruginosa* demostró efectos inhibitorios en dosis de 25 mg/ml. El mismo resultado se observó sobre *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus* en dosis de 12,5 mg/ml (Valsaraj R. et al., 1997).

La cetona alifática *2-undecanona* ha exhibido propiedades antihelmínticas frente a nematodos, cestodos y trematodos (Opdyke D., 1975; Peris J. et al., 1995). Diferentes extractos de ruda demostraron actividad inhibitoria *in vitro* sobre *Candida albicans* obtenida de pacientes durante el curso de vaginitis aguda (Trovato A. et al., 2000). Las fracciones cumarínicas de la ruda exhibieron actividad inhibitoria frente a *Rhizoctonia solani* y *Heterobasidium annosum* (Ojala T. et al., 2000). Un reciente trabajo demostró los beneficios de la

administración en diluciones homeopáticas de las hojas de ruda junto a fosfato cálcico en casos de cisticercosis intracraneana, observándose mejorías en el 69,4% de los casos, con una excelente tolerancia (Banerji P., 2001).

Otras

Las *furanocumarinas* son sustancias pigmentantes que han demostrado resultar útiles en casos de vitiligo y psoriasis (Opdyke D., 1975; Leung A., 1996). La esencia demostró poseer efecto antiespasmódico, antiparasitario, anticonvulsivante y bacteriostático. Por vía externa es rubefaciente (Cáceres A., 1996). Los alcaloides *rutamina*, *T-fagarina*, *graveolina* y *furoquinolina* y el *aceite esencial*, presentan una marcada actividad espasmolítica sobre músculo liso de ratas. En ese sentido la infusión de hojas de ruda demostró menor actividad antiespasmódica respecto a las inflorescencias de *Matricaria recutita* (Leung A. & Foster S., 1996; Lemus I. et al., 1999).

Tanto *Ruta graveolens* como *R. chalepensis* y *R. angustifolia* han demostrado efecto inhibitorio sobre la espermatogénesis y efecto abortivo poscoital en ratas y hámsters, debido probablemente a los componentes *chalepentina*, *chalepina*, *bergapteno* y *xantotoxina*. El análisis de los ovarios demostró que el 73% presentaba folículos irregulares, con degeneración y hemorragia del cuerpo lúteo (Prakash A. et al., 1985; Kong Y. et al., 1989; Gandhi M. et al., 1991). Por su parte, el componente de la esencia *metilnonilcetona*, junto a los alcaloides *arborinina* y *arborotina*, han exhibido propiedades estimulantes sobre fibra muscular uterina de ratas, lo cual colaboraría en el efecto abortivo (Cáceres A., 1996).

A nivel neurológico, algunos componentes de la ruda han demostrado ejercer una acción bloqueadora de los canales de potasio, lo que abre las puertas a una eventual investigación en el tratamiento de la esclerosis múltiple (Bohuslavizki K. et al., 1992). Sobre atrio aislado de ratas, la ruda ha demostrado efectos inotrópico y cronotrópico positivos (Chiu K. & Fung A., 1997). La *arborina* y las *fucocumarinas* presentan actividad antihistamínica y antiinflamatoria. En ratas, el extracto etanólico de ruda demostró efecto antinociceptivo, de manera dosis-dependiente, a través de los tests de ácido acético y plato caliente (Atta A. & Alkofahi A., 1998).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: La planta en estado fresco como así también la esencia pueden generar fotodermatitis de contacto (Gawkrodger D. et al., 1983; Heskell N. et al., 1983; Gonçalves S., 1989), especialmente por el contenido en *bergapteno* y *psoraleno* (furanocumarinas), los cuales demostraron, junto a los alcaloides furoquinólicos *dictamnina*, *rutacridona*, *gamma-fagarina* y *skimianina*, fototoxicidad en los tests de *Artemia salina* y *Chlamydomonas reinhardtii* (Paulini H., 1989; Schimmer O. & Kuhne I., 1990; Ojala T. et al., 1999).

En humanos, las furanocumarinas originan eritemas, vesicación e hiperpigmentación sobre piel sometida a los rayos UVA o radiación actínica, e incluso dermatitis de contacto en cultivos de jardín (Pellecuer J., 1995; Schempp C. et al., 1999). Siempre que se recomiende el uso interno de la ruda deberá hacerse únicamente por prescripción médica y por cortos períodos de tiempo, ya que presenta efectos tóxicos acumulativos. Cuando es empleada como emenagoga, la dosis usual se encuentra muy cercana a la dosis tóxica. Los casos de intoxicación pueden generar síntomas leves (cólicos gastrointestinales, diarreas, movimientos fibrilares de la lengua, congestión pelviana) o graves (confusión mental, metrorragias, shock, convulsiones y muerte). (Pronczuk J. & Laguardia A., 1988; Mutti O., 1992). Dosis orales de 30 mg/día administradas a sujetos sanos durante 3 meses no provocaron alteraciones en el funcionamiento

hepático (Leung A. & Foster S., 1996).

Estudios In Vitro y en Animales: Tanto *dictamnina* como *rutacridona* e *isogranavridonclorina* (*furanocridona*) han demostrado *in vitro* actividad mutagénica en el test de *Salmonella typhimurium* (Schimmer O. et al., 1991; Paulini H. et al., 1991). En pruebas de toxicidad aguda sobre ratones, la administración del extracto etanólico de las hojas de ruda no demostró toxicidad en las dosis de 0,5-1,0 - 3.0 g/k. Tampoco lo demostró en los tests de toxicidad crónica (100 mg/k) ni efectos espermatotóxicos. Sólo se observó un mínimo aumento del peso en algunos ratones macho (Shah A. et al., 1991). La DL50 en ratones para la *rutina* (disuelta en propilenglicol y administrada por vía i.v.) fue calculada en 950 mg/k. (Cáceres A., 1996). Se ha observado toxicidad (de manera dosis dependiente) en cabras de 7-8 meses de edad, alimentadas con una ración diaria de hojas de ruda (5 g/k). Se constataron temblores, disnea, poliuria, ataxia, astenia y muerte, la cual se alcanzó entre los días 1-7 de haber iniciado la ingesta (El Agraa S. et al., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Las sustancias *metilnonilcetona* y *skimianina* presentes en las hojas han evidenciado actividad útero-tónica (demostrada *in vitro* y a través de la aplicación de extractos alcohólicos en ratas gestantes), por lo que se recomienda no utilizar esta especie durante el embarazo ni en la lactancia (Farnsworth N. et al., 1975; Rao V. et al., 1988; Brinker F., 1998). Asimismo el aceite esencial demostró ser neurotóxico en altas dosis, contraindicándose en pacientes con antecedentes de epilepsia o convulsiones (Pellicuer J., 1995). Altas dosis de ruda generan irritación génito-urinaria, por lo que no se recomienda administrar extractos de ruda en insuficiencia renal (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración intraperitoneal a ratones proveniente de la decocción de la planta entera ha demostrado provocar una fuerte sinergia o potenciación del efecto de los barbitúricos (Brooker R. et al., 1967). Hasta el momento no se conocen otras interacciones (brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La ruda es planta oficial en muchos países de Europa y América, estando incorporada a la mayoría de las farmacopeas. La planta (*Ruta graveolens*, *R. montana*, *R. bracteosa* y *R. chalapensis*) y su aceite esencial están reconocidos por la Food & Drug Administration (USA) en la categoría GRAS (generalmente recomendado como seguro) para ser usado como saborizante en confituras y preparados alimenticios, con un límite máximo permitido de 10 ppm (Randolph W., 1978; McCaleb R., 1993).

La ruda no se encuentra aprobada por la Comisión "E" de Monografías de Alemania (Leung A. & Foster S., 1996). En Italia la *rutina* es oficial (Franchi G. & Massarelli P., 2001). En Brasil se encuentra en la farmacopea (1926, 1929) con registro de toxicidad (Henriques A., 20001). Tiene recomendación de uso medicinal por las autoridades sanitarias de Cuba y México (García González M., 2000). En Argentina *Ruta graveolens* se encuentra enlistada en el Anexo II correspondiente a especies que no pueden ser aprobadas como Suplemento Dietario (ANMAT, 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Su sabor amargo y fuerte le ha hecho perder popularidad a su empleo en forma de infusión. En casos de dismenorreas se preconiza la toma de dos tazas al día durante la semana previa a la menstruación. Sólo en dosis altas es abortiva. Puede emplearse en forma de gargarismos, en casos de anginas y tonsilitis. La esencia le confiere a la ruda diversos

usos domésticos: antiespasmódico, digestivo, anticonvulsivante, antiparasitario, regulador del ciclo menstrual (amenorreas, dismenorreas) y antirreumático.

El aceite de ruda se prepara popularmente machacando 60 g de la planta fresca con un mortero. El líquido resultante se vierte en una botella a la cual se le añaden 250 cc. de aceite de oliva. Luego se tapa herméticamente y se deja reposar, en forma invertida, durante un mes o mes y medio. Finalmente se cuele y se emplea externamente en forma de fricciones sobre las zonas dolorosas como así también sobre procesos dermatológicos (recordar que las furocumarinas son fotosensibilizantes). Otra forma de uso popular de la ruda es con azúcar quemada. En efecto, se coloca una brasa dentro de un recipiente y de inmediato se le echa azúcar. Cuando ésta comienza a tostarse se ceba el agua junto con algunas hojas de la hierba.

El empleo de la ruda en las comunidades indígenas y campesinas de Sudamérica estuvo casi siempre ligado a fenómenos o enfermedades sobrenaturales. En tales casos, se procede a fumigar tanto de la vivienda como al enfermo. Para ello se arma un hornillo o brasero en donde se quemar diversas plantas, entre ellas la ruda. El humo resultante, de por sí bastante espeso, se dirige hacia la cabeza del paciente o a la parte afectada. Luego se procede a sahumar sus ropas o pertenencias y finalmente la casa. En ceremonias religiosas cristianas se suele acompañar esta práctica ya sea a través de oraciones o colocando flores marchitas provenientes del altar de algún santo.

En la Amazonia brasileña se le reconocen además, propiedades sedantes, antiasmáticas y analgésicas. En Ecuador se prepara una maceración con ramas de ruda en alcohol y se friccionan con ellas zonas con algias reumáticas y sarna. También se preparan pequeños tacos con hojas maceradas en alcohol y se introducen sobre las muelas doloridas. En Cuba, se prepara un macerado con cognac para tomar una copita después de las principales comidas como digestivo.

En la comunidad indígena Pampallakta (Cuzco) se emplean las hojas, flores y corteza en infusión mezclada con leche como abortivo y en enfermedades producidas por "aires o vientos" en los niños. En el noreste de México emplean la ruda para controlar los efectos tóxicos del alcohol. Es muy popular el refrán que dice "ruda para la cruda". El cocimiento de las hojas, en forma de buches, lo recomiendan contra la halitosis. Como emenagogo recomiendan tisanas con ruda y orégano.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: A razón de 2-5 g/litro de agua de sumidades floridas frescas.

Esencia: A razón de dos gotas diarias, preferentemente en un terrón de azúcar o en solución oleosa o alcohólica.

Tintura madre: Relación 1:10, a razón de 10-30 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol de 25°, se administra hasta 1 g diario repartido en varias tomas.

Polvo: En forma de polvo encapsulado se dosifica en base a 100-300 mg diarios repartidos en 2-3 tomas.

Uso Externo: Se aplica la infusión (2-5 g/l) aplicada en forma de compresas o lavados.

USOS ALIMENTARIOS

La ruda es uno de los ingredientes de la bebida italiana *grappa con ruta*. En algunos países europeos (Inglaterra, Alemania e Italia) suele usarse como condimento en ensaladas, sopas y encurtidos.

CURIOSIDADES

En las culturas del Altiplano, esta planta goza de un "aura"

protectora debido a que es creencia que ha sido bendecida por Jesucristo en oportunidad de un episodio ocurrido durante su huida a Egipto, ya que pudo esconderse tras un ejemplar muy grande de ruda sin ser descubierto por los soldados, a pesar de los gritos de una urraca que quería advertir su presencia. Esto hizo que Jesús, en agradecimiento bendiciera la ruda y castigara a las urracas a tener un sonido alborotado y barulento eternamente. Esta narración, aparecida en un informe de la provincia de Misiones, no tiene su correlato o corroboración en la Biblia.

Los sacerdotes católicos se niegan a bendecir esta planta el Domingo de Ramos en desacuerdo con las prácticas supersticiosas de quienes acuden a la misa con plantas de ruda. Sólo bendicen olivos y palmas. Sin embargo, los pobladores ante esta negativa alegan que igualmente la planta los ayudará, ya que fue bendecida por Jesús en el anterior episodio narrado. La única mención bíblica sobre la ruda surge en Lucas 12:42, en donde Jesús dirigiéndose a la gente que lo escuchaba proclamaba: “¡Pobres de ustedes, fariseos, porque dan para el templo la décima parte de todas las hierbas, sin olvidar la menta y la ruda, mientras tanto descuidan la justicia y el amor a Dios...!”

Otra creencia indica que la planta, en aras de brindar sus virtudes, debe ser utilizada únicamente por quien la ha recolectado. La mujer menstruante o puérpera no debe acercarse a ella ya que puede provocarle esterilidad o muerte del feto, según el caso. Por otra parte esta planta forma parte de una serie de vegetales sensible al denominado “mal de ojo”.

En el noroeste argentino se recomienda no tomar yerba mate en casas de mujeres casaderas, ya que suelen incorporar junto a la yerba, hojitas de ruda, sal y sangre menstrual que ejercerían un efecto de “descontrol y apasionamiento extremo”, que conduce al visitante “inevitablemente al matrimonio”. Por otro lado, en la provincia de Corrientes se coloca un ramito de ruda bajo el asiento de una persona. Si se inquieta o se pone molesto es señal de malignidad o posesión diabólica.

En el noroeste de Argentina y en especial en la provincia de Santiago del Estero, la ruda es considerada como planta de buenos augurios o suerte, junto a la *albahaca*, *yerba buena* y *maravilla*. En cambio, el *palo borracho* (*Chorisia insignis* H.B.K) y el *jazmín de lluvia* (*Jasminum azoricum* L.) son considerados como de mal presagio. Tanto en el noroeste argentino, como en las zonas del altiplano de Bolivia, Chile y Perú, se realiza un ceremonial consistente en el culto a la madre tierra, conocido como “Pachamama”. Para esta población, la tierra es objeto de culto ya que ella “les puede dar todo o les puede quitar todo”. El día de celebración es el 1° de agosto, fecha de inicio del ciclo agrícola. Para ello se hace un pozo en donde se colocan ofrendas a manera de alimento para la tierra, entre los cuales destacan: la ruda y otras hierbas, frutos, fetos de llama, etc. Luego se hace una brasa cuyo humo se esparcerá sobre la zona que se quiere proteger y venerar.

ESPECIES RELACIONADAS

La ruda es una planta hermafrodita; sin embargo, el folklore popular distingue dos “variedades”: una con hojas grandes y bastante aromática denominada “ruda macho” y otra con hojas y porte más pequeño, menos aromática, denominada “ruda hembra”.

***Ruta chalepensis* L.:** Se trata de una variedad oriunda del Mediterráneo y muy cultivada en América tropical. Conocida popularmente en Sudamérica como *ruda macho*, *arruda* (Portugués) y *fringed rue* (Inglés), esta planta (algo más grande que la anterior) presenta un espectro terapéutico prácticamente similar a *R. graveolens*. Es utilizada popular-

mente también en casos de conjuntivitis y “mal de ojo” en forma de lavados con la maceración acuosa (Rep. Dominicana, Italia y Haití). También se emplea en casos de epilepsia (Honduras), como antiespasmódica (Venezuela), carminativa, vermífuga, abortiva y emenagoga (Río de la Plata). Su composición química difiere poco de *R. graveolens*, presentando alcaloides (*arboririna*, *arborina*, *cocusaginina*, *dictamnina*, *gama-fagarina*, *graveolina*, *graveolinina*, *maculosidina*, *pteleina*, *rutacridona*, *isogravaridonechlorina*), flavonoides (*rutina*, *kempferol*, *quercetina*, *rhamnetina*); esteroides (β -sitosterol), cumarinas (*bergapteno*, *imperatorina*, *biakangelicina*, *chalepina*, *5 y 8-metoxi-psoraleno*, *chalepensisina*, *umbeliferona*), benzenoides, aceite esencial, etc. (El Sayed K. et al., 2000).

En cuanto a su actividad biológica, el extracto etanólico de las partes aéreas, en dosis de 500 mg/k, demostró poseer actividad antiinflamatoria *in vivo* en modelos experimentales de edema plantar en ratas inducidos por carragenina. También demostró en ratones una disminución de la motilidad espontánea, actividad analgésica en la prueba del plato caliente y actividad antipirética en dosis de 50 mg/k, en un modelo de pirosis inducida por levadura (Ageel A., 1989; Al Said M. et al., 1990).

El extracto metanólico elaborado con la planta entera ha demostrado poseer *in vitro*, actividad antimicótica frente a *Candida albicans* y antibacteriana contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Proteus vulgaris*. En cambio no ha desarrollado actividad inhibitoria frente a *Pseudomonas aeruginosa* ni frente a *Salmonella typhi*. (Al Meshal I. et al., 1982). También desarrolló propiedad molusquicida contra *Bulinus truncatus*, agente de transmisión de la esquistosomiasis (Hmamouchi M. et al., 2000).

Por otra parte, del extracto metanólico se han aislado principios activos con actividad nematocida muy útiles para reemplazar productos nematocidas sintéticos que impactan negativamente el medio de cultivo. Es importante señalar que en cultivos intensos, existen pérdidas de entre un 10 y un 20 % de la producción, debido al accionar de estos fitoparásitos (Bilotti L. et al., 1996). Asimismo, extractos de *Ruta chalepensis* demostraron efectos antialimentarios sobre larvas de *Hypsipyla grandella*. Este efecto insecticida se logra aún con concentraciones muy bajas (0,32%) del extracto (Mancebo F. et al., 2001).

Al igual que *Ruta graveolens*, esta especie genera dermatitis de contacto ante la exposición al látex o al aceite, generando en la mayoría de los casos manchas color “café con leche” y lesiones vesiculosas. Tampoco se aconseja la toma de infusiones para obtener un mejor bronceado, debido al peligro de fotodermatitis (Amorín J., 1971; Brener S. & Frieman J., 1985; Gonçalves S. et al., 1989).

La DL10-20 del extracto etanólico por vía intragástrica en ratones hembras fue de 100 mg/k, y en ratones machos resultó menor a la DL1. Dicho extracto, administrado por la misma vía a ratas y ratones en dosis de 500 mg a 3 g/k, no produjo alteraciones en los niveles plasmáticos de hemoglobina, en la producción de espermatozoides ni ha alterado el coagulograma. La dosis de 3 g/k provoca leucopenia y alteraciones en la respuesta del sistema retículoendotelial (Shah A. et al., 1991).

El extracto etanólico administrado a ratas Wistar en dosis mayores a las señaladas, demostró desarrollar cuadros de insuficiencia hepática y renal que llevan a la muerte del animal. El análisis anatomopatológico de muestras de riñón de los animales intoxicados mostró gran vacuolización de los canales eferentes y lesión tubular determinante de hipotasemia (Vázquez A. et al., 1997).

En estos casos se han desarrollado ensayos cromatográficos (TLC y GC) y también cromatografía de gases acoplada con espectroscopía de masa, a efectos de

determinar la estructura de un posible metabolito que sirva de indicador de la ingestión de preparados de *R. chalepensis* en ocasión de poder instaurar una terapéutica precoz en casos de intoxicación con esta planta (Olano I. et al., 1996). Las mujeres que toman altas dosis de infusiones como elemento abortivo sufren, con el correr de los días, metrorragias y cuadros de insuficiencia hepática y renal que pueden llevar a la muerte (Vázquez A. et al., 1997).

En ese sentido, la administración por vía oral de una infusión en dosis entre 0,16 y 1,6 g/k a ratones hembras desde el día 0 al 14 de preñez, determinó la aparición de efectos teratogénicos, sobretudo a nivel del SNC. El examen histopatológico reveló degeneración de las células gigantes de Deiters en el piso del IV ventrículo (originando trastornos del equilibrio por alteración del fascículo vestibulo-espinal y fibras preolivas) y lesiones en el área del sistema estriolímbo-dopaminérgico, caracterizadas por alterar el tono de la marcha. Resta por determinar cual de los principios activos aislados sería el responsable (Argañaraz E. et al., 1996). Por último, la infusión de las hojas de *R. chalepensis* evidenció cambios perinatales en ratas, producto de los efectos embriotóxicos señalados para esta especie, cuando fue administrado por vía oral en dosis de 0,16, 0,80 y 1,60 g/k, desde el día 1 al 14 poscoital (Zeichen de Sa R. et al., 2000).

Ruta montana L.: Se diferencia de las rudas clásicas por tener las hojas divididas en segmentos muy angostos, flores más pequeñas y un aroma mucho más fuerte debido a una mayor cantidad de aceite esencial, el cual es rico en *metilnonilcetona*, siendo su concentración cercana al 90% (Ulube-

len A., 1991). La presencia de *xantotoxina* limita mucho su empleo. Recientemente fueron aislados de las partes aéreas el dicumarinil-éter *rutamontina* y dos furanocumarinas: *heraclenol* e *isopimpinellina* (Kabouche Z. et al., 2003). En Argelia emplean esta planta como antifebril y abortivo, en tanto en Marruecos utilizan las inflorescencias en forma de polvo junto a aceite de oliva, para ser introducido en el conducto auditivo externo en casos de otitis. En forma oral como diurética, vermífuga y abortiva (Merzouki A. et al., 2000). Con las sumidades floridas suele prepararse una especie de aguardiente contra el reumatismo (3 onzas de ruda por litro de alcohol de 90°) a ser aplicado en forma de friegas. Al igual que las demás rudas, se encuentra dentro del listado de hierbas aprobadas por la FDA como suplemento dietario (McCaleb R., 1993).

Ruta pinnata L.: Esta variedad crece en las Islas Canarias (principalmente Tenerife). En el siglo XIII en Oriente Medio, fue utilizada por los médicos de la época en el tratamiento de la leucodermia, a favor de sus virtudes pigmentantes ante la exposición solar. Entre sus principios activos destacan los psoralenos (*8-metoxi-psoraleno*, *5-metoxi-psoraleno* y *8-dimetilaliloxi-psoraleno*), *umbeliferona* (*7-hidroxicumarina*), *bergapteno*, *esculetina*, *escopoletina*, *xantotoxina*, *marmesina*, *fopinnarina*, *baikangelicina*, *herniarina*, *kampferol*, etc. Caracteriza por no tener alcaloides, a diferencia de otras rudas, y de ser la variedad más rica en cumarinas (alrededor de 35). En las Islas Canarias le son atribuidas las mismas aplicaciones que a *Ruta graveolens*: espasmolítica, emenagoga, fotosensibilizante, etc. También se ha hecho mención de su uso por vía tópica en alopecias.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico Técnica. La Habana. Cuba. (1993).
- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noroeste de México*. Ediciones Castillo. México. (2001).
- Ageel A.: *Experimental studies on antirheumatic crude drugs used in Saudi Traditional Medicine*. *Drugs Exp. Clin. Res.* 15 (8):369-372 (1989).
- Al Meshal I. et al.: *Phytochemical and biological screening of Saudi medicinal plants*. Part. 1. *Fitoterapia*. 53: 79-84. (1982).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Al Saïd M.; Tariq M.; Al Yahya M.; Rafatullah S.; Ginnami O. and Ageel A.: *Studies on Ruta chalepensis, an ancient medicinal herb still used in traditional medicine*. *J. Ethnopharmacol.* 28 (3): 305-312. (1990).
- Álvarez A.; Olano I.; Moyna P.; Gadola L.; Márquez M. y Ferreira F.: *Intoxicación por Ruta chalepensis*. *Estudios fitoquímicos y fisiopatológicos*. WOCMAP II. Abstract P-333. Mendoza, Argentina. 10-15 de noviembre. (1997).
- Amorín J.: *Los vegetales en las urgencias toxicológicas*. *Actas de las Jornadas Argentinas de Toxicología Analítica*. Buenos Aires. (1971).
- ANMAT. *Disposición 1637*. Boletín Oficial n° 29621. Sección 1°. Pp. 4-5. 23 de Marzo (2001).
- Arenas P. y Galafassi G.: *La Ruda (Ruta chalepensis L.) en la Medicina Folklorica del Norte Argentina*. *Dominguera*. 11 (1): 7-22. (1994).
- Argañaraz E.; Rey A.; Zeichen R.; Bindstein E.; Torre M.; Schwarzberg N.; Torroba D. y Chiale C.: *Efecto teratogénico de R. chalepensis en ratones*. VIII° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Uruguay. Marzo. (1996).
- Artech García A.; Vanaclocha B.; Fitoterapia: *Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. España. (1998).
- Atta A. and Alkofabi A.: *Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts*. *J. Ethnopharmacol.* 60 (2): 117-24 (1998).
- Banerji P. and Banerji P.E.: *Intracranial cysticercosis: an effective treatment with alternative medicines*. *In Vivo*. 15 (2): 181-4 (2001).
- Bilotti L.; Fraschina A.; Mareggiani G. y Pelicano A.: *Aislamiento de Principios Nematocidas en Ruta chalepensis Facultad de Agronomía*. UBA. X° Congreso Nacional de Rec. Naturales, Aromát. y Medicin. La Plata. (1996).
- Bobuslavizki K.; Hansel W.; Kneip A. et al.: *Potassium channel blockers from Ruta spp: A new approach for the treatment of multiple sclerosis*. *Gen. Physiol. Biophys.* 11 (5): 507-12 (1992).
- Brener S. and Friedman J.: *Phyto dermatitis induced by Ruta chalepensis L.* *Contact Dermatitis*. 12 (4): 230-2 (1985).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. (1998).
- Brooker R.; Eble J. and Starkowski N.: *Chalepensis, chalepin and chalepin acetate: three new furcoumarins from Ruta graveolens*. *Lloydia*. 30: 73-77 (1967).
- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala*. Editorial Universitaria. Guatemala. (1996).
- Chen C.; Huang Y.; Huang F.; Wang C. and Ou J.: *Water-soluble glycosides from Ruta graveolens*. *J. Nat. Prod.* 64 (7): 990-2 (2001).
- Chiu K. and Fung A.: *The cardiovascular effects of green beans (Phaseolus aureus), common rue (Ruta graveolens) and kelp (Laminaria japonica) in rats*. *Gen. Pharmacol.* 29 (5): 859-62 (1997).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimarães E. y Santos C.: *Medicinal Plants Popularly used in Brazilian Amazon*. *Fitoterapia*. 65 (6): 529-540 (1994).
- Edelson R.: *Light activated drugs*. *Scientific American*. August. Pp. 68-75. (1988).
- El Agra S.; El Badwi S. and Adam S.: *Preliminary observations on experimental Ruta graveolens toxicosis in Nubian goats*. *Trop. Anim. Health Prod.* 34 (4): 271-81 (2002).
- El Sayed K.; Al Saïd M.; El Feraly F. and Ross S.: *New quinoline alkaloids from Ruta chalepensis*. *J. Nat. Prod.* 63 (7): 995-7 (2000).
- Farnsworth N.; Bingel A.; Cordell G.; Crane F.; Fong H.: *Potential Value of Plants as Sources of New Antifertility Agents*. *I. J. Pharm. Sci.* 64: 535-98 (1975).
- Félix W.: *Permeabilidad de los capilares: acción de la escina*. X° Congreso Mundial de Flebología, Strasburg, pág. 698. (1989).
- Franchi G. and Massarelli P.: *Piante Medicinale e loro Derivati in Farmacopea*. 2ª Parte. *Acta phytotherapeutica*. 4 (1): 41-47 (2001).
- Gandhi M.; Lal R.; Sankaranarayanan A. et al.: *Post-coital antifertility action of Ruta graveolens in female rat and hamster*. *J. Ethnopharmacol.* 34 (1): 49-59 (1991).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- García S.: *Conocimiento empírico, magia y religión en la medicina popular de los departamentos de Goya y Esquina (Corrientes)*. En: *Cultura Tradicional del Área del Paraná Medio*. Instit. Nacional de Antropología y Fundación F. G. Bracht (Ed), Buenos Aires. Pp. 257-267. (1984).
- Gawkrödger D.; Savin J.: *Phytophotodermatitis due to common rue (Ruta graveolens)*. *Contact Dermatitis*. 9 (3): 224 (1983).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Edic. Tramil. (1996).
- Goncalo S.: *Contact and photocontact dermatitis from Ruta chalepensis*. *Contact Dermatitis*. 21 (3): 200-1 (1989).
- González A.; Darias V.; Alonso G.; Boada J. y Rodríguez L.: *Cytostatic activity of some Canary Island species of Rutaceae*. *Planta Med.* 32: 351-56 (1977).
- González González A. et al.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Gupta M. (Ed.). CYTED. Colombia. (1995).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plants with Pest Control Properties*. John Wiley & Sons. New York (1988).
- Hmamouchi M.; Lablou M. and Agoumi A.: *Molluscicidal activity of some Moroccan medicinal plants*. *Fitoterapia*. 71 (3): 308-14 (2000).
- Henriques A.: *Plantas Tóxicas e a Farmacopéia Brasileira*. Informe Personal. Marzo. (2001).
- Hessel N.; Amon R.; Storrs F. and White C. (Jr): *Phytophotodermatitis due to Ruta graveolens*. *Contact Dermatitis*. 9 (4): 278-80 (1983).
- Jussem M.: *Tratamiento médico de las afecciones linfovenosas con altas dosis de troxerutina*. Informe Lab. Celtia. (1990).
- Kong Y.; Lau C.; Wat K.; Ng H.; But P.; Cheng K. and Waterman P.: *Antifertility principle of Ruta graveolens*. *Planta Med.* 55 (2): 176-8 (1989).
- Lemus I.; García R.; Jabba Z. y Knop G.: *Análisis de la actividad antiespasmódica de especies usadas en medicina popular chilena*. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. El Canelo de Nos, Chile. 23-26 de Octubre (1999).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Foods, Drugs and Cosmetics*. John Wiley & Sons, New York. (1996).
- Mancebo F.; Hijel L.; Mora G.; Castro V. and Salazar R.: *Biological activity of*

Ruta chalepensis and *Sechium pittieri* extracts on *Hypsipyla grandella* larvae. *Rev. Biol. Trop.* 49 (2): 501-8 (2001).

- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).

- Mutti O.: *Toxicología Vegetal*. En: *Intoxicaciones más frecuentes en Pediatría*. Ed. H. Macchi. (1992).

- Ojala T.; Vuorela P.; Kiviranta J.; Vuorela H. and Hiltunen R.: *A bioassay using Artemia salina for detecting phototoxicity of plant coumarins*. *Planta Med.* 65 (8): 715-8 (1999).

- Ojala T.; Remes S.; Haansuu P.; Vuorela H.; Hiltunen R.; Haabtelä K. and Vuorela P.: *Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing in Finland*. *J. Ethnopharmacol.* 73 (1-2): 299-305 (2000).

- Olano I.; Ferreira F.; Vázquez A.; Moyna P.; Gadola L. y Márquez M.: *Estudio de toxicidad del extracto de Ruta chalepensis en rats Wistar*. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo. (1996).

- Opdyke D.: *Toxicity of Ruta sp.* *Food Cosm. Toxicol.* 13 (Suplem): 713 (1975).

- Palmese M.; Uncini Manganello R. and Tomei P.: *An ethno-pharmacobotanical survey in the Sarrabus district (south-east Sardinia)*. *Fitoterapia.* 72 (6): 619-43 (2001).

- Paulini H. and Schimmer O.: *Mutagenicity testing of rutacridone epoxide and rutacridone, alkaloids in Ruta graveolens L., using the Salmonella/microsome assay*. *Mutagenesis.* 4 (1): 45-50 (1989).

- Paulini H.; Popp R.; Schimmer O.; Ratka O. and Roder E.: *Isogravacridonchlorine: a potent and direct acting frameshift mutagen from the roots of Ruta graveolens*. *Planta Med.* 57 (1): 59-61 (1991).

- Pellecier J.: *Aromaterapia y Toxicidad de los Aceites Esenciales*. *Natura Medicatrix.* 37: 36-40 (1995).

- Perez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino*. Edic. Del Sol. Buenos Aires. (1988).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. Micof S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).

- Piller W. et al.: *A double blind cors over of Benzopyrone in the treatment of lymphoedemas*. *British J. Plastic Surgery.* 41: 20. (1988).

- Prakash A.; Saxena V.; Shukla S.; Tewari R.; Mathur R.; Mathur S.; Gupta A.; Sharma S. and Mathur R.: *Anti-implantation activity of some indigenous plants in rats*. *Acta Eur. Fertil.* 16 (6): 441-8 (1985).

- Pronczuk J. and Laguardia A.: *Plantas Silvestres y de Cultivo: Riesgo de Intoxicación para el Hombre*. Univ. de la República. Divis. Publicaciones y Ediciones. Uruguay. Pp. 89. (1988).

- Randolph W.: *Federal Registration.* 43: 3704. (1978).

- Rao V.; Menezes A. y Gadelha M.: *Antifertility Screening of Some Indigenous Plants of Brasil*. *Fitoterapia.* 59 (1): 17-20. (1988).

- Sánchez C.; Altman Canestri E.; Barceló R.; Roslin J. y Tropper U.: *Mesoterapy: its applications in phlebologie*. Congreso de Mesoterapia. Buenos Aires. March (1990).

- Schempp C.; Schopf E. and Simon J.: *Bullous phototoxic contact dermatitis caused by Ruta graveolens L. Case report and review of literature*. *Hautarzt.* 50 (6): 432-4 (1999).

- Schimmer O. and Kubne I.: *Mutagenic compounds in an extract from Ruta graveolens*. II. *Mutation Res.* 243 (1): 57-62 (1990).

- Schimmer O.; Kiefer J. and Paulini H.: *Inhibitory effects of furocoumarins in Salmonella typhimurium TA-98 on the mutagenicity of dictamine and rutacridone, promutagens from Ruta graveolens*. *Mutagenesis.* 6 (6): 501-6 (1991).

- Shah A.; Qureshi S. and Ageel A.: *Toxicity studies in mice of ethanol extracts of Foeniculum vulgare fruit and R. chalepensis aerial parts*. *J. Ethnopharmacol.* 34 (2/3): 167-172 (1991).

- Srinastava Santosh and Srivastava Savitri: *Two new coumarins and a new saponin from Ruta graveolens*. *Fitoterapia.* 65 (4): 301-2 (1994).

- Trovato A.; Monforte M.; Rossitto A. and Forestieri A.: *In vitro cytotoxic effect of some medicinal plants containing flavonoids*. *Boll. Chim. Farm.* 135 (4): 263-6 (1996).

- Trovato A.; Monforte M.; Forestieri A. and Pizzimenti F.: *In vitro anti-mycotic activity of some medicinal plants containing flavonoids*. *Boll. Chim. Farm.* 139 (5): 225-7 (2000).

- Ulubelen A.; Doganca S.: *Constituents of the aerial parts of R. montana*. *Fitoterapia.* 43 (3): 279 (1991).

- Valsaraj R.; Pushpangadan P.; Smitt U. et al.: *Antimicrobial screening of selected medicinal plants from India*. *J. Ethnopharmacol.* 58: 75-83 (1997).

- Van Duren B. et al.: *J. Nat. Cancer Inst.* 46: 1039. (1971).

- Van Houtte P.: *Control neuroendocrinian de la función veineuse*. *Phlebologie.* 38: 719. (1985).

- Zeichen de Sa R.; Rey A.; Argañaraz E. and Bindstein E.: *Perinatal toxicology of Ruta chalepensis (Rutaceae) in mice*. *J. Ethnopharmacol.* 69 (2): 93-8 (2000).

RUIBARBO



NOMBRE CIENTÍFICO

Rheum palmatum L. Sinonimia: *Rheum potanii* Losinsk.

NOMBRE POPULAR

Español: ruibarbo, ruibarbo palmado, ruibarbo de China.

Potugués: ruibarbo.

Inglés: rhuibarb.

Otros: rabarbaro, reubarbaro (Italiano), rhubarbe (Francés), Rhabarber (Alemán), tao hoang (Chino).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne perteneciente a la familia de las Polygonáceas, caracterizada por alcanzar una altura de aproximadamente dos metros. Presenta un rizoma grueso, hojas grandes (30-40 cm de largo), cordadas y palmadamente bilobulares, dispuestas en grupos basales. Las flores tienen tonalidades que varían entre el rojo-amarillento y el verde-blanquecino, estando agrupadas a lo largo de un tallo alto, haciendo su aparición durante el verano. El fruto es un aquenio trígono alado.

HÁBITAT

El ruibarbo es originario del Asia Central y Oriental, espe-

cialmente de China y Tibet. Crece en terrenos húmedos, en alturas que rondan los 3.000 y 4.000 metros. Es cultivado actualmente en Europa y Estados Unidos, incluso en territorios llanos, con fines medicinales y ornamentales, aunque las especies provenientes de China son las mejores desde el punto de vista terapéutico. Si bien Pakistán es un gran productor, sus productos no alcanzan las exigencias requeridas por las principales farmacopeas.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los órganos subterráneos (raíces tuberosas con rizomas muy pequeños). Se suele cortar en rodajas o tiras longitudinales, para facilitar su desecación posterior. Otros prefieren decorticarla para aprovechar el súber (tejido secundario externo presente en tallos y raíces de muchos vegetales). Diversos investigadores han llegado a la conclusión que la raíz medicinal provendría de diversas variedades de ruibarbo y no de una única especie. El desarrollo estacional tiene incidencia con la posterior actividad terapéutica de la planta. En invierno el ruibarbo presenta un mayor contenido de formas reducidas no utilizables en terapéutica. En cambio con climas cálidos se producen oxidaciones que determinan un mayor contenido en antraquinonas oxidadas de acción laxante (Villar del Fresno Á., 1999).

La estandarización de la droga se constituyó en un proceso dificultoso debido a su gran variabilidad cualitativa. Las principales farmacopeas europeas exigen un contenido no menor de 2,2% de derivados antracénicos expresados como reína. El olor de la droga es característico, parecido al humo. El sabor es amargo y áspero (Cañigüeral S. et al., 1998). El masticado de la raíz produce una sensación de arenilla entre los dientes debido al alto contenido en cristales de oxalato cálcico, tornando la saliva amarillenta (Schulz V. et al., 2000).

HISTORIA

El ruibarbo fue una planta muy utilizada en la antigüedad en el continente asiático, siendo descrita en el herbario

chino Pen-King en el año 2.700 a.C., donde se la conocía con el nombre de Ta-Huang («gran amarilla»). Dioscórides la denominó *rheon* de donde provino su actual nombre. Galeno le reconocía propiedades benéficas para el abordaje de quemaduras, convulsiones, hemoptisis y calambres. Para ello indicaba 1-2 dracmas diarios. El ruibarbo fue descubierto y trasladado a otros sitios de Asia por el navegante Marco Polo hacia fines del siglo XIII, quien señaló a las provincias chinas de Kiangsu y Suchou como los sitios de origen de esta planta, ya que su lugar de procedencia real siempre fue una incógnita.

Posteriormente se introdujo a través de Asia Menor en los jardines europeos hacia el año 1763, extendiéndose masivamente a través de su uso popular en todo el continente. No obstante, esta especie no lograba reproducirse adecuadamente en Europa, lo que indujo a pensar que el clima y el suelo eran fundamentales para obtener un buen producto medicinal. Fue así que en dichos jardines se terminaba cultivando una variedad similar que crecía en las montañas de la región que hoy pertenece a Bulgaria, denominándosele *ruibarbo inglés* ó *rapóntico*, el cual era de menor calidad y eficacia que el original.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

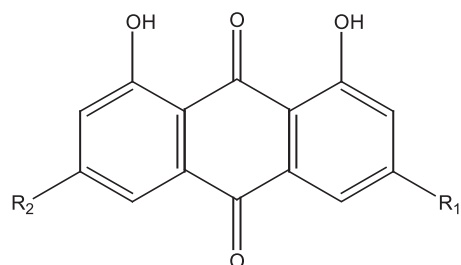
Derivados hidroxiantracénicos (3-12%): Presentes en los rizomas bajo la forma de glucósidos antraquinónicos (60-80%): emodina, aloe-emodina, raponticina, crisofanol, reina y fisciona. Los derivados hidroxiantracénicos de los ejemplares procedentes de China presentan una concentración del 3-6%, y del 2-3% en los de procedencia europea. También se han detectado glucósidos diantrónicos (10-25%) derivados de la reina (senósidos A, B, C, D, E y F) y heterodiantronas (palmidinas A, B y C, senidina C, reidinas B y C). Los glucósidos diantrónicos son muy abundantes en la droga fresca.

Taninos gálicos y catéquicos (5-10%): Presentes en los rizomas: glucogalina, ácido gálico libre, epicatequina, epigallocatequina, ratanina y lindleyina.

Ácidos Orgánicos: Compuestos por ácido cinámico, ácido fenilpropiónico, ácido ferúlico, ácido quínico, ácido cafeico y ácido crisofánico.

Flavonoides: rutina (1,3%), reidinas A, B y C, catequina.

Otros: ácido oxálico (hojas y en menor medida en el rizoma) entre 5 y 15%, principio amargo, materias colorantes (aloesona), pectinas, almidón (16%), resinas, trazas de aceite esencial, enzimas (oxidadas y antraglucosidasas), mucílagos, polisacáridos heteroglicanos ácidos (DHP-1 y DHP-2), beta-sitosterol y compuestos fenólicos.



	R ₁	R ₂
Emodina	CH ₃	OH
Aloemodina	CH ₂ OH	H
Reína	COOH	H
Crisofanol	CH ₃	H

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las virtudes farmacológicas más conocidas del ruibarbo se centran en su actividad dual sobre intestino, actuando como antidiarreico o laxante, dependiendo de la dosis. Últimamente ha cobrado importancia el hallazgo de principios activos con actividad antigástrica e inhibidora del *Helicobacter pylori*. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva - Laxante

Los glucósidos antraquinónicos ejercen un efecto laxante suave cuando se emplea el rizoma seco. Su mecanismo de acción se explica en el ítem «Heterósidos Antraquinónicos» dentro del Capítulo de Principios Activos. El contenido en antraquinonas libres sería responsable de los efectos secundarios observados durante su empleo como laxante, en especial los referidos a irritabilidad del tracto intestinal, en ocasión del empleo de cápsulas o comprimidos elaborados con extractos totales. Paradójicamente, en dosis pequeñas (0,3 g/día) ejerce un efecto antidiarreico y digestivo (por acción predominante de los taninos). Incluso en estas dosis presenta una acción aperitiva útil como orexígeno, debido a su sabor amargo. La actividad laxante es aprovechada en afecciones hepáticas que cursan con estreñimiento, de ahí la presencia del ruibarbo en muchas especialidades cologógicas (Mitchell J., 1979; Cañigual S. et al., 1998). En casos de meteorismo, fue ensayado el extracto de ruibarbo junto a *alcachofa* y *yerbabuena* (todos en partes iguales) sobre 57 pacientes, observándose un 88% de efectividad en cuanto al alivio sintomatológico al cabo de una semana de tratamiento (Piñeros Corpas J. et al., 1988).

Actividad Cardiovascular

Extractos de rizoma de ruibarbo demostraron experimentalmente inhibición de la síntesis de tromboxano A₂ (Wang S. et al., 1993). Al respecto, un estudio a doble ciego realizado por médicos de la Universidad de Shanghai (China), sobre 140 mujeres embarazadas con riesgo de hipertensión arterial durante la 28ª semana de gestación, permitió comprobar los beneficios de la administración de extractos de ruibarbo a bajas dosis (0,75 g/día), por espacio de 9-10 semanas. En el grupo ruibarbo se observó un significativo descenso en los niveles plasmáticos de antitrombina III, fibronectina y PAI (Plasminogen Activator Inhibiter) en comparación a 125 casos similares tratados únicamente con placebo. Asimismo, se verificó hipertensión arterial sólo en el 5,7% de las pacientes tratadas con ruibarbo, contra un 20,8% del grupo control. En el mecanismo de inhibición de la actividad PAI, el ruibarbo demostró reducir la actividad de la fibronectina y disminuir la posibilidad de un eventual daño endotelial, contribuyendo así a reducir el riesgo de hipertensión arterial en estas pacientes (Zhang Z. et al., 1995).

Actividad Antimicrobiana

La *reína* ha exhibido actividad antibacteriana frente a gérmenes anaerobios (Cyong J. et al., 1987). Las *antraquinonas* del ruibarbo evidenciaron una eficaz actividad inhibitoria *in vitro* contra el *Herpes simplex virus* (Sydiskis R. et al., 1991). Un trabajo demostró que los extractos acuosos de cuatro plantas (entre ellas el ruibarbo) demostraron inhibir la multiplicación *in vitro* del virus de la hepatitis B, lo cual pudo ser constatado a través de la medición del ADN viral y de los niveles del antígeno de superficie. En el caso del ruibarbo, su actividad fue menor a la demostrada por extractos de *Terminalia chebula*. (Kim T. et al., 2001).

La *emodina* ha demostrado un efecto inhibitorio sobre la

generación de absesos subcutáneos por parte de *Trichomonas vaginalis* en ratas (Wang H., 1993). Las *antraquinonas* del ruibarbo demostraron actividad molusquicida contra *Oncomelania lupensis*, *Biomphalaria glabrata* y *Bulinus globosus*, los cuales son vectores de *Schistosoma japonicum*, *S. mansoni* y *S. haematobium*, respectivamente (Liu S. et al., 1997). Un trabajo reciente evidenció la actividad antimicótica del rizoma de ruibarbo frente a *Aspergillus fumigatus*. Dicha actividad fue comparable a la demostrada por extractos elaborados con las flores de *Carthamus tinctorius* (Blaszczyk T. et al., 2000).

Oncología Experimental

La *emodina* demostró inhibir competitivamente la actividad de la enzima caseína-kinasa, involucrada en las vías de control de la proliferación y diferenciación de células eucarióticas (Yim H. et al., 1999). En tanto, la *aloe-emodina*, ha demostrado *in vitro* inhibir el crecimiento y favorecer la apoptosis de células escamosas de cáncer de pulmón, evidenciable a través de la observación de fragmentaciones del ADN y activación de las caspasas 3, 8 y 9 (Lee H. et al., 2001). De igual modo, pudo comprobarse actividad citotóxica sobre cultivos de células escamosas de carcinomas orales y de glándulas salivales (Shi Y. et al., 2001).

Otros

El suministro de extractos del rizoma de ruibarbo demostró en ratas, ser efectiva en contrarrestar los daños renales precoces causados por administración de bilis de pescado (Luo J. et al., 1993). En pacientes con insuficiencia renal crónica, la administración de decocciones de ruibarbo demostró descender los niveles de IL-6 (interleuquina 6) y creatinina, con el consiguiente mejoramiento de la función renal (Song H. et al., 2000). A nivel dermatológico, los extractos crudos de la droga y en especial el extracto acetónico, han demostrado un efecto inhibitorio sobre la actividad de la enzima tirosinasa mediante un mecanismo competitivo, lo cual conduce a una menor síntesis de melamina (Iida K. et al., 1996).

El extracto seco yodado y purificado de ruibarbo, se prescribe farmacéuticamente asociado a *ácido salicílico* en casos de gingivitis y estomatitis. En estudios clínicos a doble ciego realizados sobre 312 casos de úlcera gástrica y duodenal, la administración de tabletas elaboradas con el extracto alcohólico del rizoma de *Rheum palmatum* evidenciaron un 93,7% de efectividad en el control de síntomas y en la resolución de sangre oculta en heces (Zhou H. & Jiao D., 1990). Estudios *in vitro* demostraron una actividad inhibitoria de extractos del rizoma de ruibarbo sobre *Helicobacter pylori*, estando involucrado en dicha actividad el *ácido gálico* (Zhang L. et al., 1992; Bae E. et al., 1998).

Extractos del rizoma de ruibarbo combinados con extractos de *Alismatis orientale* han demostrado en 73 pacientes seniles con hiperlipidemia, descensos significativos del LDL-colesterol, triglicéridos y del índice aterogénico respecto a un grupo control (Xu F. & Fu H., 1993). Al respecto, los *ésteres galoilicos* (glucósidos y proantocianidínicos) del rizoma de ruibarbo demostraron en ratas una potente actividad inhibitoria de la escualeno epoxidasa, una enzima importante involucrada en la biosíntesis de colesterol (Abe I. et al., 2000).

Por su parte, extractos del rizoma de ruibarbo administrados en forma tópica, demostraron efectos antiinflamatorios en modelos de edema en ratas inducidos por TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato). Dicho extracto no demostró actividad inhibitoria *in vitro* sobre fosfolipasa A2 (Cuellar M. et al., 2001). La administración de decocciones de rizoma de ruibarbo a ratas seniles produjo un incremento en la memoria, tanto en lo concerniente a los actos de

adquisición como de consolidación de la misma. Esto podría tener implicancias favorables en futuras aplicaciones en el campo de la geriatría (Zhang Q. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Los mismos están relacionados al contenido en *antraquinonas* libres del rizoma, presentándose bajo la forma de dolores cólicos en el tracto intestinal, en especial durante la ingesta por períodos prolongados, generando incluso fenómenos de tolerancia. Se recomienda no administrar más allá de los 8-10 días continuos (Brinker F., 1998; Blumenthal M., 1998). Los desequilibrios electrolíticos producidos pueden desencadenar cuadros de hiponatremia, hipokalemia e hipocalcemia, que en casos graves conducen a hiperaldosteronismo secundario, arritmias cardíacas y osteoporosis, respectivamente (Yokozawa T. et al., 1993). Asimismo, se ha detectado un caso de reacción anafiláctica consecutiva a la ingesta de ruibarbo (Mitchell J., 1979).

La posibilidad que las *antraquinonas* puedan generar carcinoma colorrectal a través de mecanismos mutagénicos es discutible, ya que se ha reportado un sólo caso fatal (leiomiocarcinoma de intestino delgado) en una mujer de 18 años de edad que durante cinco años había consumido diariamente laxantes conteniendo dantronas (Patel P. et al., 1989). Incluso, la *emodina* ha demostrado efectos antimutagénicos sobre benzo[a]pirenos, metilimidazol-quinolina y metilpiridoindol en el test de *Salmonella typhimurium* TA-98 (Lee H. & Tsai S., 1991) y los taninos del rizoma (epigallocatequina y ácido tánico entre otros) demostraron una fuerte inhibición de la mutagenicidad demostrada por benzo[a]pireno en el mismo test (Horikawa K. et al., 1994).

Estudios colonoscópicos realizados sobre 1.095 pacientes que consumían crónicamente laxantes antraquinónicos determinaron, en la gran mayoría de ellos, una alteración de la pigmentación de la mucosa denominada *Pseudomelanosis coli*, la cual es indicador de abuso de laxantes de este tipo, y remitiría a las pocas semanas de suspenderse los mismos. (Para mayores datos remitirse a las monografías de sen o cáscara sagrada). De todos modos, no se puede confirmar una total inocuidad de estos compuestos ya que estudios realizados en roedores evidenciaron una potencial genotoxicidad en algunos compuestos antraquinónicos aglicósidos (Siegers C., 1992).

CONTRAINDICACIONES

No consumir las hojas en casos de litiasis renal o urinaria y gota (por la presencia de oxalatos). No administrar durante el embarazo (actividad úteroestimulante *in vitro* y animales), lactancia (posible pasaje a leche materna de antraquinonas) ni a niños menores de 12 años (desequilibrios hidroelectrolíticos). No prescribir en caso de obstrucción intestinal, hemorroides, apendicitis, colon irritable y colitis ulcerosa (Newall C. et al., 1996; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Su consumo puede interferir la absorción del hierro y de otros minerales (Griffith W., 1995). En empleos muy prolongados, la pérdida de potasio pueden incrementar los efectos de glucósidos cardiotónicos (sintéticos y herbales) y drogas antiarrítmicas tomadas en forma conjunta. Otras drogas que ocasionan pérdida de potasio (diuréticos tiazídicos, corticoides) deben ser muy tenidas en cuenta durante el empleo de ruibarbo (Blumenthal M., 1998).

STATUS LEGAL

Los extractos del rizoma de ruibarbo están autorizados en Estados Unidos (21 CFR n° 172.510) como saborizantes o

aperitivos amargos dentro de la categoría de suplementos dietarios (Mc Caleb R., 1993). El *Council of Europe* ha catalogado al ruibarbo como recurso alimentario o saborizante natural, en categoría N2, que implica limitaciones de sus principios activos en el producto final. El rizoma figura en varias Farmacopeas como las de Alemania, Austria, Brasil (3ª Ed.), Británica (BHP, 1990), China (incluye *Rheum tanguticum*), Egipto, España, Europea, Francia, Grecia, Holanda, Hungría, Italia, Japón (incluye también a *Rheum coreanum*), Portugal, Rep. Checa, Rumania, Rusia y Suiza.

La Farmacopea Alemana lo recomienda en casos de constipación que requiera heces blandas, como ocurre con el posoperatorio de cirugías anorrectales. La raíz de ruibarbo se encuentra dentro del listado de hierbas aprobadas por la Comisión «E» de Alemania, recomendándose en casos de constipación (Blumenthal M., 1998). Asimismo, figura en el primer tomo de las Monografías de la OMS (2001).

ADULTERANTES

Ocasionalmente con *Rheum rhabonticum* (rapóntico), *R. rhabarbarum* y otras especies del mismo género (especialmente con la droga proveniente de Pakistán) con bajo contenido en antraquinonas (Cañigüeral S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos más populares del ruibarbo se cita su empleo en casos de constipación ocasional, anorexia, infecciones del árbol urinario, gingivitis y faringitis (como colutorio). La tintura de ruibarbo suministrada en dosis laxantes puede generar fuertes dolores cólicos, en cuyo caso se contrarresta con menta o hinojo. Popularmente es empleada en China la decocción (muy concentrada) para aplicar externamente en casos de forúnculos y enfermedades supurativas de piel. Curiosamente, en este país el ruibarbo es utilizado como antiinflamatorio, antitumoral y no como laxante.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 0,5 g de raíz por dosis (diarreas) y 3 g por dosis (estreñimiento).

Tintura: Relación 1:5 en alcohol de 96°, se prescribe a razón de 2 ml por dosis en casos de dispepsia, y de 1-2,5 ml

por dosis en estreñimiento. Como antidiarreico a dosis de 5-10 gotas por toma.

Extracto fluido destanizado: Relación 1:1 (1 g= 47 gotas), se administra a razón de 0,2 a 0,5 g/dosis com laxante y 1,4 g/dosis como purgante.

Extracto seco acuoso: Relación 4:1. Como astringente y digestivo se administran 10-50 mg/dosis, en tanto como laxante 50-100 mg/dosis. La Farmacopea Alemana exige para el extracto de raíz de ruibarbo, que sea elaborado con 70% de alcohol ajustado con lactosa, en la necesidad de obtener un contenido de 4-6% de antranoides.

CURIOSIDADES

El intenso comercio del ruibarbo en Europa durante el siglo XVIII hizo que varios estados protegieran sus fronteras del tráfico ilegal. En 1731 se creó en la frontera de Rusia con Mongolia, la llamada «Comisión del Ruibarbo» cuya finalidad era intentar importar para los soviéticos los rizomas de mejor calidad provenientes de los mercaderes mongoles que se acercaban a la frontera. Para ello fijaban un precio único que había que renegociar anualmente y se implementaban controles de calidad que permitían devolver las piezas dudosas o de mala calidad. El ruibarbo que superaba estos controles, era luego renegociado en Europa a precios muy elevados y sin posibilidad de regateo. En contrapartida, las compañías británicas asentadas en colonias asiáticas obtenían raíces de baja calidad que vendían luego en subastas en Londres a precios desregulados.

ESPECIES RELACIONADAS

***Rheum officinale* Baill. (*Rheum raphonticum* L.), (*Rheum tanguticum* L.):** Se trata de la otra especie asiática introducida en el continente europeo en 1867 por el botánico francés H. Baillon. Caracteriza por presentar un porte algo mayor que *R. palmatum*, pudiendo alcanzar una altura de 3 metros. Las flores son blanquecinas y sus hojas, de borde ondulado, pueden llegar a medir casi 1 metro de ancho. Sus principios activos son semejantes a *Rheum palmatum*. Sin embargo no se emplea tanto en fitoterapia, sino más bien como alimento. Sus peciolos carecen de oxalatos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abe I.; Seki T.; Noguchi H. and Kasbiwada Y.: Galloyl esters from rhuubarb are potent inhibitors of squalene epoxide, a key enzyme in cholesterol biosynthesis. *Planta Med.* 66 (8): 753-6 (2000).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Edic. Buenos Aires (1998).

- Bae E.; Han M.; Kim N.; Kim D.: Anti-Helicobacter pylori activity of herbal medicines. *Biol. Pharm. Bull.* 21 (9): 990-2 (1998).

- Berdonces J.: Los misterios del ruibarbo. *Fito-médica.* (España). 8: 62- 65 (1997).

- Blaszczyk T.; Krzyżanowska J. and Lamer zarawska E.: Screening for antimicrobial properties of 56 traditional Chinese drugs. *Phytother. Res.* 14 (3): 210-2 (2000).

- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs.* ABC Edic. U.S.A. (1998).

- Briker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* Eclectic Medical Publications. 2ª Edic. U.S.A. (1998).

- Cañigüeral S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana.* OEMF SRL. España. (1998).

- Cheng D.; Wang J. and Zhao X.: Analytical study on processing of *Rheum palmatum* L. by HPLC. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih.* 19 (9): 538-9. (1995).

- Cuellar M.; Giner R.; Recio M.; Manes S. and Ríos J.: Topical antiinflammatory activity of some Asian medicinal plants used in dermatological disorders. *Fitoterapia.* 72 (3): 221-9 (2001).

- Cyong J.; Matsumoto T.; Arakawa K. et al.: Anti-bacteroides fragilis substance from rhuubarb. *J. Ethnopharmacol.* 19 (3): 279-83 (1987).

- Foust C.: Mysteries of Rhuubarb: Chinese Medicinal Rhuubarb through the ages. *Herbalgram* 36: 52-61 (1996).

- Iida K.; Hase K.; Shimomura K.; Sudo S.; Kadota S. and Namba T.: Potent inhibitors of tyrosinase activity and melanin biosynthesis from *Rheum officinale*. *Planta Médica.* 61 (5): 425-428. (1995).

- Kim T.; Kang S.; Jung K.; Kang J.; Lee E.; Han H. and Kim S.: Antiviral activities of extracts isolated from Terminalis chebula, Sanguisorba officinalis, Rubus coreanus and Rheum palmatum against hepatitis B virus. *Phytother. Res.* 15 (8): 718-20 (2001).

- Lee H.; Hsu S.; Liu M. and Wu C.: Effects and mechanism of aloe emodin on cell death in human lung squamous cell carcinoma. *Eur. J. Pharmacol.* 431 (3): 287-95 (2001).

- Liu S.; Sporer F.; Wink M.; Jourdan J.; Henning R.; Li Y.; Rappal A.: Anthraquinones in *Rheum palmatum* and *Rumex dentatus*, and phorbol esters in *Jatropha curcas* with molluscicidal activity against the schistosome vector snails *Oncomelania*, *Biomphalaria* and *Bulinus*. *Trop. Med. Int. Health.* 2 (2): 179-88 (1997).

- Luo J.; Peng Y.; Xia Y. and Lei Y.: Therapeutic effects of Chinese drugs on early renal damage of rats caused by fish bile. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 13 (2): 98-9 (1993).

- McCaleb R.: *Herb Safety Report.* Herbalgram. May 25. (1993).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. U.S.A. (1997).

- Mitchell J.; Rook A.: *Botanical dermatology-plants and plant products injurious to the skin.* Vancouver. (1979).

- Patel P.; Selby M.; Deacon J.; Chibbers C. and Mc Elvain T.: *Postgrade Med.J.* 65: 216. (1989).

- Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia aplicada.* Colegio de Farmacéuticos de Valencia. (1995).

- Piñero Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales.* Fondo Editorial Universitario. Colombia. (1988).

- San Lin R.: *Phytochemicals and Antioxidants.* Functional Foods. Chapman & Hall Publish. New York. (1994).

- Schulz V.; Hänzel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy.* Springer. U.S.A. (2000).

- Shi Y.; Fukai T.; Sakagami H.; Kuroda J.; Mijayaka R.; Tamura M.; Yoshida N. and Nomura T.: Cytotoxic and DAN damage-in-

ducing activities of low molecular weight phenols from rhuubarb. *Anticancer Res.* 21 (4): 2847-53 (2001).

- Sieger C.: Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *TIPS.* 13: 229-231 (1992).

- Song H.; Wang Z. and Zhang F.: Investigation of urinary interleukin-6 level in chronic renal failure patients and the influence of *Rheum palmatum* in treating it. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 20 (2): 107-9 (2000).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria.* Editorial Omega S. A. Barcelona. (1981).

- Sydskis R.; Owen D.; Lohr J. et al.: Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35 (12): 2463-6 (1991).

- Uchibayashi M.: Rhuubarb in the East and the West. *Yakushigaku Zasshi.* 36 (2): 171-4 (2001).

- Verhaeren E.; Dreesen M. and Lemli J.: Studies in the field of drug containing anthracene derivatives. 33°. Variation of the ratio reduced and oxidized forms of anthranoids in the root of *Rheum officinale* during a year cycle. *Planta Med.* 45: 15-19 (1982).

- Villar del Fresno A.: (Ed.). *Farmacognosia General.* Edit. Síntesis. España. (1999).

- Wang H.: *Antitrichomonial action of emodin in mice.* *J. Ethnopharmacol.* 40 (2): 111-6 (1993).

- Wang L.; Zhang B.; Li L. and Zhou Z.:

Quantitative determination of rhapontin in root of *Rheum botaiense* by TLC scanning. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*. 19 (1): 37 (1994).

- Wang S.; Guo Z. and Liao J.: Experimental study on effects of 18 kinds of Chinese herbal medicine for synthesis of thromboxane A2 and PIG2. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 13 (3): 167-70 (1993).

- Xu F. and Fu H.: Qing-shen tiao-zhi tablet in the treatment of hyperlipemia in the middle and old aged. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 13 (11): 655-7 (1993).

- Yamagishi T.; Nishizawa M.; Ikura M.; Hikiiebi K.; Nonako G. and Nishioka I.: New laxative constituents of rhubarb. Isolation and characterization of rheinoides A, B, C, D. *Chem. Pharmac. Bull.* 35: 3132-3138. (1987).

- Yeow Chin W. and Keng H.: Chinese Medicinal Herbs. Times Editions Ltd., Singapore (1990).

- Yim H.; Lee Y.; Lee C. and Lee S.: Emodin, an anthraquinone derivative isolated from the rhizomes of *Rheum palmatum*, selectively

inhibits the activity of casein kinase II as a competitive inhibitor. *Planta Med.* 65 (1): 9-13 (1999).

- Zhang L.; Yang L. and Yang I.J.: Relation between *Helicobacter pylori* and pathogenesis of chronic atrophic gastritis and the research of its prevention and treatment. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 12 (9): 521-3 (1992).

- Zhang Q.; Zhang C.; Wang J.; Guan L. and Yu H.: Effect of *Rheum palmatum* decoction on increasing intelligence. *Zhong Yao Cai*. 24 (10): 728-30 (2001).

- Zhang S.; Zhang SY; Wang L. and Zhu B.: Studies on polysaccharide of *Rheum palmatum* L. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 18 (11): 679-81 (1993).

- Zhang Z.; Cheng W. and Yang Y.: Low dose of processed rhubarb in preventing pregnancy induced hypertension. *Chung Hua Fu Chan Ke Tsa Chih*. 29 (8): 463-4 (1994).

- Zhou H. and Jiao D.: 312 cases of gastric and duodenal ulcer bleeding treated with 3 kinds of alcoholic extract rhubarb tablets. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 10 (3): 150-1 (1990).

RUSCO



NOMBRE CIENTÍFICO

Ruscus aculeatus L.

NOMBRES POPULARES

Español: rusco, brusco, pequeño acebo, arrayán salvaje, jusbarba, mosca, mosquita, escoba de carnicero.

Portugués: gilbarbeira, azevinho menor, xilbarda.

Inglés: butcher's broom, box holly.

Otros: fragon, petit houx (Francés), bruscolo (Italiano), Stechender, Stechmyrte (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba perenne, perteneciente a la familia de las Liliáceas, caracterizada por presentar una altura entre 30-90 cm.; contiene una cepa rastrera y subterránea; vástagos verdinegros lampiños y ramosos en lo alto; hojas muy pequeñas que en su encuentro con los tallos originan otras ramas de forma de hoja, lanceoladas y puntiagudas, llamadas filóclados, con una longitud cercana a los 4 cm. A partir de ellas nacen las flores (mediados de otoño hasta fin de la primavera), frecuentemente solitarias, de color blanquecino-rosadas. El fruto es una baya globulosa, con tan solo una o dos semillas en su interior, de aspecto similar a una cereza pequeña.

HÁBITAT

El rusco es originario de las Islas Azores, zona mediterránea, Europa noroccidental hasta Irán, siendo luego introducido en otros continentes. Crece hasta alturas cercanas a los 600-1.000 metros s.n.m., sobre tierras ásperas, bosques, matorrales, zonas montañosas y muy frecuentemente lo hace junto a encinas y alcornoques.

PARTE UTILIZADA

Rizoma y raíces.

HISTORIA

La denominación *Ruscus* deriva del griego y significa «mirto», en alusión a su parecido con esta especie. En tanto su nombre inglés *Butcher's broom* significa «escoba de carnicero»

ro», debido al hábito de los carniceros de la región mediterránea, de barrer con los tallos y hojas de este arbusto las sobras de carne que habían quedado en las tablas de cortar. El rusco aparece mencionado por primera vez en el libro IV, capítulo 147 del tratado de Dioscórides, donde se hace mención a la toma junto con vino de la infusión de las hojas y el fruto, para favorecer la aparición de la menstruación, eliminar piedras del riñón y como diurético. Según el mismo autor, el cocimiento de la raíz, bebido con vino, lograba los mismos efectos. Entre el siglo XVI y XIX se utilizaba como repelente de parásitos. Los investigadores franceses H. Lapin y C. Sannié aislaron en 1950 la *ruscogenina*, principal saponina presente en la raíz y rizoma.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Saponinas esteroídicas: Son compuestos hexacíclicos derivados del espirostanos. Por hidrólisis se liberan las agliconas ruscogenina (19-hidroxi-diosgenina) y neoruscogenina.

Flavonoides: rutina, hesperidina metilchalcona.

Otros: sales de potasio, resina y aceite esencial (rico en compuestos terpénicos e hidrocarburos alifáticos tales como el heneicosano y pentacosano).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Extractos de rusco y su saponina esteroídica *ruscogenina*, son empleados vastamente en casos de insuficiencia venosa crónica, flebitis y hemorroides, habiéndose realizado hasta la fecha varios ensayos clínicos con pacientes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Flebotónica

El rusco, debido a la acción sinérgica de sus componentes principales (saponinas y flavonoides), es considerado uno de los mayores venotónicos con el que cuenta la flebología moderna. La acción venotónica de la *ruscogenina* se ejerce por un mecanismo de tipo adrenérgico a dos niveles; por un lado a través de un efecto directo agonista sobre los receptores α -1 y α -2 adrenérgicos post-sinápticos de la célula lisa de la pared vascular (Margelon C., 1988; Berg D., 1992; Miller V. et al., 2000); y por otro lado, por medio de un efecto indirecto a través de la liberación de noradrenalina desde los sitios de reserva neuronal presinápticos. La intensidad de este efecto es proporcional a la temperatura, ya que el calor disminuye la afinidad de los receptores a la noradrenalina, conduciendo a venodilatación y a la aparición de síntomas característicos como pesadez de piernas (Van Houtte, 1986; Bouskela E. et al., 1994; Redman D., 2000). De esta manera, el rusco aumenta la tonicidad venosa de tipo «calor-dependiente», haciendo desaparecer el cortejo clínico-sintomatológico y mejorando la compliance venosa (Marcelon G. et al., 1983). Esta actividad es comparable e incluso superior a la del castaño de Indias (*Aesculus hippocastanum*), de acuerdo a lo observado en estudios sobre animales; pudiéndose emplear con muy buenos resultados en procesos hemorroidales (Thebault J. & Fauran F., 1982;

MacKay D., 2001). En cuanto a la permeabilidad capilar, la actividad de la *ruscogenina* demostró ser superior a la de la *escina*. Una dosis de 80 mg produce una significativa reducción de la misma, medida por el método del tripán azul (Rudofsky G., 1989).

Distintos ensayos han mostrado que la *ruscogenina* y los flavonoides del rusco, disminuyen la permeabilidad capilar y aumentan la resistencia vascular, determinando así un efecto vitamínico P característico en los compuestos flebotónicos (Weindorf N. et al., 1987). En un estudio multicéntrico efectuado sobre 2.359 casos de pacientes varicosos con sintomatología manifiesta, la dosis de 600-900 mg de extracto seco de *Ruscus aculeatus* durante 8 semanas de tratamiento, provoca una mejoría sustancial sobre los síntomas clásicos: sensación de quemazón, dolor y pesadez de piernas, edemas y calambres en pantorrillas (Hoffmann J., 1983).

Algunos ensayos indican que la asociación de *ruscogenina* con *hesperidina* y *ácido ascórbico* mejoran las condiciones locales de microcirculación, en comparación al empleo de monodrogas (Thebault J., 1988; Rudofsky G., 1989). Incluso, demostró disminuir la permeabilidad capilar en hásters con diabetes inducida por inyección intraperitoneal de estreptozotocina, evidenciado a través de un descenso marcado del exudado plasmático provocado por histamina (Svensjo E. et al., 1997).

El suministro durante 2 meses de un preparado elaborado con extracto seco de rusco (16,5 mg), *hesperidina* (75 mg) y *ácido ascórbico* (50 mg) a 40 pacientes con insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores, demostró mejorías clínicamente significativas respecto a un grupo al que se administró placebo (Capelli R. et al., 1988). Al respecto, un estudio multicéntrico abierto, randomizado, demostró la superioridad de dicha combinación sobre *hidroxi-etilrutósidos*, a lo largo de 3 meses de tratamiento, en pacientes con insuficiencia venolinfática crónica (Beltramo R. et al., 2000).

Por otra parte, la combinación de extractos de *Ruscus aculeatus* con *hesperidina metilcalcona* demostró proteger a las células endoteliales, de las condiciones de hipoxia imperantes en muchos procesos de insuficiencia venosa crónica, por medio de un descenso del contenido de ATP, activación de la fosfolipasa A2 y el subsecuente incremento en la adherencia neutrofílica (Bouaziz N. et al., 1999).

Con referencia al empleo de *ruscogenina* en forma de pomada, la misma fue ensayada sobre 100 pacientes, de los cuales 16 presentaban várices esenciales y flebalgias, 14 hematomas espontáneos o post-operatorios, 14 tromboflebitis superficial y 56 dermatitis indurada o periculcerativa. El resultado global tras dos meses de tratamiento con 2-3 aplicaciones diarias sobre las zonas afectadas, arrojó una mejoría promedio del 82%. En otro estudio efectuado sobre 100 pacientes que estaban realizando tratamiento esclerosante, se ensayó la pomada de *ruscogenina* desde la primera inyección y a lo largo de todo el tratamiento, observándose una ausencia de pigmentación post-esclerótica en el 96% de los casos (Iusem M. et al., 1990).

Un reciente estudio multicéntrico randomizado, a doble ciego y controlado con placebo, demostró a lo largo de 3 meses de tratamiento, la eficacia de una crema elaborada en base a *ruscogenina* (dosis ajustada a la recomendación de la Comisión E de Alemania) sobre 148 pacientes con insuficiencia venosa crónica grados I y II (Vanscheidt W. et al., 2002). Finalmente, el empleo de supositorios elaborados con extractos de *ruscogenina* en pacientes con síndrome hemorroidal también ha dado buenos resultados clínicos (Peneva B. et al., 2000; MacKay D., 2001).

Actividad Antiinflamatoria

Entre los efectos conocidos desde hace años de la *ruscogenina*, se encuentra el correspondiente a la actividad antiinflamatoria. En pruebas a doble ciego *versus escina* y fenilbutazona, la *ruscogenina* ha evidenciado una actividad antiinflamatoria superior al de las sustancias control, lo cual fue corroborado en ratones por medio del test de edema plantar por carragenina. La *ruscogenina* fue suministrada por vía intraperitoneal, media hora antes y una hora después del agente patógeno (Cahn H. & Senault B., 1962; Capra C., 1972). Estudios *in vitro* determinaron una remarcable actividad antielastasa por parte de la *ruscogenina*, aunque sin demostrar actividad anti-hialuronidasa (Facino R. et al., 1995).

Otros

Los flavonoides del rusco ejercen un suave efecto diurético útil en condiciones de éstasis venoso. Dicho efecto se ve reforzado por las sales potásicas, que brindan una acción diurética clorúrica, y por las saponinas y el aceite esencial que adicionan una actividad azotúrica (Peris J. et al., 1995). Sobre pacientes diabéticos, las saponinas del rusco evidenciaron mejorías clínicas en casos de retinopatía e hipertrigliceridemia (Archimowicz Cyrylowska B. et al., 1996). Las saponinas esteroidales del rusco demostraron actividad citostática sobre cultivos de células leucémicas HL-60 (Mimaki Y. et al., 1998).

Por su parte, extractos de rusco evidenciaron *in vitro* actividad antifúngica frente a *Trichophyton violaceum* y a *Candida albicans*, aunque en este último caso la actividad fue considerada leve (Ali Shtayeh M. et al., 1999; Ali Shtayeh M. et al., 1998). En pacientes con hipotensión ortostática crónica, la administración de extractos de rusco ha demostrado buenos resultados en el control de síntomas debido al efecto venoconstrictor principalmente (Redman D., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios previos indican que a las dosis recomendadas, la *ruscogenina* es muy bien tolerada. De igual modo cuando se combinan extractos de rusco con *hesperidina* y *ácido ascórbico* por vía oral (Caujolle F. et al., 1972; Capelli R. et al., 1988). Ocasionalmente, se observa intolerancia gástrica debido al efecto irritativo de las saponinas. Para evitar ello, en fitoterapia se suelen adicionar drogas vegetales demulcentes tales como el *malvavisco*, *malva* o *malva dulce*. Los pacientes hipertensos deben tomar precauciones antes de utilizar rusco. Las formas locales de empleo no conviene emplearlas sobre lesiones ulcerosas o heridas abiertas, debido al efecto hemolítico de las saponinas. Las bayas o frutos, en caso de consumo accidental, pueden provocar vómitos, diarrea y convulsiones.

CONTRAINDICACIONES

No se han documentado. La experiencia en animales no ha puesto en evidencia efectos teratogénicos. (Blumenthal M. et al., 2000).

STATUS LEGAL

El rizoma de rusco se encuentra dentro del grupo de hierbas aprobadas para uso medicinal por la Comisión E de Monografías de Alemania, recomendándose en casos de insuficiencia venosa crónica y hemorroides (Blumenthal M., 2000). El Ministerio de Sanidad de España autoriza su empleo medicinal humano (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El rusco se emplea popularmente en forma de decocción de rizomas y raíces en la prevención y tratamiento de la

insuficiencia venosa, en infecciones urinarias, gota articular y dismenorreas.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 40 g/l, hirviendo 10 minutos y dejándolo luego en infusión durante 20 minutos. Se toman tres tazas por día, entre las comidas.

Infusión: 60 g/l, hervir 2 minutos e infundir 10 minutos. Tomar 3 tazas diarias.

Extracto seco: Relación 5:1 (1 g = 5 gr de la planta seca), a razón de 0,3 a 1 g/día. Generalmente los extractos secos contienen entre 7-11 mg totales de *ruscogenina*.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Se administran 30-60 gotas, 3 veces al día, entre las comidas.

Tintura: Relación 1:5, tras maceración de 10 días. Se administra en base a 15-30 ml diarios, repartidos en 2-3 tomas. En relación 1:10, se administran 4 ml por dosis, 2-3 veces al día.

Uso externo: Suelen prepararse pomadas o geles (2-10% de extracto glicólico 1:5) para ser aplicados sobre zonas varicosas en forma de masaje suave ascendente. También supositorios (100 mg de extracto seco) a razón de 1-3/día.

OTROS USOS

Debido a su parecido con la planta del espárrago, sus brotes tiernos son consumidos como estos, en forma aislada o conjuntamente en ensaladas.

CURIOSIDADES

Entre los siglos XVI y XIX fue utilizado el rusco en principio como repelente de parásitos y luego como escobilla para limpiar las mesadas de las carnicerías. Sin embargo en vísperas navideñas, las carnicerías de la época decoraban sus negocios con el mismo rusco, gracias al color escarlata de las bayas y al verde intenso de sus hojas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ali Shtayeh M.; Yagmour R.; Faidi Y.; Salem K. and Al Nuri M.: *Antimicrobial activity of 20 plants used in folkloric medicine in the Palestinian area*. J. Ethnopharmacol. 60 (3): 265-71 (1998).
- Ali Shtayeh M. and Abu Ghdeib S.: *Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes*. Mycoses. 42 (11-12): 665-72 (1999).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Archimowicz Cyrylowska B. et al.: *Clinical effect of buckwheat herb, ruscus extract and troloxerutin on retinopathy and lipids in diabetic patients*. Phytother. Res. 10 (8): 659-62 (1996).
- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. Barcelona. (1998).
- Beltramino R.; Penenory A. and Buceta A.: *An open-label, randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of Cyclo 3 Fort® versus hydroxyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency*. Angiology. 51 (7): 535-44 (2000).
- Berg D.: *Venous tonicity in pregnancy varicose veins*. Fortschr. Med. 108 (24): 473-76 (1990).
- Bouaziz N.; Michiels C.; Janssens D.; Berna N.; Eliaers F.; Panconi E. and Remacle J.: *Effect of Ruscus extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells*. Int. Angiol. 18 (4): 306-12 (1999).
- Bouskela E.; Cyrino F. and Margelon G.: *Possible mechanisms for the venular constriction elicited by ruscus extract on hamster cheek pouch*. J. Cardiovasc. Pharmacol. 24 (1): 165-70 (1994).
- Cabn H. and Senault B.: *Antiphlogistic and anti-inflammatory activity of F.191 (Purified Sapogenins of Ruscus aculeatus)*. Proc. Int. Symposium Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs. Pp. 293. Milano (Italy). (1964).
- Capelli R.; Nicora M. and Di Perri T.: *Use of extract of Ruscus aculeatus in venous disease in the lower limbs*. Drugs Exp. Clin. Res. 14 (4): 277-83 (1988).
- Capra C.: *Studio farmacológico e tossicologico di componenti del Ruscus aculeatus*. Fitoterapia. 8: 99. (1972).
- Canjolle F.; Meriel P. and Stanislas E.: *Sur les propriétés pharmacologiques de l'extract de Ruscus aculeatus*. Fitoterapia. 8: 107 (1972).
- Facino R.; Carini M.; Stefani R.; Aldini G. and Saibene L.: *Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from Hedera helix, Aesculus hippocastanum and Ruscus aculeatus: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency*. Arch. Pharm. (Weinheim). 328 (10): 720-4 (1995).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Editorial Labor. Séptima Edición. (1981).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Hoffmann J.: *Comptes rendus de Therapeutique*. Essen- Allemagne. 1 (4): 9-19 (1983).
- Insem M.; García Mendez A.; Pace F. y Kaplan G.: *Un nuevo medicamento de acción local en las flebotopías*. Informe: Laborat. Celtia S. A. FLP 102/1-7 (1990).
- MacKay D.: *Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options*. Altern. Med. Rev. 6 (2): 126-40 (2001).
- Margelon G.: *Venotonicidad inducida por l' extract de Ruscus aculeatus*. 8° Congreso Mundial de Flebología. Abstract n° 17. (1982).
- Margelon G.; Verbeuren T.; Laouressergues H. et al.: *Effect of Ruscus aculeatus on isolated canine cutaneous veins*. Gen. Pharmacol. 14 (1): 103-6 (1983).
- Miller V.; Rud K. and Glowiczkei P.: *Pharmacological assesment of adrenergic receptors in human varicose veins*. Int. Angiol. 19 (2): 176-83 (2000).
- Mimaki Y.; Kuroda M.; Kameyama A.; Yokosuka A. and Sashida Y.: *Steroidal saponins from the underground parts of Ruscus aculeatus and their cytostatic activity on HL-60 cells*. Phytochemistry. 48 (3): 485-93 (1998).
- Mimaki Y.; Kuroda M.; Yokosuka A. and Sashida Y.: *A spirostanol saponin from the underground parts of Ruscus aculeatus*. Phytochemistry. 51 (5): 689-92 (1999).
- Peneva B.; Krasteva I.; Nikolov S. and Minkov E.: *Formulation and in vitro release of suppositories containing dry extract of Ruscus aculeatus*. Pharmazje. 55 (12): 956 (2000).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. Mico S. A. Coleg. Farmac. Valencia. (1995).
- Redman D.: *Ruscus aculeatus as a potential treatment for orthostatic hypotension, with a case report*. J. Altern. Complement. Med. 6 (6): 539-49 (2000).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complemen- tarias. España. (1992).
- Rudojsky G.: *Improving venous tone and capillary sealing. Effect of a combination of Ruscus extract and hesperidine methyl chalcone in healthy probands in heat stress*. Fortschr. Med. 107 (19): 52-8 (1989).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. S.A. Barcelona. (1981).
- Svensjo E.; Bouskela E.; Cyrino F. and Bougaret S.: *Antipermeability effects of Cyclo® e Fort® in hamster with moderate diabetes*. Clin. Hemorheol. Microcirc. 17 (5): 385-8 (1997).
- Thebault J. and Fauran F.: *Congres International de Pathologie des Membres Infer. Florence*. Posrer. (1982).
- Thebault J.: *Intéret de l'association de Ruscus aculeatus, hesperidine et acide ascorbique sur la circulation venuse et la microcirculation*. 8° Congreso Mundial de Flebología. Abstr. n° 50. (1982).
- Van Houtte J.: *Hot temperature and venous tone*. Adv. Med. Phytochemistry. 4: 187-4 (1986).
- Vanscheidt W.; Jost V.; Wolna P.; Lucker P.; Muller A.; Theurer C.; Patz B. and Grutzner K.: *Efficacy and safety of a Butcher's broom preparation (Ruscus aculeatus L. extract) compared to placebo in patients suffering from chronic venous insufficiency*. Arzneimittelforschung. 52 (4): 243-50 (2002).
- Weindorf N.; Schultz Ehbrenburg U.: *Controlled study of increasing venous tone in primary varicose veins by oral administration of Ruscus aculeatus and trimethyl-hesperidin-chalcone*. Z. Hautker. 62 (1): 28 (1987).

S

SALVIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Salvia officinalis L.

NOMBRES POPULARES

Español: salvia, salvia real.

Portugués: sálvia, salva, chá-de-Grecia, erva sagrada.

Inglés: sage

Otros: sauge (Francés), salbei (Alemán), salvia, erba sacra (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un subarbusto perenne, perteneciente a la familia de las Labiadas (Lamiáceas), caracterizado por presentar una altura entre 30 y 70 cm; tallo leñoso y cuadrangular en la base con numerosas ramificaciones; hojas opuestas, enteras, glandulares o rugosas, finamente dentadas, pecioladas las inferiores y sésiles las superiores, de color blanquecino por el envés y verde-grisáceas por la faz; flores azul-violetáceas de hasta 3 cm de longitud, corona bilabiada, agrupadas en espigas terminales en número de 7 a 10, con intenso aroma y abundante néctar, haciendo su aparición desde el principio del verano hasta el principio del otoño.

HÁBITAT

El género *Salvia* abarca unas 900 especies anuales, bianuales y perennes. *Salvia officinalis* es originaria del sur europeo, en especial de la zona de los Balcanes, siendo ampliamente cultivada en jardinería, existiendo muchas variedades según su procedencia. La más conocida es *Salvia officinalis*, pero también suelen cultivarse la salvia de hoja estrecha, la de hoja ancha (no florece en las regiones frías), la de hojas rojizas (*Salvia haematodes*) y la salvia variegada o tricolor, entre otras. *S. officinalis* suele crecer sobre laderas secas, suelos arcillosos, soleados, hasta los 750 metros de altitud.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas, aunque algunas farmacopeas consideran también a la sumidad florida. Las hojas se recolectan poco antes de la floración ya que ese es el momento en que presenta mayor concentración de aceite esencial. El rendimiento por destilación con vapor de agua se halla en torno al 1,6%. La droga presenta olor aromático y balsámico, en tanto el sabor es amargo y algo astringente.

HISTORIA

Salvia officinalis ha sido cultivada desde tiempos remotos, siendo considerada como panacea por los griegos, ya que la mitología alegaba que el dios Cadmo había descubierto sus virtudes medicinales. Los egipcios la empleaban para aumentar la fertilidad, en tanto los romanos la ingerían como estimulante al igual que se toma el café. Hipócrates recomendaba cataplasmas de salvia para curar heridas y llagas. Su nombre deriva del latín *salvere*, que significa «saludable». También se la conoció con los nombres de *elifagus*, *elelispakon* (acuñado por Dioscórides), *lingua humana*, *selba*, etc. Fue muy popular entre los chinos, quienes la preferían a su té común, el cual era canjeado a los ingleses por el mismo peso en té de salvia. Según refiere Saint-Simon, Luis XIV bebía todas las mañanas dos tazas de salvia y verónica. Fue introducida en el siglo XVII en América del Norte.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (1-2,8%): α y β -tuyonas (35-60%), α -terpineol (0,1-9%), linalol (0,5-12%), óxido de cariofileno (1,1%), 1,8-cineol (8-23%), d-terpineol, α -pineno, mirceeno, canfeno, limoneno, ocimeno, alo-ocimeno, p-canfeno, aromadendreno, β -cariofileno, α -humuleno, α -maalieno, α -corocaleno, β -copaeno, isovaleriano de metilo, alcanfor, viridiflor, timol, acetato de bornilo, acetato de sabinol y acetato de linalol.

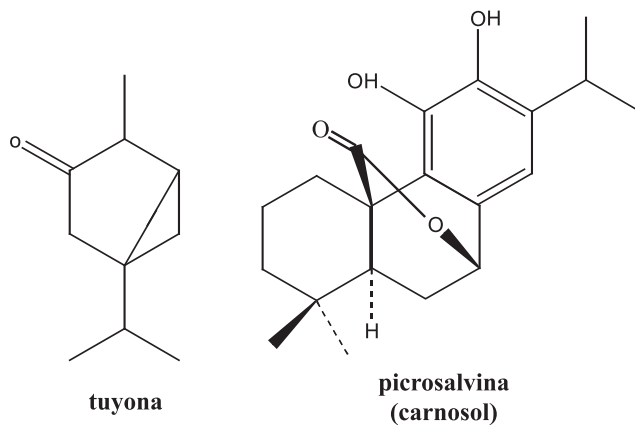
Existen diferencias en cuanto a la composición y aroma del aceite esencial según la variedad que se trate. *Salvia officinalis* var. *minor* es la que mejor aroma tiene, en tanto *Salvia lavandulifolia* (oriunda de España y sur de Francia) es la de menor calidad (debido al casi nulo porcentaje en tuyonas) y la *Salvia triloba* (natural de Grecia) sería la más rica. Cabe señalar que el hongo *Trichoderma harzianum* puede modificar el aroma de la planta durante su crecimiento.

Principios amargos: Se trata de diterpenos fenólicos entre los que destacan el carnosol (picrosalvina), ácido carnosílico, rosmanol, manool, etc.

Flavonoides (1-3%): luteolina y glucuronidos asociados, hispidulina, 5-metoxi-salvigenina, genkwanina, 6-metoxi-genkwanina, apigenina, vicenina, etc.

Otros: ácidos fenólicos (cafeico, clorogénico, elágico, ferúlico, gálico, labiático y rosmarínico), taninos hidrolizables y condensados (3-8%), principio estrogénico (1 kg de droga seca equivale a unas 6.000 U.I. de estrona), asparagina (raíz), oleorresina (20%), ácidos fosfórico, oxálico, ursólico (2,1%), oleánico y nítrico en forma de sales. Las semillas contienen proteínas (18%) y ácidos grasos compuestos por un 14,2% de ácido oleico, 29,2% de ácido linoleico, 34,7% de ácido linoléico y 12% de ácidos saturados. El ácido rosmarínico es un éster del ácido cafeico y del 3-4-dihidroxifeniláctico. Proviene de la ruta biosintética originada en la L-fenilalanina y L-tirosina.

Análisis proximal cada 100 g de hojas secas: 315 calorías; proteína 10,6 g; grasa 12,7 g; carbohidratos totales 18 g; ceniza 8 g; humedad (8%), calcio 1625 mg; fósforo 91 mg; hierro 28 mg; magnesio 428 mg; sodio 11 mg; potasio 1070 mg; zinc 4,7 mg; beta-caroteno 5900 UI; tiamina 0,75



mg; riboflavina 0,34 mg; niacina 5,7 mg; ácido ascórbico 32 mg (Duke J., 1987).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La salvia es una especie que presenta varias propiedades a nivel farmacológico, destacando su actividad digestiva, antisudoral y antimicrobiana. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva - Antiespasmódica

Los principios amargos (en especial la *picrosalvina*) ejercerían una actividad aperitiva-eupéptica (Lamaison J. et al., 1991), en tanto los *ácidos fenólicos* junto al aceite esencial y los flavonoides, demostraron ejercer actividad colerética *in vivo* sobre animales, en concordancia con sus usos populares (Brieskorn C. et al., 1971; Taddei I. et al., 1988). Estudios realizados con extractos totales de salvia sobre músculo liso aislado de ratas, han demostrado una actividad inhibitoria del 60-80% en las contracciones inducidas por histamina, acetilcolina, serotonina y cloruro de bario (Todorov S. et al., 1984). El aceite esencial de salvia (en especial el *acetato de bornilo* y el *α -pineno*) ha demostrado actividad antiespasmódica *in vivo*, tras su administración intravenosa en cobayos, observándose una inhibición en la contracción del esfínter de Oddi posterior a una dosis endovenosa de morfina (Giachetti D. et al., 1988).

Actividad Antimicrobiana

Se ha reportado actividad inhibitoria *in vitro* del aceite esencial frente a gérmenes Gram negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella ozanae*, *Shigella sonnei* y *Salmonella sp.*), Gram positivos (*Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*) y hongos (*Torulopsis glabrata* y *Cryptococcus neoformans*). (Díaz R. et al., 1988; Reccio M. et al., 1989; Moschen Pistorello I. et al., 1997). En cambio, no se reportó actividad inhibitoria del aceite frente a *Pseudomonas aeruginosa* (Jalsenjak V. et al., 1987) ni sobre *Staphylococcus aureus* (De Souza G. et al., 1997). Sobre *Candida albicans* los resultados obtenidos hasta el momento son contradictorios. Extractos de salvia también demostraron su eficacia frente a la acción colagenolítica de *Porphyromonas gingivalis*, agente productor de periodontopatías (Osawa K. et al., 1991).

La tintura de las hojas, a diferencia del aceite esencial, demostró actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y *S. pyogenes* (Cáceres A. et al., 1991). La actividad antimicrobiana estaría dada fundamentalmente por el contenido en *tuyonas* del aceite esencial y en menor medida por otros componentes del aceite como ser *pinenos*, *alcanfor*, *1,8-cineol*, *borneol*, *cariofileno* y su principio amargo *picrosalvina* (Dobrynin V., 1986). Nuevas investigaciones dan cuenta de la importancia del *ácido rosmarínico* en la actividad antimicrobiana

(Petersen M. & Simmonds M., 2003).

Respecto a otras partes de la planta, el extracto éter-petrólico de la raíz de *Salvia officinalis* demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, siendo responsables de dicha actividad los compuestos diterpeno-quinónicos conocidos como *royleanonas* (Masterova I. et al., 1996). Por su parte, el extracto acuoso de las hojas demostró actividad antiherpética (HVS-2) con inhibición del efecto citopático en cultivo de células HeLa, en tanto el extracto etanólico se mostró inactivo frente a HSV-1 en cultivos de células Vero. La fracción diterpénica sería responsable del efecto antiviral (Girre L. et al., 1987; Tada M. et al., 1994). Por último, el extracto acuoso demostró actividad insecticida y repelente (por la presencia de *tuyonas*) frente a *Pieris brassicae*, *Pieris napi* y *Pieris rapae* (Grainge M. & Ahmed S., 1988).

Actividad Antisecretoria - Antisudoral

Las *tuyonas*, por vía externa, tendrían actividad antihidrotica al bloquear las terminales nerviosas de las glándulas sudoríparas, a la vez que actúa a nivel bulbar sobre el centro termorregulador, lo cual las hace apropiadas en el tratamiento de la bromhidrosis (Bezanger Beauquesne L. et al., 1980). Un estudio clínico abierto que abarcó 80 pacientes afectados de bromhidrosis idiopática, demostró los beneficios del extracto de salvia (infusión de hojas equivalente a 4,5 g/día) a lo largo de 4 semanas de tratamiento, reportándose una disminución de la secreción algo menor al 50% (Rösing S., 1989). En ese sentido el *Meck Index* ha catalogado a la salvia como agente antisecretorio (Budavari S., 1996). En un ensayo clínico que abarcó 30 mujeres menopáusicas, la administración de hojas de salvia y *alfalfa* (*Medicago sativa*) demostraron reducir los sofocos y sudores nocturnos en 20 de ellas. En principio, se postula una acción antidopaminérgica central responsable de dicha actividad (Márquez i Valls M., 1999).

Actividad sobre SNC

En pruebas sobre ratones anestesiados, se pudo observar una acción depresora sobre el SNC y una prolongación del sueño barbitúrico (Todorov S. et al., 1984). En un ensayo realizado sobre 96 pacientes aquejados de astenia psicofísica, la administración de una infusión de salvia 3 veces al día durante una semana, arrojó una mejoría calificada como excelente en el 54% de los casos, buena (33%), regular (5%) y nula (3%). (Piñeros Corpas J., 1989). Varias experiencias llevadas a cabo con 15 especies reputadas en estudios preliminares como activadoras de la memoria e inhibidoras de la enzima colinesterasa (Cohen B. et al., 1995; Perry N. et al., 1999), destacaron al aceite de salvia como una de las especies más promisorias, lo cual abre las puertas para futuros estudios en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Folstein M., 1997; Houghton P. et al., 1997).

Actividad Hipoglucemiante

Estudios *in vivo* realizados en animales diabéticos aloxanizados y en animales normoglucémicos, demostraron la acción hipoglucemiante de preparados herbales conteniendo distintas especies de salvia (entre ellas *S. officinalis*), sin producir alteraciones en los niveles de insulina (Cabo J. et al., 1985; Jiménez J. et al., 1986). En ese sentido, un reciente trabajo realizado en ratas normoglucémicas determinó que el extracto etanólico de salvia administrado intraperitonealmente produce un descenso de la glucemia del 15,7% a los 120 minutos, alcanzando su pico máximo (30,2%) a los 240 minutos. En cambio en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina logró un moderado descenso (22,7%) a

los 240 minutos. Los investigadores consideran que en el mecanismo de acción de dicho extracto estaría involucrada la insulina (Alarcón Aguilar F. et al., 2002).

Entre las variedades de salvia con mejor performance hipoglucemiante destaca *Salvia lavandulifolia*, la cual ha demostrado *in vivo* sobre animales, aumento en el consumo periférico de glucosa, hiperplasia de las células β -pancreáticas con aumento en la producción de insulina, y disminución en la absorción intestinal de glucosa (Zarzuolo A. et al., 1990).

Otras

La presencia de sustancias de tipo estrogénicas en la salvia, sumado a la presencia de tuyonas en el aceite esencial, le confiere propiedades reguladoras del ciclo menstrual (Bouret J., 1981). Por otra parte, las sustancias de tipo estrogénicas junto al ácido rosmarínico, explicaría la actividad estimulante sobre el crecimiento del cuero cabelludo, concordante con uno de los empleos populares de esta especie (Peris J. et al., 1995). En pruebas sobre gatos anestesiados, el extracto hidroalcohólico de salvia ha demostrado ejercer una actividad hipotensora arterial (Todorov S. et al., 1984). En cambio, no produjo cambios tensionales sobre ratas hipertensas concientes, alimentadas con dieta hipersódica. Dicho extracto, a su vez, demostró en ratas con la misma dieta, incrementar la diuresis de manera significativa a partir de los 30 minutos (Ribeiro R. et al., 1986). A nivel respiratorio, el aceite esencial ha demostrado actividad mucolítica (sinergizada por la presencia de 1,8-cineol), en tanto los taninos presentan acción astringente y cicatrizante en heridas externas (Lamaison J. et al., 1991; De Vincenzi M. et al., 2002).

Extractos de *Salvia officinalis* evidenciaron actividad antioxidante *in vitro* a través de los métodos de fotoquimio-luminiscencia y lipoperoxidación, la cual demostró ser superior a la evidenciada por *Matricaria chamomilla* y menor respecto a *Hypericum perforatum*, *Potentilla erecta* y *Ledum palustre*. Dicha actividad está relacionada con la presencia de ácido rosmarínico y derivados hidroxycinámicos (Bolshakova I. et al., 1998; Ho C. et al., 2000; Vichi S. et al., 2001; Petersen M. & Simmonds M., 2003). Se ha mencionado también la utilidad de la tintura de salvia para reducir la salivación, en pacientes con enfermedad de Parkinson (Mandrile E. et al., 1999). Finalmente, los extractos hexánico y clorofórmico de salvia, aplicados tópicamente, demostraron inhibir el edema inducido por aceite de crotón en ratas (no así el extracto metanólico). De ellos, el extracto clorofórmico resultó ser el más activo, siendo el ácido ursólico el principal componente relacionado con la actividad antiinflamatoria (Baricevic D. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis recomendadas se trata de una hierba segura. El aceite esencial, en forma aislada, ha provocado cuadros convulsivantes (en especial por uso prolongado) tanto en animales como en humanos, debido a la presencia de tuyonas y alcanfor (Blumenthal M., 1998). Luego de un período de latencia, se observa hipersialorrea y vómitos, los cuales preceden a las convulsiones tónico-clónicas. Entre cada convulsión, el intoxicado presenta un cuadro confusional acompañado de mareos y letargamiento. Se pudo observar en el electroencefalograma de ratas, a las que se les administró por vía intraperitoneal un extracto acuoso de salvia en dosis de 1,6-4 mg/k, la aparición de descargas en puntas repetitivas (de tipo cortical), acompañadas de mioclonías masivas en cada una de ellas, provocando el sobresalto violento en los animales (Pellecuer J., 1995).

De acuerdo con los primeros trabajos de Wankmu-

ller (1949), de Ionescu (1958) y Van Rudolff (1963), se pudo constatar que la configuración espacial juega un papel importante en el grado de toxicidad. En el caso de la tuyona la forma β demostró ser más tóxica que la forma α . En *Salvia officinalis*, la α -tuyona se encuentra en mayor concentración que la β -tuyona, aunque se ha observado gran variabilidad entre la composición química de aceites esenciales provenientes de distintas regiones (Pellecuer J., 1995).

En ratas, las dosis subclínicas, clínicas y letales para una dosis convulsivante fueron estimadas en 0,3, 0,5 y 3,2 g/k, respectivamente (Millet Y. et al., 1981). En ratas, la DL50 del aceite esencial de la salvia de Dalmacia (muy similar a *S. officinalis*) por vía oral fue calculada en 2,6 g/k, mientras que por vía intradérmica alcanzó los 5 g/k. En este sentido, la aplicación tópica del aceite esencial en humanos debe hacerse con muchos recaudos, ya que se ha reportado como irritante de la piel (Opdyke D., 1974). Los extractos acuoso y etanólico de las hojas no demostraron mutagenicidad en el test sobre *Salmonella typhimurium* TA-98 y TA-102, siendo la CL50 > 1.000 μ g/ml (Mahmoud I. et al., 1992). Su uso oral en aromaterapia no es aconsejable por ser estrecho el margen terapéutico (Tisserand R. & Balacs T., 1995).

CONTRAINDICACIONES

Se recomienda no emplear el aceite esencial puro por vía interna debido al contenido en tuyonas, salvo prescripción facultativa. Tampoco administrar durante el embarazo, lactancia y niños (McGuffin M. et al., 1997; Brinker F., 1998). En el caso de *Salvia lavandulifolia* (salvia española) no existirían problemas de consumo en el embarazo y la lactancia ya que prácticamente carece de tuyonas, lo cual la hace apta para estas circunstancias pero ineficaz como antiséptica (Bross B., 1994). Las personas con tumores estrógeno-dependientes o que estén recibiendo terapia estrogénica (incluyendo anticonceptivos) deberán abstenerse de consumir extractos de esta especie. Tampoco se recomienda en casos de insuficiencia renal y labilidad neurovegetativa. No obstante, la toma de infusiones aisladas o como condimento alimentario, no generaría mayores inconvenientes (Alonso J., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La salvia puede interferir con la toma simultánea de agentes hipoglucemiantes y anticonvulsivantes. Asimismo puede potenciar los efectos sedativos de barbitúricos y benzodiazepínicos (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

Las hojas de salvia se encuentran registradas por las Farmacopeas de Alemania (DAB 10, incluye también *Salvia triloba*), Austria (ÖAB), Ayurvédica, Europea, Francia (Xª Ed.), Hungría, Italia (FU IXª), Martindale (31ª Ed.), Reino Unido (BHP 1996), Rumania, Rusia, Suiza (7ª Ed.) y ex-Yugoslavia, entre otras. En USA formó parte de la farmacopea entre 1840-1900. Actualmente se encuentra en calidad de suplemento dietario. El Council of Europe la ha catalogado como producto natural para uso o suplementación alimentaria, en categoría N2. En esta categorización se hace expresa referencia que el contenido en α y β -tuyonas del producto final no debe exceder de 0,5 mg/k, excepto como ingrediente de bebidas alcohólicas, donde puede alcanzar los 10 mg/k. El límite de tuyonas para bebidas amargas es de 35 mg/k; agregado a alimentos: 25 mg/k y en confituras: 250 mg/k (Council of Europe, 1981).

Existe una monografía de *Salvia officinalis* en el fascículo

lo 2 de las Monografías de ESCOP. La Comisión «E» de Monografías de Alemania ha aprobado el uso interno de salvia como eupéptico y para tratar sudoración excesiva. En tanto por vía externa, aprueban el uso para tratar mucosas inflamadas en boca y faringe (Blumenthal M., 1998). El Código Alimentario Argentino prohíbe el uso de esencias o extractos que contengan *tuyona*, incluyendo la salvia. Los Ministerios de Sanidad de Colombia, Cuba, España, México y Venezuela han aceptado el uso medicinal de *Salvia officinalis* (García González M., 2000).

ADULTERANTES

En Europa suele sustituirse por *Salvia triloba* (*salvia de Grecia*) la cual contiene como principal componente el 1,8 cineol, presentando tan sólo entre 1 y 5% de *a-tuyona* (Newall C. et al., 1996). En España es muy común la sustitución por *S. lavandulifolia* (*salvia blanca*) o variedades afines, debido a su menor contenido en *tuyona* y su mayor concentración en flavonoides (Peris J. et al., 1995).

USOS ETNOMEDICINALES

La salvia es empleada por la medicina popular en casos de ansiedad, irritabilidad, dispepsia, como aperitivo, en disquinesias hepatobiliares, trastornos de la menopausia («sofos» o «calores»), como reductora de la lactación, en sudoración profusa de extremidades y en diabetes. Por lo general se prescriben infusiones, salvo en el caso de la traspiración de extremidades, donde es preferible la tintura. Con salvia común y salvia roja se hacen gargarismos, duchas vaginales (leucorrea) o se agregan al agua de baño para tratar procesos dermatológicos. También se aplica externamente sobre heridas infectadas, aftas y úlceras tórpidas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 20 g/l, infundiendo 10 minutos y tomando tres tazas diarias. Como antisudorífico se recomiendan 20-30 g/l, en base a 2-3 tazas diarias.

Extracto Seco: Relación (5:1), se prescribe a razón de 0,5 - 1 g diario, repartido en 2-3 tomas.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g = 40 gotas) a razón de 2-5 g diarios, repartidos en 3 tomas. Como dentífrico antiséptico se prepara una pasta con el extracto fluido al 5%. Asimismo se recomienda, junto con el *romero*, como tónico capilar en forma de frías.

Tintura: Relación 1:10 en etanol 70%. Se administran 25-30 gotas, 3 veces al día.

Aceite Esencial: 2-4 gotas, 3 veces al día, sobre un terrón de azúcar o en solución hidroalcohólica.

Uso Externo: Para gargarismos, baños o duchas vaginales, se emplea la infusión en base a 15-30 g de hojas por litro de agua. La infusión, como fríega capilar, se emplea para eliminar la caspa y restaurar el color de cabellos encanecidos.

Fitocosmético: Desodorantes y antitranspirantes: 5-10% del extracto glicólico.

OTROS USOS

La oleorresina de salvia es muy empleada como agente conservante y antioxidante en la industria alimenticia, sobre todo en la preparación de algunos embutidos. Es uno de los ingredientes del llamado «queso Derby de salvia». Con ella, además, se sazona la anguila, mientras que en el norte de Europa la emplean en los rellenos para ganso y cerdo. En la actividad antioxidante tendrían especial ingerencia el ácido carnosílico y otros diterpenos fenólicos (Schwarz K. & Ternes W., 1992). Su empleo como antisudoral hace de la salvia un componente frecuente en las formulaciones de algunos desodorantes. La salvia produce un colorante que, por medio de un mordiente de alumbre, tiñe la lana de ama-

rillo; mientras que con un mordiente de hierro la tiñe de color verde-grisáceo.

CURIOSIDADES

Los árabes asociaban el empleo de salvia con la inmortalidad o longevidad. En la escuela médica de Salerno fue muy popular la sentencia que decía: «¿De qué podrá morir el hombre que tiene salvia en su buerto?». «

En épocas antiguas donde no existía el dentífrico, era costumbre frotarse los dientes con unas hojas de salvia fresca para mantenerlos blancos y relucientes. Asimismo, se empleaba la decocción de 20 g de hojas durante tres minutos para evitar el sangrado de encías y combatir las caries, enjuagando la boca con dicha tisana.

ESPECIES RELACIONADAS

Salvia divinorum Epling et Jativa: Conocida como *salvia divina*, *hierba de la pastora* o *hierba de la virgen*. Es endémica en la región de Sierra Madre Oriental, correspondiente al Estado de Oaxaca, México. La planta crece en zonas templadas y tropicales de ambos hemisferios. Fue utilizada por los aztecas en rituales adivinatorios, dadas sus propiedades alucinógenas. Actualmente, sólo la etnia Mazateca (noreste de Oaxaca) la emplea con dichos fines (Schultes R. & Hofmann A., 1993). Entre los compuestos responsables de sus efectos psicoactivos, destacan aquellos grupos químicos pertenecientes a diterpenoides bicíclicos: *labdanos*, *clerodanos* y *neoclerodanos*. La *salvinorina A* sería el compuesto con mayor actividad, el cual está siendo estudiado no sólo dentro del campo de la farmacología, sino también desde un punto de vista antropológico, a efectos de evaluar algún futuro empleo medicinal en el abordaje de cuadros psiquiátricos (Mandrile E., 1999). Las hojas de esta especie suelen ser masticadas o incluso fumadas como sustituto de la marihuana (Giroud C. et al., 2000).

Salvia miltiorrhiza Bunge: Originaria de China y conocida con el nombre de *dan shen*, esta especie es muy empleada en casos de dismenorrea, dolor abdominal, trastornos coronarios, hepatitis, hemorragias, insomnio y nerviosismo. En todos los casos se emplea la raíz, la cual está incorporada a las Farmacopeas de China, Japón y Vietnam (Battistini M. et al., 1995). La planta ha demostrado *in vitro* efecto antiagregante plaquetario por inhibición de la cAMP fosfodiesterasa, lo cual hace que pueda incrementar la actividad anticoagulante de la warfarina, en aquellos pacientes anticoagulados (Brinker F., 1998).

De la droga vegetal se han aislado pigmentos diterpénicos de estructura fenantreno-quinónica tales como *fenantrol*, *fenatrol-furandiona*, *tanshinonas I, II, IIa y IIb*, *criptotanshinona*, *hidrotanshinona*, *iscriptotanshinona*, *tanshidioles A, B y C*, *nortanshinona*, *isotanshinona I y II*, etc (Mandrile E., 1999). Estudios *in vitro*, demostraron actividad antialérgica a partir de un extracto de la raíz de *S. miltiorrhiza*. Entre los compuestos responsables de dicho efecto fueron identificados la *dihidrotanshinona I* y el *criptotanshinona*, los cuales actúan a través de la inhibición de la degranulación de mastocitos (Ryu S. et al., 1999). A nivel oncológico, extractos de *S. miltiorrhiza* exhibieron actividad antirradicalar, como método de prevención de la acción carcinogénica y citotóxica de la aflatoxina B1 (Liu J. et al., 1999).

También exhibió, por medio del compuesto *tanshinona IIa*, actividad antitumoral *in vitro* en cultivos de células leucémicas y hepatomas humanos, generando la apoptosis celular a través de una depleción del glutatión intracelular y por reducción del potencial de membrana mitocondrial (Sung H. et al., 1999; Liu J. et al., 2000). Un trabajo efectuado en ratas a las que se les suministró (bajo inducción)

un alto contenido alcohólico en su dieta, demostró que el suministro oral de un extracto estandarizado de *S. miltiorrhiza* (valorizado en *tanshinona* IIa al 13%), reduce en un 50% el deseo voluntario de ingesta de alcohol, produciendo un mayor consumo de agua (Carai M. et al., 2000).

Salvia sclarea L.: Conocida popularmente como *esclarea*, *amaro*, *salvia romana*, *salvia moscatel* o *clary sage*, esta especie oriunda del sur de Europa es muy empleada en la actualidad, para la obtención de aceite de *moscatel*, el cual se emplea como aromatizante de vinos y en perfumería. El nombre *esclarea* proviene del latín *clarus* = «claridad», en alusión al uso de sus semillas para eliminar arenillas y aclarar la vista. Ello se debe a que en contacto con el agua,

las semillas se vuelven mucilaginosas, permitiendo así eliminar los cuerpos extraños introducidos en los ojos. Su aceite esencial (0,1-0,5%) es rico en *linalol*, *acetato de linalol* (45-75%), *sclareol* (alcohol sesquiterpénico) y ésteres, encontrándose otros componentes en el resto de la planta, tales como saponinas, taninos y mucílagos. A diferencia de *S. officinalis*, su aceite esencial no contiene *tuyona*. Entre los usos populares destaca su aplicación como antiespasmódico (la principal), antisudorífico, orexígeno, tónico nervioso, descongestivo ocular (mucílago de las semillas) y emenagogo. Muy empleada también como ornamental, esta especie ha sido registrada en las Farmacopeas de Alemania, España y Francia.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Barčević D.; Sosa S.; Della Loggia R.; Tubaro A.; Simonovska B.; Krasna A. and Zupancic A.: Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 125-32 (2001).
- Battistini M.; Griffini A. and Peterlongo F.: Identification of tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* roots by liquid-chromatography-thermospray. *Fitoterapia.* 66 (3): 265-7 (1995).
- Bezanger Beaquesne L. et al.: *Plantes médicinales des régions tempérées*. Ed. Maloine, Paris. (1980).
- Blumenthal M.(Ed.): *The Complete German Commission "E" Monographs*. ABC Edic. USA (1998).
- Bolshakova I.; Logovskaia E.; Sapozhinski I.: Antioxident properties of plants extracts. *Biofizika* 43 (2): 186-8 (1998).
- Bourret J.: *Les nouveaux sucres de la médecine par les plantes*. Pp. 281. Edit. Hachette, Paris. (1981).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Brieskorn C. and Biechle W.: *Arch. der Pharm.* 304: 557 (1971).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. USA. (1998).
- Bross A.: *Las plantas y sus aceites esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
- Budavari S. (Ed): *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 12th Ed. Whitehouse Station. N.J. Merck & Co, Inc. (1996).
- Cabo J. et al.: Acción hipoglucemiante de preparados fitoterápicos que contienen especies del género *Salvia*. *Ars. Pharmaceutica.* 26: 239-49 (1985).
- Cáceres A.; Alvarez A.; Orundo A.; Samayoa B.: *Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. I. Screening of 68 plants against Gram-positive bacteria*. *J. Ethnopharmacol.* 30: 55-73 (1990).
- Carai M.; Agabio R.; Bombardelli E.; Bonour I.; Gessa G.; Lobina C.; Morazzoni P.; Pani M.; Reali R.; Vacca G. and Colombo G.: Potential use of medicinal plants in the treatment of alcoholism. *Fitoterapia.* 71: S-38-S42 (2000).
- Cohen B. et al.: Decreased brain choline uptake in older adults. *J. Amer Med Assoc.* 274 (11): 902-7 (1995).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3rd Ed. Strasbourg. (1981).
- De Souza G.; Carvalho J.; Ujikawa K.; Fornari R. y Neto J.: *Actividad antimicrobiana de aceites esenciales extraídos de plantas utilizadas en la medicina popular brasileña*. WOCMAP II^o. Abst. P-377. Mendoza. (1997).
- De Vincenzi M.; Silano M.; De Vincenzi A.; Mataletti F. and Sczagocchio B.: Constituents of aromatic plants: *eucalyptol*. *Fitoterapia.* 73 (3): 269-75 (2002).
- Díaz R.; Quevedo Sarmiento J.; Ramos Cormenzana A.: *Phytochemical and antibacterial screening of some species of Spanish Lamiaceae*. *Fitoterapia.* 59 (4):329-33 (1988).
- Dobrynin V. et al.: *Khim. Prir. Soedin.* pp. 5 (1986).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC, Press. Inc. (1987).
- Folstein M.: *Nutrition and Alzheimer's disease*. *Nutrition Reviews.* 55 (1): 23-5 (1997).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Giachetti D. et al.: *Pharmacological activity of essential oils on Oddi's sphincter*. *Planta Med.* 54: 389-92 (1988).
- Giroud C.; Felber F.; Angsburger M.; Horisberger B.; Rivier L. and Mangin P.: *Salvia divinorum: an hallucinogenic mint which might become a new recreational drug in Switzerland*. *Forensic Sci Int.* 112 (2-3): 143-50 (2000).
- Girre L.; Amoros M.; Conan M.: *Sur l'activité antipéptique d'extraits de végétaux d'origine marine ou terrestre et la standardisation de l'étude des propriétés antiviral*. *Fitoterapia.* 58: 371-8 (1987).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plants with Pest Control Properties*. John Wiley & Son. N. York. (1988).
- Gutiérrez Domínguez M. y Betancourt Aguilar Y.: *Mercado de plantas medicinales en México: situación actual y perspectivas de desarrollo*. Informe. www.geocities.com/red-mexicana/index.htm (2002).
- Ho C.; Wang M.; Wei G.; Huang T. and Huang M.: *Chemistry and antioxidant factors in rosemary and sage*. *Biofactors.* 13 (1-4): 161-6 (2000).
- Houghton P.; Perry N. and Jenner P.: *Sage of Alzheimer's disease? Antibolismesterase activity of Salvia lavandulifolia oil*. WOCMAP II^o. Abstract 0-024. Mendoza, Argentina. (1997).
- Jalsenjak V.; Peljnjak S.; Kustrak D.: *Microcapsules of sage oil: Essential oils content and antimicrobial activity*. *Pharmazie.* 42: 419-20 (1987).
- Jiménez J.; Risco S.; Ruiz T. and Zarzuelo A.: *Hypoglycaemic activity of Salvia lavandulifolia*. *Planta Med.* 52: 260-2 (1986).
- Lamaison J.; Petitjean C. and Carnat A.: *Medicinal Lamiaceae with antioxidant properties, a potential source of rosmarinic acid*. *Pharm. Acta Helv.* 66 (7):185-8 (1991).
- Liu J.; Yang C.; Lee B.; Shen H.; Ang S. and Ong C.: *Effect of Salvia miltiorrhiza on aflatoxin B1-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes*. *Free Radic Res.* 31 (6): 559-68 (1999).
- Liu J.; Shen H. and Ong C.: *Salvia miltiorrhiza inhibits cell growth and induced apoptosis in human hepatoma HepG (2) cells*. *Cancer Lett.* 153 (1-2): 85-93 (2000).
- Lorenzo D.; Dellacasa E. y Moyna P.: *Evaluación de plantas aromáticas potencialmente útiles: Salvia officinalis*. VIII^o Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract pp. 89. Montevideo, Uruguay. (1995).
- Mahmoud I.; Alkofabi A. and Abdelaziz A.: *Mutagenic and toxic activities of several spices and some Jordanian medicinal plants*. *Int. J. Pharmacog.* 30: 81-5 (1992).
- Mandrile E. y Bongiorno de Piferter G.: *Farmopiantas: Salvias*. *Bifase.* 12 (1): 21-58 (1999).
- Márquez i Valls M.: *Monografía: Salvia officinalis*. *Fitomedica.* 22: 64-75 (1999).
- Masterova L.; Miskova E.; Sinotkova L.; Vaverkova S. and Ubik K.: *Royleanones in the roots of Salvia officinalis at domestic provenance and their antimicrobial activity*. *Ceska Slov. Farm.* 45 (5): 242-5 (1996).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Millet Y.: *Experimental study of the toxic convulsant properties of commercial preparations of essences of sage and hyssop*. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 49: 102 (1980).
- Moschen Pistorello I.; Segatto M.; Menéndez P. y Atti Serafini L.: *Actividad biológica de los componentes químicos del aceite esencial de Salvia officinalis del sur de Brasil*. WOCMAP II^o. Abstract P-337. Mendoza. (1997).
- Newall G.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London, England (1996).
- Opdyke D.: *Sage oil Dalmatian*. *Food Cosmet. Toxicol.* 12: 987-8 (1974).
- Osawa K.; Matsumoto T.; Yasuda H. et al.: *The inhibitory effect of plant extracts on the collagenolytic activity and cytotoxicity of human gingival fibroblasts by P. gingivalis crude enzyme*. *Bull. Tokyo Dent. College.* 32 (1): 1-7 (1991).
- Pellecuer J.: *Aromaterapia y toxicidad de los aceites esenciales*. *Natura Medicatrix.* 37: 36-40 (1995).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micoif S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- Perry E.; Pickering A.; Wang W.; Houghton P. and Perry N.: *Medicinal plants and Alzheimer's disease: from the ethnobotany to phytotherapy*. *Pharm. Pharmacol.* 51 (5): 527-34 (1999).
- Petersen M, Simmonds M.: *Rosmarinic Acid*. *Phytochemistry* 62(2):121-5 (2003).
- Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Pp. 127-228. Fondo Edit. Universitaria. Colombia. (1989).
- Recio M. et al.: *Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish Mediterranean area. Part II*. *Phytotherapy Res.* 3: 77 (1989).
- Ribeiro R.; De Melo M.; Barros F.; Gomes C. and Trolin G.: *Acute antihypertensive effect in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo*. *J. Ethnopharmacol.* 15: 261-9 (1986).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. España. (1992).
- Rösing S.: *Sweatons Studie in Patienten mit idiopathischer Hyperhidrosis in der dermatologischen Poliklinik*. *Zyma* (unpublished). (1989).
- Ryu S.; Oak M. and Kim K.: *Inhibition of mast cell degranulation by tanshinones from the roots of Salvia miltiorrhiza*. *Planta Med.* 65 (7): 654-5 (1999).
- Schwartz K. and Ternes W.: *Antioxidative constituents of Rosmarinus officinalis and Salvia officinalis*. Part II. *Unters. Forschung.* 195 (2): 99-103 (1992).
- Sung H.; Choi S.; Yoon Y and An K.: *Tanshinone IIa, an ingredient of Salvia miltiorrhiza, induces apoptosis in human leukemia cell lines through the activation of caspase-3*. *Exp. Mol. Med.* 31 (4): 174-8 (1999).
- Tada M.; Okuno K.; Chiba K.; Obnishi E.; Yoshi T. *Phytochemistry.* 35: 539 (1994).
- Taddei I. et al.: *Spasmodic activity of peppermint, sage and rosemary essences and their major constituents*. *Fitoterapia.* 59: 463-8 (1988).
- Tisserand R. and Balazs T.: *Essential oil safety*. Edinburgh: Churchill Livingstone. (1995).
- Todorov S. et al.: *Experimental pharmacological study of three species from genus Salvia*. *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 10: 13-20 (1984).
- Vichi S.; Zitteri-Eglsær K.; Jugl' M. and Franz C.: *Determination of the presence of antioxidants deriving from sage and oregano extracts*. *Nahrung.* 45 (2): 101-4 (2001).
- Zarzuelo A.; Risco S.; Gámez M. et al.: *Hypoglycemic action of Salvia lavandulifolia V. spp. oxyodon*. *Life Sci.* 47 (11): 909-15 (1990).

SALVIA MORADA



NOMBRE CIENTÍFICO

Lippia alba (Mill.) N. E. Br.

Sinonimias: Se citan 16 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: salvia morada, salvia de jardín, salvia de monte, yerba buena (Argentina), hierba buena, salvia betónica, hierba del negro, mirto, té del país, oroquez morada (México), pronto alivio, orégano de cerro (Colombia), quita dolor, menta americana, anís de España, poleo, yerba buena americana (Cuba), pampa orégano, orégano de burro (Perú), juanilama (Costa Rica), guanilama (Honduras), mastranto, orozul (Panamá), Juanislama, rondana (Nicaragua), salvia sija, juanilama, mastranto (Guatemala), yerba buena (Uruguay), cidrón, poleo, Santa María (Venezuela).

Portugués: falsa melissa, lípia, erva-cidreira, cidreira, carmelitana, salvia-limão, alecrim-do-campo, pronto-alívio.

Inglés: lemonverbena.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta arbustiva aromática perenne, perteneciente a la familia de las Verbenáceas, caracterizada por presentar una altura de hasta 2 metros; tallo erecto; hojas decusado-opuestas o ternadas, con bordes aserrados, de 2-7 cm de longitud cubiertas de una fina pilosidad; inflorescencias axilares, solitarias la mayoría de las veces; flores tubulares, a veces fragantes, de 4-5 mm de largo, corola de color entre azul y rosado (raramente blanquecina o amarillenta).

HÁBITAT

Planta oriunda de América, que se extiende desde México hasta Argentina (Salta, Tucumán, Mesopotamia, Río de la Plata), Brasil y Uruguay. Crece en laderas, bordeando caminos o ríos, escapando de cultivos, alcanzando alturas de hasta los 1.800 metros s.n.m. Prefiere suelos areno-arcillosos con alta humedad, aunque no encharcados.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas.

HISTORIA

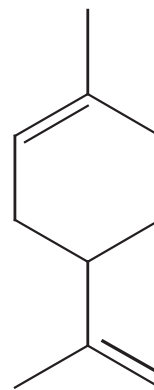
Lippia alba es una de las plantas más utilizadas en toda América, ya sea en centros urbanos o rurales. Hyeronimus en 1882 señalaba sus propiedades estomacales y sedantes. En 1909 Pío Correa hacía mención a sus cualidades antiespasmódicas y emenagógicas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

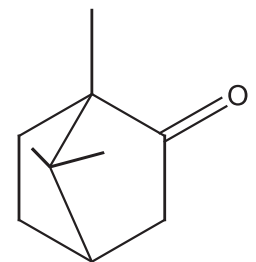
Aceite Esencial (0,5-1,5%): Existirían varios quimiotipos. En Centroamérica predominan los componentes geranial (34%), neral (23%), β -cariofileno (6%), metilheptenona (5,8%), citronelal (5,2%), geraniol (4,1%), borneol (2,6%), óxido de cariofileno (2,5%), allo-aromadendreno (2,4%), cis- α -bisaboleno (2,1%), germacreno D (2%), nerol (1,6%), linalool (1,1%), citronelal (0,7%), limoneno (0,4%), isobutirato de geranilo (0,4%), cubenol (0,3%), trans-o-cimeno (0,2%), butirato de geranilo (0,2%), eugenol (0,2%), 1-octen-3-ol (0,2%), copaeno (0,1%).

En Argentina predominan d-limoneno, lipiona, l-piperitona, β -cariofileno, óxido de cariofileno, α -pineno, l-dihidrocarbena, l-alcanfor, linalol (Fester G., 1958). En centro y norte de Brasil predominan β -cariofileno (24,3%), geranial (12,9%), neral (9,6%), 2-undecanona (9%), mirceno (2,5%), α -humuleno (2,2%).(Craveiro A. et al., 1981). En el estado de Paraná (Brasil) los componentes mayoritarios son γ -terpineno (47,71%), cimeno (8,65%), β -cariofileno (7,23%), mirceno (1,32%), geraniol (0,69%), nerol (0,39%).(Gomes E. et al., 1993). En cambio en Uruguay predomina el alcanfor (18,2%), 1,8 cineol (16,5%), β -cubebeno (6,9%), β -cariofileno (5,4%), etc. (Dellassa E. et al., 1990).

Otros: alcaloides (hojas), iridoides (hojas y tallos), flavonoides (tallos, hojas).



limoneno



alcanfor

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales virtudes de esta especie radican en la actividad antiespasmódica y antimicrobiana de los componentes de su aceite esencial. No obstante, estas actividades pueden variar debido a los distintos quimiotipos hallados en las diferentes regiones de América. Para una mejor comprensión se describirán las actividades biológicas realizadas de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Digestiva

Estudios en humanos revelaron el efecto antiespasmódico de la decocción de la hoja fresca en dosis de 120-240 ml/día, proveniente de una preparación en base a 12-20 g/l (Carballo A., 1994). Estudios en ratas demostraron que la administración por vía oral durante 5 días consecutivos de 12,5 g/k de hojas secas no produce irritación en mucosa gástrica. Adicionalmente su suministro a ratas reveló ser efectivo en la prevención de úlceras gástricas inducidas por indometacina (50 mg/k, vía oral) tanto en períodos cortos (24 horas) como en plazos más prolongados (5 días). (Pascual M. et al., 2001).

Actividad Antimicrobiana

El aceite esencial demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a los hongos *Trichophyton mentagrophytes*, *Absidia ramosa*, *Microsporium gypseum* y *Candida albicans* (Kishore N. et al., 1981; Fun C. et al., 1990), mientras que el extracto etanólico lo ha sido

también frente a *Neurospora crassa* (López A. et al., 1981). Extractos elaborados con las hojas evidenciaron actividad insecticida (sobre agentes contaminantes de granos almacenados) y antimicótica frente a fitopatógenos tales como *Dreschlea oryzae* y *Fusarium moniliforme* (Grainge M. & Ahmed S., 1988). La maceración hidroalcohólica de las hojas de *Lippia alba* demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Salmonella typhi*, la mayoría de ellos agentes involucrados en procesos infecciosos del árbol respiratorio (Álvarez A., 1988; Cáceres A. & Samayo B., 1989). En cambio, la actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis* fue considerada nula (Holetz F. et al., 2002).

Actividad en SNC

Componentes del aceite esencial evidenciaron ejercer un efecto anticonvulsivante significativo en ratas tratadas con pentilene tetrazol, lo cual fue constatado a través de un mayor período de latencia entre cada convulsión y una mayor sobrevida en los animales tratados respecto a un grupo control (De Barros V. et al., 2000). La infusión acuosa de las hojas no demostró actividad sedante o hipnótica en ratones (Aguilar A., 1988). En cambio, un estudio en ratones demostró que la fracción no volátil (rica en flavonoides) extractada en etanol 80% (v/v) de las hojas de *L. alba* presenta efecto sedativo y miorelajante (Zetola M. et al., 2002). Los componentes del aceite esencial pertenecientes a quimiotipos ricos en *citral*, β -*mirceeno* y *limoneno* demostraron efectos sedantes y miorelajantes, luego de su administración i.p. en ratones, en dosis de 100-200 mg/k. Sólo en muy altas dosis se pudo verificar una inducción del sueño barbitúrico (Vale T. et al., 2002).

Otros

El extracto hidroalcohólico de las hojas frescas demostró actividad analgésica (pruebas de contorsión y golpe de cola) cuando fue administrado a ratones por vía intragástrica en dosis de 1 g/k. por vía oral. En dicha actividad jugaría un papel importante el aceite esencial (Costa M. et al., 1989). En dosis de 750 y 1000 mg/k el extracto acuoso de la hoja demostró en ratones y ratas, efecto analgésico a nivel central y periférico (Sánchez M. et al., 1994). El extracto etanólico de hojas resultó inactivo en cultivos de células CA-9KB en dosis de 20 μ g/ml. Ese mismo extracto en cambio produjo hipotensión arterial en perros en dosis de 50 mg/k (Bhakuni D. et al., 1971). Por el contrario, la administración del extracto etanólico de hojas de salvia morada en dosis de 20 mg/k vía intravenosa, no produjo efectos antihipertensivos en ratas (Guerrero M. et al., 2002).

Los componentes del aceite esencial pertenecientes a quimiotipos ricos en *citral*, β -*mirceeno* y *limoneno* demostraron disminuir la temperatura rectal de ratas en dosis de 100-200 mg/k vía intraperitoneal (Vale T. et al., 1999). Finalmente, extractos de las hojas de *Lippia alba* demostraron efectos antioxidantes *in vitro* (IC50 < 30 μ g/ml) al reducir la peroxidación lipídica (IC50 < 32 μ g/ml) y la actividad del radical libre 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (Ramos A. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La administración de la infusión de hojas a humanos en dosis hasta 720 ml/día no produjo síntomas de intolerancia digestiva ni efectos tóxicos (Carballo A., 1994). La DL50 del extracto etanólico administrado a ratones por vía intraperitoneal fue

de 1 g/k (López A. et al., 1981). Estudios de toxicidad aguda en ratones, indicaron que la infusión de hojas y flores no produjo muertes hasta dosis de 67 g/k. (Fun C. et al., 1990).

CONTRAINDICACIONES

Ante la falta de datos confiables de inocuidad, no se recomienda su empleo durante el embarazo y la lactancia.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se ha relacionado la posible hepatotoxicidad entre infusiones de *Lippia alba* y acetaminofen (paracetamol) en conejos. Se ha postulado que los metabolitos de esta planta emplean el sistema enzimático de la citocromo P450, para su biotransformación, de manera similar al descrito para el paracetamol, lo cual significaría una disminución en las reservas de glutatión y facilitar así los efectos tóxicos de esa droga a nivel hepático (Aular de González Y. et al., 2000).

STATUS LEGAL

Lippia alba se encuentra reconocida como especie medicinal apta para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Cuba y Costa Rica (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Debido a similitudes morfoanatómicas, pueden existir confusiones con *Lippia asperifolia* Rich y *Lippia grisebachiana* Moldenke, las cuales también reciben el nombre de salvia morada en Argentina (Bassols G. & Gurni A., 1997)..

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión de las hojas se recomienda por lo general como antiespasmódico, digestivo y sedante. Además se emplea como antitusivo, contra resfriados (Panamá), como sudorífico, expectorante y emenagogo. Por vía externa se aplica la tintura en forma de fricciones pectorales para tratar resfriados (Costa Rica). La infusión de las hojas se indica como antidiabético, analgésico, sudorífico y emenagogo (Colombia); como expectorante, abortivo, para detener la lactancia y antihemorroidal (Argentina); como antiasmático, antirreumático, hipnosedante, dermatitis y eczemas, odontalgias y flujos vaginales (Guatemala).

En varios países de Centroamérica se emplean las ramas frescas por su carácter astringente y antiséptico para acelerar la recuperación post-parto. En Martinica y Trinidad emplean la decocción de la hoja como antitérmica. Los indios Ticuna del Perú utilizan las hojas trituradas puestas en agua, aplicándolas en forma de lavados, en presencia de neuralgias. En casos de diarrea mezclan sus hojas con hojas de menta ingiriendo la infusión por vía interna 2-3 veces al día. Los indígenas de Chiapas (México) emplean la infusión de las hojas para tratar enfermedades renales.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Se emplean las hojas a razón de 3-6 g/taza. Administrar 2 tazas diarias.

Tintura: 200 g de hierba seca en 1 litro de alcohol de 70°. Dejar reposar 7 días agitando diariamente. Tomar 25-30 gotas después de las comidas en un vaso de agua.

OTROS USOS

Cultivada en jardines debido a su fuerte aroma alimonado o mentolado.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar A.: Contribución al estudio farmacológico de *Lippia alba* como hipnótico y tranquilizante. Tesis. Guatemala. Facultad de CCQQ y Farmacia. USAC, pp. 43 (1988).

- Álvarez A.: Inhibición de *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* por extractos vegetales usados en el tratamiento de afecciones respiratorias (Tesis). Facultad de CCQQ y Farmacia. Pp. 47 (1988).

- Amat A.; Yajía M.: *Plantas vasculares utilizadas en la fitoterapia popular en la provincia de Misiones (Argentina)*. Univ. Nacional de Misiones. Pp. 119-152. Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina. 1980-98. Ediciones Científicas Americanas. (1998).

- Aular de González Y.; Sutil de Naranjo R.: Posible hepatotoxicidad inducida por la asociación del cocimiento de *Lippia alba* y acetaminofen en conejos. Protección con N-acetil-cisteína. Departamento de Farmacología y Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas. Univers. De Carabobo, Venezuela. Conaplamed Informa. (2000).

- Bassols G. and Gurni A.: Estudio anatómico de especies del género *Lippia* conocidas como "salvia morada". WOCMAP II. Abstract P-437. Mendoza, Argentina. 10-15 de noviembre (1997).

- Bhakuni D.; Dhar ML.; Dhar MM.; Dhawan B.; Gupta B.: Screening of Indian plants for biological activity. Part III. *Indian J. Exp. Biol.* 9: 91 (1971).

- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S. and Torres M.: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20 (3): 223-37 (1987).

- Cáceres A. and Samayoa B.: Tamizaje de la actividad antibacteriana de plantas usadas en Guatemala para el tratamiento de afecciones gastrointestinales. Cuadernos de Investigación. N° 6-89. Guatemala. DIGI/USAC. Pp. 67 (1989).

- Carballo A.: Plantas medicinales del Escambray cubano. Apuntes científicos. TRAMIL VII. Isla de San Andrés, Colombia. Enda-Caribe/UAG/U. Antioquia (1994).

- Costa M.; Di Stasi L.; Kirizawa M.; Mendacolli S.; Gómez C. and Trolin G.: Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the State of Sao Paulo. Part II. *J. Ethnopharmacol.* 27 (1/2): 25-33 (1989).

- Craveiro A.; Alencar J.; Matos F.; Andrade C.; Machado M.: Essential oils from Brazilian Verbenaceae, Genus *Lippia*. *J. Nat. Prod.* 44: 598-601 (1981).

- De Barros Viana G.; Do Vale T.; Silva C. and Abreu Matos F.: Anticonvulsant activity of essential oils and active principles from chemotypes of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown. *Biol. Pharm. Bull.* 23 (11): 1314-7 (2000).

- Dellassa E.; Soler E.; Menéndez P.; Moyna P.: Essential oil from *Lippia alba* and *Aloysia chamaedrifolia* (Verbenaceae) from Uruguay. *Flav. Frag. J.* 5: 107-8 (1990).

- Fester G.: Estudio de esencias volátiles del litoral y de la zona andina. *Boletín de la Academia de Ciencias.* 40: 189-208 (1958).

- Fun C. and Svendsen A.: The essential oil of *Lippia alba*. *J. Essent. Oil Res.* 2 (5): 265-7 (1990).

- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. CYTED. Cáceres A. (Ed.). Colombia. (2000).

- Gomes E.; Ming L.; Moreira E.; Miguel O.: Constituintes de óleo essencial de *Lippia alba*. *Rev. Brasileira de Farmácia.* 74 (2): 29-32 (1993).

- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of plants with pest-control properties*. John Wiley & Sons. New York. Pp. 1398 (1988).

- Guerrero M.; Puebla P.; Carrón R.; Martín M.; Arteaga L. and Roman L.: Assessment of the antihypertensive and vasodilator effects of ethanolic extracts of some Colombian medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 80 (1): 37-42 (2002).

- Holecz F.; Pessini G.; Sánchez N.; Cortez D.; Nakamura C. and Filho B.: Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 97 (7): 1027-31 (2002).

- Kishore N. et al.: Fungitoxicity activity of some volatile natural products against pathogenic fungi. *Indian Perfum.* 25 (3/4): 1-3 (1981).

- López A.; Rojas N.; Jiménez C.: Potential antineoplastic activity of Cuban plants. IV. *Rev. Cubana Farm.* 15: 71-7 (1981).

- Pascual M.; Slowing K.; Carretero M. and Villar A.: Antitumorogenic activity of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (Verbenaceae). *Farmacol.* 56 (5-7): 501-4 (2001).

- Ramos A.; Vizoza A.; Piloto J.; García A.; Rodríguez C. and Rivero R.: Screening of antimutagenicity via antioxidant in Cuban medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 87 (2-3): 241-6 (2003).

- Sánchez M. and Saravia A.: Estudio de la acción analgésica de las infusiones de hoja de *Cantoptheria chiapensis*, semilla de *Moringa oleifera* y hoja de *Lippia alba* utilizadas popularmente en Guatemala. Actas del 3º Congreso Italo-Latinoamericano de Etnomedicina. Roma. 19-22 de setiembre (1994).

- Vale T.; Matos F.; De Lima T. and Viana G.: Behavioral effects of essential oils from *Lippia alba* chemotypes. *J. Ethnopharmacol.* 67 (2): 127-33 (1999).

- Zetola M.; De Lima T.; Sonaglio G.; González Ortega G.; Limberger R.; Petrovick P. and Bassani V.: CNS activities of liquid and spray-dried extracts from *Lippia alba*, Verbenaceae (Brazilian false melissa). *J. Ethnopharmacol.* 82 (2-3): 207-15 (2002).

SANGRE DE DRAGO



NOMBRE CIENTÍFICO

Croton lechleri Miull. Arg. Sinonimia: *Croton draco* var. *cordatus* Miull. Arg.

NOMBRES POPULARES

Español: sangre de grado, sangre de drago, topa roja, drago (Perú), sangregado (Colombia, México), sangrito (Venezuela), telandilla.

Portugués: sangre de dragão, cortiseina, tachi de flor amarela.

Inglés: dragon's blood.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol o arbusto, perteneciente a la familia

de las Euforbiáceas, caracterizado por presentar un diámetro de 40 cm y una altura entre 5 y 6 metros (excepcionalmente alcanza 25-30 metros); corteza blanquecina de 20-25 mm. de espesor provista de un látex rojizo; ramaje cubierto por pelos estrellados, hojas anchas, ovales, cordiformes, glandulares en la base y plurinervadas; pecíolos alargados; inflorescencias en forma de racimos con flores unisexuales de color blanco (las masculinas hacia el ápice y las femeninas hacia la base), y un fruto capsular pubescente de 5 mm de diámetro.

HÁBITAT

Este género cuenta en América con 400 especies, de las cuales 5 producen látex rojizo: *Croton lechleri*, *C. sordidus* (región andina), *C. urucurana* (Brasil y Paraguay), *C. draco* y *C. xalapensis* (México y Centroamérica). La sangre de grado es una especie originaria de las regiones templadas de Sudamérica (en especial Perú y en menor medida Bolivia; Colombia, Ecuador y Brasil) y también de África, creciendo en estado silvestre sobre las cumbres montañosas y regiones selváticas. También se han localizado ejemplares en algunas zonas templadas del Hemisferio Norte. No debe confundirse con *Dracaena draco*, oriunda de las Islas Canarias y conocida popularmente como drago.

La sangre de drago es una especie colonizadora en los claros del bosque de rivera, creciendo entre los 100-2.500 metros s.n.m. Es de rápido crecimiento y desarrolla preferentemente en suelos profundos ricos en nutrientes, con buen drenaje y exposición solar. En Perú (hábitat principal) se encuentra en los departamentos de Loreto, San Martín, Huánuco, Cerro de Pasco, Cuzco, Madre de Dios y Ucayali. En Ecuador se ubica en las regiones oriental y noroccidental, especialmente en las provincias de Sucumbíos, Napo, Pastaza y Morona Santiago. En Bolivia se ha observado en las zonas del Beni y Reberalta; en Colombia en los departamentos de Putumayo, Caquetá y valle de Guamúez; y en Brasil en las regiones de Acre y Rondonia (Forero Pinto L. et al., 2000).

PARTE UTILIZADA

Resina rojiza exudada por incisiones de la corteza de árboles adultos (mayores a 10-12 años), cuyos troncos deben tener como mínimo unos 35 cm de diámetro. La mayor extracción se obtiene entre la madrugada y las primeras horas de la mañana, ya que cuando el sol se encuentra alto, la extracción se hace más difícil. Una vez recolectada, la resina se mezcla con aguardiente o alcohol etílico a efectos de su conservación inicial. Para 760 g de resina pura se agregan alrededor de 50 ml de líquido conservante (Palacios Vaccaro J., 1997).

Esta resina también se obtiene de las especies emparentadas *Croton dracooides*, *Croton palanostigma* y *Croton erythrochilus* originarias de la Amazonia peruana. Es de color rojo brillante, olor a madera, sabor ácido-astringente, reacción ácida (pH=4,3), soluble en etanol, poco soluble en agua e insoluble en solventes inorgánicos.

HISTORIA

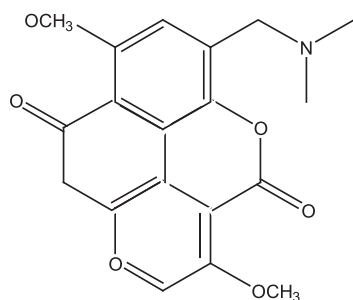
Las primeras referencias sobre el uso de sangre de grado datan del año 1600, cuando el naturalista y explorador español J. Bernabé Cobo recorría las costas americanas del Pacífico. Esta especie, en especial su resina, fue muy utilizada por los indígenas peruanos como astringente en casos de heridas y úlceras dérmicas. Los nativos ecuatorianos empleaban la corteza y las hojas en maceración en agua fría para eliminar cálculos en vejiga. El color rojo de la resina simula la presencia de sangre, de ahí su denominación popular. A su vez, el nombre *drago* hace referencia a la similitud morfológica de la semilla con la de un dragón. En casos de gastritis, los nativos solían tomar 5-20 gotas del látex, mezcladas con agua fría, jugos, leche o alcohol. En Ecuador y Perú tuvo gran predicamento como remedio eficaz contra catarros, diarrea, herpes y hemorragias post-extracción dentaria. En 1959 fueron iniciados los primeros estudios en oncología experimental, a partir de la resina de este árbol. La compañía «Shaman Pharmaceuticals» patentó a principios de la década del '90, un compuesto (*taspina*) elaborado con la resina de este árbol.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: El más importante es la *taspina* (*C. lechleri*), con una concentración en el látex del 9% sobre peso seco. Otros alcaloides hallados (dependiendo del hábitat) son: isoboldina, norisoboldina, magnoflorina, taliporfina, glaucina. De *C. dracooides* se han extraído dos alcaloides aporfínicos: glaucina y taliporfina.

Lignanos: dihidro-benzofurano 3,4-O-dimetil-cedrusina y dihidro-benzofurano 4-O-metilcedrusina.

Otros: Derivados de la catequina (epicatequina, galocatequina, epigalocatequina), clerodanos (ácido hardnícico), polifenoles, proantocianidina B-1, proantocianidina B-4, proantocianidina SP-303. El conjunto de estas sustancias representan más del 90% del peso seco de la planta.



taspina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se centran en su acción cicatrizante en piel y mucosa gástrica, participando en ello compuestos polifenólicos, lignanos y alcalóideos, con marcada actividad antioxidante y antiinflamatoria. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Cicatrizante

De acuerdo con algunos trabajos llevados a cabo en Perú, se pudo determinar *in vitro* y en ratones, que el alcaloide *taspina* (en forma de sal soluble), presenta una significativa actividad cicatrizante. En ese sentido, demostró inhibición de la proliferación celular y estimulación en la migración de fibroblastos durante la síntesis de colágeno (Del Risco E. et al., 1973; Chirinos J. et al., 1981; Planas Silva M., 1984; Pérez Tuesta E. et al., 1989; Vaisberg A. et al., 1989).

Estudios farmacológicos han demostrado que también los polifenoles jugarían un importante papel en los procesos de reparación de heridas, debido en gran parte a su papel removedor de radicales libres (Spencer C. et al., 1988). Utilizando fraccionamiento guiado por bioensayo, el lignano *dihidrobencofurano-3,4-O-dimetilcedrusina*, demostró *in vitro*, estimulación de las células endoteliales de la vena umbilical humana, como así también estimulación de células epiteliales del pigmento retiniano y fibroblastos de la piel humana. En cambio, el lignano *4-O-metilcedrusina* resultó inactivo en los mismos ensayos (Pieters L. et al. 1993; Pieters L. et al., 1995).

Ha de tenerse en cuenta que el 90% del peso seco del látex está constituido básicamente por los compuestos polifenólicos, las proantocianidinas y sus polímeros. En úlceras gástricas y duodenales se ha ensayado con éxito la resina de *Croton lechleri*, por vía oral, sobre pacientes voluntarios hospitalizados, lo cual fue corroborado posteriormente a través de exámenes endoscópicos (Faverio E. & Lelores L., 1973). También demostró su eficacia (comparable a la de una antiácido en suspensión), en ratas sometidas a estrés (Berrios J. & Arrisueño C., 1973). Otro estudio realizado en ratas, reveló porcentajes de cicatrización de úlceras gástricas inducidas por indometacina, muy similares a la demostrada por omeprazol, siendo la eficacia para ambos compuestos cercana al 94% (Zúñiga Quiroz J., 2002).

En un estudio a triple ciego, efectuado en 30 ratas con úlceras gástricas por etanol y estrés, se constataron resultados beneficiosos a través del suministro de la resina por vía oral (1 cc al 20% en alcohol), respecto al grupo que recibió la misma dosis por vía intramuscular (no hubo cambios) y el grupo placebo (Aguilar A., 1974). En ratas, también fue constatado el efecto gastroprotector de 0,4 mg/k de resina de *C. palanostigma*, demostrando evitar la formación de úlceras por etanol (2 ml, vía intragástrica) administrado 1 hora posterior a la toma de la resina (Ayala S. et al., 2000). El clorhidrato de *taspina*, en dosis única de 37,5 mg/k, demostró en ratas reducir en un 50% los índices de ulceraciones bajo inducción por indometacina, observándose en la autopsia de los animales, un aumento significativo en el espesor y la consistencia de la capa del mucus gástrico (Málaga G., 1991).

En el campo odontológico, la resina también ha sido ensayada con éxito bajo aplicación tópica en casos de alveolitis seca dolorosa, siendo su efecto cicatrizante comparativamente superior a los productos convencionales (Morales M., 1983). Esta resina ha sido empleada con el fin de reemplazar al *eugenol* y al *óxido de zinc* como sustancias cementantes de conductos radiculares, con el propósito de disminuir el 7,38% de fracasos o complicaciones observa-

dos en este tipo de trastornos. Por ahora los resultados no demostraron ser una alternativa superior a la ya mencionada (Branstetter J. et al., 1982).

La resina en crudo (tal cual se obtiene del árbol) resultó tener mayor actividad cicatrizante que ungüentos de 3,4-O-metilcedrusina, los cuales habían demostrado actividad antiinflamatoria y cicatrizante *in vitro*. Ello se debería al efecto de los polifenoles sobre la formación de costras oscuras que cubren la herida por precipitación de proteínas celulares, donde también podría jugar un papel importante el dihidrobenzofurano 3',4'-O-dimetilcedrusina (Pieters L. et al., 1990; Cai Y. et al., 1991; Pieters L. et al., 1995).

Actividad Antioxidante

La actividad antioxidante de sangre de grado resultaría importante ya que está suficientemente comprobado el papel que juegan los radicales libres en los procesos inflamatorios, angiogénicos y oncogénicos (Monte M. et al., 1994; O' Brien P. 1994). En este sentido, la resina demostró, por medio de técnicas de quimioluminiscencia *in vitro*, capacidad para reducir la peroxidación lipídica y daños oxidativos del ADN en medio acuoso. Dicha actividad, observada con altas concentraciones, podría deberse a la presencia de proantocianidinas. En tanto, a bajas concentraciones el efecto es pro-oxidante (Desmarchellier C. et al., 1997; Sandoval M. et al., 2000).

Oncología Experimental

Existen algunos estudios preliminares promisorios con extractos de sangre de drago administrados en casos de leucemia linfocítica experimental (Ploog H. & Figueroa E., 1970) y en carcinoma gástrico 678 transplantado a ratones C3M (Colarrosi I., 1975). Por su parte, la resina de una especie muy relacionada, *C. palanostigma*, ha sido reportada como agente antitumoral, aunque hasta el momento, no existen suficientes estudios científicos que la avalen (Hartwell J., 1982). Respecto a la *taspina*, ha demostrado en pruebas *in vitro*, actividad inhibitoria potente frente a células tumorales KB y V-79 (Chen Z. et al., 1994). La presencia de sustancias que interactúan con el ADN no serían responsables de la actividad citotóxica observada en algunas líneas cancerígenas (Mongelli E. et al., 1995).

Finalmente, el látex de *C. palanostigma* en concentración de 100 µg/ml, produjo (de manera dosis dependiente) una disminución en el crecimiento de cultivos de células cancerosas humanas de estómago (AGS) y colon (HT29 y T84) durante un período de 24 hs. Estudios realizados por medio de citometría por flujo y técnica ELISA, evidenciaron una actividad apoptótica del extracto, determinada por fragmentación del ADN y condensación nuclear. Estos efectos fueron similares a los del Taxol (30 µM) en los mismos cultivos, habiendo provocado además, una significativa alteración estructural del sistema microtubular. Ello hace presuponer un eventual uso de sangre de drago en procesos oncológicos de tubo digestivo (Sandoval M. et al., 2002).

Otros

El clorhidrato de *taspina* demostró en ratas actividad antiinflamatoria en los tests de edema plantar por carragenina y en la inducción de granulomas de algodón, aunque su potencia *versus* indometacina resultó algo menor (Perdue G. et al., 1979; Persinos G. et al., 1979). Otros autores sostienen que la actividad antiinflamatoria estaría determinada en mayor medida por el lignano dihidrobenzofurano 3',4'-O-dimetilcedrusina (Chen Z. et al., 1994). La resina ha exhibido propiedades antivirales frente al virus Sindbis y frente al citomegalovirus murino (79% de efectividad).

También exhibió propiedades antimicóticas contra hongos dermatofíticos, *Microsporum sp.* y *Trichophyton sp.* (91%); y propiedades antibacterianas frente al *Staphylococcus aureus* (76%), *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli.* (Mc Rae W. et al., 1988; Hudson J., 1990).

Constituyentes del extracto clorofórmico identificados como 1,3,5-metoxibenceno y 2,4,6-trimetoxifenol resultaron 30 veces más potentes que penicilina y cloranfenicol frente al *Bacillus subtilis* (Chen Z. et al., 1994). Nuevos estudios determinaron que la proantocianidina SP-303* exhibe *in vitro*, actividad inhibitoria frente al ADN y ARN de los virus de la Influenza, Herpes (HSV-I y II, incluyendo los resistentes al aciclovir y foscarnet), sincicial respiratorio y hepatitis A y B (Ubillas R., 1994). Fue descubierta actividad *in vitro* del látex de *C. lechleri* frente al *Helicobacter pylori*. Este látex demostró en ratas, efectos antidiarreicos en modelos de enterocolitis por inyección de caseína y ácido acético. La respuesta secretoria de intestino en respuesta a la administración local de *capsaicina* y su efecto vasodilatador, logró ser atenuada con extractos de sangre de drago. Esto no sucede cuando la inducción es promovida por estímulo colinérgico. En tanto el látex también demostró disminuir el edema y el dolor producido por inyección local del péptido PAR-2AP y por PGE2 (Miller M., 2000).

* El oligómero SP-303 (PROVIR®) está patentado desde 1993 por la firma norteamericana Shaman Pharmaceuticals Inc.

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios preliminares indicaron que la sangre de grado contenía en su composición, ésteres diterpénicos promotores de tumores, lo cual fue descartado años más tarde, a través de un estudio de tumorigénesis en ratón luego de la administración a lo largo de 17 meses de extractos de la resina (Hecker E., 1981), como así también por medio de estudios cromatográficos y de resonancia magnética nuclear (Pieters L., 1992). La administración de *cloruro de tarpina* demostró que dicho alcaloide no es tóxico para fibroblastos humanos del prepucio en concentraciones menores de 150 ng/ml (Vaisberg A. et al., 1989). Componentes aislados del látex no demostraron toxicidad en ratas, comparativamente con un control positivo de *clorhidrato de emetina*. Por otra parte, la resina (IC50 > 900 µg/ml) como sus fracciones, no produjeron citotoxicidad en células KB (Chen Z. et al., 1994).

Se observó un efecto marcadamente antígenotóxico en la especie relacionada *Croton dracooides*, a través del test de intercambio entre cromátides hermanas, previa inducción con mitomicina C y/o etil-metano sulfonato (Romero L. et al., 1995). La DL50 oral del *clorhidrato de tarpina* en ratas, fue estimada en 518 mg/k (Persinos G., 1979). La DL50 de la resina en administración oral a ratones fue de 24 ml/k, calculándose la dosis mucoprotectora frente a injurias por etanol en 0,8 ml. A su vez, una dosis alta de 1,22 ml/k, administrada por vía oral a ratas durante 30 días, no produjo riesgo de esteatosis hepática (Ayala S., 2001).

CONTRAINDICACIONES

Hasta el momento se desconocen estudios de toxicidad y mutagenicidad, en virtud de lo cual se desaconseja su empleo por vía interna durante el embarazo y la lactancia.

USOS ETNOMEDICINALES

En Perú es utilizada la resina en fresco como astringente en heridas y quemaduras, aplicándose pulverizada o frotándola directamente sobre la zona a tratar. En hemorragias y cólicos uterinos, se ingiere junto a un vaso de cocimiento de llantén y en úlceras digestivas se toma directamente en for-

ma de cucharaditas o mezclada con agua tibia. También se ingiere internamente en casos de diarreas, leucemia (junto a *Uncaria tomentosa*), diabetes, tumores gástricos, pulmonares y cerebrales (hasta 30 gotas diarias en dosis progresivas). Otras indicaciones se hallan en relación al uso como ducha vaginal (leucorreas) y como antiséptico y antihemorrágico posterior a un parto.

La resina de la especie *Croton palanostigma* es muy empleada en medicina popular también como antitumoral y cicatrizante. En afecciones urogenitales femeninas se disuelven 20 gotas de su resina en 20 ml de agua tibia, a

tomar en ayunas 1 vez al día durante 10-20 días. Se complementa con lavados o duchas vaginales. En afecciones orofaríngeas se mezclan en un vaso 5 gotas de la resina con agua tibia, y se procede a realizar gargarismos. En úlceras varicosas emplean directamente la resina aplicada con una gasa o algodón limpio, dejándolo 24 horas, removiendo día a día.

OTROS USOS

La resina es empleada como colorante para barnices y mármoles, así como en la preparación de lacas para oro.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar A.: Efectos de la "sangre de drago" en úlceras agudas gástricas experimentales. En: *La Sangre de Drago*. Rev. Med. Holística. 43: 88-9 (1995).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Alonso J.: Historia y propiedades de los Dragos. *Medicina Holística*. 59: 53-55 (2000).
- Ayala S.; Jurupe H.; Díaz D.; Oré R. y Cárdenas W.: Efecto protector de *Phthirusa pyrifolia* y *Croton palanostigma* sobre lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas. 1° Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P-159. 27-30 de setiembre. (2000).
- Ayala S.: Sangre de drago. 1° Simposio Internacional de Plantas Medicinales y Fitoterapia. Lima, Perú. Abstract P-23. Noviembre 29 noviembre-1° diciembre. (2001).
- Berrios J. y Arruiseño C.: Úlcera experimental y sangre de grado. *Serv. Gastroenterología. Hosp. Lima*. (1973).
- Branstetter J. and Von Fraunhofer J.: The physical properties and sealing action of endodontic sealer cements, a review of literature. *J. Endodontol.* 8 (7): 312-16 (1982).
- Cai Y.; Evan J.; Roberts M. et al.: Polyphenolic compounds from *Croton lechleri*. *Phytochemistry*. 60 (6): 2.033-40 (1991).
- Caro Medrano V.: La sangre de drago. Univ. Peruana C. Heredia. *Med. Holística*. 43: 88-9 (1995).
- Chen Z.; Cai Y. and Phillipson J.: Studies on the anti-tumor, anti-bacterial and wound-healing properties of dragon's blood. *Planta Med.* 60: 541-5 (1994).
- Chirinos J.; Aguilar A. y Scarparo I.: Efectos cicatrizantes de los principios activos de *Croton palanostigma*. V° Congreso Latinoamericano de Farmacología y Terapéutica. Lima-Perú. (1981).
- Colarossi I.: Efectos de la "Sangre de Grado" sobre el carcinoma gástrico n° 678 trasplantado en forma subcutánea en ratones de la cepa C3M. U.P.C.H. Lima, Perú. (1975).
- Del Risco E.; Fernández D. y Ríos D.: Ensayos de heridas incisivas con Sangre de Drago. UPCH. Lima. (1973).
- Desmarchelier C.; Witting Schaus F.; Coussio J. and Cica G.: Effects of Sangre de Drago from *Croton lechleri* on the production of active oxygen radicals. *J. Ethnopharmacol.* 58: 103-8 (1997).
- Favero E. y Lelores L.: Tratamiento de la úlcera gástrica experimental por medio de la Sangre de Grado en *Mus. norvegicus*. UPCH, Lima, Perú. (1973).
- Forero Pinto L.; Chávez Rodríguez J. y Yesid Bernal H.: Agrotecnología para el cultivo de sangre de grado o sangre grado. En: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Martínez A.; Bernal H. y Cáceres A. (Ed). CYTED. Colombia. (2000).
- Hartwell J.: Plants used against cancer. A survey. *Quaterman Public. Inc. Massachusetts*. Pp. 194 (1982).
- Hecker E.: Cocarcinogenesis and tumor promoters of the diterpene ester type as possible carcinogenic risk factors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 99: 103-24 (1981).
- Hernández J. and Delgado G.: Terpenoids from aerial parts of *Croton draco*. *Fitoterapia*. 63 (4): 377-78 (1992).
- Huamani H.; Lao J.; Medina A.; Pérez V.; Villanueva E.; Huarco C.: Avance de las investigaciones en la domesticación de sangre de drago. 1° Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P-191. 26-30 setiembre (2000).
- Lock de Uga O.; Pérez Tuesta E.; Iparaguirre León D. et al.: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED. Colombia. (1995).
- Málaga G.: Efecto del clorhidrato de taspina sobre la curación de úlcera gástrica inducida en ratas. *Tesis de Biología*. Lima, Perú. (1991).
- Mc Rae W.; Hudson J. and Towers G.: Studies on the pharmacological activity of Amazonian Euphorbiaceae. *J. Ethnopharmacol.* 22 (2):143-72 (1988).
- Milanowski D., Winter R., Elvin-Lewis M., Lewis W.: Geographic distribution of three alkaloid chemotypes of *Croton lechleri*. *J. Nat Prod* 65(6):814-9 (2002).
- Miller M.; Wallace J.; Sandoval M.: The ulcer healing, antidiarrheal and analgesic properties of sangre de grado reflect a common mechanism of action: suppresion of sensory afferent nerve activation. 1° Congreso Internacional Fito 2000. Lima, Perú. 27-30 de setiembre. (2000).
- Mongelli E.; Desmarchelier C.; Giuliotti A.; Coussio J. and Cicia G.: Bioactivity of certain medicinal latexes used by the Ese'ejas. *J. Ethnopharmacol.* 47: 159-63 (1995).
- Monte M.; Davel L. and De Lustig E.: Inhibition of lymphocyte-induced angiogenesis by free radicals scavenger Free Radical Biol. *Medicine*. 17: 259-66 (1994).
- Morales M.: Estudio clínico del efecto *Croton draco* en el tratamiento de la alveolitis seca dolorosa. Tesis de bachiller. Univ. Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. (1983).
- Morales Girbau M.: Estudio de los efectos de la Sangre de Grado. U.P.C.H. Lima, Perú. (1984).
- O'Brien P.: Antioxidants and cancer: molecular mechanism. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. Plenum Press, New York. Pp. 215-38 (1994).
- Ocampo R.; Poveda L.: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Gupta M. (Ed). CYTED. Colombia. (1995).
- Palacios Vaccaro J.: Plantas Medicinales Nativas del Perú. CONCYTEC. Serie Ciencias. Perú (1997).
- Perdue G.; Blomster R.; Blake D. and Farnsworth N.: South American plants II. Taspine isolation and antiinflammatory activity. *J. Pharm. Sci.* 68 (1): 124-6 (1979).
- Pérez Tuesta E. e Iparaguirre D.: Estudio Botánico, Químico-Farmacológico de 4 Especies con Actividad Cicatrizante. Proyecto ICBAR. Facultad de Cs. Biológicas. UNMSM. Lima, Perú. (1989).
- Persinos G. and Blomsters R.: South American Plants II. Taspine isolation and anti-inflammatory activity. *J. Pharm. Sci.* 60 (1): 124-5 (1979).
- Pieters L.; de Bruyne T.; Claeys M.; Vlietinck A.; Calomme M. and Vanden Berghe D.: The biologically active constituents of "Sangre de Drago" a traditional South American drug. *Dep. of Pharmacognosy. University of Antwerp. Belgium*. Pp. 216. (1992).
- Pieters L.; De Bruyne T. et al.: Isolation of a dihydrobenzofuran lignan from South American dragon's blood as an inhibitor of cell proliferation. *J. Natural Products*. 56 (6): 899-906 (1993).
- Pieters L.; De Bruyne T. et al.: In vivo wound healing activity of dragon's blood. *Phytochemistry*. 2 (1): 17-22 (1995).
- Planas Silva H.: Caracterización de la actividad biológica del alcaloide Taspina del látex de *Croton lechleri*. Tesis. Univ. Cayetano Heredia. Perú. (1984).
- Plog H. & Figueroa E.: Ensayo de la prevención del mal de Morek y de la leucosis linfóide con "Sangre de Drago". IVTTA. UNMSM. IV° Boletín Extraordinario. Lima, Perú. (1970).
- Romero L.; Tirado N.; De Villegas C. y Carvajal R.: Mutagenicidad en el uso de plantas medicinales. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. Noviembre. (1995).
- Sandoval M.; Okubama N.; Lao J.; Angeles F.; Miller M.: Plantas medicinales como fuente de antioxidantes naturales. Rol en la prevención de enfermedades y salud humana. 1° Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P-118. 27-30 de setiembre (2000).
- Sandoval M.; Okubama N.; Clark M.; Angeles F.; Lao J.; Bustamante S. and Miller M.: Sangre de drago (*Croton palanostigma*) induces apoptosis in human gastrointestinal cancer cells. *J. Ethnopharmacol.* 80 (2-3): 121-9 (2002).
- Schmitt Lora W.: Plantas medicinales antitumorales. *Natura Medicatrix*. 25: 37-8 (1991).
- Spencer C.; Cai Y.; Martin R.; Gaffney S. et al.: Polyphenol complexation. Some thoughts and observations. *Phytochemistry*. 27: 2.397-2.409 (1988).
- Ubillas R.: SP-303, an antiviral oligomeric proanthocyanidin from the latex of *Croton lechleri*. *Phytochemistry* 1: 77-106 (1994).
- Vaisberg A.; Milla M.; Cordova J.; Planas M.; De Agustí E.; Ferreyra R.; Mustiga M.; Carlin L. and Hammoud G.: Taspine is the cicatrizant principal in "Sangre de Grado" extracted from *Croton lechleri*. *Planta Med* 55: 140-3 (1989).
- Zuñiga Quiróz J.: Eficacia de *Croton lechleri* versus omeprazol en el tratamiento de úlceras provocadas por indometacina. IV° Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Colegio de Médicos del Perú. Abstract. 5-8 de noviembre (2002).

SANGUINARIA

NOMBRE CIENTÍFICO

Sanguinaria canadensis L.

NOMBRES POPULARES

Español: sanguinaria, sanguinaria del Canadá, raíz de la sangre.

Portugués: sanguinária.

Inglés: bloodroot, red puccoon, indian pain.

Otros: sanguinaire, grande celandine (Francés), sanguinaria (Italiano), Blutwurzel (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea rizomatosa, perteneciente a la familia de las Papaveráceas, caracterizada por presentar una altura cercana a los 30 cm; hojas basales palmatiformes con 5-6 lóbulos, glabras, que hacen su aparición cuando se marchita la flor. Esta, a su vez, suele ser solitaria y de color blanco o rosada, apareciendo desde mediados de primavera hasta principios de verano. El fruto es una cápsula oblonga de hasta 3 cm de longitud.

HÁBITAT

La sanguinaria es oriunda de la Cordillera de los Apalaches en América del Norte, habitando silvestre sobre suelos ricos y húmedos entre fisuras de rocas, pastizales frescos, bosques y claros.

PARTE UTILIZADA

Rizoma, el cual se debe recoger en otoño.

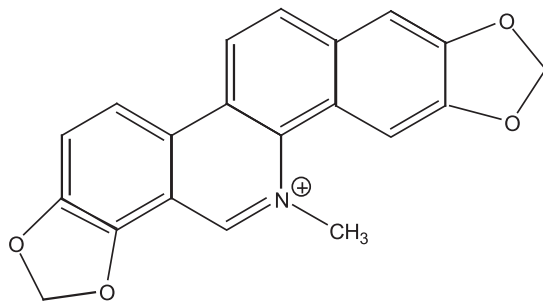
HISTORIA

El látex rojizo que emana de su rizoma similar a la sangre (de ahí el nombre popular *sanguinaria*) fue muy empleado por los indígenas norteamericanos para pintar sus cuerpos o teñir sus prendas. Los Cherokees lo empleaban para tratar verrugas y pólipos. En 1830 Geiger le atribuyó propiedades similares al digital. En 1930 fue incluido en el «Hager Handbuch» como producto emético similar a la ipecacuana.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides isoquinolínicos (3-7%): sanguinarina (1%), oxisanguinarina, sanguidimerina, sanguilutina, dihidro-sanguilutina, sanguirrubina, queleritrina, quelirrubina, quelilutina, protopina, α y β -alocriptopina, berberina, coptisina y homoquelidonina. En otras partes de la planta también se encuentran alcaloides pero en mucha menor proporción: 0,08% en las hojas y 1,8% en la raíz.

Otros: ácidos málico, cítrico y sanguinámico, γ -homocelidonina, resina.



sanguinarina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Por lo general las mismas están relacionadas con la actividad de los alcaloides, en especial la *sanguinarina*. En la práctica esta especie es empleada casi con exclusividad en la elaboración de pastas dentales y enjuagues bucales, por su efecto antiplaca bacteriano.

Actividad Antimicrobiana

La *sanguinarina* junto al resto de alcaloides, ha exhibido actividad antibacteriana (contra gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos), *trichomonas*, *Candida sp.* y *dermatofitos*, en especial en aquellos productores de onicomicosis (Godowski K., 1989). En tanto, el extracto metanólico de *sanguinarina* ha demostrado *in vitro* inhibir el crecimiento de *Mycobacterium aurum*, en un modelo evaluatorio de drogas útiles en tuberculosis y lepra. En cambio, no resultó activo frente a *M. smegmatis*. De dicho extracto se han aislado los alcaloides *sanguinarina* y *queleritrina*, los cuales serían responsables de la mencionada actividad inhibitoria (Newton S. et al., 2002).

Junto al *cloruro de zinc*, la *sanguinarina* ha despertado el interés como producto para la higiene y asepsia dental (ya se ha patentado), demostrando a través de varios ensayos clínicos reducir la placa bacteriana *in vitro* (98% de efectividad en dosis de 16 mg/ml) y detener gingivorragias, sin alterar la normal conformación de la flora oral ni generar la aparición de patógenos oportunistas (Collins K., 1981; Ladanyi P., 1983; Southard G. et al., 1987; Harper D. et al.,

1990). La *sanguinarina* junto al fluoruro estano y cloruro de zinc, demostraron *in vitro* inhibir el desarrollo y producción de ácidos por parte de *Streptococcus mutans* (Gómez S. & Baum R., 1987).

En el control de placas bacterianas y gingivitis, estudios a doble ciego efectuados sobre 120 pacientes voluntarios, demostraron que resultan más efectivos los preparados en base a extractos de *sanguinarina* para enjuagues bucales (0,030% de la mezcla de alcaloides) que las pastas dentales (0,075%). No obstante, los investigadores concluyeron que lo ideal es realizar la limpieza con ambos procedimientos. (Kuftinec M. et al., 1990; Kopczyk R. et al., 1991; Mandel I., 1994).

Los alcaloides de la *sanguinarina* se encuentran en estado de equilibrio inestable (pH dependiente), entre su forma iónica y pseudobase. La carga positiva de la forma iónica se combina químicamente con la carga negativa de la placa bacteriana, desacoplando la fosforilación oxidativa e intercalándose entre las secuencias de ADN, ejerciendo de esta manera su actividad (Boulqare R. et al., 1985; Harkrader R. et al., 1990). Por otra parte, estos alcaloides han resultado útiles en casos de halitosis, al neutralizar los compuestos sulfurados volátiles producidos por gérmenes ubicados en las bolsas periodontales (Godowski K., 1989). Un estudio reciente efectuado en cultivos de 15 cepas de *Helicobacter pylori*, determinó que el extracto metanólico del rizoma de *Sanguinarina canadensis* inhibe sus desarrollos, con una CIM50 entre 12,5 y 50 $\mu\text{g/ml}$. El compuesto más activo resultó ser el alcaloide *sanguinarina*, en tanto la *protopina* demostró inhibición de crecimiento con una CIM50 = 100 $\mu\text{g/ml}$. (Mahady G. et al., 2003).

Otros

En lo que respecta al jugo fresco de *sanguinarina*, el mismo es considerado cáustico (debido a la presencia de *sanguinarina* y *queleritrina*), lo cual se ha aprovechado extensamente en el tratamiento de verrugas, de manera similar a la droga en polvo (en forma de rapé) que se utiliza para tratar ciertos tipos de dolencias cutáneas, entre ellos los pólipos nasales (Stuart M., 1981). Respecto a la *sanguinarina*, se han señalado en animales propiedades antiinflamatorias (test de carragenina), narcóticas y generadoras de entumecimiento y parálisis de las terminales nerviosas sensitivas (Lenfield J. et al., 1981; Gruenwald J., 1998). La *protopina* en ratas ha demostrado efectos inhibitorios sobre la agregación plaquetaria (Matsuda H., 1988). La *berberina* demostró experimentalmente propiedades antimicrobianas, diuréticas, relajantes del músculo liso y depresoras cardíacas (Bruneton J., 1995; Alonso J., 1998). En corazón aislado de cobayo, la administración de *sanguinarina* produce un efecto inotrópico positivo comparable a ouabaína, inhibiendo la bomba Na^+ , K^+ , ATPasa (Seifen E. et al., 1979).

La inyección de *sanguinarina* a perros anestesiados no produjo cambios o alteraciones en los parámetros cardiovasculares monitorizados, salvo algunos casos de prolongación del período refractario ventricular, atribuidos a una probable acción sobre la bomba Na^+ , K^+ , ATPasa dependiente (Schwartz H., 1986). En oncología experimental, la *sanguinarina* demostró inducir la apoptosis celular en cultivos de carcinoma epidermoide humano A431 y en cultivos de queratinocitos humanos (Ahmad N. et al., 2000; Adhami V. et al., 2003). Junto al cloruro de zinc, los extractos de *Sanguinarina canadensis* suelen emplearse en técnicas quirúrgicas como agentes escaróticos en el tratamiento de cáncer de piel no melanómicos (McDaniel S. & Goldman G., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Si bien la *sanguinarina* es un alcaloide potencialmente tóxico, ha demostrado a través de distintos ensayos una escasa absorción a nivel gastrointestinal. La administración intraperitoneal a ratas de 10 mg/k produjo cuadros de hepatotoxicidad, observables a través del incremento de las transaminasas GOT y GPT y un descenso en la actividad microsomal, en especial del citocromo P-450. Sin embargo no se observó hepatotoxicidad en estudios por vía oral durante cortos períodos de tiempo de administración en dichos animales (Dalvi R., 1985).

Estudios en animales y en humanos indican que la *sanguinarina* no es alergénica ni irritativa en piel, aunque puede serlo en mucosas. La aplicación de colirios con *sanguinarina* han sido señaladas como causales de glaucoma en la India (Preninger V., 1975). La *sanguinarina* demostró poseer baja toxicidad en ratas por vía oral, con una DL50 de 1,7 g/k; en cambio por vía intravenosa la misma se incrementa a 28,7 mg/k. En pruebas cutáneas de toxicidad aguda sobre conejos, se estableció para este alcaloide una DL50 de 200 mg/k (Becci P. et al., 1987). La *sanguinarina* demostró en animales por vía oral que no altera la fertilidad, la reproducción ni el desarrollo fetal. Tampoco ha demostrado provocar mutagenicidad en el test de Ames (Keller K., 1989).

Por su parte, la *berberina* es considerada moderadamente tóxica, siendo su DL50 en humanos = 27,5 mg/k. Altas dosis de ella producen cardiopatías, disnea, glaucoma de ángulo abierto e hipotensión arterial (Bruneton J., 1995). En tanto, altas dosis de *sanguinarina* en animales provocaron cuadros de diarrea, ataxia y disminución de la actividad motriz. En humanos, dosis de *sanguinarina* por encima de 0,03 g generan efecto emetizante, irritación de mucosas, cólicos intestinales, diarrea y posible colapso (Gruenwald J., 1998). Los productos odontológicos (pastas dentales, colutorios) basados en extractos de *sanguinarina* (0,3%) presentan muy baja toxicidad (Frankos V. et al., 1990).

CONTRAINDICACIONES

La administración de los alcaloides *berberina*, *queleritrina* y *protopina* han demostrado *in vitro* y en animales efectos úteroestimulantes, por lo que no se recomienda el empleo de extractos de *sanguinarina* durante el embarazo (Newall C. et al., 1996; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Colirios con extractos de *sanguinarina* pueden interactuar con productos antiglaucomatosos (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

La *sanguinarina* se encuentra registrada por el *Council of Europe* como recurso alimenticio o saborizante natural en categoría N3, lo cual indica que puede emplearse bajo la forma tradicional de uso hasta tanto se obtengan mayores datos acerca de su eventual inocuidad o toxicidad (Council of Europe, 1981). Se encuentra monografiada en la *Farmacopea Herbaria Británica* (1983) y en la 30th edición del *Martindale* (Newall C. et al., 1996). Tanto el extracto crudo como el fluido son considerados oficiales en USA por el *National Formulary* y por la USP (Leung A. & Foster A., 1996). No obstante, la FDA considera a esta planta como insegura para ser empleada en alimentos (Fetrow C. & Avila J., 2001). En Canadá tampoco se encuentra permitido su registro como alimento. En Australia se autoriza pero incluyendo una leyenda en el prospecto que indique que el producto puede afectar tratamientos para el glaucoma (McGuffin M. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos populares de la *sanguinarina* destaca su empleo en el tratamiento de bronquitis (como antitusivo y expectorante), asma, falso crup, enfisema, faringitis (asociado a la salvia en forma colutoria), gingivitis (extracto acuoso al 0,3%), como emético, laxante, anestésico (localmente), antiespasmódico, en casos de verrugas y pólipos (junto a la *celidonia*). Hay algunas referencias de empleo en Asia contra el cáncer.

FORMAS GALÉNICAS

Tintura: Al 20%, se administra por vía interna a razón de 4-9 ml diarios.

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol de 60°, se administra por vía interna a razón de 0,12-0,60 ml diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Jarabe: Se prepara a partir de 5 g del extracto fluido en 10 g de alcohol de 96°, más 10 g de glicerol y 75 g de jarabe simple, obteniéndose así el denominado jarabe de *sanguinarina*, que se administra en base a 3 cucharaditas diarias.

OTROS USOS

Se la suele emplear también como planta ornamental en jardines.

BIBLIOGRAFÍA

- Adhami V.; Aziz M.; Mukhtar H. and Ahmad N.: Activation of prodeath Bcl-2 family proteins and mitochondrial apoptosis pathway by sanguinarine in immortalized human HaCat keratinocytes. *Clin. Cancer Res.* 9 (8): 3176-82 (2003).
- Ahmad N. et al. *Clin. Cancer Res.* 6: 1524-8 (2000).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Becci P.; Schwartz H.; Barnes H. et al.: Short-term toxicity studies of sanguinarine and of two alkaloid extract of *Sanguinarina canadensis*. *J. Toxicol. Environ.* 20 (1-2): 199-208 (1987).
- Bouliqare R. et al.: *J. Soc. Cosmet. Chem.* 36: 297 (1985).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* 2ª Edic. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Collins K.: Patente EP 25.649, Europa (1981).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings.* 3ª Ed. Strasbourg. (1981).
- Dalvi R.: *Sanguinarine: its potential as a liver toxic alkaloid present in the seeds of Argemone mexicana.* *Experientia.* 41: 77-8 (1985).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines.* 2ª. Edition. Springhouse. USA (2001).
- Frankos V.; Brusick D.; Johnson E.; Maibach H.; Munro I.; Squire R. and Weil C.: Safety of sanguinarine extract as used in commercial toothpaste and oral rinse products. *J. Can. Dent. Assoc.* 56 (Suppl. 7): 41-7 (1990).
- Godowski K.: *Antimicrobial action of sanguinarine.* *J. Clinical Dentistry.* 1: 96-101 (1989).
- Gómez S. and Baum R.: *Propiedades antimicrobianas de la sanguinarina, fluoruro estanooso y cloruro de zinc sobre el desarrollo y producción de ácidos del Streptococcus mutans (in vitro).* *Odontol. Chil.* 35 (2): 89-94 (1987).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicine.* Medical Economics Company. U.S.A. (1998).
- Harkerader R.; Reinhart P.; Rogers J.; Jones R.; Wylie R.; Lowe B. and McEroy R.: *The history, chemistry and pharmacokinetics of sanguinarine extract.* *J. Can. Dent. Assoc.* 56 (Suppl. 7): 7-12 (1990).
- Harper D.; Mueller L.; Fine J.; Gordon J. and Laster L.: *Effect of 6 months use of a dentifrice and oral rinse containing sanguinarina extract and zinc chloride upon the microflora of the dental plaque and oral soft tissues.* *J. Periodontol.* 61 (6): 359-63 (1990).
- Keller K. and Meyer D.: *Reproductive and developmental toxicological evaluation of sanguinarina extract.* *J. Clinical Dentistry.* 1: 59-66 (1989).
- Kopezyk R.; Abrams H.; Brown A.; Matheny J. and Kaplan A.: *Clinical and microbiological effects of a sanguinarina-containing mouthrinse and dentifrice with and without fluoride during 6 months of use.* *J. Periodontol.* 62 (10): 617-22 (1991).
- Kujfinc M.; Mueller J. and Kopezyk R.: *Sanguinarina toothpaste and oral rinse regimen clinical efficacy in short and long-term trials.* *J. Can. Dent. Assoc.* 56 (Suppl. 7): 31-3 (1990).
- Ladanyi P.: Patente CH 638.973, Suiza (1983).
- Lenfield J. et al.: *Anti-inflammatory activity of quaternary benzopbenanthridine alkaloids from C. majus.* *Planta Med.* 43: 161-5 (1981).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients.* John Wiley & Sons. USA (1998).
- Mandel I. J.: *American dental Association.* 125 (Suppl. 2): 2S-10S (1994).
- Manske R. and Rodrigo R. (Eds): *The Alkaloids. Vol. XVII.* London. Teb Academic Press. (1979).
- McDaniel S. and Goldman G.: *Consequences*

of using escharotic agents as primary treatment for nonmelanoma skin cancer. *Arch. Dermatol.* 138 (12): 1593-6 (2002).
 - Matsuda H. *Planta Med.* 54: 498 (1988).
 - McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press, USA. (1997).
 - Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
 - Newton S.; Lau C.; Gurba S.; Besra G.

and Wright C.: The evaluation of forty-three plant species for in vitro antimycobacterial activities; isolation of active constituents from *Psoralea corylifolia* and *Sanguinaria canadensis*. *J. Ethnopharmacol.* 79 (1): 57-67 (2002).
 - Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fito-terapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Col. Farmac. Valencia. (1995).
 - Preininger V.: *The Alkaloids*. Academic Press, New York. 15: 207 (1975).
 - Salmore A. and Hunter M.: *Environmental*

and genotypic influences on isoquinoline alkaloid content in *Sanguinaria canadensis*. *J. Chem. Ecol.* 27 (9): 1729-47 (2001).
 - Scheiner Bobis G.: *Sanguinarine induces K+ outflow from yeast cells expressing mammalian sodium pumps*. *Naturyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 363 (2): 203-8 (2001).
 - Schwartz H.: *Safety profile of sanguinarine and Sanguinaria extract*. *Compend. Cont. Ed. Dent. Suppl.* 7: S-212-S217 (1986).
 - Seifin E.; Adams R. and Riemer R.: *San-*

guinarine: a positive inotropic alkaloid which inhibits cardiac Na+, K+-ATPase. *Eur. J. Pharmacol.* 60 (4): 373-7 (1979).
 - Southard G.; Parsons L.; Thomas L. (Jr); Bouhvare R.; Jones B. and Woodall I.: *The relationship of sanguinaria extract concentration and zinc ion to plaque and gingivitis*. *J. Clin. Periodontol.* 14 (6): 315-9 (1987).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).

SAPONARIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Saponaria officinalis L.

Sinonimia: *Lycchnis officinalis* Scop.; *Silene saponaria* Fr. ex Willk. & Lange.

NOMBRES POPULARES

Español: saponaria, hierba jabonera, hierba de bataneros, lanaria.

Portugués: saboeira, saponária.

Inglés: soapwort

Otros: saponaire (Francés), Seifen (Alemania), saponaria (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta rizomatosa perenne, perteneciente a la familia de las Cariofiláceas, caracterizada por presentar un tallo erecto, rojizo y nodoso, cuya altura alcanza entre 30-70 cm; hojas opuestas ovado-lanceoladas y trinervadas, de unos 4-7 cm de longitud; flores aromáticas rosadas, violáceas o blanquecinas de hasta 4 cm de diámetro dispuestas en densas cimas terminales, que hacen su aparición desde mediados de verano hasta mediados de otoño. El fruto es una cápsula cuatridentada.

HÁBITAT

Planta originaria de Europa central y meridional y de Asia occidental. Fue introducida y naturalizada en muchas otras regiones, sobretudo en América del Norte. Crece en bosques y prados húmedos, terrenos baldíos, y en los bordes de caminos y cursos de agua hasta alturas cercanas a los 1500 metros. Entre los principales proveedores figuran Turquía, China e Irán.

PARTE UTILIZADA

Principalmente el rizoma (droga) y secundariamente las hojas.

HISTORIA

Su nombre deriva del latín *sapo* (jabón) en virtud de las propiedades de su rizoma y hojas, los cuales al hervirse generan una espuma jabonosa que en principio fue utilizada para lavar lanas. Empleada desde tiempos remotos, se piensa que los Asirios fueron uno de los primeros pueblos en emplear esta especie a partir del siglo VIII a.C. Dioscórides probablemente la conoció bajo el nombre de *Struthion* y Plinio la divulgó bajo la denominación de *hierba lanaria*. En la Edad Media también se la conoció como *Herba philippi* y *Herba fullonis*. Culpeper propició su uso como la única cura contra la sífilis, lo cual tuvo sustento científico hasta 1931. Los árabes denominaron a esta raíz con el nombre *condisi* y la empleaban frecuentemente para provocar estornudos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Saponinas (2-5 %): Constituidas por diversos heterósidos triterpénicos cuya sapogenina principal es el ácido quilá-yico: saponarina-sapotoxina, saporrubina, latoxina y ácido saporrubíco. También se han identificado los saponariósidos C-H, I-M y gipsogenina (esta última producto de la hidrólisis de las saponinas, la cual antiguamente se pensaba que era su principal constituyente). Antes de la floración ocurre el pico máximo de estas sustancias, principalmente en el rizoma y en menor medida en las hojas.

Otros: aceite esencial (0,1-0,2%), resina, saponarina (flavonoide producto de hidrólisis de las saponinas), ácido glicólico, ácido glicérico, galactano (10%), gomas (2-3%), minerales (6-8%), glúcidos (lactosina: un azúcar no reductor que por hidrólisis produce galactosa), vitamina C (hojas), vitexina (heterósido flavónico presente en las hojas), saporina (proteína inactivadora de ribosomas situado en las semillas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se trata de una especie poco empleada en medicina. Si bien su empleo en preparados para abordaje de trastornos respiratorios continúa realizándose, cada vez se realiza con menor frecuencia. En la actualidad la saponaria ha cobrado notoriedad a partir del aislamiento de inmunotoxinas que podrían tener una vital importancia dentro de las nuevas tendencias en los tratamientos oncológicos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados por aparato o área terapéutica.

Oncología Experimental

Se ha identificado una inmunotoxina aislada de las semillas de *Saponaria officinalis* conocida como *saporina* con actividad inhibitoria ribosomal. La administración de esta inmunotoxina junto a anticuerpos monoclonales produce necrosis en algunos tejidos, producto de afectar la síntesis proteica (Stirpe F. et al., 1987). Se han aislado nuevas *saporinas* a partir de las hojas como ser la *saporina L-1* con actividad depurinizadora sobre ARN y ADN (Barbieri L. et al., 2000). Varias isoformas de *saporinas* fueron

identificadas en diferentes partes de la planta, siendo en principio las *isoformas* 5 y 6 las más promisorias (Bagga S. et al., 2003a).

La citotoxicidad de las *saporinas* ha sido ya evaluada para efectuar estudios antitumorales. Los resultados demostraron que la inmunotoxina constituida por anticuerpos monoclonales con *saporina-6*, generan un efecto inhibitorio sobre el crecimiento y proliferación de células de leucemia linfocítica crónica, adenocarcinoma de colon y en células de cáncer mamario (Siena S. et al., 1989; Gasperi Campani A. et al., 1991; Cazzola M. et al., 1991; Manosroi J. et al., 1992).

La combinación de *saporina* con anticuerpos monoclonales anti-CD4 arrojó citotoxicidad sobre linfocitos CD4, sin afectación de otras líneas celulares (Barbieri L. et al., 1990). Asimismo, ha demostrado poder inhibitorio sobre el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) involucrado en el desarrollo de numerosos tumores, entre ellos el melanoma humano (Ying W. et al., 1994). Esta citotoxicidad no es mediada por receptores de macroglobulinas α_2 , sino que estaría relacionada con una actividad catalítica de la rRNA-N-glucosidasa y con su poder fragmentador del ADN internucleosomal que conduce a la apoptosis celular (Bagga S. et al., 2003b).

Aparato Respiratorio

La incorporación de saponinas por vía interna produce irritación de la mucosa bronquial, lo que en algunos casos (y en moderadas dosis) puede resultar útil como mucolítico y expectorante. A tales fines, y para morigerar el efecto irritativo sobre las mucosas, suele prescribirse junto a drogas vegetales ricas en mucílagos: llantén, malva, malvavisco, etc (Arteche García A. y col., 1998).

Otros

Extractos elaborados con saponinas de esta especie, demostraron en ratas efectos antiflogísticos en el test de edema plantar por inducción con carragenina. Estudios *in vitro* determinaron que el mecanismo de acción antiinflamatorio se centra en la inhibición de la enzima prostaglandín-sintetasa, al mismo tiempo que también presenta efectos analgésicos (Cebo B. et al., 1978). Las saponinas del rizoma han demostrado *in vitro*, actividad espermicida, la cual debería ser corroborada por estudios posteriores (Abd Elbary A. & Nour S., 1979).

En un ensayo en ratas a las cuales se les administró durante 45 días saponinas de *S. officinalis* junto a proteínas de la soja y caseína en su ración diaria, se pudo observar que las saponinas incrementan la excreción fecal de esteroides neutros y ácidos biliares, disminuyendo los niveles de colesterol en aorta e hígado, aunque sin modificar sus cifras en sangre. Estas acciones son fuertemente suprimidas o bloqueadas cuando se administran proteínas de la soja. Algunas saponinas, combinadas con los ácidos biliares, forman complejos micelares insolubles con el colesterol, impidiendo así su absorción intestinal (Sautier C. et al., 1979; Sidhu G. & Oakenfull D., 1986).

Algunos protocolos iniciales realizados en la Escuela de Farmacia de Rennes (Francia) dieron cuenta de la utilidad de los compuestos saponosidos triterpénicos (como la *gipsogenina*) utilizados como extractos purificados etanólicos en casos de *Herpes Virus* (Girre L., 1985). Por vía externa, extractos de esta planta resultaron útiles en el tratamiento de eczemas, lesiones psoriásicas y dermatitis alérgicas o pruriginosas. La decocción del rizoma, por esa vía, suele aliviar notablemente el prurito de algunas afecciones dermatológicas. Las saponinas presentes en extractos de saponaria han demostrado *in vitro* actividad

inmunoestimulante, al incrementar la inmunogenicidad de glucoproteínas virales (Bogoiavlenskii A. et al., 1999). Incluso en forma homeopática, extractos del rizoma de saponaria evidenciaron estimular la fagocitosis celular bajo inducción de quimioluminiscencia de leucocitos polimorfonucleares (Crocnan D. et al., 2000). Un trabajo relativamente reciente dio cuenta de la utilidad del empleo de la inmunotoxina *saporina* por inyección intraventricular, en el estudio de células de Purkinje lesionadas correspondientes a áreas de cerebelo (Angner R. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La acción irritativa las saponinas generan por vía interna sobre las mucosas, limitan mucho su empleo con fines medicinales. Incluso, en altas dosis pueden resultar citotóxicas. Por ello se acompañan generalmente con drogas mucilaginosas como el llantén, malva, malvavisco, etc. Por vía parenteral pueden provocar cuadros hemolíticos. En altas dosis o por ingesta de macerados también pueden generar depresión de los centros respiratorio y cardíaco. El empleo de algunos shampúes con saponaria debe ser cuidadoso, ya que de penetrar en los ojos suele ser sumamente irritativo. (Gruenwald J., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Gastritis, úlcera gástrica o duodenal, embarazo, lactancia y menores de edad.

STATUS LEGAL

La Comisión "E" de Alemania ha aprobado la raíz de saponaria roja (no la hierba entera) como especie segura para su empleo como expectorante por irritación mucosa bronquial. Para ello recomienda 1,5 g de droga al día o la cantidad equivalente de sus preparados (Blumenthal M. et al., 1998). El Ministerio de Sanidad de España ha autorizado el empleo medicinal humano de esta especie (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Al igual que sucede con la corteza de quilaya, la raíz de saponaria en la actualidad suele ser sustituida por otras drogas vegetales, tales como raíz de *primula* o raíz de *polígala*. (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

En la mayoría de los países se emplea popularmente como mucolítico y expectorante y en menor medida como depurativo orgánico (laxante y diurético) para el alivio de enfermedades de piel y reumáticas. Las hojas en infusión son levemente diuréticas. En la India emplean el rizoma como galactogogo. En Marruecos se emplea la decocción del rizoma mediante frías, en casos de lepra. También como abortivo, mezclando la droga macerada con dáttil, fabricando así una especie de óvulo vaginal que se hace llegar hasta el cuello uterino. De igual forma tratan las endometritis.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: del rizoma en base a 15 g/l administrándose una taza diaria media hora antes de una comida principal. Debe prepararse y beberse rápidamente ya que la maceración de esta especie puede ser tóxica.

Extracto fluido: Relación 1:1, pudiéndose administrar entre 10 y 30 gotas, 1-2 veces al día (por vía interna) o 50-100 gotas diluidas en 1/2 vaso con agua (en forma de colutorio o gargarismos durante el curso de anginas y amigdalitis).

Tintura: Relación 1:5, en base a 30-50 gotas (1-3 veces

al día).

Jarabe (5% del E.F.): se prescriben 1-3 cucharadas soperas diarias.

Uso externo: La decocción del rizoma por vía externa se realiza en base a 60-100 g/l, y tras un hervor de 10 minutos se aplica en forma de compresas o lociones. También por vía externa se puede preparar una crema o gel con el extracto glicólico (1:5) para ser aplicado localmente en ca-

sos de mialgias, inflamaciones del aparato locomotor, acné, dermatitis exfoliativas, etc.

OTROS USOS

Las hojas frescas y a veces las raíces, suelen emplearse como jabón para la limpieza de tejidos delicados. Asimismo su espuma es empleada en la elaboración de algunas cervezas ligeras.

BIBLIOGRAFÍA

- Abd Elbary A. and Nour S.: *Saponaria officinalis*. *Pharmazie*. 34: 560 (1979).
 - Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
 - Arteche García A.; Vanaclocha B. y Col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Edit. Masson. (1998).
 - Bagga S.; Hosur M. and Batra J.: Cytotoxicity of ribosome-inactivating protein saporin is not mediated through alpha2-macroglobulin receptor. *FEBS Lett*. 541 (1-3): 16-20 (2003a).
 - Bagga S.; Seth D. and Batra J.: The cytotoxic activity of ribosome-inactivating protein saporin-6 is attributed to its rRNA N-glycosidase and internucleosomal DNA fragmentation activities. *J. Biol. Chem*. 278 (7): 4813-20 (2003b).
 - Barbieri L.; Bolognesi A.; Dinota A.; Lappi D.; Soria M.; Tazzari P. and Stürpe F.: Selective killing of CD4+ and CD8+ cells with immunotoxins combining saporin. *Scand. J. Immunol*. 30 (3): 369-72 (1990).
 - Barbieri L.; Valbonesi P.; Govoni M.; Pession A. and Stürpe F.: Polynucleotide: adenosine glycosidase activity of saporin-L1: effect on various forms of mammalian DNA. *Biochim. Biophys. Acta*. 1480 (1-2): 258-66 (2000).
 - Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. (1998).
 - Blumenthal M.; Busse W.; Goldberg A.; Gruenwald J.: *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. Boston. (1998).
 - Bogoiavlenskii A.; Berezin V.; Ogneva A.; Tolmacheva V.; Digel I. and Khudiakova S.: Immunostimulating activity of a saponin-containing extract of *Saponaria officinalis*. *Vopr. Virusol*. 44 (5): 229-32 (1999).
 - Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. The Royal Horticultural Society. Ed. Grijalbo. (1996).
 - Bruneton J.: *Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia*. Edit. Acríbia. Pp. 305 y 323. (1991).
 - Cabezón Martín C.: *Diccionario de plantas medicinales según la medicina tradicional marroquí*. Edit. Noesis S. A. (1987).
 - Cañigual S.; Vilá R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. Edit. OEMF SRL. España. (1998).
 - Cazzola M.; Bergamaschi G.; Dezza L.; D'Uva R.; Ponchio L.; Rosti V.; Ascari E.: Cytotoxic activity of an anti-transferrin receptor immunotoxin on normal and leukemic human hematopoietic progenitors. *Cancer Res*. 51 (2): 536-41 (1991).
 - Cebo B.; Krupinska J.; Sobanski H.; Mazur J. and Czarnecki R.: *Herba Pol*. 22: 154 (1976).
 - Crocnan D.; Greabu M. and Olinescu R.: Stimulatory effect of some plant extracts used in homeopathy on the phagocytosis induced chemiluminescence of polymorphonuclear leukocytes. *Rocz. Akad. Med. Białymst*. 45: 246-54 (2000).
 - García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fito fármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
 - Gasperi Campani A.; Zoli W.; Volpi A.; Roncuzzi L. and Amadori D.: Inhibition of growth of breast cancer cells in vitro by the ribosome-inactivating protein saporin-6. *Anticancer Res*. 11 (2): 1007-11 (1991).
 - Girre L.: *Nonveau Guide de Vieux Médicaments Naturels*. Quest-France. (1985).
 - Grainger Bisset N.: *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Medpharm Scient. Publish. CRC Press. (1994).
 - Gruenwald J.(Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. Montvale, New Jersey. (1998).
 - Jia Z.; Koike K.; Nikaido T.: Saponarioside C, the first alpha-D-galactose containing triterpenoid saponin, and five related compounds from *Saponaria officinalis*. *J. Nat. Prod*. 62 (3): 449-53 (1999).
 - Koike K.; Jia Z. and Nikaido T.: New triterpenoid saponins and saponinins from *Saponaria officinalis*. *J. Nat. Prod*. 62 (12): 1655-9 (1999).
 - Manosroi J.; Von Kleist S.; Manosroi A. and Grunert F.: Thermo-stability and antitumor activity on colon cancer cell lines of monoclonal anti-CEA antibody-saporin immunotoxin. *J. Korean Med. Sc*. 7 (2): 128-35 (1992).
 - Sautier C.; Doucet C.; Flament C. and Lemonnier D.: Effects of soy protein and saponins on serum tissue and feces steroids in rats. *Atherosclerosis*.4: 233-6 (1979).
 - Savino C.; Federici L.; Ippoliti R.; Lendaro E. and Tsernoglou D.: The crystal structure of saporin SO6 from *Saponaria officinalis* and its interaction with the ribosome. *FEBS Lett*. 470 (3): 239-43 (2000).
 - Sidhu G. and Oakenfull D.: A mechanism for the hypocholesterolaemic activity of saponins. *Br. J. Nutr*. 55 (3): 643-9 (1986).
 - Siena S.; Bregni M.; Formosa A.; Brando B.; Marengo P.; Lappi D.; Bonadonna G. and Gianni A.: Immunotoxin-mediated inhibition of chronic lymphocytic leukemia cell. *Cancer Res*. 49 (12): 3328-32 (1989).
 - Stürpe F.; Derenzini M.; Barbieri L.; Farabegoli F.; Brown A.; Knowles P. and Thorpe P.: Hepatotoxicity of immunotoxins made with saporin, a ribosome-inactivating protein from *Saponaria officinalis*. *Virchows Arch. B. Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol*. 53 (5): 259-71 (1987).
 - Strauch B.: Soapwort: an herb to know. *The Herb Companion*. 9 (5): 16 (1997).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1981).
 - Ying W.; Martineau D.; Beitz J.; Lappi D. and Baird A.: Anti-B16-F10 melanoma activity of a basic fibroblast growth factor-saporin mitotoxin. *Cancer*. 74 (3): 848-53 (1994).

SARANDÍ



NOMBRE CIENTÍFICO

Phyllanthus sellowianus (Klotzsch.) Miill. Arg.

NOMBRES POPULARES

Español: sarandí, sarandí blanco, sarandí leño.

Portugués: sarandi branco, sarandi vermelho.

Otras: pará paraí mi (Guaraní).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto caducifolio perteneciente a la familia de las Euforbiáceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 4 metros; hojas alternas, sésiles, glabras, enteras y lanceoladas de hasta 6 cm de largo; ramas leñosas; látex no lechoso; flores en inflorescencias unisexuales fasciculadas en ramitas cortas, blanquecinas, que hacen su aparición en primavera. Las flores masculinas presentan 5-6 sépalos elípticos, obovados, con 3 estambres. Las femeninas contienen 5 sépalos similares a las masculinas y 3 estilos; fruto capsular, esférico, color pardo, de unos 2,5 mm de diámetro, disgregado en 6 valvas. Aparece en el verano.

HÁBITAT

El género *Phyllanthus* abarca cerca de 750 especies ampliamente distribuidas en las regiones templadas y tropicales del mundo. En Argentina existen 6 especies. En Brasil, junto a *Phyllanthus niruri*, constituyen las dos principales especies. El sarandí es originario del sur de Brasil, nordeste de Argentina (desde la provincia de Misiones hasta el nordeste de la provincia de Buenos Aires), Paraguay y región litoral del Uruguay. Suele encontrarse en arroyos y a orillas de los ríos. A menudo forma los denominados sarandizales junto a otras especies como el sarandí colorado (*Cephalanthus glabratus*) y sarandí negro (*Sebastiania schottiana*).

PARTE UTILIZADA

Principalmente las hojas, corteza del tallo y en menor medida el resto de la planta. La mayor proporción de principios activos se encuentra en plantas mayores a los dos años. Debido a que la cosecha de esta especie se realiza casi siempre en los sitios donde crece espontáneamente, su alta demanda en la actualidad la ha puesto en vías de extinción. Para evitar esto, se están desarrollando técnicas de macro y micropropagación *in vitro* con el objeto de perpetuar clones selectos (Abedini W. & Rivas C., 1996).

HISTORIA

No existen mayores datos acerca del uso de esta especie en época de la conquista española. Recién a partir del siglo XIX comenzó a usarse extensamente en el Río de la Plata como planta antidiabética y eliminadora de cálculos en el riñón. El nombre *Phyllanthus* proviene del griego *phyllon* = «hoja» y *anthos* = «flor», aludiendo al carácter apétalo de las flores. En tanto *sellowianus* fue conferido en honor del naturalista alemán Friedrich Sellow, quien realizó la primer descripción de esta especie (1789-1831).

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Triterpenos pentacíclicos: filantol (corteza de los tallos) y filantimida (hojas y tallos). El filantol (13-27-cicloursan-3 β -ol) se puede obtener a partir del extracto hexánico.

Fitoesteroles (raíces): stigmasterol, campesterol y β -sitosterol (0,012%).

Flavonoides: quercetina (0,00022%), rutina, xantoxilina.

Cumarinas: isofraxidina (7-HO-6,8-di-metoxi cumarina) y escopoletina (7-HO-6-metoxi cumarina). Ambas obtenidas del extracto acuoso extraído en L/L con diclorometano. La escopoletina (0,1%) y la isofraxidina (0,02%) se encuentran en la corteza de los tallos.

Otros: dihidroxi-metoxiacetona (trazas), 4', 4'' di-O-metil cupresuflavona (biflavona presente en la corteza de los tallos, aislable a través del extracto acetónico), elagitaninos, 7-hidroxi-flavanona, ácido clorogénico y ácido cafeico (los 3 últimos aislados del extracto metanólico), azúcares a partir del remanente del extracto acuoso (fructosa, sacarosa, glucosa y galactosa), lup-20 (29)-en-1 β -diol, glochidiol, glochinodol (raíces).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se han realizado únicamente en modelos animales o *in vitro*, destacando sus propiedades hipoglucemiantes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hipoglucemiante

Se ha descripto actividad hipoglucemiante de la infusión de las hojas (concordante con el uso folklórico) en modelos animales de diabetes experimental. Si bien el primer trabajo publicado en la década del '20 (Goñalons G. & Fontana A., 1926) no había reportado resultados concluyentes, años más tarde y gracias al conocimiento de su composición fitoquímica, se pudo constatar la actividad hipoglucemiante. En la década del '80 se identificó un compuesto posiblemente responsable de dicha actividad, conocido como *filantol* (Handa S. & Chawla Maninder A., 1989). En un estudio efectuado en ratas se pudo constatar el efecto hipoglucemiante del sarandí en modelos de diabetes inducida por estreptozotocina a partir del extracto acuoso. A tal fin se empleó una infusión con 5 g de droga vegetal en 100 ml de agua hirviendo. Se dejó en reposo 20 minutos y luego se filtró. Al cabo de 26 días se observó un descenso significativo de la glucemia en los animales diabéticos, mientras que

no observaron variaciones los niveles de glucemia de los animales normales (Hnatyszyn O. et al., 1998).

Un estudio realizado con el extracto acuoso (rico en *isoquercitrina*) y el extracto butanólico (fracción obtenida del extracto acuoso, rico en *rutina*) de la corteza de sarandí, demostró efectos hipoglucemiantes en dosis de 200 mg/k (vía oral) a las 6 y 9 horas (respectivamente) de su suministro a ratas diabéticas (por inducción con estreptozotocina). La fracción diclorometánica demostró ser ineficaz en el mismo modelo. La acción hipoglucemiante fue comparable a la demostrada por 10 mg/k de glibenclamida (Hnatyszyn O. et al., 2002).

Actividad Antiespasmódica - Analgésica

El alcaloide *filantimida*, presente también en *Phyllanthus niruri*, ha demostrado poseer actividad miorrelajante y antiespasmódica, lo que permitiría facilitar la eliminación de cálculos enclavados en uréter. Dicha actividad se centra en un efecto antagonista de tipo competitivo con el ión calcio, siendo su potencia similar a la papaverina (Calixto J. et al., 1984; Tempesta M. et al., 1988; Amat G. et al., 1991). Otros compuestos antiespasmódicos estarían vinculados a los flavonoides *quercetina*, *rutina* y *xanthoxilina*. Por su parte los *elagitaninos* (*geraniina*, *furosina*), flavonoides y fitoesteroles demostraron experimentalmente poseer un fuerte efecto analgésico no contrarrestado por naloxona, lo cual indica que no estarían involucrados receptores de tipo opiáceos en su mecanismo de acción (Yunes R., 1995; Cechinel Filho et al., 1996; Miguel O. et al., 1996).

Otros

A nivel infectológico se han hecho algunos ensayos con esta especie, reportándose la nula actividad del extracto etanólico (5 mg/ml) sobre *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Tampoco reportó actividad antimicótica frente a *Candida albicans* y *Aspergillus niger* (Gutkind G. et al., 1981). En cambio, se observó una discreta actividad antiviral frente al virus de la estomatitis vesicular, herpes virus y polio virus (Waschman M. et al., 1988). Por su parte, los extractos hidrofílicos y lipofílicos de sarandí demostraron *in vitro* actividad inhibitoria sobre los mecanismos enzimáticos (polimerasa y ribonucleasa) involucrados en la transcripción del virus de la inmunodeficiencia humana HIV-1 (Hnatyszyn O. et al., 1999^a).

Un estudio *in vitro* ha evidenciado actividad antioxidante en extractos de esta especie (Desmarchelier C. & Ciccía G., 1998). El extracto acuoso de la corteza de sarandí (400 mg/k) demostró en ratas un significativo efecto diurético a las ocho horas de su administración (Hnatyszyn O. et al., 1999b). Finalmente, los extractos diclorometánico y metanólico de corteza y hojas de sarandí demostraron inhibir la vía clásica del complemento, con una IC₅₀ = 11,2 y 17,3 μ g/ml, respectivamente (Fernández T. et al., 2002).

EFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El uso de tisanas dentro de las dosis recomendadas no han reportado efectos adversos ni tóxicos. Los estudios de toxicidad aguda en ratones a partir del extracto acuoso por vía oral (3 g/k), no arrojaron mortandad ni signos de alteraciones en los perfiles neurológicos, autonómicos o de comportamiento. La necropsia no evidenció cambios macroscópicos en los órganos observados (Hnatyszyn O. et al., 1998; Hnatyszyn O. et al., 1999). Otras variedades de *Phyllanthus* tampoco han sido señaladas como tóxicas, salvo el caso de *Phyllanthus orbicularis* (Cuba), que lo ha sido en ratas pero tras la administración de dosis altas o muy reiteradas (Del Barrio G. & Caballero O., 1995).

CONTRAINDICACIONES

Hasta tanto se obtengan más datos, se recomienda evitar su uso durante el embarazo y la lactancia.

STATUS LEGAL

Registrada en la 6ª Edición de la Farmacopea Nacional Argentina.

USOS ETNOMEDICINALES

El sarandí se emplea extensamente en medicina popular como antidiabético, para lo cual recomiendan la decocción de la corteza o la planta entera, a razón de 2-3 tazas diarias. La infusión de las hojas también es muy empleada

con ese fin. Como diurético se aconseja la toma de infusiones a partir de la combinación de corteza y hojas. La infusión de los tallos foliáceos se recomienda como purgante, antiictérico y como antiséptico de lesiones ulceradas. La decocción de las hojas como antiasmático, purgante y diurético. En Brasil se emplea también como antiespasmódico y analgésico.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: De las hojas al 1%. Tomar 3 tazas diarias. No sobrepasar el mes de toma continua.

Decocción: De la corteza. Tomar 2-3 tazas diarias. No sobrepasar el mes de toma continua.

BIBLIOGRAFÍA

- Abedini W. and Rivas C.: Propagación vegetativa de especies vegetales de uso medicinal. Univ. Nacional de La Plata. VIII° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1997).
- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales. Facultad de Química, Montevideo, Uruguay. Edit. Fin de Siglo. (1992).
- Amat G.; Bajía M.; Rodríguez M. y Sánchez F.: Estudio Farmacobotánico y Farmacognóstico de *Phyllanthus niruri* y *P. tenellus*. Acta Farmacológica Bonaerense. 10 (3): 161-9 (1991).
- Amorín J.: Guía Taxonomía de Plantas Medicinales con Interés Farmacéutico. Rev. IN-FYB. (1981).
- Calixto J.; Yunes R.; Neto A.; Valle R. and Rae G.: Antispasmodic effects of an alkaloid extracted from *Phyllanthus sellowianus*: a comparative study with papaverine. Brazilian J Medic. Biol. Res. 17: 313 (1984).
- Cechinel Filho et al.: J. Pharm. Pharmacol. 48: 1231-1236 (1996).
- Del Barrio G. y Caballero O.: Actividad antiviral del género *Phyllanthus*. Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Cuba. Informe. (1995).
- Farmacopea Nacional Argentina. 6ª Ed. Pp. 810. (1978).
- Fernández T.; Cerda Zolezzi P.; Risco E.; Martino V.; López P. et al.: Immunomodulating properties of Argentine plants with ethnomedicinal use. Phytomedicine. 9 (6): 546-52 (2002).
- Goñalons G. and Fontana A.: Acción experimental del sarandí morotí (*Phyllanthus sellowianus* M.) sobre la concentración de glucosa en sangre. Archivos Argentinos del Aparato Digestivo y Nutrición. Buenos Aires, Argentina. 1: 993 (1926).
- Gupta M. (Ed.): 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Cytel. Colombia. (1995).
- Handa S. and Chawla Maninder A.: Hypoglycaemic plants. A review. Fitoterapia. 60 (3): 195 (1989).
- Hnatyszyn O.; Ferraro G. and Coussio J.: A bioflavonoid from *Phyllanthus sellowianus*. J. Nat Prod (Lloydia). 50 (6): 1156-7 (1987).
- Hnatyszyn O.; Ferraro G. and Coussio J.: Constituents of *Phyllanthus sellowianus*. Fitoterapia. 66 (6): 543 (1995).
- Hnatyszyn O. y Ferraro G.: *Phyllanthus sellowianus*: compuestos presentes en diferentes estadios ontogénicos de la planta. WOCMAP II°. Abstract P-013. Mendoza, Argentina. Noviembre (1997).
- Hnatyszyn O.; Miño J.; Gorzalczyński S.; Ferraro G.; Coussio J. and Acevedo C.: Efecto antidiabético y toxicidad aguda del extracto acuoso del *Phyllanthus sellowianus* Müller Arg. Dominguezia. 14 (1): 13-16 (1998).
- Hnatyszyn O.; Mino J.; Gorzalczyński S.; Opezzo J.; Ferraro G.; Coussio J.; Acevedo C.: Diuretic activity of an aqueous extract of *Phyllanthus sellowianus*. Phytomedicine 6 (3):177-9 (1999).
- Hnatyszyn O.; Broussalis A.; Herrera G.; Muschietti L.; Coussio J.; Martino V.; Ferraro G.; Font M.; Monge A.; Martínez-Irujo J.; Sanroman M.; Cuevas M.; Santiago E. and Lasarte J.: Argentine plant extracts active against polymerase and ribonuclease H activities of HIV-1 reverse transcriptase. Phytother Res 13 (3):206-9 (1999).
- Hnatyszyn O.; Mino J.; Ferraro G. and Acevedo C.: The hypoglycemic effect of *Phyllanthus sellowianus* fractions in streptozotocin-induced diabetic mice. Phytomedicine. 9 (6): 556-9 (2002).
- Miguel O.; Cechinel Filho V.; Niero R.; Silva G. and Pizzolatti M.: Constituents of *Phyllanthus sellowianus*. Fitoterapia. 61 (1). (1994).
- Miguel O.; Calixto J.; Santos A.; Messana I.; Ferrari F.; Cechinel Filho V.; Pizzolatti M.; Yunes R.: Chemical and preliminary analgesic evaluation of geraniin and furosin isolated from *Phyllanthus sellowianus*. Planta Med 62 (2):146-9 (1996).
- Ratera E. y Ratera M.: Plantas de la Flora Argentina empleadas en medicina popular. Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires. (1980).
- Santos A.; Niero R.; Cechinel (b) V.; Yunes R. et al.: VIII° Reunión da Federação de Sociedades de Biología Experimental. Caxambu M. Brasil. (1993).
- Tempesta M.; Corley D.; Junes R.; Giacomozzi C. and Calixto J.: Phyllantimide, a new alkaloid from *Phyllanthus sellowianus*. J. Nat Prod. 51: 617-8 (1988).
- Yunes R.: Chemical and Pharmacological Investigations on Brazilian Medicinal Plants. Universidade Federal de Santa Catarina. Brasil. (1995).

SASAFRÁS**NOMBRE CIENTÍFICO**

Sassafras officinalis t. Nees & C.H. Eberm.

Sinonimia: Antiguamente *Sassafras albidum* (Nutt.) Ness.

NOMBRES POPULARES

Español: sassafrás

Portugués: sassafrás.

Inglés: sassafras, cinnamon wood, ague tree.

Otros: sassafrasso (Italiano), Sassafras, Fenchel (Alemán), sassafras, bois odorant (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol dioico aromático, perteneciente a la familia de las Lauráceas, caracterizado por presentar una altura cercana a los 30-40 metros; corteza quebradiza de color rojizo; hojas caducas, de forma oval, simples y alternas, bi o trilobuladas (a veces enteras), de unos 12 cm de largo, más oscuras por el haz; flores de color amarillo-verdoso, con pétalos recurvados, agrupadas en racimos cortos. El fruto es una pequeña drupa oval de color azul oscuro, con pedicelo carmín.

HÁBITAT

El sassafrás es oriundo de los territorios del este de Canadá y los Estados Unidos (desde Maine hasta Florida y desde Michigan hasta Texas). Crece en estado silvestre y es cultivado en algunos países europeos. No debe confundirse con otras especies llamadas también sassafrás debido a su aroma similar. Por ejemplo, en Brasil son así llamadas *Ocotea pretiosa* (Nees.) Mez.; *Ocotea cymbarum* H.B.K. y *Mespilodaphne sassafras* Meister.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por el leño de la raíz, es decir la raíz decortezada, recolectada preferentemente en otoño.

Presenta olor a especia (similar al hinojo), con sabor aromático y algo dulce. La materia prima es provista generalmente por Estados Unidos.

HISTORIA

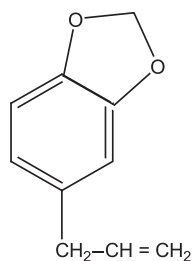
La primera descripción acerca de las propiedades medicinales de este árbol (denominado *pavame* por los nativos) surgió a través de las observaciones de Monardes mientras exploraba la costa de Florida en 1564. La tribu Choctaw lo empleaba para combatir la «sangre espesa» y en casos de sarampión igual que los Houma. En 1574 la madera del sazafrán llegó al continente europeo (España) siendo cultivado en Inglaterra en 1597. Gracias a las investigaciones del italiano Angelo Sala se pudo extraer el aceite esencial el cual fue utilizado medicinalmente y como aromatizante aún hasta nuestros días. Fue muy popular como saborizante en soft drinks y cervezas durante la década del '60. También como aromatizante de jabones y perfumes.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (1-2 %): Contiene como principal componente al safról (80-90%) y componentes minoritarios mono o sesquiterpénicos tales como alcanfor, anetol, apíol, asarona, cariofileno, coniferaldehído, elemicina, eugenol, 5-metoxi-eugenol, α y β -felandreno, mentona, miristicina, α -pineno, piperonil-acroleína, tuyona. Las hojas secas contienen 1,40-1,96 mg por g de safról. Además se han identificado en las hojas citral y d-felandreno. La especie brasileña *Ocotea cymbarum* H.B.K. contiene 90-93% de safról y 5% de sesquiterpenos, además de alcanfor y felandrenos.

Alcaloides aporfínicos y bencil-isoquinolínicos (0,02%): Ubicados en la corteza de la raíz: boldina, isoboldina, norboldina, cinamolaurina, nor-cinamolaurina, reticulina.

Otros: fitosteroles, taninos, flobafeno, cera, almidón, resina, goma, mucílago, lignanos (sesamina, desmetoxi-ascantina), piperonilacroleína.



safrol

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Relacionadas principalmente con el aceite esencial, el cual ha sido reportado con actividad diurética, carminativa, pediculicida (vía externa) y diaforética (sudorífico). Estas dos últimas actividades están registradas por el Merck Index (Windholz M.; 1983). No obstante, el contenido en safról limita enormemente las posibilidades terapéuticas de esta especie, debido a su toxicidad. (ver Efectos Adversos y/o Tóxicos). Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados por áreas o aparatos orgánicos.

Actividad sobre Hígado:

Inicialmente el sazafrán fue empleado como agente tónico-energizante, antisifilítico y antieczematoso. No obstante, nunca pudieron comprobarse fehacientemente estos

efectos (Fetrow C. & Avila J., 2001). A nivel microsomal hepático, el safról ha demostrado un comportamiento dual, es decir, estimulante e inhibitorio enzimático (Jaffe H. et al., 1968). Se ha comprobado en ratas hepatectomizadas una regeneración celular hepática luego de 10 días de ser administrado (por vía subcutánea) el aceite de sazafrán, con una dosis diaria de 50 mg/animal (considerada alta). El mismo fenómeno fue observado durante el suministro de infusiones orales de corteza en la dieta de ratas durante 10 días consecutivos (Gershbein L., 1977). Por otra parte, el safról demostró inducir la actividad hepática de los citocromos P-488 y P-450. En este último caso, dicha actividad está asociada a su potencial mutagénico y carcinogénico (IARC., 1976; Iwasaki K. et al., 1986).

Otros

Los extractos acuoso y alcohólico de sazafrán han demostrado producir en ratas cuadros de ataxia, depresión central, hiperestesia e hipotermia (Segelman A. et al., 1976). Estudios *in vitro* efectuados con aceite de sazafrán no evidenciaron propiedades antimicóticas sobre 8 tipos diferentes de hongos patógenos humanos (Chaumont J. & Bardey I., 1989). Sólo se pudo observar actividad antimicrobiana con el aceite de una especie emparentada: *Sassafras randaiense*, el cual demostró *in vitro* inhibir el crecimiento de cultivos de *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Trichophyllum mentagrophytes*. Dicha actividad sería responsabilidad del contenido en neolignanos, magnolol e isomagnolol (El Feraly F. et al., 1983).

En Estados Unidos ha sido patentado un extracto elaborado con leño del sazafrán asociado a otros compuestos (Koloff T., 1985). Por otra parte, el aceite de sazafrán ha sido utilizado como base para la preparación de la droga ilegal Ecstasy (3,4-metileno-dioxi-metanfetamina = MDMA), en cuya elaboración interviene también el ácido hidrobromico (Noggle F. et al., 1991).

Farmacocinética

El safról al ser introducido en el organismo no es de por sí tóxico. Recién al llegar al hígado y por activación enzimática, se transforma en hepatotóxico. Interactúa con el sistema enzimático citocromo P-488 y P-450, convirtiéndose en *dibidrodíol*, elementos conjugados de glutatión e intermediarios de *epóxido alílico*, los cuales presentan la capacidad de generar extensos daños tóxicos celulares. El derivado tóxico más potente es el *1'-hidroxí-2',3'-dehidroxisafrol* (Wiseman R. et al., 1987). Un número adicional de vías de bioactivación también contribuirían con los efectos carcinogénicos (Iverson S. et al., 1995; Johnson B. et al., 2001).

Sin embargo, en forma paralela existen sistemas enzimáticos que protegen y detoxifican estos epóxidos. A pesar de ello, algunos metabolitos no detoxificados enzimáticamente mantienen su potencial carcinogenicidad al comportarse como radicales libres de fuerte unión covalente con sitios nucleofílicos en el ADN y ARN de proteínas y pequeñas moléculas ubicadas en tejidos blanco. Este tipo de situación puede derivar en un proceso de mutagénesis (Miller J. & Miller E., 1983; Luo G. & Guenther T., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en humanos: El alto tenor en safról del aceite esencial (y su metabolito *1'-hidroxisafrol*) hace poco recomendable su empleo por vía interna. Basta una cucharada de safról puro para poder provocar, luego de la activación hepática, la muerte en un adulto. Hay que tener en cuenta que un té de sazafrán aporta alrededor de 200 mg de safról, una cifra superior al tope máximo aceptado de 0,66 mg/k por los organismos de salud (Segelman A. et al., 1976). Los

síntomas clásicos de intoxicación son: náuseas, vómitos, diarreas, estado de estupor, ataxia, hipotermia, depresión y colapso, seguido posteriormente de muerte en un lapso que media entre 4 horas y 7 días (Jenner P., 1964). Altas dosis también pueden producir cuadros alucinatorios (debido principalmente a la presencia de *miristicina*) y parálisis de miembros (Duke J., 1985; Tisserand R. & Balacs T., 1995).

Se han reportado en la década del '50, cinco casos de intoxicación en niños (entre 14 y 34 meses de edad) por ingesta accidental de aceite de sazafrán observándose: vómitos (5), vértigo (3), estupor (2), afasia (1) y shock (1). (Craig J., 1953). Posteriormente fue reportado el caso de un joven de 19 años que desarrolló una psicosis de tipo esquizofrénica, luego del consumo durante dos semanas de *isosafról*, una sustancia análoga al *safrol* (Keitner G. et al., 1984). Otro caso accidental ocurrió con una mujer que ingirió una cucharada de aceite de sazafrán. Presentó vómito espontáneo, taquicardia y temblores. La administración de carbón activado mejoró el cuadro, no observándose luego daños en la función hepática y renal (Grande G., 1987).

Estudios en Animales: El *safrol* demostró ser una sustancia hepatocarcinogénica en animales de laboratorio (Homburger F., 1968; Kapadia G. et al., 1978). El mismo comportamiento fue verificado en sus metabolitos hidroxilados (Borchet P. et al., 1973; Miller E. et al., 1983). Ratas alimentadas con una dieta en la que se introdujo *safrol* en distintas proporciones (0,25%, 0,50% y 1%), mostraron al cabo de pocos días, atrofia testicular, disminución del crecimiento ponderal, hepatomas y necrosis hepática. Incluso extractos libres de *safrol* también indujeron tumorigénesis hepática (Duke J., 1985; Chan V. & Caldwell J., 1992).

Los alcaloides bencil-isoquinoleínicos junto a la acción del *anetol*, *safrol* y *miristicina* pueden generar trastornos nerviosos de tipo narcótico. En ratas, la DL50 para el *safrol* por vía oral ha sido calculada en 1,95 g/k; mientras que en ratones fue estimada en 2,35 g/k (Opdyke D., 1974). El aceite esencial debido a su contenido en *limoneno* y *felandreno*, puede generar irritabilidad cutánea y nefrotoxicidad. La DL50 para toxicidad aguda dérmica en conejos excede los 5 g/k (Mitchell J. & Rook A., 1979; Pellecuer J., 1995).

El extracto etanólico del leño de sazafrán fue reportado como carcinogénico en ratas (Kapadia G. et al., 1978) mientras que el *safrol* demostró mutagenicidad en el test de Ames (Carls N., 1994). No obstante, el *safrol* no se comportó como genotóxico en el test micronuclear sobre linfocitos humanos (Howes A. et al., 1990).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo (el aceite esencial es abortivo y atraviesa la barrera placentaria), lactancia, hepatopatías en curso, ancianos y niños menores de seis años (Brinker F., 1998). No se recomienda su empleo por vía interna debido a su contenido en *safrol*. De utilizarse, hacerlo únicamente por períodos cortos. La vía externa también es desaconsejable por el poco margen de seguridad existente entre la dosis efectiva y la tóxica (Tisserand L. & Balacs T., 1995).

STATUS LEGAL

El aceite esencial de sazafrán se encuentra registrado por las Farmacopeas de Portugal, Reino Unido (BHP, 1983) y España. A partir de evidencias de carcinogenicidad en ratas y cobayos, el aceite esencial de sazafrán y el *safrol* fue-

ron prohibidos por la FDA y el gobierno de Canadá como suplemento dietario y saborizante. Únicamente autorizan ambos países el empleo de extractos de sazafrán si están libre de *safrol* (McGuffin M. et al., 1997).

El *Council of Europe* autoriza hasta un máximo de 1 mg/k de *safrol* en bebidas y alimentos, y hasta 5 mg/k en bebidas alcohólicas con 25% de alcohol por volumen (De Smet P., 1997). Las autoridades de salud de Alemania determinaron el retiro de todo producto medicinal que contenga sazafrán, incluyendo productos homeopáticos hasta la dilución D3 (De Smet P., 1997). En Argentina, la especie se encuentra dentro del Anexo II de la Resolución n° 1637 que prohíbe su inscripción como suplemento dietario (ANMAT., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El *safrol*, componente principal del aceite esencial, ha demostrado prolongar el efecto narcótico de hexobarbital en ratas, por inhibición de la función enzimática microsomal hepática. (Brinker F., 1998). Drogas metabolizadas por el sistema microsomal enzimático P-450 y P-488 (algunos antidepresivos, inmunosupresores y drogas cardíacas) pueden potenciar su propia toxicidad al combinarse con extractos de sazafrán (Fetrow C. & Avila J., 2001).

ADULTERANTES

De existir, se realizan con el leño obtenido del tallo de la planta, o con otras plantas que contengan *safrol*. (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos populares más frecuentes se cita el empleo de la infusión como diaforético, carminativo, tónico-estimulante, diurético, depurativo general y antieczematoso. La decocción de la corteza interior de la raíz se emplea en dolencias gastrointestinales, añadiéndose a algún purgante vegetal en casos de estreñimiento. La decocción de las virutas de la madera junto con guayaco y zarzaparrilla, se recomiendan para estimular la sudoración.

Por su parte, la médula de los tallos forma un mucílago al contacto con el agua, siendo empleado como colirio demulcente. El aceite por sus características rubefascentes, es empleado en casos de pediculosis. También como linimento para aplicación externa.

FORMAS GALÉNICAS

Sólo bajo prescripción facultativa. Se optarán por las presentaciones libres de *safrol*.

Aceite esencial: Se administran 1-2 gotas/dosis, prescribiéndose junto a un terrón de azúcar. Puede aplicarse por vía externa (al 2-5 %) puro o mezclado con cremas o pomadas.

Infusión: 10 g/l, administrándose 1-3 tazas al día.

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol al 25%, administrándose 2-4 ml diarios en 2-3 tomas.

Polvo: En forma de cápsulas hasta 1 g diario.

OTROS USOS

El aceite esencial es empleado en perfumería para la síntesis de *beliotropina* (*piperonal*) debido a su fragante aroma floral. También se emplea como aromatizante de alimentos (el «gumbo», un plato típico de Louisiana, USA) y de tabacos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. Buenos Aires. (1998).
- ANMAT: Disposición n° 1637 sobre Suplementos Dietarios. Boletín Oficial Argentino. N° 29.621. 23 de marzo. (2001).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Ed. España. (1998).
- Borbert P. et al. *Cancer Research*. 33: 575 (1973).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. U.S.A. (1998).
- Cañigeral S.; Vilá R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL. España. (1998).
- Carls N. and Schiestl R.: *Evaluation of the yeast DEL assay with 10 compounds selected by the International Program on Chemical Safety for the evaluation of short-term tests for carcinogenesis*. *Mutation Res.* 320 (4): 293-303 (1994).
- Carlson M. and Thompson R.: *Liquid chromatographic determination of safrone in saffron-derived herbal products*. *J. AOAC Int.* 80 (5): 1023-8 (1997).
- Chan V. and Caldwell J.: *Comparative induction of unscheduled DNA synthesis in cultured rat hepatocytes by allylbenzenes and their 1'-hydroxy metabolites*. *Food Chemical Toxicol.* 30 (10): 831-6 (1992).
- Chaumont J. and Bardey I.: *In vitro antifungal activity of seven essential oils*. *Fitoterapia*. 60: 263-66 (1989).
- Chowdhury B. et al.: *Phytochemistry*. 15: 1803 (1976).
- Craig J.: *Poisoning by the volatile oils in childhood*. *Arch. Dis. Child.* 29: 475-83 (1953).
- De Smet P.: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Springer. (1997).
- Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. Boca Raton: CRC Press. (1985).
- ElFerafi F.; Cheatbam S.; Breedlove R.: *Antimicrobial neolignans of Sassafras randiense roots*. *J. Nat. Prod.* 46: 493-8 (1983).
- Fetow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines*. 2ª Ed. Edition. Springhouse. U.S.A. (2001).
- Gershbain L.: *Regeneration of rat liver in the presence of essential oils and their components*. *Food. Cosmet. Toxicol.* 15: 173-181 (1977).
- Grande G.; Dannevičt S.: *Symptomatic sassafras oil ingestion*. *Vet. Hum. Toxicol.* 29: 147 (1987).
- Howes A. et al.: *Structure-specificity of the genotoxicity of some naturally occurring alkenylbenzenes determined by the unscheduled DNA synthesis assay in rat hepatocytes*. *Food Chem. Toxicol.* 28 (8): 537-42 (1990).
- IARC: *International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man*. WHO (OMS). Vol. 10. (1976).
- Iverson S. et al.: *The influence of the p-alkyl substituent on the isomerization of o-quinones to p-quinone methides: potential bioactivation mechanism for catechols*. *Chemical Res. Toxicol.* 8 (4): 537-44 (1995).
- Inasaki K. et al.: *Induction of cytochrome P-448 activity as exemplified by the O-deethylation of ethoxy-resorufin*. *Effects of dose, sex, tissue and animal species*. *Biochem. Pharmacol.* 35: 3879-84 (1986).
- Jaffe H. et al.: *In vivo inhibition of mouse liver microsomal hydroxylating systems by methylendioxy-phenyl insecticidal synergists and related compounds*. *Life Sci.* 7: 1051-62 (1968).
- Jenner P. et al.: *Food flavourings and compounds of related structure. I. Acute oral toxicity*. *Food Cosmet. Toxicol.* 2: 327-43 (1964).
- Johnson B.; Bolton J. and Van Breemen R.: *Screening botanical extracts for quinoid metabolites*. *Chem. Res. Toxicol.* 14 (11): 1546-51 (2001).
- Kamdem D. and Gage D.: *Chemical composition of essential oil from the root bark of Sassafras albidum*. *Planta Med.* 61 (6): 574-5 (1995).
- Kapadia G.; Chung E.; Ghosh B.; Shukla Y. et al.: *Carcinogenicity of some folk medicinal herbs in rats*. *J. Natl. Cancer Inst.* 60: 683-6 (1978).
- Keitner G.; Sabaawi M.; Haier R.: *Isosafrole and schizophrenia-like psychosis*. *Am. J. Psychiatry*. 141: 997-8 (1984).
- Koloff T. US Patent 4, 521.411. C.A 103. P 59.340 (1985).
- Luo G. and Guenther T.: *Metabolisms of allylbenzene 2', 3'-oxide and estragole 2', 2'-oxide in the isolated perfused rat liver*. *J. Pharmacol. Exper Ther.* 272 (2): 588-96 (1995).
- Miller J. and Miller E.: *The metabolic activation and nucleic acid adducts of naturally-occurring carcinogens: recent results with ethyl carbamate and the spice flavors safrone and stragole*. *British J. Cancer*. 48 (1): 1-15 (1983).
- Mitchell J.; Rook A.: *Botanical dermatology. Plants and plant products injurious to the skin*. Greengrass. Vancouver. Pp. 377. (1979).
- Moerman D.: *Flora of Louisiana*. Herbalgram. 41: 30 (1997).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).
- Noggle F.; Clark C.; De Ruiter J.: *Gas chromatographic and mass spectrometric analysis of samples from a clandestine laboratory involved in the synthesis of ecstasy from saffron oil*. *J. Chromatogr. Sci.* 29: 168-173 (1991).
- Opdyke D.: *Saffron*. *Food Cosmet. Toxicol.* 12: 983-6 (1974).
- Peris J.; Stühling G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. Micof S. A. Colegio Farm. Valencia. (1995).
- Segelman A. et al.: *Sassafras and herb tea. Potential health hazards*. *JAMA*. 238: 477 (1976).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Tisserand R. and Balas T.: *Essential oil safety*. Edinburgh. (1995).
- Windholz M. (Ed.): *The Merck Index*. 10ª Edition. NJ. Merck & Co. (1983).
- Wiseman R. et al.: *Structure-activity studies of the hepatocarcinogenicities of alkenylbenzene derivatives related to estragole and safrone on administration to preweaning male C57BL/6J x C3H/HeJ F1 mice*. *Cancer Res.* 47 (9): 2275-83 (1987).

SAUCE



NOMBRE CIENTÍFICO

Salix alba L.

NOMBRES POPULARES

Español: sauce, sauce blanco, salguero.

Portugués: salgueiro.

Inglés: willow, white willow.

Otros: salice bianco (Italiano), saule blanc (Francés), Weidenrinde (Alemán).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de un árbol de buen porte, perteneciente a la familia de las Salicáceas, capaz de desarrollar una altura cercana los 20 metros. Caracteriza por presentar un follaje blanco

plateado, hojas alargadas, estrechas y finamente dentadas, lustrosas por el haz y glaucas en el envés. El tronco es delgado y estrecho, provisto de una corteza gris-blanquecina. Existen ejemplares masculinos (con estambres amarillos bien sobresalientes) y femeninos (estambres verdes), siendo su época de floración entre el otoño y el invierno.

HÁBITAT

El sauce es originario de las regiones templadas del hemisferio norte (Europa, Asia y Norteamérica), creciendo a orillas de ríos y arroyos, en bosques húmedos en los que el aire penetra con facilidad, hasta alturas de 1.800 metros. Su distribución actual es prácticamente universal. El material vegetal proviene principalmente de los países europeos: Bulgaria, Hungría, Rumania, Yugoslavia y Gran Bretaña.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza de tallos y ramas de 2-3 años de edad, cosechadas durante principios de primavera. Popularmente se emplea la corteza, hojas y los amentos masculinos. Las hojas se recogen durante la estación de desarrollo, mientras que la corteza se retira durante el verano.

HISTORIA

La palabra *Salix*, es un término latino conformado por la unión de dos vocablos: *sal* = "agua" (para los Celtas); y *lix* = "cerca" (en alusión al lugar donde suelen crecer estos árboles). La utilización de la corteza del sauce como febrífugo y analgésico data de tiempos de la antigua Grecia. Alrededor del año 400 a.C. Hipócrates preconizaba su empleo en forma de tisana como remedio para calmar los dolores del parto y disminuir la fiebre. En ese sentido, los discípulos de Aristóteles mencionaban las bondades de las cortezas de los géneros *Spirea* y *Salix* para mitigar el dolor. Dioscórides, médico militar de los ejércitos de Nerón, le atribuía virtudes terapéuticas también a las hojas y frutos. Recomendaba una cocción de hojas y corteza en enfermos

de gota como así también el zumo proveniente de ambas partes, cocido con aceite rosado en una cáscara de granada, para el dolor de oídos.

De acuerdo con la teoría de los signos, el hecho que este árbol creciera sobre lugares húmedos y fríos, dio pie a la creencia que sería útil para los procesos que cursen con temperatura elevada (fiebre) y para las dolencias que se agraven con la humedad (enfermedades reumáticas). En la Edad Media las autoridades eclesiásticas veían con malos ojos los brebajes elaborados por algunas mujeres, en base a la corteza de sauce, por lo que eran consideradas brujas influenciadas por fuerzas demoníacas.

En el siglo XVIII, el reverendo inglés Edward Stone decidió probar dicha corteza, comprobando que era un poco menos amarga que la quina americana. Pensando que sería útil para la fiebre, decide ensayar la cocción de la corteza en 50 pacientes hipertérmicos, encontrando resultados altamente satisfactorios, los cuales son informados el 2 de junio de 1763 en la Sociedad Real de Medicina de Inglaterra. La fama como febrífuga que tenía esta corteza le valió el nombre de “quina europea”, al punto que a mediados del siglo XIX el francés Cazin preconizaba dosis cercanas al triple respecto a la quina, para el tratamiento de la fiebre intermitente, con prácticamente la misma eficacia. Debido a que su amargor era más tolerable que el de la quina, sumado al encarecimiento y escasez de esta última en aquella época, hizo que la corteza de sauce terminara reemplazando a la quina en toda Europa.

De la corteza de la ulmaria (*Spirea ulmaria*) el farmacéutico suizo Johann S. Pagenstecher extrajo la *salicina* en 1820, una sustancia amarillenta responsable de su sabor amargo. A partir de ella, diez años más tarde se obtuvo el *ácido salicílico*, obtenido por el químico napolitano Rafael Pira y en 1839 por el químico alemán Karl J. Löwig. Esta sustancia pudo ser extraída años más tarde también del sauce. Uno de los inconvenientes que presentaba el *ácido salicílico* estaba en relación a las fuertes molestias gastrointestinales que provocaba su uso interno, por lo que muchos investigadores iniciaron la tarea de encontrar una forma química que pudiera reducir dichos efectos adversos. Corría el año 1853 cuando un profesor de química de la Universidad de Montpellier, Charles Frédéric Gerhart, describe por primera vez la estructura química de esta sustancia. En su afán de reducir los efectos secundarios, pudo acetilar el *ácido salicílico*, pero a costa de generar un compuesto inestable que redujo sus ansias de continuar con la investigación. Finalmente, murió sin saber que su hallazgo, el *ácido acetil salicílico*, iba más tarde a revolucionar la industria farmacéutica.

Fue así que en el año 1897, un químico alemán de 29 años llamado Félix Hoffmann, quien trabajaba para la incipiente firma Bayer, se dispuso a trabajar junto a otro colega: Heinrich Dreser, para poder estabilizar el compuesto ideado por Gerhart. Ese mismo año pudieron lograr el objetivo, probándolo inicialmente con el padre de Hoffmann quien estaba prácticamente inválido en una silla de ruedas, consiguiendo por primera vez disminuir los dolores y mejorar su movilidad. Logró entonces elaborar varias muestras del nuevo producto, las cuales fueron repartidas a cientos de médicos alemanes para ser ensayadas en otros pacientes. Finalizadas las pruebas, se demostró que dicho compuesto era realmente eficaz no solo para tratar los procesos febriles, sino también en las enfermedades articulares, con mejor tolerancia a la observada por el *ácido salicílico*.

Finalmente, el nuevo compuesto fue bautizado en 1899 con el nombre de *aspirina*, denominación que surge de A, por *acetil*; y SPIR, por la *Spirea ulmaria*; siendo ese mismo año patentado por el laboratorio Bayer, alcanzando un éxito mundial inmediato, aunque sus costos iniciales no

eran nada económicos. Comenzaron a aparecer, como era de suponer, falsificaciones, adulteraciones y todo tipo de fraudes comerciales debido a la creciente demanda. Otras compañías farmacéuticas comenzaron a copiar la fórmula (la cual no era nada complicada) haciendo que el producto redujera enormemente los costos y estuviera al alcance de todos los bolsillos. Ya desde 1860, la droga se comenzó a obtener sintéticamente a partir del *fenol* prescindiéndose desde entonces de su obtención natural.

Después de la derrota alemana en la Primera Guerra Mundial, la British Alien Properties Custodian se apropió de la marca “aspirina”, perdiendo así Bayer sus derechos tanto sobre el nombre como de su producción. Entre las diferentes empresas que comercializaban la droga, se encontraba una presidida por el químico australiano George Nicholas (ver Curiosidades) que le denominó “Aspro”. Al poco tiempo su laboratorio fue el mayor productor de aspirina fuera de los Estados Unidos, país en donde el laboratorio Sterling Drug Company aún producía aspirinas con el logotipo y sello de Bayer. En 1969, la aspirina fue uno de los pocos medicamentos que viajó en el botiquín de la nave Apolo XI rumbo a la luna.

En 1971 investigadores británicos lograron descifrar el mecanismo por el cual la aspirina ejerce sus acciones. En 1985 vuelve a sacudir el ambiente académico, debido al hallazgo de los científicos Julio Buging y Charles Hennekens (de la Universidad de Harvard), sobre propiedades antiagregantes plaquetarias que hasta la fecha se desconocían, hecho que imprimió un nuevo impulso a su venta libre ya que todo indicaba que su toma podía prevenir el infarto de miocardio. En el año 1997, se descubre que su empleo puede llegar a prevenir el cáncer de colon (tema muy discutido años más tarde). Es lógico suponer que el área de aplicación terapéutica no termina aquí, hecho en el que coinciden la mayoría de los investigadores, los cuales año tras año buscan encontrar nuevas propiedades a un producto considerado, junto a la penicilina y la insulina, como el mayor descubrimiento médico del siglo XX.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

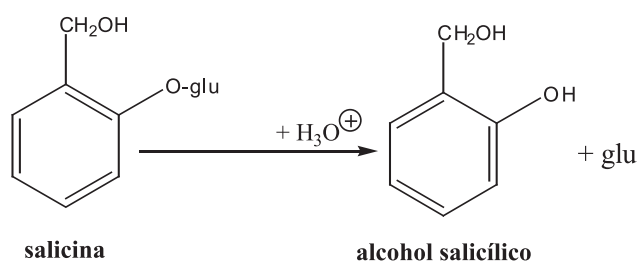
Glucósidos fenólicos (0,5-10%): Destaca la salicina, que por hidrólisis libera glucosa y alcohol salicílico. Este último puede ser convertido tanto *in vivo* como en forma sintética, en ácido salicílico. Se encuentra presente en la corteza y en menor medida en las hojas y amentos. Su concentración en *Salix alba* es del 0,5%, mientras que en *S. fragilis* es del 1-10%, en *S. daphnoides* es del 4,9-5,6% y en *S. purpurea* merodea el 3-9%. Según la Farmacopea Alemana (DAB 1996) el contenido en derivados salicílicos no debe ser inferior al 1%, valor que muchas especies de *Salix* no alcanzan. Otros glucósidos presentes: salicortina (mayoritario), salirepósido, piceína, tremuloidina, fragilina, populina, tremulacina, grandidentatina y triandrina. Todos ellos contienen alcohol salicílico (saligenina) en su estructura.

Flavonoides (corteza y hojas): albina, apigenina, astragalina, quercetina, quercitrina, isoquercitrina, naringina, rutina, isosalipurpósido.

Otros: taninos condensados (cerca de un 14% presentes en corteza y hojas), sales minerales, ácido p-hidroxi-benzoico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido p-cumarínico, catequinas (corteza y hojas), aldehídos y ácidos aromáticos (vainillina, siringa-aldehído), estriol (sobre todo en las yemas), heterósidos con aglicón fenilpropánico (siringina, vimalina).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se centran en la actividad analgésico-antiinflamatoria de los salicilatos presentes en la droga. Te-



niendo en cuenta los diferentes pesos moleculares, 500 mg de aspirina equivalen a 794 mg de salicina, una cantidad contenida en no menos de 88 g de corteza de sauce. (Schulz V. et al., 2000).

Actividad Analgésica-Antiinflamatoria

El *salicilato sódico* ha demostrado *in vitro* inhibición de la activación del factor nuclear kappa B, el cual es un factor de transcripción involucrado en la expresión de genes relacionados con las respuestas inflamatoria e inmunitaria (Kopp E. & Ghosh S., 1994). En cuanto al empleo de la corteza de sauce en su forma natural, con el advenimiento del comprimido de aspirina aquella práctica ha quedado bastante obsoleta. Sin embargo, investigadores de la Universidad de Gotemburgo (Suecia) han desarrollado una técnica para producir extractos de sauce con sus componentes activos naturales (no contienen ácido acetilsalicílico) a efectos de eliminar reacciones adversas. Asimismo, han incluido en la formulación herbal la planta *Schizandra sinensis* (para reemplazar la cafeína) y a *Sedum rosea* que también presenta glucósidos similares a la *salicilina*.

El producto se conoce con el nombre de Herbaspirin.® y se elabora a través de un mecanismo extractivo de percolación con una solución polar suave, la que posteriormente es secada al vacío y analizada con respecto a una sustancia activa y pura. El extracto así obtenido, cuando es administrado en una dosis única de 18,3 mg, alcanza un nivel máximo en ácido salicílico intraorgánico a las 4 horas, lo cual si bien puede considerarse como una farmacocinética lenta, es cierto también que los efectos indeseables son muy bajos comparados a los de la aspirina. Entre las ventajas, figura un período de acción más duradero, que lo ha llevado a ser recomendado por el Ministerio de Salud Pública de la ex-URSS en cuadros estomatológicos (Leontyev V. et al., 1989).

Diversos estudios han demostrado que la *salicilina* en su forma natural no es un inhibidor directo de la ciclooxigenasa, por lo tanto no habría aumento del tiempo de coagulación con este extracto ni descenso del nivel de prostaglandinas. Sin embargo, el efecto analgésico logrado tras la administración de 60-120 mg de extracto, se ha observado más débil y lento respecto al del ácido acetilsalicílico. A pesar de ser menos tóxica que la aspirina sintética, no deberán descartarse cuadros de hemólisis, tinnitus, náuseas, vómitos, gastritis e irritación renal con su uso prolongado (Baker S., 1987).

La administración de extractos de corteza de sauce ha demostrado efectos beneficiosos en el control de síntomas dolorosos articulares, resultado de una aparente inhibición en la síntesis de prostaglandinas por la *salicina* y derivados (Schilcher H., 1997). Incluso, metabolitos de la *salicina* y *tremulacina* también han demostrado actividad antiinflamatoria *in vitro* (Albrecht M. et al., 1990). Efectos antiinflamatorios moderados han sido constatados a través de varios ensayos a doble ciego *versus* placebo con pacientes reumáticos, a los cuales se les suministró un extracto estandarizado con 240 mg de *salicina* (Mills S. et al., 1996; Schaffner E., 1997; Schmid B. et al., 1998).

Un trabajo clínico controlado *versus* placebo, efectuado con extractos de corteza de sauce, fue llevado a cabo sobre 210 pacientes (divididos en tres grupos) que presentaban manifestaciones dolorosas articulares en columna. Como existen diversas opiniones respecto a las dosis adecuadas, en el presente trabajo se manejan dos dosificaciones diferentes (120 mg/día y 240 mg/día) a efectos de evaluar cual de ellas era la más eficaz. El preparado consistió en un extracto seco que contenía 0,153 mg de *salicina* por mg de extracto. Finalizado el estudio a las 4 semanas, se concluyó que ambas dosis eran superiores al placebo, en tanto la dosis más alta (240 mg/día) resultó ser la más eficaz en el control del dolor (Chrubasik S. et al., 2000). De acuerdo con estudios clínico-farmacológicos llevados a cabo en Italia, los extractos de sauce pueden combinarse con extractos de *Harpagophytum procumbens* y *Spiraea ulmaria* en una fórmula mixta conjunta, con posibles acciones sinérgicas entre sí (Menghini A. et al., 2002).

Otros

Respecto a otros constituyentes de la corteza, los taninos le confieren las consabidas propiedades astringentes útiles en casos de diarrea y heridas. En un estudio piloto, el empleo de un producto activador de la secreción salival, denominado Salix SST®, evidenció mejorías clínicas significativas a lo largo de 7 días de tratamiento por vía oral, en 10 pacientes afectados de xerostomías inducidas por radiación. En dicho estudio se constataron mejorías también en la palabra y el sueño (Senahayake F. et al., 1998).

Las acciones farmacológicas que se han efectuado hasta la fecha están centralizadas preponderantemente en el ácido acetil salicílico, es decir un compuesto sintético que fue acetilado para incrementar su actividad, pudiéndose resumir las mismas en tres ítems básicos: acción antitérmica (Vane J. et al., 1974; Higgs G. & Flower R., 1981), acción analgésica-antiinflamatoria y acción antiagregante plaquetaria (Buging J. & Hennekens Ch., 1985; Kudriashov B. et al., 1986). Posteriores investigaciones hallaron nuevas actividades como ser la reducción del riesgo de eclampsia en mujeres embarazadas (Wallenburg H., 1997), reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes diabéticos (Patrono C. et al., 1997) y disminución en la incidencia de cáncer de colon en humanos (Vainio H., 1997). En medicina pediátrica alemana, es muy recomendada la corteza de sauce en casos de influenza, para lo cual se suministra un té compuesto por 30% de corteza de sauce (*Salix sp.*), 40% de flores de *Tilia sp.*, 10% de *Filipendula ulmaria*, 10% de flores de *Matricaria recutita* y 10% de corteza de *Citrus aurantium* (Blumenthal M., 2000).

FARMACOCINÉTICA

Experiencias *in vitro* han determinado que la *salicina* y la *saligenina* se acoplan a la albúmina sérica humana, demostrando la *saligenina* una mayor afinidad (Steinegger E. & Hövel H., 1972; ESCOP 1997). El glucósido de *salicina* (*salicósido*) y sus ésteres, al llegar al nivel intestinal, son absorbidos transformándose en *saligenina* (por acción de la flora bacteriana), para posteriormente ser metabolizados y trasladados al hígado, donde se transforman (por oxidación) en ácido salicílico (Julkunen R., 1992). Esto explica porqué cuando se estudia la actividad *in vitro* de las *saligeninas* presentan poca acción, ya que es *in vivo* cuando adquieren verdadera potencia al transformarse, como ya fue dicho, en ácido salicílico. No obstante, la *salicina* genera actividad antipirética, analgésico-antirreumática y antiséptica (Schneider E., 1985; Meier B. et al., 1988; Ríos Cañavate J., 1995).

La eliminación renal se produce principalmente en forma de ácido salicílico y en menor medida como *salicilgluc-*

rónico, ácido salicílico, ácido gentísico y saligenina no modificada. La absorción de *salicina* y *saligenina* es bastante alta, cerca del 86%. De esta forma se genera un nivel plasmático de salicilatos constante durante algunas horas. La liberación del principio activo es lenta aunque prolongada, no alcanzando niveles óptimos, por ejemplo, para el abordaje terapéutico de cefaleas (Cañigüeral S. et al., 1998). Al respecto, un estudio farmacocinético efectuado en 12 humanos voluntarios, la administración de 3 tabletas conteniendo extractos estandarizados de corteza de sauce (con una dosis total de 55 mg de *salicina*) en 3 dosis durante un período de 8 horas, evidenció una vida media plasmática de aproximadamente 2,5 horas (Pentz R. et al., 1989; ESCOP 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En lo que respecta al empleo de productos herbarios, los mismos deberán estar correctamente estandarizados ya que los contenidos en salicilatos varían según las especies de procedencia. Los derivados salicílicos provenientes de la droga vegetal, en las dosis adecuadas, no generan los conocidos efectos gastroagresivos de los salicilatos sintéticos o la propia aspirina. El alto tenor en taninos, en cambio, puede ocasionar algunas molestias gástricas. Es poco frecuente la aparición de alergias por *salicilato de sodio*, aunque la *salicilina* se ha reportado como agente causal de rashes cutáneos por contacto (Brinker F., 1998). Por su parte, la *salicina* ha demostrado no ser irritante gástrico (Cañigüeral S. et al., 1998; Chrubasik S. et al., 2000).

Respecto a la actividad gastroagresiva de la aspirina, cabe señalar que la misma reducción en la producción de prostaglandinas que genera dicha droga, da origen a las manifestaciones gastrointestinales tan frecuentes debido a la falta de protección que sobre la mucosa gástrica ejercen aquellas. Recordemos que las prostaglandinas predominantes sintetizadas a nivel de la mucosa gástrica son la PGI₂ y PGE₂. Estos eicosanoides inhiben la secreción ácida del estómago y promueven la secreción de moco citoprotector en intestino. En experiencias en animales y humanos han evidenciado un papel citoprotector aún frente a drogas antiinflamatorias. Las manifestaciones más comunes son epigastralgias, náuseas, gastritis y, en el peor de los casos: úlceras, como sucede por ejemplo en los tratamientos de artritis reumatoidea debido a las altas dosis empleadas (Martindale, 1982; Goodman A. & Gilman A., 1992).

CONTRAINDICACIONES

Sólo para el caso de la aspirina: úlcera gastroduodenal, hemofilia, púrpura trombocitopénica idiopática, hemorragias uterinas, hiperestrogenismo y bronquiectasias. Para esta droga existen respuestas individuales de hipersensibilidad en algunos pacientes asmáticos, diabéticos o con trastornos hepáticos (Meier B. et al., 1988; Goodman A. & Gilman A., 1992). No habría evidencias que justifiquen alguna contraindicación en el empleo de corteza de sauce en niños con gripe o influenza, por peligro de generar un Síndrome de Reye, ya que los salicilatos de la corteza de sauce tienen una metabolización distinta al *ácido acetil salicílico*. (Blumenthal M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Sobretudo relacionados con la aspirina, la cual ha demostrado interferir con los tratamientos anticoagulantes y estrogénicos. Otras drogas que pueden interferir con ella son: metotrexate, metoclopramida, fenitoína, probenecid, espirinolactona y valproato. Sus efectos deletéreos sobre la mucosa gástrica se ven incrementados con la toma simultánea de alcohol, barbitúricos u otros sedantes (Martindale, 1993).

STATUS LEGAL

La corteza de las ramas de *Salix alba*, *S. fragilis* y *S. pentandra* se encuentra registrada en la Farmacopea Británica (BHP 1996), requiriendo no menos de 10% de extractivo soluble en agua. Se indica en procesos inflamatorios. Por su parte, el *British Herbal Compendium* adiciona para la corteza otras actividades: analgésica, antipirética, antirreumática y astringente (Bradley P., 1992). También se encuentra en el fascículo 4 de las monografías ESCOP en Europa. El *Merck Index* reporta para la *salicina* actividad analgésica (Budavari 1996). En Francia, es avalado como analgésico en casos de cefalea, odontalgias, tendinitis, esguinces y dolores articulares (Bruneton J., 1995).

La corteza de ramas de sauce es oficial en la Farmacopea Alemana (*Salix purpurea*, *S. daphnoides* y otras especies), estando aprobada por la Comisión "E" de Alemania en el abordaje de procesos febriles, inflamatorios y algésicos, recomendando una dosis media diaria de 60-120 mg de *salicina* total (Blumenthal M., 2000). Asimismo, la corteza de sauce tiene reconocimiento de uso medicinal por las autoridades sanitarias de España (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Debido al auge del consumo de aspirina en forma de comprimidos, ha caído en desuso la implementación del producto a través de otras vías galénicas. No obstante, se puede emplear la decocción o tintura en casos de fiebre, cefaleas, artralgias o como tónico general. La corteza combinada con *Cimicifuga racemosa*, *Apium graveolens* y *Guaiaicum officinale* conforman una mezcla herbal muy recomendada en artritis reumatoidea. El polvo de la corteza seca molida administrado en forma de cucharaditas (tres al día), es prescrito en casos de acidez gástrica y diarrea, predominando en estos cuadros el efecto astringente de los taninos. Populamente el empleo de infusiones hechas con las flores masculinas secas es utilizado en casos de histeria, dolores menstruales, insomnio y estados de hiperexcitación sexual. La forma de preparación se basa en el empleo de una cucharadita de flores en una taza a la cual se le agrega agua hirviendo, bebiéndose dos o tres tazas al día (solo una antes de acostarse en casos de insomnio).

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 30 g/l a fuego lento durante 25 minutos, dejando reposar luego y endulzando con miel.

Extracto seco: (1 g equivale a 10 gramos de planta seca), administrándose 0,5-1 g/diarios, repartidos en 2-3 tomas. Según la Comisión E de Alemania, 60-120 mg de *salicina* total equivalen a 6-12 g de droga oficial desecada.

Extracto seco estandarizado: Debe contener 20-40 mg de *salicina* total. Se administran 3 veces al día.

Extracto fluido: Relación 1:1 (g/ml) en alcohol etanol 25%. Se administran 1-2 ml, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5 (g/ml) en 25% de etanol. Se administran 5-8 ml, 3 veces al día.

Vía Externa: Se emplea el cocimiento de 60-70 g de corteza seca desmenuzada en 1 litro de agua, durante 10 minutos, dejando luego otros 10 en reposo antes de filtrarla. Se aplica para el lavado de heridas, llagas, leucorreas, etc.

CURIOSIDADES

Poco antes de estallar la Primera Guerra Mundial, los alemanes habían suspendido momentáneamente el suministro de aspirina (propiedad de Bayer) a Inglaterra. Por tal motivo, el gobierno británico decidió ofrecer un premio de 20.000 libras a aquel ciudadano o súbdito de las colonias que lograra sintetizar la misma fórmula, pero a través de otra vía de síntesis que no genere problemas de

propiedad intelectual. Fue así que el químico australiano George Nicholas logra el cometido, incentivado por un premio extra de 5.000 libras de su propio gobierno. El mérito de Nicholas se basó principalmente en las condiciones precarias en las cuales trabajaba y que además se encontraba prácticamente ciego debido a una explosión de éter en su laboratorio.

Para tener una idea del mercado que moviliza la aspirina, basta señalar que ya en 1900 el laboratorio Bayer producía 4,2 toneladas anuales de la droga. En Estados Unidos se consumen 50 millones de comprimidos por día (18.000 millones de aspirinas al año), mientras que en Argentina se consumen 1.200 millones de aspirinas anuales (un equivalente a 3,3 comprimidos por día).

ESPECIES RELACIONADAS

***Salix humboldtiana* Willd. (*Salix magellanica* Poirlet.):** Se trata de una especie originaria de Centro y Sudamérica, conocida en Argentina como *sauce blanco*, *sauce colorado* o *sauce criollo*, y en Chile como *sauce amargo*, con principios activos similares a *Salix alba*. La concentración de *salicina* alcanza alrededor del 0,88%. Su hábitat se extiende desde México hasta Uruguay y Argentina (llega hasta la provincia de Chubut). (Lahitte H. et al., 1999).

Diferentes extractos de las hojas han arrojado una actividad analgésica débil (Piñeros Corpas J. et al., 1989). Los extractos metanólicos de tallos y hojas demostraron tener actividad citotóxica frente al carcinoma CA-9KB y leucemia P-38; y efecto de ligazón a nivel de ácidos nucleicos, como el ADN (Pezzuto J. et al., 1991). En Perú la decocción de la corteza es empleada en lavajes uterinos, cicatrización de úlceras y como estimulante del apetito. En Bolivia se le atribuyen propiedades emenagogas, antiespasmódicas, febrífugas y antirreumáticas. En ciertas regiones de Cuba utilizan la corteza como afrodisíaca, mientras en Argentina se emplea como antiespasmódica, febrífuga, sedante y tónica.

***Salix babylonica* L.:** Descrito por Linneo en su incursión botánica por la región babilónica, este árbol de mediano porte, conocido como *sauce llorón*, sería nativo de China. El denominado *sauce llorón dorado* es un híbrido entre *S. alba* var. *vitellina* y *Salix babylonica*. Las ramas en decocción son utilizadas en el tratamiento de la gonorrea y reumatismo. Con la goma o resina se hacen aplicaciones antisépticas locales en heridas o llagas. La corteza y raíz se emplean en decocción en casos de reumatismo (Chin W. & Keng H., 1990).

BIBLIOGRAFÍA

- Albrecht M. et al.: *Anti-inflammatory activity of flavonol glycosides and salicin derivatives from the leaves of Populus tremuloides*. *Planta Med.* 56: 660 (1990).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- Baker S.; Thomas P.: *Herbal medicine precipitating massive haemolysis*. *Lancet*. i, 8, 540:1039-40 (1987).
- Blumenthal M. (Ed.): *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. ABC Edic. USA. (2000).
- Bradley P. (Ed.): *British Herbal Compendium. Vol. 1*. Bournemouth. British Herbal Medicine Association. 224-6 (1992).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. 2ª Ed. USA (1998).
- Bruneton J.: *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. Paris. Lavoisier Publishing. (1995).
- Budavari S. (Ed.): *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemical, Drugs and Biologicals*. 12th. Ed. N. Jersey. Merck & Co. Inc. (1996).
- Cañigueral S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF SRL España. (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur. (1990).
- Chrusasik S.; Eisenberg E.; Balan E.; Weinberger T.; Luzzati R. and Conradt C.: *Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: A randomized double-blind study*. *Am. J. Med.* 109: 9-14 (2000).
- Font Quer P.: *El Dioscórides Renovado*. Edit. Labor S. A. 7ª Edición. (1980).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. Colombia (2000).
- Goodman A. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. 6a. Edic. (1992).
- Higgs G. and Flower R.: *Anti-inflammatory drugs and the inhibition of arachidonate lipooxygenase*. In: *SRS-A and leukotrienes*. Piper P. J. Ed. John Wiley & Sons, Ltd. London. Pp. 197-207. (1981).
- Julkunen R.; Meier B.: *The enzymatic decomposition of salicin and its derivatives obtained from Salicaceae species*. *J. Natural Products*. 55 (9):204-12 (1992).
- Kopp E. and Ghosh S. *Science* 265: 956 (1994).
- Kudriashov B.; Arjeva L. and Liapina L.: *Hemostatic system function as affected by thromboplastic agents from higher plants*. *Biol. Nauki*. 4: 58-61 (1986).
- Lahitte H.; Hurrel J.; Haloua M.; Jankowski L. y Belgrano M.: *Arboles Rioplatenses*. L.O.L.A. Edic. Buenos Aires. (1999).
- Leontyev V.; Zidra S.; Kiryukhina S.; Cherkasskaya R. and Rassadin A.: *Estudio sobre el efecto analgésico de una preparación de origen vegetal en la práctica estomatológica*. Instituto de Investigación Estomatológica. Central de Moscú. (1989).
- Martindale: *The Extra Pharmacopeia*. 30ª Edic. Reynolds J. Edic. London: The Pharmaceutical Press. (1993).
- Meier B. et al.: *Pharmaceutical aspects of the use of willows in herbal remedies*. *Planta Med.* 54: 559-60 (1988).
- Menghini A.; Menghini L. and Miccinilli R.: *Tre piante ad attività antinfiammatoria: Spiraea ulmaria, Salix alba, Harpagophyton procumbens*. Un profilo botanico, farmacologico, clinico e storico-culturale. Abstract S-4. VIIIº Congresso Nazionale di Fitoterapia. Siena, Italia. 31 Maggio - 2 Giugno (2002).
- Mills S.; Jacoby R.; Chacksfield M. and Willoughby M.: *Effect of a proprietary herbal medicine on the relief of chronic arthritic pain: a double-blind study*. *Br. J. Rheumatol.* 35 (9): 874-8 (1996).
- Patrono C.: *Congreso Mundial sobre Aspirina*. Univ. de Pennsylvania (USA). Venecia, Italia. (1997).
- Pentz R. et al.: *Biöverfügbarkeit von Salicylsäure und Coffein aus einem phytoanalgetischen Kombinationspräparat*. *Dtsch Apoth. Ztg.* 10: 92-6 (1989).
- Pezzuto J.; Che C.; Mc Pherson D.; Erdelmeier C. et al.: *DNA as an affinity probe useful in the detection and isolation of biologically active natural products*. *J. Natural Products*. 54 (6): 1522-30 (1991).
- Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales*. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas. Colombia. (1988).
- Rentera E. y Rentera M.: *Plantas de la Flora Argentina empleadas en medicina popular*. Edit. Hemisferio Sur S. A. Buenos Aires. (1980).
- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación*. *Natura Medicatrix*. 37: 80-4. (1995).
- Sanchez M.: *Historia de la Aspirina*. *Fitomedica*. 1: 44-6. España. (1996).
- Schaffner E.: *¿Ein Antiarrheumatikum der modernen Phytotherapie?*. In: Chrusasik S. et al. Eds. *Rheumatherapie mit Phytopharmaka*. Stuttgart. Hippokrates-Verlag. 125-7. (1997).
- Schülzer H.: *Phytotherapy in Paediatrics: Handbook for Physicians and Pharmacists*. Stuttgart. Medpharm Scientific Publishers. 41: 63-4 (1997).
- Schmid B.; Tschirdevahn B.; Katter I. et al.: *Analgesic effects of willow bark extract in osteoarthritis: results of a clinical double-blind trial*. *Fact. 3: 186* (1998).
- Schneider E. Z. *Phytother.* 8: 38 (1987).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer-Verlag. (2000).
- Senahayake F.; Pigott K.; Hamilton-Miller J.: *A pilot study of Salix-SST (saliva-stimulating lozenges) in post-irradiation xerostomia*. *Curr. Med. Res. Opin.* 14 (3): 155-9 (1998).
- Silva M.; Alarcón J. Bittner M.; Becerra J.; Sanhueza L. y Marticorena C.: *270 Plantas Medicinales Ibero-Americanas*. Gupta M. (Ed.). Cyted. Unesco. Colombia. (1996).
- Steinegger E. and Hövel H.: *Analytische und biologische untersuchungen an Salicaceen-wirkstoffen, insbesondere an salicin*. II. *Pharm. Acta Hebr.* 47 (3): 222-234 (1972).
- Sutcliffe J. and Dain N.: *Historia de la Medicina*. Edit. Blume. España. 1ª Edic. (1993).
- Vainio H.: *Centro de Internacional de Investigación del Cáncer (OMS)*. Lyon, Francia. (1997).
- Van J.; Higgs G.; Hart F. and Wojtulenski J.: *Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandins in arthritis rheumatoid*. In: *Prostaglandins Synthetase Inhibitors*. Raven Press. N. York. Pp. 165-173. (1974).
- Wallenburg H.: *Congreso Mundial sobre Aspirina*. Univers. de Erasmus (Holanda). Venecia, Italia. (1997).
- Wren R.: *Nueva Enciclopedia de Medicina Herbolaria y Preparados Botánicos*. Edit. Grijalbo S. A. (1994).

SAÚCO



NOMBRE CIENTÍFICO

Sambucus nigra L.

NOMBRES POPULARES

Español: saúco, canillero, sabugo, sayugo.

Portugués: sabugueiro, bieiteiro, samugueiro, saúgu, pau virandoiro.

Inglés: elder, black elderberry, pipe tree, bour tree.

Otros: sureau noir (Francés), sambuco, sambrugo (Italia), Holunder, Flieder (Alemania).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o árbol pequeño perteneciente a la familia de las *Caprifoliáceas*, caracterizado por presentar una altura entre 4 y 10 metros; corteza grisácea con amplias fisuras que dejan vislumbrar la superficie interior blanca; hojas opuestas caducas, pinadas, con 5-7 folíolos dentados y ovalados; flores pequeñas blanquecinas y aromáticas, reunidas en corimbos de grandes cimas, seguidas por bayas negras con tres semillas en su interior.

HÁBITAT

El género *Sambucus* comprende unas 20 especies originarias de climas templados. El *saúco* es originario de Europa, Asia Occidental y África septentrional, siendo introducido posteriormente en otras regiones. Crece en setos, bosques y linderos de zonas frescas, hasta los 1.000 metros de altitud, requiriendo suelos húmedos ricos en nitrógeno. Se cultiva también como ornamental existiendo diversas variedades.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las flores secas y los frutos. En menor medida se emplea la corteza. Las flores se recogen en tiempo seco, en momentos en que la planta acaba de empezar su floración como ocurre durante el verano. El olor es débilmente característico y el sabor mucilaginoso y algo dulce.

HISTORIA

Especie empleada medicinalmente desde épocas remotas. El nombre *Sambucus* proviene del griego *sambuke*, que significa "flauta musical" ya que con sus retoños se fabricaban antiguamente dichos instrumentos. La denominación inglesa *elder* proviene del anglosajón *aeld* que significa *atizar*, en alusión a que sus tallos huecos eran especialmente adecuados para prender fuego. Entre las creencias de los

países eslavos y bálticos, el *saúco* era la morada de Puschkayt, dios de la tierra, a quien se ofrendaba alimentos colocándolos en la base de este árbol. El *saúco* fue muy venerado, desde el punto de vista medicinal, por los campesinos europeos en especial durante los siglos XIII y XVIII. Se le conocía como "la medicina de los pulmones de los campesinos" debido a las virtudes que sobre el árbol respiratorio ejercían sus tisanas.

En la Edad Media era empleada por miles de europeos para tratar la fiebre y elaborar dulces y jaleas. John Evelyn declaró en el siglo XVII "... la toma de un extracto de bayas diario alarga la vida". Otro autor del siglo XVII, Martin Blokwich, editó una publicación en la que mencionaba alrededor de 70 enfermedades que podían ser tratadas con flores y bayas de *saúco*. El *saúco* también fue muy empleado por los nativos norteamericanos quienes lo recomendaban para tratar diferentes dolencias, desde respiratorias hasta dermatológicas. Los indios Iroqueses empleaban las flores blancas como antitérmico, los Cherokee empleaban el zumo de las bayas en casos de reumatismo e infecciones, y los Delaware lo aconsejaban como depurativo hepático.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Corteza: De ella se han aislado glucósidos flavónicos, sales potásicas, lectinas (ricas en fitohemaglutininas, ácido aspártico, asparagina, valina y leucina), sambucina (alcaloide), triterpenoides (α -amirenona, α -amirina, betulina, ácido oleánico, β -sitoesterol) y taninos.

Flores: Contienen un aceite esencial (0,025-0,15%) rico en linalol, geraniol, nerol; flavonoides (rutina, isoquercitrina, hiperósido, kempferol y astragalina), mucílagos, alcoholes y ácidos triterpénicos (α y β -amirina, ácido ursólico y ácido oleánico), trazas de sambunigrina (glucósido cianogenético), taninos, ácido clorogénico (3%), plastocinina (proteína), pectina y glucósidos del ácido cafeico y ferúlico. Para la Farmacopea Suiza (Ph. Helv. VII) la cantidad de flavonoides en las flores no ha de ser inferior a 0,7%, mientras que para las Farmacopeas Alemana (DAB 1997) y Europea (3ª Ed) no debe ser menor al 0,8%. En todos los casos, son calculados como isoquercitrina.

Frutos: flavonoides (rutina, isoquercitrina, isoramnetina-3-glucósido, 3-rutinósido), antocianidinas (heterósidos de la cianidina, crisantemina, sambucina y sambucianina), trazas de heterósidos cianogenéticos en las semillas (holocalina, prunasina, sambunigrina y zierina), ácidos orgánicos (cítrico, tartárico y málico), provitamina A, vitamina C (0,03%), azúcares (7,5%, principalmente glucosa y fructosa), pectina, taninos (3%) y trazas de aceite esencial (0,01%) rico en ésteres de ácidos grasos (ácidos linoleico, linolénico y palmítico) y más de 30 compuestos adicionales.

Hojas: heterósidos cianogenéticos tales como sambunigrina (0,042%), prunasina, zierina y holocalina; colina, flavonoides (rutina, quercetina), sambucina (alcaloide), fitoesteroles, triterpenos, alcanos, ácidos grasos, taninos, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Del *saúco* destacan fundamentalmente sus cualidades antimicrobianas en el abordaje de procesos virales que afectan el árbol respiratorio. También son importantes sus virtudes diuréticas y antiinflamatorias. Últimamente han cobrado relevancia las lectinas de esta especie, las cuales podrían jugar un papel importante en procesos inmunológicos y tumorales. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria

En tests de evaluación antiinflamatoria sobre edema plan-

tar de ratas inducida por *carragenina*, los extractos de *saúco* en dosis de 100 mg/k vía oral evidenciaron una moderada actividad (debida presuntamente al *ácido ursólico*), considerándose la misma de menor magnitud respecto a la droga indometacina que ofició de grupo control (Mascolo N. et al., 1987). En ratas, el extracto acuoso bruto elaborado con las hojas de *Sambucus mexicana* (*saúco mexicano*) exhibió actividad analgésica y antiinflamatoria en modelos experimentales de inflamación aguda y crónica bajo inducción de *carragenina* (Salamanca A. et al., 1995). Resultados similares se obtuvieron con el extracto acuoso de la raíz de *Sambucus williamsii*, conocido como *saúco de China* (Wen L. et al., 1991). El mecanismo de acción antiinflamatorio no está muy bien dilucidado, encontrándose que los extractos de *saúco* en principio no actuarían por inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa (Tunón H. et al., 1995).

Actividad de las Lectinas - Inmunidad

Las *lectinas* presentes en corteza de *saúco* demostraron actividad antiespasmódica sobre íleon de cobayo, conejo y rata; y espasmogénica sobre útero de rata (Ritcher A., 1973). En patología humana, las lectinas se emplean para tratar ciertos tipos de anemia o aquellas leucopenias inducidas por drogas oncológicas (Paulo E., 1976). Las *fitobemalectininas* del *saúco* presentan alta afinidad por los eritrocitos, en especial los del grupo A (Broekaert W. et al., 1984). En estudios *in vitro*, han demostrado estimular la producción de sustancias de tipo-interferón sobre leucocitos humanos (Martindale, 1989; Vivian B. et al., 2001). Este tipo de *lectina* está asociada a procesos mitogénicos, antigénicos e inmunosupresores, siendo una buena medida para evaluar la respuesta blastogénica de los linfocitos en trastornos de la inmunidad. Algunas *lectinas* de *S. nigra* y *S. ebulus* han demostrado bloquear la síntesis de proteínas por inactivación ribosomal, al igual que lo hace la *ricina* de *Ricinus communis*, pero sin la toxicidad de ésta (Girbés J., 1996). Entre dichas lectinas se pudo aislar la *nigrina-B*, la cual tendría actividad citotóxica sobre varias líneas de células tumorales (Muñoz R. et al., 2001).

Investigaciones efectuadas sobre monocitos humanos con un producto estandarizado de *saúco*, demostraron una actividad estimulante sobre citoquinas participantes en los mecanismos inflamatorios orgánicos, tales como IL-1 β , TNF- α , IL-1 α , IL-6 e IL-8, las cuales jugarían un importante papel en los mecanismos de inmunoestimulación necesarios para afrontar procesos tumorales y de inmunodeficiencia (Barak V. et al., 2001; Vivian B. et al., 2001).

Actividad Antimicrobiana

A nivel infectológico, una infusión preparada con flores de *saúco*, raíz de *saponaria* (*Saponaria officinalis*) y partes aéreas de *hipérico* (*Hypericum perforatum*), demostró exhibir actividad antiviral contra el virus de la Influenza tipo A y B (*in vivo* e *in vitro*) y contra el virus del herpes tipo I *in vitro* (Vanden Berghe D. et al., 1986; Serkedjieva J. et al., 1990). Esta actividad antiviral estaría en relación con la presencia de flavonoides, saponinas, ácidos fenólicos y polisacáridos presentes en dicha infusión, los cuales actuarían sinérgicamente (Zawilinska B. et al., 1989).

En un estudio clínico controlado con placebo realizado con un extracto estandarizado de *saúco* sobre 40 pacientes con gripe a lo largo de 3 días, demostró una mejoría clínicamente significativa en el 93% de los pacientes tratados con *saúco* en los dos primeros días, respecto a los 6 días que demandó el grupo control en mejorar los síntomas (Zakay Roness Z. et al., 1995).

Otras

Entre las principales actividades biológicas del *saúco* destaca su acción diurética, determinada principalmente por los *flavonoides* y las *sales de potasio* presentes en los extractos. Esta actividad ha demostrado ser más eficaz que la proporcionada por *teofilina*. En estudios en ratas a las cuales se le administró el extracto acuoso de *saúco*, se pudo observar un incremento en el flujo urinario con un aumento en la excreción de sodio (Inoue T. & Sato K., 1975; Rebuerta M. et al., 1983; Beaux D. et al., 1999).

Los triterpenoides aislados de una variedad muy emparentada conocida como *Sambucus formosana* ha demostrado actividad protectora hepática sobre intoxicaciones producidas por *tetracloruro de carbono* en ratas (Lin C., 1988). Las *antocianidinas* halladas en el jugo de los frutos, han demostrado una marcada actividad antineurítica, siendo a tal fin empleada en casos de neuralgia del trigémino por vía interna o tópica. Por su parte los mucílagos les confieren propiedades antitusivas (Peris J. et al., 1995). La actividad diaforética o sudorífica preconizada por la medicina popular, no tiene una explicación científica aún, señalándose a los *flavonoides* y *ácidos fenólicos* como los responsables de generar un incremento de las glándulas sudoríficas al estímulo térmico de la tisana muy caliente (Van Ginkel A., 1998).

Estudios en animales de laboratorio demostraron que el extracto acuoso de *saúco* incrementa el transporte de 2-deoxi-glucosa, la oxidación de glucosa y la gluconeogénesis en músculo abdominal de ratas, a través de un mecanismo estimulador de las células beta-pancreáticas (Gray A. et al., 2000). Por último, el suministro del decocto de hojas de *S. peruviana* (una variedad relacionada) a 30 pacientes con hiperlipidemias de varios orígenes, en dosis de 15 mg/k/día durante 6 semanas, produjo en sangre un aumento significativo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), reducción de lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) y descenso de triglicéridos y colesterol total (Torres Marquina I., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis adecuadas el *saúco* suele ser muy bien tolerado. Se han descrito casos de toxicidad por la ingesta de altas dosis de extractos de *saúco*, o más frecuentemente por el consumo del jugo de frutos inmaduros, donde se concentra una mayor cantidad de *sambunigrina*, causando náuseas, vómitos y diarrea (McGuffin M. et al., 1997). Los frutos cocidos pierden toxicidad, sobre todo los de la variedad roja de los Pirineos, conocida como *Sambucus racemosa* (Lindner E., 1995). Otros cuadros tóxicos se han observado con el alto consumo de tisanas elaboradas con las hojas atribuibles a los glucósidos cianogénicos presentes en las mismas (Hardin J. et al., 1974).

La administración de *lectinas* a ratas preñadas induce teratogenicidad. Para ser consideradas peligrosas en humanos deberían tomarse enormes cantidades, lo cual resulta altamente improbable (Paulo E., 1976). El consumo de extractos de flores y frutos en dosis usuales, así como la aplicación externa de extractos de *saúco* no ha evidenciado toxicidad. En cuanto al efecto diurético, el mismo puede generar hipokalemia, lo que se tendrá en cuenta antes de su prescripción (Newall C. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

La seguridad durante el embarazo y la lactancia no ha sido suficientemente demostrada aún, en virtud de lo cual no se recomienda el empleo de extractos de *saúco* en estas circunstancias, hasta tanto obtener datos de inocuidad (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

El saúco se encuentra registrado por las Farmacopeas de Austria (ÖAB 1990), Alemania (DAC 1986), Europea (3ª Ed.), Francia (Xª Ed.), Hungría (7ª Ed.), Inglaterra (BHP 1983, 1990, 1996, BHC, 1992), Italia, Martindale (31ª Ed.), República Checa, Rumania y Suiza (7ª Ed.), entre otras. El *Council of Europe* la ha catalogado como producto natural alimentario o saborizante en categoría N1 y N2. La categoría N1 indica que no existen restricciones acerca del empleo del fruto. En tanto la categoría N2 hace mención a limitaciones en cuanto a la concentración de *ácido hidrocianico*, siendo la misma para bebidas de 1 mg/k como máximo; 5 mg/k en jugos de fruta y 50 mg/k en mazapanes (Council of Europe, 1981).

La FDA norteamericana considera los frutos y hojas de *saúco* como seguros para consumo humano (listado GRAS), estando comprendido como suplemento dietario (Mc Caleb R., 1993). La Comisión "E" de Monografías de Alemania ha catalogado a las flores de saúco dentro del grupo de hierbas aprobadas para uso humano, recomendándose en resfriados y catarros respiratorios (Blumenthal M. et al. 2000). Existe una monografía elaborada por la OMS (Vol. 2, 2001). Los Ministerios de Sanidad de Francia y Bélgica autorizan además, su uso tradicional como diurético. Las flores de saúco son reconocidas para uso medicinal humano por los Ministerios de Sanidad de Venezuela, Bolivia (hojas), España (Real Decreto nº 3176 de 1983) y Colombia (García González M., 2000).

ADULTERANTES

En la práctica son muy raras. Antiguamente se adulteraba con flores de *Sambucus ebulus*.

USOS ETNOMEDICINALES

La decocción de la corteza del *saúco* es empleada en casos de edemas, nefritis, litiasis e infecciones urinarias. En menor medida como coadyuvante de reumatismo y gota. En todos los casos se administran 3-4 tazas diarias. Las flores se emplean en forma de infusión en casos de gripe, sinusitis, edemas, asma infantil, conjuntivitis, reumatismo, constipación, como sudorífico y en resfriados, administrándose 3 tazas diarias. Los frutos se emplean como laxantes y diaforéticos. El jugo de los frutos (5 g por dosis) se emplea a razón de 2-3 tomas diarias como laxante, diurético y diaforético, o bajo aplicación local en casos de neuralgia del trigémino y ciática.

En los trastornos respiratorios suele asociarse con raíz de *Hydrastis canadensis* y flores de *milenrama*. En procesos de congestión pulmonar y asma se emplean las flores de *saúco* junto a flores de *gordolobo* y flores de *manzanilla*. Debido al amargor de estas infusiones se suele agregar *menta*. Las hojas en aplicación tópica se emplean en hemorroides y quemaduras y como repelente de insectos en el área del Amazonas. En Ecuador se emplea la infusión de las flores por vía oral o en vaporizaciones, como antitusivo y para

tratar resfriados. En ese mismo país la decocción de la corteza y las hojas en infusión concentrada se emplean como purgante y vomitivo.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: La OMS preconiza 3-5 g de droga vegetal en 150 ml de agua. Infundir 10 minutos. Tomar 2-3 tazas diarias bien calientes.

Decocción: Al 8% a partir de la corteza o los frutos. Tomar 3-4 tazas diarias. Para la raíz se emplean 30 g/l. Reducir a la mitad durante la ebullición. Tomar 1-2 tazas al día como laxante.

Extracto seco: Para las flores se recomiendan 1-2 g diarios, repartidos en 3 tomas. A partir de la corteza en relación 3:1, se recomienda a razón de 900 mg diarios repartidos en 3 tomas.

Extracto fluido: A partir de las flores, en relación 1:1 con alcohol de 25%. Según la Comisión E de Alemania se administran 1,5-3 g/día, dividido en 2-3 tomas.

Tintura: Relación 1:5, en etanol 25%. La OMS señala dosis de 15-25 ml diarios. La Comisión E de Alemania recomienda 2,5-7,5 g/día de tintura (según Erg. B6).

Jarabe: Se prepara a partir de las bayas maduras (1 kg) en maceración con agua (15 minutos). Filtrar exprimiendo. Se añade luego 200 cc de azúcar moreno, haciendo calentar el preparado hasta que se espese. Se administran 1-2 cucharadas soperas diarias añadidas al agua o infusiones.

Jugo: La Farmacopea Helvética (Vª Ed.) indica que la toma de un vaso de jugo puro concentrado ejerce efecto laxante, mientras que la toma de dosis mayores a la señalada presenta efecto purgante.

Uso Externo: La infusión (60-80 g/l), infundiéndose 10 minutos, y aplicando como compresa, loción o colirio.

Fitocosmético: Se emplea el extracto glicólico (5-20%) para la elaboración de lociones tónicas e hidratantes.

USOS ALIMENTARIOS

Las flores con aroma a miel proporcionan una bebida refrescante. Las bayas o flores se añaden a mermeladas, jaleas, lácteos, buñuelos, chutneys y vinos, o se emplean como colorante casero (por presencia de antocianósidos). Las yemas tiernas son encurtidas.

CURIOSIDADES

En Alemania se solían hacer ataúdes con la madera de *saúco*, siendo común agregar cruces de madera o guirnalda del mismo encima del féretro. Tanto en el norte de Inglaterra como en la región del Tirol, las matas de *saúco* se recortaban en forma de cruz y se plantaban en las tumbas nuevas. También se ha dicho que la cruz de Cristo estaba hecha con madera de *saúco*, así como que este mismo árbol fue el que eligió Judas para colgarse. En la Irlanda e Inglaterra de la Edad Media, se consideraba al saúco "como árbol de las brujas" ya que se creía que la vara con la cual "volaban" estaría fabricada con su madera.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Barak V.; Halperin T. and Kalickman I.: *The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: I. Inflammatory cytokines*. *Eur. Cytokine Netw.* 12 (2): 290-6 (2001).
- Beauchamp D.; Fleurentin J. and Mortier F.: *Effect of extract of Orthosiphon stamineus B., Hieracium pilosella L., Sambucus nigra L. and Arctostaphylos uva ursi (L.) Spreng. in rats*. *Phytother. Res.* 13 (3): 222-5 (1999).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. USA. (2000).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Broekaert W. et al.: *A lectin from elder (Sambucus nigra L.) bark*. *Biochem. J.* 221: 163 (1984).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S. y Torres M.: *Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases*. *J. Ethnopharmacol.* 20: 223-37 (1987).
- Cáceres A.; Cano O.; Samayoa B. and Aguilar L.: *Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. I. Screening of 84 plants against enterobacteria*. *J. Ethnopharmacol.* 30: 55-73 (1990).
- Cáceres A.; Alvarez A.; Orando A. and Samayoa B.: *Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. I. J. Ethnopharmacol.* 31 (2): 193-208 (1991).
- Cáceres A.; Saravia A.; Jáuregui E.; Aguirre I.: *Actividad antiinflamatoria de plantas de uso popular en Guatemala*. *Cuadernos DIGI.* 5 (92): 61 (1992).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3ª Ed. Strasbourg. (1981).
- Di Stassi L.; Hiruma C.; Guimarães E. and Santos C.: *Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon*. *Fitoterapia.* 65 (6): 529-40 (1994).
- Fernández Rodríguez J.; Feijoo Carnero C.; Merino Trigo A.; Páez de la Cadena M.; Rodríguez Berrocal F.; De Carlos A.; Butron M.; Martínez Zorzano V.: *Immunohistochemical analysis of sialic acid anducose composition in human colorectal adenocarcinoma*. *Tumour*

Biol. 21 (3): 153-64 (2000).

- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED, Colombia (2000).

- Giribés Juan T.: *Proteínas Vegetales de Plantas Medicinales*. Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias de Valladolid, España. (1995).

- Gray A.; Abdel Wahab Y.; Flatt P.: *The traditional plant treatment, Sambucus nigra (elder), exhibits insulin-like and insulin-releasing actions in vitro*. J. Nutr. 130 (1): 15-20 (2000).

- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, Colombia. (1995).

- Hardin J.; Arena J. (Ed): *Human poisoning from native and cultivated plants*. 2ª Ed. North Carolina. (1974).

- Inoue T. and Sato K.: *Phytochemistry*. 14: 1.871 (1975).

- Labitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Janekowski L.; Haloua P. y Mehlbreiter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. L.O.L.A. Edic. Buenos Aires. (1998).

- Lamaison J.; Petitjean C. and Carnat A.: *Presence of isorhamnetin 3- glucoside and 3- rutinoside in Sambucus nigra flowers*. Ann. Pharm. Franc. 49 (5): 258-62 (1991).

- Lin C.; Tome W.: *Antihepatotoxic principles*

of *Sambucus formosana*. *Planta Med.* 54: 223-4 (1988).

- Lindner E.: *Toxicología de los Alimentos*. Edit. Acribia S. A. 2ª Ed. Pp. 19. (1995).

- Martindale: *The Extra Pharmacopeia*. 29ª Edic. Reynolds J. The Pharmaceutical Press. (1989).

- Mascolo N. et al.: *Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity*. *Phytotherapy Res.* 1: 28 (1987).

- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).

- Meckes Lozoya M. and Campos V.: *Pharmacological screening of Mexican plants, popularly used for the treatment of cough*. *Fito-terapia*. 57: 365-70 (1986).

- Monroy I.; Arriaza L. y Amarillis Saravia G.: *Estudio de la Actividad Analgésica de Infusiones de Corteza de Sambucus mexicana, raíz de Petiveria alliacea, flores de Gnaphallium stramineum y hojas de Acalypha guatemalensis, Cajanum cajan y Crescentia cujete utilizadas popularmente en Guatemala*. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. USAC. Guatemala. (1995).

- Morales A.: *Inhibición in vitro de Trichomonas vaginalis por extractos acuosos vegetales de*

uso popular. Tesis. Fac. de CCQQ y Farmacia, USAC. Guatemala. (1990).

- Muñoz R.; Arias Y.; Ferreras J.; Jimenez P.; Rojo M. and Girbes T.: *Sensitivity of cancer cell lines to the novel non-toxic type 2 ribosome-inactivating protein nigrin b*. *Cancer Lett.* 167 (2): 163-9 (2001).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press, London. (1996).

- Paulo E.: *Effect of phytohaemagglutinin from the bark of Sambucus nigra on embryonic and foetal development in mice*. *Folia Biol. (Kraków)*. 24: 213-22 (1976).

- Ramírez O.: *Espectro de inhibición de bacterias patógenas por extractos vegetales*. Tesis. Guatemala. Facultad de CCQQ y Farmacia, USAC. (1990).

- Rebutia M. et al.: *Étude de l'effet diurétique de différentes préparations des fleurs du Sambucus nigra*. *Plant Med. Phytother.* 17: 173-81 (1983).

- Salamanca A.; Emim J.; Souccar C. and Lappa A.: *Estudo da atividade analgésica e antiinflamatória do extrato bruto aquoso da Sambucus mexicana*. Presl. Univ. de San Carlos da Guatemala. (1995).

- Serkedjieva J. et al.: *Antiviral activity of the infusion from flowers of Sambucus nigra L., aerial parts of Hypericum perforatum L. and*

roots of Saponaria officinalis L., against influenza and Herpes simplex viruses. *Phytother. Res.* 4: 97 (1990).

- Torres Marquina I.: *Efecto hipolipémico del decocto de las hojas de Sambucus peruviana en pacientes con hiperlipidemia*. Abstract. IVº Congreso Mundial de Medicina Tradicional. Lima, Perú. 5-8 de noviembre (2002).

- Tinnin H.; Olavsdotter C. and Bohlin L.: *Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants*. *J. Ethnopharmacol.* 48: 61-76 (1995).

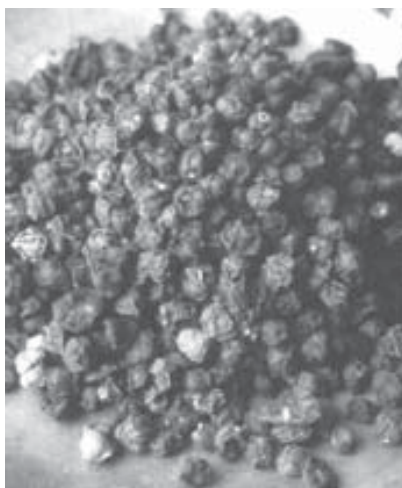
- Vanden Berghe D.; Vlietinck A. and Van Hoof L.: *Bull. Inst. Pasteur.* 84: 101 (1986).

- Vivian B.; Tal H.; Anna K.: *The effect of Sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines. I. Inflammatory cytokines*. *Eur. Cytokine Netw.* 12 (2): 290 (2001).

- Zakay Ronen Z.; Varsano N.; Zlotnik M.; Manor O.; Regev L.; Schlesinger M. and Muncuoglu M.: *Inhibition of several strains of Influenza virus in vitro and reduction of symptoms by an elderberry extract (Sambucus nigra L.) during an outbreak of Influenza B in Panama*. *J. Alternat. Complement. Med.* 1 (4): 361-9 (1995).

- Zamilinska B.; Grzybek J.; Serkedjieva J. et al.: *Proc. Vth. Virol. Symposium*. Pp. 131-2. Poland. (1989).

SCHISANDRA



NOMBRE CIENTÍFICO

Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. Sinonimias: Se citan 3 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: magnolia china, schisandra, planta de los cinco aromas.

Portugués: schisandra, magnólia chinêsa.

Inglés: magnolia vine, chinese magnolia.

Otros: schisandre (Francés), wu wei zi (Chino), gomishi (Japonés), omicha (Corea).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta trepadora perteneciente a la familia de las Magnoliáceas, la cual presenta una longitud de 8-15 metros y 1,2-1,5 cm de diámetro; hojas caducifolias ovoidales, alternas, pecioladas, membranosas, de 5-15 cm. de largo; flores solitarias fragantes, color cremoso o rosado, con numerosos pistilos, dispuestas en un receptáculo redondeado, haciendo su aparición hacia fines de la primavera; las flores masculinas y femeninas crecen en plantas diferentes. El fruto, agrídulce y globular, presenta coloración rojo-escarlata.

HÁBITAT

El género está compuesto por 25 especies trepadoras que crecen al este de Asia y de América del Norte. La schisandra es originaria de las zonas boscosas del noroeste de China, Japón, Himalaya y Corea; región oriental de Rusia e islas Kuril. Ha sido introducida en América del Norte en 1850. Existen especies emparentadas como *Schisandra sphenanthera* que crece en el oeste, centro y sur de China y suele comercializarse de igual modo que *S. chinensis*.

PARTE UTILIZADA

El fruto y las semillas.

HISTORIA

Los frutos de schisandra cuentan con un uso tradicional en China de más de 2.500 años de antigüedad. Precisamente en el libro «Shen Nong Ben Tsao Ching» (2.697 a.C.) se recomendaba su empleo en casos de tos y asma bronquial. El nombre popular chino *wu wei zi* (planta de los cinco aromas) obedece al carácter dulce y ácido (a la misma vez) de la cáscara y pulpa del fruto; como así también al carácter amargo-picante de las semillas, de sabor salado. En 1832 fue descrita por el botánico ruso Nikolai Turczaninov quien le asignó el nombre *Kadsura chinensis*. Años más tarde (1856) se sugiere llamarla *Maximowiczia chinensis*, en honor a otro botánico ruso: K. Maximowicz. Por petición del botánico H. Baillon, en 1866 se reclasifica hacia el género *Schisandra*. La palabra *Schisandra* deriva del griego *schizein* = «abierto», «dividido» y *andros* = «hombre», en alusión a la disposición separada o abierta de las anteras en los estambres.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Lignanos del tipo dibenzociclo-octadieno: En diferentes concentraciones, según se trate del fruto (7,2%), corteza (1,3-10%) o semillas (19,2%). Se forman a partir de los precursores pregomisina y epigalbacina, destacando: schisandrina (schisandrol A), schisandrinas A (deoxischisandrina), B y C, schisanterina D, isoschisandrina, gomisinas A, B, C, F, G, J, K1, K2, K3, L1, L2, L1 metiléster, M1, M2, N, O, Q, angeloilgomisina Q, deangeloilgomisina B y F, epigomisina O. En semillas de *S. sphenanthera* se aislaron los lignanos: schisanhenol, schisandrona, enshicina, epienshicina, wulignanos.

Otros: azúcares (1,5%), ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico (12%), málico (10%), fumárico y tartárico, resina, pectina, esteroides, fosfolípidos, taninos, vitaminas C y E, oligoelementos (cobre, manganeso, níquel, zinc) y aceite volátil (1-3%) conformado principalmente citral, α y β -chamigreno, β -chamigrenol, sesquicareno, chamigrenal, α -ylangeno, β 2-bisaboleno. En las hojas se han aislado flavonoides (quercetina y kaempferol) y ácido cinámico.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los frutos y semillas de schisandra presentan actividades adaptogénicas, hepatoprotectoras y estimulantes de las funciones cognitivas. Existen algunos trabajos promisorios en oncología experimental. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hepatoprotectora

Son numerosos los reportes que han evidenciado una actividad hepatoprotectora importante tanto de los frutos como de las semillas de schisandra. La actividad hepatoprotectora se ha evidenciado en injurias producidas por tetracloruro de carbono (CCl4) y paracetamol en ratas; como así también por etinilestradiol-3-ciclopentiléter en conejos. Dicha actividad fue observada tanto cuando el tóxico fue administrado antes o después del extracto (Pao T. et al., 1977). Por su parte los extractos etéreo, etilacético, acuoso y metanólico de los frutos de schisandra demostraron disminuir la toxicidad inducida por galactosamina, en cultivos de hepatocitos de ratas (Hikino H. et al., 1984).

Varios serían los lignanos relacionados con esta actividad. La mayoría demostró prevenir la elevación en suero de la enzima hepática GPT, a la vez que evitaron la producción de focos necróticos e inflamatorios en hígado tras la administración de CCl4. Frente a este tóxico, resultaron efectivos por vía oral los lignanos *gomisina A* y *B* (50 mg/k), *gomisina C* (200 mg/k vía i.p.) y *schisandrinas B* y *C* (50-100 mg/k). Las *gomisinas A* y *B* junto a la *schisandrina* también resultaron efectivas frente a daño hepático inducido por tiacetamida en ratas (Bao T. et al., 1980; Hikino H. et al., 1988). En el mecanismo desactivador de la toxicidad del CCl4 jugaría un papel muy importante la actividad antioxidante sobre la peroxidación lipídica a nivel microsomal (Liu K. et al., 1982; Kiso Y. et al., 1985).

Los lignanos *schisanbenol*, *schisandrinas B* y *C* demostraron propiedades antioxidantes superiores a la vitamina E, de acuerdo a lo observado en ratas infectadas con aflatoxina B1 o intoxicadas con cloruro de cadmio (Ip S. et al., 1996). Los dos primeros, además, inhibieron la producción del anión superóxido inducido por gosipol en microsomas

hepáticos de ratas. También demostraron reducir la formación de malondialdehído hepático inducido por inyección de etanol al 50% en ratas. Incrementaron además, la actividad de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa hepáticas (Lu H. & Liu G., 1992).

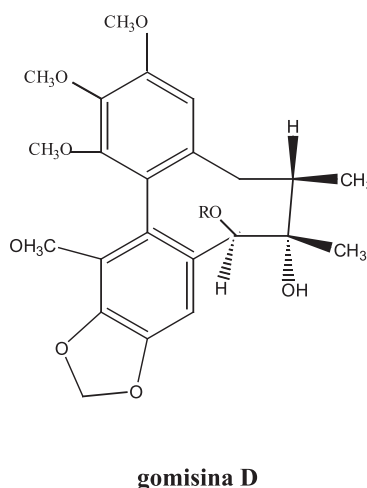
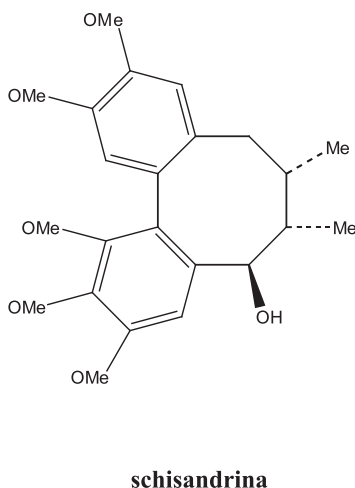
Administrados en la dieta diaria, los lignanos de schisandra demostraron estimular la síntesis de glucógeno hepático, observándose la mayor actividad en la *gomisina A*, la cual fue comparable a 100 mg/k de cortisona por vía oral. Este lignano ha mostrado incrementar los sistemas enzimáticos citocromo P-450, b5 y C-reductasa, como así también las enzimas aminopireno-demetilasa y 7-etoxicumarina-O-detilasa. Unicamente se observó un descenso de la enzima 3,4-benzo[á]pireno-hidroxilasa (Takeda S. et al., 1985). En animales adrenalectomizados el efecto fue similar, lo cual evidencia que la actividad sobre el metabolismo de la glucosa en hígado, no es mediada por las glándulas adrenales (Bao T. et al., 1980; Hikino H. et al., 1988).

En ratas parcialmente hepatectomizada, la *gomisina A* pudo demostrar efectos hepatoprotectores y regenerativos celulares frente a cuadros de fibrosis hepática bajo inducción por CCl4 (Takeda S. et al., 1987). En dosis de 50 mg/k vía i.p., previno además el incremento de las transaminasas GOT y GPT y los focos necróticos hepáticos, sobre injurias en ratas pretratadas con acetaminofén (Yamada S. et al., 1993). Asimismo, la *gomisina A*, en dosis de 5-50 mg/k vía oral, redujo el número de muertes de ratas por fallo agudo hepático tras ser infectadas con *Propionibacterium acnes* (Ohkura Y. et al., 1987).

Un ensayo clínico realizado con el extracto alcohólico de las semillas demostró efectos beneficiosos en el 85% de pacientes (n=102) con hepatitis B, en base al suministro oral de 9 g diarios durante 30 días de tratamiento. Asimismo, evidenció ser eficaz en el 80% de pacientes con hepatitis crónica (Dharmananda S., 1990). La *schisandrina B* presente en el fruto, ha demostrado en ratones efectos hepatoprotectores frente a la toxicidad inducida por CCl4, tacrina, menadiona y bis-tacrina. La misma actividad frente al CCl4 pudo ser corroborada en el compuesto sintético análogo de la *schisandrina C*, conocido como DDB (difenildimetil-dicarboxilato). En el mecanismo de acción se ha podido verificar un incremento en los niveles de glutatión mitocondrial y enzimas detoxificantes como la DT-diaforasa (Ko K. et al., 1997; Ip S. et al., 2000a; Ip S. et al., 2000b; Pan S. et al., 2002).

Actividad Adaptogénica

Al igual que sucede con *Panax ginseng*, *Eleutherococcus senticosus* y otras plantas, la *Schisandra chinensis* forma parte del conjunto de especies consideradas adaptógenas, es decir, capaces de contrarrestar los fenómenos adversos del entorno sumado a un efecto inmunoestimulante inespecífico, y por ello indicadas particularmente en casos de estrés psicofísico (Hancke J., 1991; Mearelli F., 1999). Comparativamente con el *ginseng* y el *eleuterococo*, la actividad adaptogénica de la schisandra sería algo más débil (Leung A. & Foster S., 1996). Uno de los mecanismos de acción involucra la producción de óxido nítrico, el cual se forma en altas cantidades durante reacciones de defensa del organismo. Dicho ácido presenta, entre otras, propiedades citostáticas, siendo generado por los macrófagos como un tipo de respuesta no específica del organismo (Moncada S & Higgs A., 1993; Panossian A. et al., 1999). En situaciones de estrés la schisandra activa



la formación de óxido nítrico y cortisol en plasma y saliva, lo que permite, en parte, adaptar al organismo ante situaciones de emergencia (Panossian A. et al., 1999).

Actividad sobre SNC:

De acuerdo con registros electroencefalográficos en animales, los extractos totales de schisandra producen efectos estimulatorios sobre SNC, aún en presencia de antagonistas a la dopamina. Asimismo, se ha demostrado que la schisandra antagoniza los efectos de sustancias depresoras del SNC tales como halotano, hidrato de cloral, aminazina y barbitúricos (Hancke J. et al., 1986; Lupandin A., 1991).

Sin embargo, la *gomisina A* y el *schisandrol A* demostraron en ratones prolongar la actividad hipnótica inducida por hexobarbital, en dosis equivalentes a 1/40 de la DL50. En dosis mayores, la *gomisina A* produjo efectos analgésicos y relajantes de la musculatura lisa. Asimismo, generó una actividad inhibitoria de la motilidad espontánea inducida por metaanfetamina. Por su parte, la *schisandrina* sólo redujo la actividad motora pero no produjo analgesia ni prolongación del sueño barbitúrico (Maeda S. et al., 1981).

A nivel cognitivo la *schisandrina*, en dosis orales de 5-10 mg/día, demostró incrementar la concentración, coordinación de movimientos y el trabajo intelectual de personas adultas jóvenes y en trabajadores telegrafistas. En dosis de 3 g diarios por vía oral, el extracto de schisandra demostró mejorar la agudeza y el campo visual, el área auditiva y la discriminación táctil (Chang H. et al., 1986). Una fórmula mixta herbal que contiene extractos de schisandra junto a *Panax ginseng* y *Biota orientalis*, demostró incrementar la memoria y el aprendizaje en ratones (Nishiyama N. et al., 1995). De manera similar, la *schisandrina B* incrementó la actividad cognitiva en ratas (Pan S. et al., 2002). El extracto eterpetrólico de schisandra evidenció actuar preferentemente sobre el sistema colinérgico, determinando una respuesta bifásica dosis-dependiente. En dosis de 280 mg/k vía oral a ratas, demostró un efecto nicotinomimético potenciando la actividad intestinal del carbacol. En cambio en dosis altas (840 mg/k), produjo un efecto colinérgico lítico (Volicer L. et al., 1965).

Oncología Experimental

Diferentes lignanos de schisandra demostraron incrementar los niveles enzimáticos de la citocromo P-450, citocromo NADPH-C-reductasa, aminopireno-demetilasa y benzofetamina-demetilasa. El incremento de la actividad de estas enzimas permite la conversión hacia metabolitos solubles en agua de conocidos carcinogénicos como los benzo[α]pirenos. Por otro lado, dichos lignanos (en especial la *gomisina A*) reducen el poder mutagenético de los benzo[α]pirenos (Liu K. et al., 1982). El poder carcinogénico de aflatoxinas y su unión al ADN celular fueron disminuidos *in vitro* por extractos de schisandra (Hendrich S. et al., 1986). A su vez, la administración oral de *gomisina A* (30 mg/k/día) durante 5 semanas, demostró reducir la incidencia de cáncer hepático en ratas pretratadas con 3-metil-dimetil-aminoazobenceno. De igual modo la *gomisina A* (0,03%) administrada en la dieta diaria de ratas durante 10 semanas demostró disminuir la incidencia de lesiones pre-neoplásicas del referido tóxico (Nomura M. et al., 1994).

La *gomisina A* (30 mg/k) administrada a ratas redujo también la concentración de ácidos biliares en plasma e incrementó el metabolismo del ácido deoxicólico, un factor de riesgo tumoral hepático (Ohtaki Y. et al., 1996). Por otra parte, dicho lignano, junto a la *gomisina J* y la *schisandrina C*

demostraron, en orejas de rata, reducir los focos inflamatorios lesionales del reconocido promotor tumoral acetato de tetradecanoilforbol (Yasukawa K. et al., 1992).

Otros

Ensayos en ratas evidenciaron una disminución de la temperatura corporal, actividad antiulcerogénica frente a condiciones de estrés térmico, y efecto antitusivo por parte del compuesto *gomisina A*. La *schisandrina* evidenció efectos coleréticos e inhibitorios de la hipersecreción ácida gástrica, en este último caso de manera superior a la *gomisina A* (Maeda S. et al., 1981). El extracto acuoso de schisandra demostró en ratas por vía oral, efectos antialérgicos con reacciones alérgicas de tipo I (Koda A. et al., 1982).

La administración de 50 g de un extracto seco de schisandra a caballos de carrera y de polo demostró, respecto a un grupo control, mejorar la performance deportiva observada a través de un incremento de la resistencia al esfuerzo físico y una disminución del ritmo respiratorio y cardíaco. El análisis sanguíneo reveló un descenso de ácido láctico e incremento de la glucosa plasmática en los caballos tratados (Ahumada F. et al., 1991). Los lignanos *schisanbenedol* y *schisandrina B* demostraron efectos protectores del daño oxidativo observado en ratas con isquemia cerebral (Xue J. et al., 1992). Al respecto, un preparado herbal que combina extractos de schisandra junto con *Panax ginseng* y *Ophiopogon japonicus*, demostró reducir el daño cerebral en isquemias por oclusión carotídea bilateral. Este mismo preparado se suele indicar en forma inyectable en casos de shock (Bown D., 1998; Xuejiang W. et al., 1999).

Los lignanos de schisandra demostraron *in vitro* una acción activadora de antagonistas del factor de agregación plaquetaria. La misma parece depender principalmente, de la ausencia de grupos éster en el carbono 6 y grupos oxhidrido en carbono 7. El lignano *dehidroschisandrol A*, un derivado del *schisandrol A*, demostró poseer la mayor actividad (Lee I. et al., 1999). El suministro de la fórmula mixta que combina extractos del fruto de schisandra junto con la raíz de *Panax ginseng* y la raíz de *Ophiopogon japonicus*, produjo efectos protectores en injurias miocárdicas inducidas por isoprotenerol (Li P. et al., 1996).

En un estudio clínico, a doble ciego y controlado con placebo, la administración de una fórmula herbal por vía oral entre cuyos componentes principales figura la *Schisandra sinensis*, demostró efectos beneficiosos en el control de colon irritable, luego de 16 semanas de tratamiento, sobre un total de 116 pacientes evaluados (Bensoussan A. et al., 1998). Otro producto herbal mixto que contiene entre sus 9 componentes a extractos del fruto de schisandra, demostró efectos antiproliferativos sobre cultivos de células carcinomatosas de próstata (Hsieh T. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una administración oral de 15 mg de extractos de schisandra a sujetos sanos, se pudo observar una concentración máxima plasmática de 96,1 +/- 14,1 ng/ml (Ono H. et al., 1995). La *schisandrina* luego de su suministro a ratas por vía oral, es metabolizada en sistema microsomal hepático, generando metabolitos que aparecen en orina y bilis. Al parecer estarían involucradas diferentes vías oxidativas por medio de hidroxilación de alquil-sustitutos en un primer paso, seguido de un proceso de desmetilación en los grupos -OCH₃ de los anillos aromáticos (Cui Y. & Wang M., 1993). Respecto a la *gomisina A*, su máxima concentración plasmática luego de una dosis oral a ratas (10 mg/k) alcanzó a 1.446,1 +/- 131,8 ng/ml, lo cual fue logrado en 15-30 minutos. Casi el 80% de la *gomisina A* transita unida a proteínas plasmáticas. Su rápida metabolización obedece

principalmente a un proceso de formación de metabolitos demetilados y conjugados glucorónicos y arilsulfúricos (Ikeya Y et al., 1990; Hancke J. et al., 1999).

Después de una administración oral a ratas, el *schisandrol A* es absorbido en tracto gastrointestinal, presentando una vida media de 58 minutos, siendo detectado en orina a los 60 minutos. Cuando se administra por vía intravenosa, el nivel sanguíneo muestra una declinación bifásica con una vida media de la fase de eliminación de 42 minutos. A los 5 minutos se observan altos niveles de este lignano en pulmón y en menor medida en hígado, corazón, cerebro y riñones. Los niveles en intestino y bazo suelen ser ínfimos. Las mayores concentraciones de *schisandrol A* en cerebro, se detectan en hipotálamo, cuerpo estriado e hipocampo, siendo menores en corteza y cerebelo. Estos datos son importantes a la hora de evaluar la actividad anticonvulsivante y neuroléptica (Niu X. et al., 1983; Hancke J. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La ingesta de los frutos y la toma de extractos de schisandra son generalmente bien tolerados. Se han documentado algunos casos aislados de urticaria, anorexia y trastornos digestivos en humanos (McGuffin M. et al., 1997). La administración reiterada de *gomisina A* (30-100 mg/k vía oral) durante 4 días, produjo en ratas (tanto normales como con injurias por hepatotóxicos) un leve incremento del peso del hígado (Takeda S. et al., 1985).

Los estudios de toxicidad aguda del extracto seco (4:1 estandarizado (2% de *schisandrina*) del fruto de schisandra resultaron prácticamente negativos, ya que la DL50 en ratas por vía oral resultó ser > 21 g/k. En conejillos de Landrace, el extracto seco en dosis diarias de 0,07-0,36 y 0,72 g/k a lo largo de 90 días, no produjo efectos tóxicos. El hemograma, el peso corporal y el apetito de los animales no sufrieron modificaciones. Tampoco se observaron alteraciones histopatológicas en los principales órganos autopsiados (Burgos R. et al., 1992). El mismo extracto, luego de una administración intragástrica de 5 g/k a ratas, no produjo muertes en los animales (Chang H. et al., 1986).

En ratas, la DL50 del extracto eterpetrólico (10% *schisandrinas*) por vía oral alcanzó los 10,5 g/k, mientras que por vía intraperitoneal fue de 4,4 g/k. La DL50 de un extracto similar (estandarizado con un 40% de *schisandrinas*), suministrado por vía oral a ratas, fue estimado en 2,8 g/k (Volicer S. et al., 1966). El suministro del extracto etanólico a ratas por vía oral en dosis entre 0,6-1,2 g/k durante 10 días, evidenció muy pocos efectos tóxicos. Únicamente se observó en un grupo de animales, disminución de la actividad, apatía, incremento leve de peso y fenómenos de piloerección (Chang H. et al., 1986).

Utilizando el mismo extracto estandarizado al 2% y suministrado por vía oral a ratas y ratones (0,105-0,5 g/k/día), no demostró producir efectos teratogénicos ni aborti-

vos (Burgos R. et al., 1992). Por su parte, la administración de *schisandrina B* no produjo muertes en ratas leugo de una dosis intragástrica de 2 g/k. Tampoco se observaron cambios histopatológicos ni hemáticos en los animales luego del suministro de dicho lignano en dosis intragástrica de 200 mg durante 1 mes continuo de tratamiento. La *schisandrina B* administrada a perros por vía intragástrica, en dosis de 10 mg/k/día durante 4 semanas, no produjo alteraciones del apetito, del peso corporal, de la presión arterial, ni cambios histopatológicos en hígado y riñones (Chang H. et al., 1986).

CONTRAINDICACIONES

No existen datos hasta la fecha.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El extracto crudo petrólico de schisandra (10-30 mg/k) administrado por vía oral a ratas, demostró reducir la actividad convulsivante de la nicotina, potenciando a la vez su actividad antidiurética. Además incrementó el efecto excitatorio intestinal del carbacol. Sólo en altas dosis potenció la actividad de la reserpina (Volicer L. et al., 1965).

STATUS LEGAL

La planta figura en las Farmacopeas de la ex-URSS (1961) y China. Esta última contempla tanto los frutos de *S. chinensis* (Turcz) Baill. como los de *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils, recomendando su uso como tónico y sedativo. La *American Herbal Products Association* (USA) ha catalogado a la schisandra en clase 1, equivalente a hierba segura cuando es consumida dentro de un uso y dosis apropiadas (McGuffin M. et al., 1997).

USOS ETNOMEDICINALES

La planta se recomienda en China como tónico-energética, antiestresante, antiasmática, béquica, sedante nocturna, antidisentérica, eupéptica, circulatoria, en casos de sudoración excesiva, neurastenias y eyaculación precoz. En Medicina Tradicional China la schisandra se considera un tónico cálido y astringente. Estimula el *Qi* en los pulmones (por ello es útil en asma, bronquitis, tos) y es tónico para el meridiano del riñón. Se combina frecuentemente con hierbas que estimulen o nutran el Yin.

FORMAS GALÉNICAS

Polvos: 3-20 g/día, dependiendo la dolencia.

Extractos secos: Relación 5:1, hasta 1,5 g diarios, repartidos en 3-4 tomas. Actualmente en China se comercializa un derivado sintético (difenildimetil-dicarboxilato) obtenido de la *schisandrina C*, para tratar hepatitis virales.

OTROS USOS

El colorido rojizo de sus frutos hace que la schisandra se cultive como especie ornamental.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahumada F; Hola R; Hancke J. and Wikman G. *Schisandra sinensis* in equines of competition. *The Equine Athlete*. 4: 1-9 (1991).
- Bao T; Liu G; Song Z; Xu G; Sun R. *Schisandra sinensis*. *Chin. Med. J.* 93: 41 (1980).
- Berdonces I Serra J. *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales*. Edit. Tikal. España. (1998).
- Bensoussan A.; Talley N.; Hing M.; Menzies R.; Guo A.; Ngu M.: Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine. *JAMA*. 280 (18): 1585-89 (1998).
- Bown D.: Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos. Edit. Grijalbo. (1998).
- Burgos R. and Hancke J.: Toxicological studies on *Schisandra chinensis*. Instituto de Farmacología. Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. Data on file: (1992).
- Chang H.; But P.: Pharmacology and applications of Chinese Materia Medica. World Scientific Publ. Chang H. & But P. (Ed.). Pp. 199-209 (1986).
- Chin W. and Keng H.: Chinese Medicinal Herbs. Times Edition. Kuala Lumpur, Malaysia (1990).
- Cui Y.; Wang M. *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokinetic*. 18: 155-7 (1993).
- Dharmananda S.: Terapias mediante hierbas chinas para el tratamiento de los síndromes de inmunodeficiencia. En: *Estimular las Defensas de Otra Forma*. Embid A. (Ed.). Pp. 119-138. España (1992).
- Hancke J; Wikman G and Hernández D. Abstracts. *Planta Med.* P-85: 62 (1986).
- Hancke J.: Los adaptógenos: una ventana al futuro. *Natura Medicatrix*. 27: 14-17 (1991).
- Hancke J; Burgos R. and Ahumada F: *Schisandra chinensis* (Turcz) Baill. Review. *Fitoterapia*. 70 (5): 451-71 (1999).
- Hendrich S. and Bjeldanes L. *Food Chem Toxicol*. 24: 903 (1986).
- Hikino H.; Kiso Y.; Taguchi H.; Ikeya Y.: Antihepatotoxic actions of lignoids from *Schisandra chinensis* fruits. *Planta Med.* 30 (37): 213-8 (1984).
- Hikino H.; Kiso Y.: Economic and medicinal plant research. Wäagner H. & Farnsworth N.(Ed.). Academic Press. Ltd. Pp. 53-72 (1988).
- Hsieh T.; Lu X.; Guo J.; Xiong W.; Kunicki J.; Darzynkiewicz Z. and Wu J.: Effects of herbal preparation Equiguardtrad mark on hormone-responsive and hormone-refractory prostate carcinoma

cells: Mechanistic studies. *Int. J. Oncol.* 20 (4): 681-9 (2002).

- Ikeya Y.; Mitsuhashi H.; Sasaki H.; Matsuzaki Y.; Matsuzaki K. and Hosoya E. *Chem. Pharm. Bull.* 38: 136-9 (1990).

- Ip S.; Mak D.; Li P.; Poon M. and Ko K.: Effect of a lignan-enriched extract of *Schisandra chinensis* on aflatoxin B1 and cadmium chloride-induced hepatotoxicity in rats. *Pharmacol. Toxicol.* 78 (6): 413-6 (1996).

- Ip S.; Yiu H. and Ko K.: Schisandrin B protects against menadione-induced hepatotoxicity by enhancing DT-diaphorase activity. *Mol. Cell. Biochem.* 208 (1-2): 151-5 (2000a).

- Ip S.; Yiu H. and Ko K.: Differential effect of schisandrin B and dimethyl diphenyl bicarboxylate (DDB) on hepatic mitochondrial glutathione redox status in carbon tetrachloride intoxicated mice. *Mol. Cell. Biochem.* 205 (1-2): 111-4 (2000b).

- Kiso Y.; Tohkin M.; Hikino H.; Ikeya Y. and Taguchi H.: *Planta Med.* 4: 331 (1985).

- Ko K.; Ip S.; Che C. and Kong Y.: Different mechanism by Schisandrin B and DDB in protecting against Carbon Tetrachloride toxicity in mice. WOCMAP II. Abstract P-287. Mendoza, Argentina. 10-15 de noviembre (1997).

- Koda A.; Nishiyori T.; Nagai H.; Matsuura N. and Tsuchiya H.: Antiallergic function of chinese herbs. *Folia Pharmacol. Jpn.* 80: 31-40 (1982).

- Lee I.; Jung K.; Oh S.; Park S.; Ahn K. and Lee H.: Structure-activity relationships of lignans from *Schisandra chinensis* as platelet activating factor antagonists. *Biol. Pharm. Bull.* 22 (3): 265-7 (1999).

- Leung A. and Foster S.: Encyclopedia

of Common Natural Ingredients. 2^a Edition. John Wiley & Sons (Ed). USA. (1996).

- Li M.: Pharmacological studies on an oil emulsion of *Schisandra chinensis*. *Zhong Yao Tong Bao.* 9 (4): 185-6 (1984).

- Li P.; Poon K. and Ko K.: *Schisandra chinensis*-dependent myocardial protective action of sheng-mai-san in rats. *Am. J. Chin. Med.* 24 (3-4): 255-62 (1996).

- Liu G. and Wei H.: Induction of hepatic microsomal monooxygenases by schisanhenol in rats. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao.* 6 (1): 41-4 (1985).

- Liu K.; Cresteil T.; Columelli S. and Lesca P. *Chem. Biol. Interact.* 39: 315 (1982).

- Lu H. and Liu G.: Anti-oxidant activity of dibenzocyclooctene lignans isolated from Schisandraceae. *Planta Med.* 58: 311-3 (1992).

- Lupandin A.: *Schisandra sinensis*. Profile therapeutic. *Adv. Physiol. Sci.* 22: 432-6 (1991).

- Maeda S.; Sudo K.; Aburada M.; Ikeya Y.; Taguchi H.; Yoshioka I. and Harada M.: General pharmacologies studies of Gomisin A and Schisandrin. *Yakugaku Zasshi.* 101 (11): 1030-41 (1981).

- McGuffin M.; Upton R.; Hobbs C. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press, USA. (1997).

- Mcarelli F.: Las principales plantas tónico-adaptógenas. *Fitomedica.* 23: 57-9 (1999).

- Moncada S. and Higgs A.: The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Engl. J. Med.* 2002-12 (1993).

- Nishiyama N.; Wang Y. and Saito H.: Beneficial effects of S-113, a novel herbal prescription, on learning impairment model in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 18 (11):

1498-503 (1995).

- Niu X.; Brians Z. and Ren Z.: Metabolic fate of schisandrol A and its distribution in the rat brain determined by thin layer chromatography. *Yao Hsueh Hsueh Pao.* 18 (7): 491-5 (1983).

- Nomura M.; Nacachimaya M.; Hida T. et al. *Cancer Lett.* 76: 11-6 (1994).

- Ohkura Y.; Mizoguchi Y.; Sakagami Y. et al. *Jpn. J. Pharmacol.* 44: 179 (1987).

- Ono H.; Matsuzaki Y.; Wakui Y. et al.: *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.* 674: 293-4 (1995).

- Opletal L.; Krenkova M. and Havlickova P.: Phytotherapeutic aspects of diseases of the circulatory system. VIII. Chinese magnolia (*Schisandra chinensis*): production of the drugs and their evaluation, therapeutic and dietary preparations. *Ceska Slov. Farm.* 50 (5): 219-24 (2001).

- Pan S.; Han Y.; Carlier P.; Pang Y.; Mak D.; Lam B. and Ko K.: Schisandrin B protects against tacrine- and bis (7)-tacrine-induced hepatotoxicity and enhance cognitive function in mice. *Planta Med.* 68 (3): 217-20 (2002).

- Panossian A.; Wikman G.; Wagner H.: Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. *Phytomedicine.* 6 (4): 287-300 (1999).

- Pao T.; Hsu K.; Liu K.; Chang L.; Chuang C.; Sung C.: Chinese magnolia. *Chin. Med. J.* 3: 173 (1977).

- Sladkovsky R.; Solich P. and Opletal L.: Simultaneous determination of quercetin, kaempferol and (E)-cinnamic acid in vegetative organs of *Schisandra chinensis* Baill. by HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 24 (5-6): 1049-54 (2001).

- Takeda S.; Funo S.; Iizuka A. et al. *Ni-*

ppon Yakurigaku Zasshi. 85: 193 (1985).

- Takeda S. et al.: Effects of TJN-101, a lignan compound isolated from schisandrin fruits, on liver fibrosis and on liver regeneration after partial hepatectomy in rats with chronic liver injury induced by CC14n. *Nippon Yakugaku Zasshi.* 90 (1): 51-65 (1987).

- Volicer L.; Jankú J.; Motl O. and Jiricka Z.: Pharmacology of oriental plants. Oxford: Pergamon Press. Chen K. (Ed). Pp. 29-38 (1965).

- Volicer S.; Sramka M.; Jankú J.; Capek R.; Smetana R. and Ditteová V. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 163: 249-53 (1966).

- Wang K.; Tong Y. and Song W.: Determination of the active ingredients in Chinese drug wuweizi (*Schisandra chinensis*) by TLC-densitometry. *Yao Xue Xue Bao.* 25 (1): 49-53 (1990).

- Xie J.: Studies of antiepileptic drugs. Total synthesis of (+/-) schisandrin C and its analogs. *Sci. Sin. B.* 26 (12): 1291-1303 (1983).

- Xuejiang W.; Magara T. and Konishi T.: Prevention and repair of cerebral ischemia-reperfusion injury by Chinese herbal medicine. Shengmai san, in rats. *Free Radic Res.* 31 (5): 449-55 (1999).

- Yamada S.; Murawaki Y.; Kawasaki H.: *Biochem. Pharmacol.* 46: 1081 (1993).

- Yasukawa K.; Ikeya Y.; Mitsuhashi H. et al.: Gomisin A inhibits tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *Oncology.* 49: 68-71 (1992).

- Zhu M.; Yeung R.; Lin K. and Li R.: Improvement of phase I drug metabolism with *Schisandra chinensis* against CCL4 hepatotoxicity in a rat model. *Planta Med.* 66 (6): 521-5 (2000).

SEN



NOMBRE CIENTÍFICO

Cassia angustifolia Vahl.

Sinonimias: Antigüamente *Cassia acutifolia* Delile; *Cassia senna* L.

NOMBRES POPULARES

Español: sen, sen de la India, sen de Tinnively (*C. angustifolia*). Como sen de Alejandría o sen de Kartum se conoce a *C. acutifolia*.

Portugués: sene, sene-de-Tinevelly (*C. angustifolia*), sene-de-Alexandria (*C. acutifolia*).

Inglés: senna

Otros: séné (Francés), senna (Italiano), Sennes (Aleman), hindi sana (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un subarbusto perenne, perteneciente a la familia de las Caesalpináceas (Fabáceas), caracterizado por

presentar una altura entre 0,75 cm y 2 metros; tallo y ramas erectas de color pálido; hojas compuestas parapinnadas, oval-lanceoladas, 2,5 y 6 cm de largo por 8 mm de ancho, verde amarillentas en *C. angustifolia* y verde grisáceas en *C. acutifolia*, divididas en 4-8 folíolos; flores pequeñas y numerosas, agrupadas en racimos, con pétalos amarillos, escotadas en el ápice y zigomorfas; fruto en legumbre aplanada, membranosa y dehiscente, de unos 15-17 mm de ancho, de color verde (con el tiempo torna al marrón).

Nota: A menudo existen confusiones respecto a la correcta nomenclatura del sen. Casi todas las farmacopeas contabilizan tanto a *Cassia angustifolia* como a *C. acutifolia* por igual, debido al parecido botánico y fitoquímico (existen diferencias microscópicas en el mesófilo, estoma y pelos). Algunas propuestas botánicas consideran agrupar a ambas especies con un único nombre: *Senna alexandrina*. Hace varios años se empleaba la especie no oficial *Cassia obovata* Collad (*C. italica* (Mill.) Lam) conocida en Europa como sen de España o de Italia.

HÁBITAT

El sen de la India es originario del sur de la Península Arábiga, Punjab y Somalia, siendo posteriormente introducido en el sur de la India, en especial en los territorios de Madura, Mysore y Tinnively donde se cultiva. Crece silvestre preferentemente en zonas desérticas. El sen de Alejandría es originario del nordeste de África y Alejandría, siendo cultivado en Nigéria, valle del Nilo y Sudán.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por los folíolos de las hojas, separados del raquis, y por la vaina de los frutos maduros (legumbres) desecados.

Historia

La palabra *sen* derivaría del vocablo egipcio *sennar*, nombre asignado a esta planta en el curso inferior del río Nilo. Para otros derivaría del árabe *sanar*, citando las palabras de Mahoma «*Procuraos de sen, ya que será para vosotros remedio para todo mal, con excepción de la muerte*». El *sen* fue muy empleado por los árabes en el siglo IX como laxante, siguiendo las enseñanzas de Serapion y Messue. A fines del siglo XIX Dragendorff denomina como *ácido catártico* a las sustancias responsables de su efecto laxante. En 1913 Tutin aísla la *reína* y *aloe-emodina* en forma cristalina. En tanto los *senósidos*, fueron aislados en 1949 por el investigador suizo Stoll.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Antraquinonas o derivados antracénicos: Diantron-glucósidos o antrocenosidos (1,5-3% en las hojas y 2-5% en el fruto) entre los que destacan: *senósidos A* y *B* (rein-homodiantronas), *senósidos C* y *D* (rein-aloe-emodin heterodiantronas). Los *senósidos* son sustancias amarillas bien cristalizables, solubles en alcohol y poco solubles en agua. No están en la planta fresca sino que son transformados durante el proceso de desecado a partir de monoglucósidos. Por ello la temperatura de desecado suele estandarizarse ya que de ella depende la composición final de la droga. Los *senósidos A* y *B* producen a su vez las *senidinas A* y *B* respectivamente. También se encuentran antraquinonas libres en pequeña proporción entre las que destacan *aloe-emodina*, *crisofanol*, *reína* y sus respectivos glucósidos. La cantidad de derivados hidroxiantracénicos de *C. acutifolia* es algo mayor que los de *C. angustifolia*. En ambos casos existe una ligeramente mayor concentración en los frutos que en las hojas.

Para la Real Farmacopea Española, el fruto del *sen* de Alejandría debe contener al menos un 3,4% de heterósidos hidroxiantracénicos valorados como *senósido B*, en tanto para el fruto del *sen* de la India se exige no menos del 2,2%. Para las hojas la exigencia es 2,5% y 2,2%, respectivamente.

Hidratos de carbono (2,5%): Se incluyen aquí mucílagos (arabinosa (24%), galactosa (29%), ácido galacturónico y ramnosa), galactomanano (galactosa y manosa) y azúcares libres (fructosa, glucosa, pinitol y sacarosa).

Flavonoides: Flavonoles incluyendo kempferol e isoramnetina.

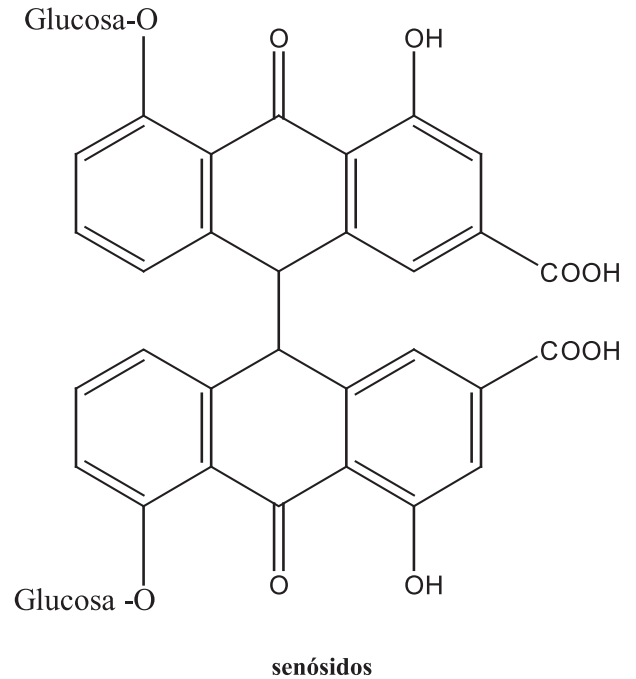
Otros: aceite esencial (trazas), glucósidos naftalénicos (6-hidroxi-musizina y tinevellina), ácido crisofánico, ácido salicílico, saponina, resina, fitoesteroles, minerales (10-12%) y derivados naftalénicos. La fracción lipofílica de las hojas contiene clorofila (80%) y ceras (10%). El glucósido naftalénico 6-hidroxi-musizina está presente en el *sen* de Alejandría, mientras que la tinevelina se encuentra en el *sen* de la India. Esta diferencia permite a veces emplearla como marcador para diferenciar una especie de la otra (Franz G., 1993).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El *sen* es una especie identificada con la actividad emuntorial intestinal, siendo la acción catártica de los glucósidos antraquinónicos suficientemente explicada a propósito de la cáscara sagrada (ver monografía). Al tratarse de un laxante de contacto o irritante, se recomienda en casos de estreñimiento ocasional o en situaciones de realización de estudios radiológicos pre o post-operatorios, donde urge efectuar un vaciado intestinal.

Actividad Laxante

A bajas dosis provoca un efecto laxante, útil en el estre-



ñimiento ocasional o para limpieza previa a exploración radiológica, en cambio en dosis mayores el efecto se considera como purgante. En ese sentido los frutos ejercerían un efecto más suave que el producido por los folíolos u hojas. Sin embargo, el agua caliente extrae mejor los *senósidos A* y *B* de los frutos que de las hojas (Arteche García A. et al., 1998). Se ha observado que en el intestino humano los *senósidos* (compuestos hidrosolubles inactivos) son reducidos bajo la influencia de la flora intestinal a *8-glucosil-reinatrona*, luego hidrolizados a *reína-9-antrona* (promotor del aumento del peristaltismo en colon) y posteriormente a un período de latencia que corresponde al transporte y metabolismo, son oxidados a *senidinas* (Kobashi K. et al., 1980; Lemli J., 1980; Hattori M. et al., 1988).

Los *senósidos A* y *B* y sus metabolitos *senidinas A* y *B*, demostraron en ratas actuar específicamente sobre los mecanismos secretorios del intestino grueso, inhibiendo la reabsorción de agua, cloro y sodio y aumentando la secreción de potasio, todo lo cual está ligado a una inhibición en la actividad ATPásica Na/K (Nakajima K. et al., 1985; Lemli J., 1986). Al parecer, intervendrían algunas prostaglandinas en el aumento del peristaltismo intestinal (Beubler E. & Kollar G., 1985; Yagi T. et al., 1988). Esta actividad sobre el intestino grueso, explica porqué la toma de *sen* nunca hace efecto antes de las 10 horas de su administración (Leng Peshlow E., 1986).

En resumen, se puede decir que los *glucósidos antracénicos* y las *antraquinonas* son absorbidas desde el tracto gastrointestinal, liberándose las agliconas para luego ser excretadas tras su metabolización por el colon, en donde estimulan la peristalsis. El efecto laxante se logra a partir de las 10-12 horas de la ingesta de un preparado (Newall C. et al., 1996; Wang X. et al., 2002). El contenido en *antraquinonas libres* es muy bajo, lo cual hace que sea considerado el *sen* como un laxante suave, ya que estas sustancias a menudo son las responsables de los efectos colaterales (Granda Vega E., 1994).

Actividad Antimicrobiana

Las *antraquinonas* demostraron ejercer una actividad antiviral frente al *Herpes virus simplex* tipo 1, a través de la ruptura parcial de la envoltura de estos virus (Sydiskis R. et al., 1991). También se ha mencionado actividad antibacteriana *in vitro* a partir del extracto metanólico de *Cassia angustifolia*

con los siguientes porcentajes de inhibición: *Corynebacterium diphtheriae* (100%), *Escherichia coli* (86,10%), *Pseudomonas aeruginosa* (83,84%), *Shigella sonii* (77,36%), *Bacillus cereus* (75,75%), *Salmonella typhimurium* (69,38%), *Proteus mirabilis* (64,70%) y *Staphylococcus aureus* (21,87%). En todos los casos el efecto inhibitorio fue superior al del extracto hexánico, salvo con *Proteus mirabilis* donde resultó similar. En el caso de *Corynebacterium diphtheriae* la inhibición fue algo superior al control con ampicilina (98,20%) y rifampicina (95,60%). (Pérez C. & Anesini C., 1994; Ali M. et al., 1999).

Frente a *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, ni el extracto acuoso ni el extracto hexánico demostraron actividad inhibitoria *in vitro* (Ahmad I. et al., 1998). En cuanto a actividad antifúngica, los porcentajes de inhibición con el extracto metanólico fueron los siguientes: *Fusarium solani* (99,48%), *Aspergillus niger* (97,10%), *Rhizoctonia solani* (90,22%), *Trichophyton mentagrophytes* (80,55%), *Macrophonia phaseolina* (80,22%), *Trichophyton simii* (78,40%), *Microsporium canis* (68,33%) y *Candida albicans* (55,05%). En todos los casos la inhibición fue superior a la demostrada por el extracto hexánico e inferior al control con miconazol (100%) y ketoconazol (100%). (Pérez C. & Anesini C., 1994; Ali M. et al., 1999).

Otros

En el área de oncología experimental se han observado efectos inhibitorios por parte de la *aloe-emodina* en casos de leucemia P-388, tumores PS-127 y WA en ratas (Leung A., 1996). Fue demostrada actividad inhibitoria de la fracción ácida de los polisacáridos de las hojas, en especial la subfracción que contiene ácido galacturónico, ramnosa, galactosa y pequeñas cantidades de arabinosa, sobre sarcoma 180 en ratas, con una efectividad del 51%. Las *hidroxiantraquinonas* demostraron formar complejos con el ARN, inhibiendo su síntesis y la incorporación de ácidos nucleicos en células ascíticas de Ehrlich (Muller B. et al., 1989). A nivel dérmico extractos de sen han demostrado efectos antiinflamatorios por inhibición del edema inducido por TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato) en ratas. Al respecto, no se pudo detectar actividad inhibitoria *in vitro* sobre la enzima fosfolipasa A2 (Cuellar M. et al., 2001).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una dosis oral, los *glucósidos antraquinónicos* son mal absorbidos en intestino delgado. A partir de la remoción del azúcar y de la reducción por las bacterias colónicas del *1,8-dihidroxi-antraceno a reinantrona* (metabolito activo), estos agentes son absorbidos en grado moderado en tracto superior de intestino delgado, pudiendo ser excretados a través de la bilis (con efectos sobre el intestino delgado), orina (menos del 5% en forma oxidada o conjugada como *reína* y *senodina*), saliva y leche. La mayor cantidad de *reinantrona* (más del 90%) está ligada a la materia fecal en el colon y excretada bajo la forma de polímeros. En sangre de voluntarios sanos el pico máximo de nivel de *reína* se obtuvo a las 3-5 y a las 10-11 horas de la toma de productos comerciales en base a sen, en tanto no se detectaron niveles de *aloe-emodina* en ningún caso (Krumbiegel G. & Schulz H., 1993).

Si bien la *reína* atraviesa los conductos galactóforos, es muy poco lo que se encuentra en leche como para provocar efectos laxantes en los lactantes. En experiencias animales se pudo constatar una muy baja permeabilidad de la placenta hacia la *reína* (Leng Peschlow E., 1986; Blumenthal M., 1998). Al igual que una aglicona, el *dantrón* es absorbido en intestino delgado sin necesidad de sufrir un metabolismo bacteriano previo (Goodman & Gilman A., 1992).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Si bien la acción laxante de algunos vegetales se debe en gran parte al contenido en heterósidos hidroxiantracénicos (*sen*, *cáscara sagrada*, *aloe*, *frángula*), existen otros componentes como las *antraquinonas libres*, *resinas* o *taninos*, que son responsables de los efectos secundarios y de la inestabilidad física que encontramos en preparados elaborados con extractos totales. El empleo del sen puede ocasionar en algunas personas dolores cólicos abdominales, aún en dosis normales, a la vez que puede dar un tinte rojizo la orina (Cañigual S. et al., 1998).

El uso prolongado de sen provoca inicialmente diarrea con expoliación de potasio y disminución en la concentración de globulinas séricas. A largo plazo puede arrojar cuadros de nefritis, colitis reactivas o constipación paradójica. Al respecto, la ingesta muy prolongada de foliolos de sen puede llevar a la destrucción de los plexos nerviosos intramurales del colon, causando el denominado *colon catártico*, característico de intestinos gruesos atónicos y desprovistos de haustrias tubulares (Arteche García A. et al., 1998).

Si bien los *senósidos A* y *B* presentan la mayor potencia laxante, no serían las sustancias más tóxicas comparado a otras fracciones antraquinónicas. Al respecto, los extractos totales de sen han demostrado mayor toxicidad que cada *senósido* por separado (Siegers C., 1992). En ese sentido las sustancias con poco poder laxante como la *reína-8-glucósido* ha sido reportada como una de las más tóxicas en esta especie (Hietala P. et al., 1987). La DL50 para los *senósidos A* y *B* por vía intravenosa en ratas fue calculada en 4,1 g/k, mientras que para la *reína* alcanzó a 400 mg/k. Más de 5 g/k de *senósidos* administrados a ratas durante siete días, ha provocado el 100% de muertes en los animales (Dressen H. et al., 1981).

La presencia de altas cantidades de *diantronas* suele ser observada en hojas mal conservadas, lo cual produce tras la ingesta, cuadros importantes de irritación gastrointestinal, estando consideradas estas sustancias como carcinogénicas potenciales (Mori H. et al., 1985). Por el contrario, el extracto etanólico de *Cassia senna* ha demostrado inhibir la mutagenicidad inducida por benzopirenos, aflatoxina B1 y metil-sulfonato metánico en el test de Ames con *Salmonella typhimurium* TA-98 (Al Dakan A. et al., 1995).

En una experiencia realizada con 10 cabras, a las cuales se les suministró oralmente 1, 5 y 10 g/k/día de frutos frescos y hojas de sen, se pudo observar una alta toxicidad al cabo de un mes de tratamiento, tiempo en el cual 8 de ellas murieron. Entre los síntomas más destacados figuraron: diarrea, inapetencia, pérdida de peso y disnea. El examen de sangre reveló un incremento de transaminasas, amoniaco, urea, colesterol total, hipoproteíemia y hipoglucemia (El Sayed N. et al., 1983). La introducción en la dieta diaria de ratas de frutos de sen (10%) y/o frutos de *Citrullus colocynthis* (10%) durante seis semanas, produjo entero-hepatonefrototoxicidad en los animales, evidenciando mayor toxicidad la combinación de ambas especies que suministradas por separado (Adam S. et al., 2001).

Cuadros de rectocolitis fueron observados en personas que consumían el llamado pan fibroso, un pan enriquecido con frutos de sen muy común en las panaderías europeas, y que podría estar indicado únicamente en ancianos con un intestino muy atónico (Gattuso J. & Kamm M., 1994). Para mitigar parte de estos efectos adversos, algunos autores recomiendan prescribir los foliolos de sen sin la resina, al considerarla un tanto irritable (discutido). Por su parte, las hojas frescas de sen han sido señaladas como responsables de generar cuadros de dermatitis de contacto (Duke J., 1986).

Las *antraquinonas* pueden alterar el color de la orina o producir una pigmentación oscura en el colon (por uso prolongado) conocida como «pseudomelanosis colí», la

cual desaparece a las pocas semanas de suspender la medicación, descartándose que sean lesiones precancerígenas (Boyd J. & Doll R., 1954; Kune G. et al., 1988). Asimismo, han sido testeadas como agentes carcinogénicos *in vitro*, incluyendo el compuesto *aloe-emodina* (Mori H. et al., 1990). Tanto las agliconas, como los *senósidos* o extractos de sen, han sido documentados como agentes genotóxicos y mutagénicos *in vitro*. En ese sentido, la *reína* y el *senósido B* demostraron genotoxicidad significativa, al inducir efectos clastogénicos en células de médula ósea de ratas (Westendorf J. et al., 1988; Mukhopadhyay M. et al., 1998). Por su parte, los estudios de carcinogenicidad en ratas con la administración de *aloe-emodina* libre y *emodina* libre (mayor a 25 mg/k) a lo largo de 104 semanas resultó negativo (Blumenthal M., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Obstrucción intestinal, íleo, apendicitis, abdomen agudo, hipokalemia, enteritis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hemorroides y niños menores de 10 años. Si bien las *antraquinonas* y sus derivados (por ejemplo *reína*) pasan a leche materna, no alcanzarían una concentración suficiente como para provocar trastornos en el lactante, según consta en estudios efectuados en monos y humanos (Cameron B. et al., 1988; Faber P. et al., 1988; Newall C. et al., 1996). No obstante, un trabajo clínico previo, efectuado con mujeres en lactancia tomadoras de sen, puso en evidencia la aparición de algunos casos de diarrea en sus bebés (Greenhalf J. et al., 1973).

Durante el embarazo, se podrán tomar únicamente productos estandarizados en ocasión de estreñimiento ocasional, estando contraindicado en el estreñimiento habitual. Se ha observado en ovejas grávidas que los *senósidos* producen disminución de la motilidad uterina cuando se administran en forma de enema (García Villar A., 1988). No obstante, debe recordarse que los *heterósidos antraquinónicos* en general son productos de dudosa seguridad en etapa de gestación debido a su potencial genotóxico y mutagénico (Brinker F., 1998). Los extractos de sen no deben emplearse más allá de los 7-14 días de empleo continuo (Martindale, 1989; OMS 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La indometacina produciría una acción inhibitoria parcial sobre los *senósidos* y la *reína*, aunque no actuaría en diarreas inducidas por PGE2 (Yagi T. et al., 1988). El uso excesivo de extractos de sen puede potenciar la actividad de glucósidos cardiotónicos o drogas antiarrítmicas debido a las pérdidas de potasio. Estas deficiencias de potasio pueden exacerbarse con la toma simultánea de diuréticos tiazídicos. Por su parte, los *heterósidos antracénicos* han demostrado disminuir la absorción de varias drogas (Brinker F., 1998).

ADVERTENCIAS

Los metabolitos antranoides pueden arrojar falsos positivos en tests para urobilinógeno urinario, como así también para la búsqueda de estrógenos medidos por el procedimiento de Kober (USP, 1992).

STATUS LEGAL

El fruto del sen se encuentra registrado por la gran mayoría de las Farmacopeas incluyendo las de Alemania, Africana (1a. Ed.), Argentina (6ª Ed.), Austria, Bélgica, Chile (3ª Ed.), Corea (2ª Ed.), Egipto (1953), España (RFE 2a.

Ed.), Europea (4a. Ed.), Francia (9ª Ed.), Holanda (1966), Hungría (1970), India, Inglaterra (BP, 1988), Italia (8ª Ed.), Noruega, Portugal, Reino Unido (BHP, 1973), Rep. Checa, Suiza y URSS. Las hojas de sen están incluidas en las mismas Farmacopeas y en las de Brasil (3ª Ed.), China (11 Ed.), España, Estados Unidos (USP XXIIº), Japón (9ª Ed.), México (4ª Ed.), Paraguay (1944), ex-Rusia (10ª Ed.) y ex-Yugoslavia (1972).

La Comisión «E» de Monografías de Alemania cita tanto a las hojas de *Cassia angustifolia* como las de *Cassia acutifolia*, dentro de las hierbas aprobadas para uso humano, recomendándolas en casos de constipación (Penso G., 1980; Blumenthal M., 1998).

ADULTERANTES

Son casi excepcionales. Algunas farmacopeas citan la adulteración con hojas de *Cassia auriculata* L. la cual carece de *senósidos* y puede distinguirse macroscópicamente con una simple lupa, ya que presenta una densa vellosidad en la cara inferior de la hoja. La presencia del glucósido naftalénico *6-hidroximusizina* sirve de marcador para diferenciarlo del sen de la India, que contiene en su lugar al *tinevelín-glucósido* (Franz G., 1993; Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso más importante del sen en medicina popular se refiere a su actividad laxante. En Haití y República Dominicana emplean la hoja en decocción por vía oral, en casos de parasitosis. Otros usos menos frecuentes a nivel popular se centran en una eventual actividad expectorante, antigonorreica y antitérmica. Por vía externa se preconiza su uso como antihemorroidal y en la cicatrización de heridas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 5-20 g/l. Tomar 1-2 infusiones diarias.

Polvo: 100-300 mg, administrados en forma de cápsulas 1-4 veces al día.

Extracto seco: Relación 4:1, se prescribe a razón de 0,5-2 g diario. Los *senósidos A* y *B* estandarizados bajo la forma de sales cálcicas, se administran en base a 10-40 mg diarios, repartidos en varias tomas. Los preparados elaborados con la vainas de sen y correctamente estandarizados, son más seguros y estables que aquellos elaborados con sus hojas. Algunos productos incluyen en sus fórmulas al *regaliz* (*Glycyrrhiza glabra*) o al *coriandro* (*Coriandrum sativum*) a efectos de disminuir las contracciones intestinales.

Extracto fluido: Relación 1:1 (1 g = 45 gotas), se dosifica a razón de 20 gotas al día como laxante y 40-60 gotas diarias como purgante, repartidas en 2-3 tomas.

Enema: Se realiza con la infusión (15-20 g/l). El efecto es inmediato.

ESPECIES RELACIONADAS

***Senna corymbosa* (Lam) Irwin & Barneby:** Conocida popularmente como *rama negra*, *sen de campo* (Río de la Plata) y *sene-do-campo* (Brasil). Esta especie crece en los montes de Uruguay, sur de Brasil y sudeste de Argentina. La infusión de sus hojas (folíolos) al 1%, o el decocto de las semillas, es empleado como laxante. La infusión de las hojas en uso tópico tiene uso como emoliente o analgésico. En los frutos y hojas se han descrito antraquinonas, naftoquinonas, flavonoides, triterpenoides, ácidos fenólicos, alcaloides, peroxidases y antocianidinas (Alonso Paz E. et al., 1992; Lahitte H. et al., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Adam S.; Al Yahya M. and Al-Farhan A.: Combined toxicity of *Cassia senna* and *Citrus colocolythis* in rats. *Vet. Hum. Toxicol.* 43 (2): 70-2 (2001).
- Ahmad I.; Mehmood Z. and Mohammad F.: Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 183-93 (1998).
- Al Dakan A.; Al Tuffail M. and Hannan M.: *Cassia senna* inhibits mutagenic activities of benzopyrene, aflatoxin B1, shamma and methyl methanesulfonate. *Pharmacol. Toxicol.* 77 (4): 288-92 (1995).
- Ali M.; Azhar I.; Amtul Z.; Ahmad V. and Usmanbani K.: Antimicrobial screening of some Caesalpinaceae. *Fitoterapia.* 70 (3): 299-304 (1999).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas.* Isis Edic. Buenos Aires. Argentina. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira F.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales.* Edit. Fin de Siglo. Montevideo. Uruguay. (1992).
- Arteche García A.; Vanadocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción.* 3ª Ed. Masson Edic. España. (1998).
- Beubler E. and Kollar G.: Stimulation of PGE2 synthesis and water and electrolyte secretion by *senna* anthraquinones is inhibited by indomethacin. *J. Pharm. Pharmacol.* 37 (4): 248-51 (1985).
- Boyd J. and Doll R.: *British J. Cancer.* 8: 231-37 (1954).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* Eclectic Medical Publications. 2ª Edic. USA. (1998).
- Cameron B.; Phillips M. and Fenerty C.: Milk transfer of rhein in the Rhesus monkey. *Pharmacol.* 36 (Suppl. 1): 221-5 (1988).
- Cañigual S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana.* OEMF SRL. España. (1998).
- Chaubey M. and Kapoor V.: Structure of a galactomannan from the seeds of *Cassia angustifolia* V. *Carbohydr. Res.* 332 (4): 439-44 (2001).
- Cuellar M.; Güner R.; Recio M.; Manez S. and Ríos J.: Topical anti-inflammatory activity of some Asian medicinal plants used in dermatological disorders. *Fitoterapia.* 72 (3): 221-9 (2001).
- Dreesen H.; Eysen L. and Lemli J.: The metabolism of sennosides A and B by the intestinal microflora: In vitro and in vivo studies on the rat and the mouse. *J. Pharm. Pharmacol.* 33: 679-81 (1981).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs.* Pp. 115. CRC Press. Boca Raton, Fl. (1986).
- El Sayed N.; Abdelbari E.; Mahmoud O. and Adam S.: The toxicity of *Cassia senna* to Nubian goats. *Vet. Q.* 5 (2): 80-5 (1983).
- Faber P. and Streng Hesse A.: Relevance of rhein excretion into breast milk. *Pharmacol.* 36 (Suppl.): 212-20 (1988).
- Franz G.: *The senna drug and its chemistry.* *Pharmacology.* 47 (Suppl.1): 2-6 (1993).
- García Villar A.: Evaluation of the effects of sennosides on uterine motility of the pregnant ewe. *Pharmacol.* 36 (Suppl.-1): 203-11 (1988).
- Gattuso J. and Kamm M.: Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. *Drug Saf.* 10: 47-65 (1994).
- Greenhalf J. and Leonard H.: Laxatives in the treatment of constipation in pregnant and breast-feeding mothers. *Practitioner.* 210: 259-63 (1973).
- Hattori M.; Namba T. et al.: Metabolism of sennosides by human intestinal bacteria. *Pharmacology.* 36 (Suppl.): 1.172-79 (1988).
- Hietala P. et al.: Laxative potency and acute toxicity of some anthraquinone derivatives, senna extracts and fractions of senna extracts. *Pharmacol. Toxicol.* 61: 153-56 (1987).
- Kobashi K. et al.: Metabolism of sennosides by human intestinal bacteria. *Planta Med.* 40: 225 (1980).
- Krumbiegel G. and Schulz H.: Rhein and aloe-emodin kinetics from *senna laxatives* in man. *Pharmacology.* 47 (Suppl.1): 120-4 (1993).
- Kune G.; Kune S.; Field B. and Watson L.: *Dis. Colon Rectum.* 31: 507-512 (1988).
- Labitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. and Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses.* Edit. L.O.L.A. Buenos Aires. (1998).
- Lemli J. and Lemmens L.: Metabolism of sennosides and rhein in the rat. *Pharmacol.* 20: 50-57 (1980).
- Lemli J.: *The chemistry of senna.* *Fitoterapia.* 57: 33-40 (1986).
- Leng Peschlow E.: Dual effect of oral administered sennosides on large intestines transit and fluid absorption in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 38: 606-10 (1986).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics.* John Wiley & Sons. New York (1980).
- Martindale: *The Extra Pharmacopeia.* 29th. Edit. Reynolds J. Ed. The Pharmaceutical Press, London. (1989).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report.* Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- Mori H.; Sugie S.; Niwa K.; Takebashi M. and Kawai K.: *British J. Cancer.* 52: 781-3 (1985).
- Mori H. et al.: *Carcinogenesis.* 11: 799-802 (1990).
- Mukhopadhyay M.; Saha A.; Dutta A.; De B. and Mukherjee A.: Genotoxicity of sennosides on the bone marrow cells of mice. *Food Chem. Toxicol.* 36 (11): 937-40 (1998).
- Muller B.; Kraus J. and Franz G.: Chemical structure and biological activity of water-soluble polysaccharides from *Cassia angustifolia* leaves. *Planta Med.* 55 (6): 536-9 (1989).
- Nakajima K.; Yamauchi K. and Kuwano S.: Isolation of a new aloe-emodin dianthrone diglucoside from *senna* and its potentiating effect on the purgative activity of sennoside A in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 37: 703-6 (1985).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmacological Press.* London. (1996).
- OMS: *WHO monographs on selected medicinal plants. Folium Sennae & Fructus Sennae.* Pp. 241-58. Fascicule 1. (2000).
- Penso G.: *Inventory of medicinal plants used in the different countries.* World Health Organization. (1980).
- Pérez C. and Anesini C.: In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against *Salmonella typhi*. *J. Ethnopharmacol.* 44 (1): 41-6 (1994).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy.* Springer-Verlag, Berlin. (2000).
- Siegers C.: Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *TIPS.* 13: 229-231 (1992).
- Singh M.; Chandhuri P. and Sharma R.: Constituents of the leaves of *Cassia angustifolia*. *Fitoterapia.* 57 (3): 284 (1995).
- Sydskis R.; Owen D.; Lohr J.; Rosler K. and Blomster R.: Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35 (12): 2.463-6 (1991).
- Vidal C.: *Plantas medicinales: una ayuda para las dietas especiales.* *Natura Medicatrix.* 37: 68-71 (1995).
- Wang X.; Zhong Y.; Lan M.; Zhang Z.; Shi Y.; Lu J.; Ding J.; Wu K.; Jin J.; Pan B.; Fan D.: Screening and identification of proteins mediating senna induced gastrointestinal motility enhancement in mouse colon. *World J Gastroenterol* 8(1):162-7 (2002).
- Westendorf J. et al.: Possible carcinogenicity of anthraquinone-containing medicinal plants. *Planta Med.* 54: 562 (1988).
- Yagi T. et al.: Involvement of prostaglandin E-like material in the purgative action of rhein anthrone, the intraluminal active metabolite of sennosides A and B in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 40: 27-30 (1988).

SHIITAKE

NOMBRE CIENTÍFICO

Lentinus edodes Lange Sing.

NOMBRES POPULARES

Español: shiitake, mikofarina, champiñón japonés, champiñón de bosque.

Portugués: shiitake

Inglés: shiitake

Otros: shiitake (Francia), shiitake (Italia), shiitake (Alemania).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de un basidiomiceto comestible de agradable sabor, perteneciente a la familia de las Poliporáceas, de pequeño tamaño, y que suele asentar preferentemente aledaño o encima de algunas variedades de robles, encinas u otros árboles (*Castanopsis cuspidata*).

HÁBITAT

De hábitat silvestre, el shiitake crece en amplias zonas de China, Japón y Corea. Para obtener mayor número de especies, actualmente se cultiva sobre árboles del género *Quercus*, árboles diversos (*Carpinus laxiflora*, *Castanus sp*) o leña, siendo Japón el país que más cantidad de cultivos posee, con una producción de 180.000 toneladas anuales. En Colombia, el shiitake ha logrado optimizar los cultivos a través de procedimientos diferentes a los realizados en Japón, gracias a los trabajos de Alfred Beck, prescindiendo

de los cultivos en roble, estando aprobado el producto por el Ministerio de Salud desde el año 1981.

PARTE UTILIZADA

Micelios. Al final de la cosecha, el shiitake fresco es secado al aire libre antes de ser triturado para la preparación del extracto. Luego de atravesar las etapas de filtración, concentración, centrifugación, evaporización y liofilización, se extrae el producto que ha de ser herméticamente cerrado, a efectos de resguardarlo de la humedad.

HISTORIA

Los hongos en general han sido usados desde antiguo en Oriente tanto por sus virtudes culinarias como por sus bondades terapéuticas. La denominación *shiitake* proviene del japonés *shii* = «roble» y *take* = «hongo», en referencia a su tendencia a crecer sobre dicho árbol. Al parecer, existirían evidencias que este hongo se generó por una mutación ocurrida durante el período Cretáceo (100 millones de años). El *shiitake* ya figuraba en los escritos del gran médico chino Wu Shui perteneciente a la corte imperial de la dinastía Ming (1364-1644) quien alegaba que «... permite conservar la salud a la vez que mejora la circulación sanguínea y cura los resfriados...». En tanto en Japón, durante el gran período de guerras ocurridas entre 1482 y 1558, constituía un plato excelente (combinado con carnes y verduras) para reducir las molestias digestivas tras los copiosos banquetes que ingerían los monjes guerreros.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Proteínas: Presenta un 2,22-2,60% del peso fresco y un

25,9% del peso seco. Contiene la mayoría de los aminoácidos esenciales, de los cuales entre el 25 y el 35% se encuentran en estado libre. También fue aislada la proteína lentinina.

Polisacáridos: Destacan el lentinán (13- β -D-glucano) y el AC2P.

Minerales: calcio (principal), sodio, potasio, sílice, magnesio, aluminio, hierro, fósforo y azufre.

Vitaminas: En especial del complejo B (tiamina, riboflavina y niacina), ácido ascórbico y vitamina D.

Otros: grasas (especialmente ácido linoleico), eritadenina (derivado del ácido butírico), enzimas (alrededor de 40 entre las que destacan: emulsina, pectinasa, pepsina, tripsina, glucosidasa, peroxidasa, catalasa, tiroxinasa, inulasa, invertasa, maltasa, celulasa, lipasa, etc), lentionina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El shiitake reviste un papel importante a nivel nutricional ya que es el hongo más consumido en Japón y el segundo a nivel mundial. Sus polisacáridos, en especial el *lentinán*, han demostrado importantes propiedades inmunoestimulantes que permitieron realizar ensayos clínicos en SIDA y cáncer. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados por actividad terapéutica.

Inmunidad - Oncología Experimental

Tanto el *lentinán* como el AC2P han demostrado poseer propiedades inmunoestimulantes de acuerdo con diversos trabajos realizados *in vivo* e *in vitro*. Estos estudios revelaron una acción inmunoestimulante mediada por células T y macrófagos, con un incremento en la producción de citoquinas tales como IL-1 (por macrófagos), IL-2 (por los linfocitos T). Además, demostró incrementar la actividad citotóxica de los macrófagos, potenciación de las células T-helpers y del TNF- α (Fruehauf J. et al., 1982; Liu M. et al., 1998; Borchers A. et al., 1999; Ooi V. & Liu F., 2000). Sobre neutrófilos humanos, el extracto acuoso ha demostrado descender la producción de IL-1 y la apoptosis, de acuerdo con mediciones efectuadas por el método ELISA y flujocitometría, respectivamente. En cambio, sobre células monocíticas U937, produjo un incremento de ambos parámetros. No hubo cambios sustanciales sobre la producción de superóxido en ambos tipos celulares, luego de realizadas las mediciones por quimioluminiscencia (Sia G. & Candlish J., 1999).

En el área de la oncología experimental, investigadores del *Cancer Center Research Institute* (Japón) han demostrado que este polisacárido aislado desde el hongo por extracción en agua caliente, inhibe en forma activa el crecimiento de tumores trasplantados a ratones, ya sea tumores sólidos como el sarcoma 180, o fibrosarcomas inducidos por intoxicación con metilclorantreno (Zakany J. et al., 1980; Hamuro J. & Chichara G., 1984). Estudios posteriores realizados en modelos experimentales de cáncer colónico en ratas, demostraron buenos resultados en cuanto a la inhibición del crecimiento tumoral tras la administración intraperitoneal de *lentinán* (Jeannin J. et al. 1988). Incluso en ratas alimentadas con *lentinán*, se pudo observar regresiones en el crecimiento de tumores colónicos y linfomas (Ng M. & Yap A., 2002).

El *lentinán* demostró suprimir la metástasis tumoral en varios modelos animales de cáncer de pulmón (Rose W. et al, 1984; Lapis K. et al, 1989). Las ratas A7J, DBA/2 y CD1 son las que demostraron una mejor respuesta antitumoral, mientras que las ratas C3H/He y C57BL/7 no mostraron reacción alguna. Su mecanismo íntimo de acción aún queda por dilucidarlo, aunque todo parece indicar que estimularía la actividad linfocitaria y macrofagocitaria, a la vez que

intervendría en la síntesis de interferón. (Wasser S & Weis A., 1999). En estudios de inhibición de carcinogénesis por benzopirenos, se ha demostrado actividad inhibitoria de los polisacáridos del shiitake. A su vez, estos polisacáridos demostraron promover la actividad de la enzima glutation-S-transferasa como mecanismo de detoxificación hepática, aunque esta última actividad resultó menor a la evidenciada por el hongo *Ganoderma lucidum* (Kim H. et al., 1999).

Un reciente estudio en ratas demostró que la administración de α -glucanos sulfatados provenientes de shiitake, en dosis de 50 mg/k, reducen de manera significativa el sarcoma 180 trasplantado en un 42%, mientras que en cultivos de células carcinomatosas de mama humanas (MCF-7), el mismo compuesto demostró una tasa de reducción del 52% (Zhan P. et al., 2002). La actividad inhibitoria sobre tumores dependería, entre otras cosas, de la acción de los linfocitos, lo cual se ha demostrado por la inhibición de la actividad antitumoral del *lentinán* en ratones timectomizados. Las pruebas realizadas en humanos se encuentran hasta el momento en fase 3. Uno de esos estudios realizados en cánceres colorrectales y gástricos, tras cuatro años de seguimiento, demostraron una supervivencia mucho mayor en los grupos de pacientes sometidos al tratamiento combinado de Tegaful® más *lentinán*, que aquellos grupos que recibieron únicamente Tegaful®.

Al respecto, en los casos de cáncer de estómago recurrente y avanzado, los índices de 1, 2, 3 y 4 años de supervivencia con Tegaful® fueron de 3,7%, 3,7%, 0% y 0%, respectivamente. En cambio los casos tratados con Tegaful® en combinación con *lentinán*, se observaron sobrevidas superiores: 24,3%, 13%, 9,5% y 3,8%, respectivamente. En cuanto al cáncer colorrectal, el 50% de los casos tratados con Tegaful® alcanzó una sobrevida de 94 días, mientras que en el tratamiento combinado, el 50% alcanzó una sobrevida de 200 días. La dosis de *lentinán* fue de 1 mg. dos veces por semana ó 2 mg. una vez por semana, según cada caso. Al respecto, el *lentinán* demostró incrementar significativamente los niveles del factor de necrosis tumoral α , IL-1 e IL-2 (Taguchi T., 1987).

También se pudo demostrar en ratas, la existencia de un sinergismo entre el *lentinán* y la terapia endócrina medicamentosa (medroxiprogesterona y tamoxifeno), en la inhibición del crecimiento de tumores mamarios inducidos por carcinógenos químicos. Por otra parte, el *lentinán* produjo un significativo descenso en los niveles séricos de prolactina y cortisol (Yamashita A. et al., 1996). En un estudio clínico efectuado sobre 39 pacientes con cáncer de páncreas avanzado, la combinación de *lentinán* (2 mg i.v. por semana) y quimioterapia, incrementó significativamente la sobrevida del grupo de pacientes activo (14 meses promedio) respecto al grupo control que recibió únicamente quimioterapia (8 meses promedio). Serológicamente se observó un incremento de células T-killer, con descenso de la IL-6 y PGE2 (Matsuoka H. et al., 1997).

Nuevos trabajos reportaron que la conservación de este hongo a bajas temperaturas permite mantener mucho mejor el tenor en polisacáridos respecto a temperaturas más altas (20°C). En la degradación del *lentinán*, por ejemplo, intervendría la enzima glucanasa, la cual incrementa su actividad con el aumento de temperatura (Minato K. et al., 1999; Mizuno M., 2000). Recientemente se ha aislado una proteína del cuerpo fructífero del shiitake, conocida como *lentina*, la cual ha demostrado inhibir *in vitro* la proliferación de células leucémicas (Ngai P. & Ng T., 2003).

Actividad Antimicrobiana

El polisacárido AC2P, ha demostrado actividad antiviral frente a diversos integrantes de la familia de los Mixovirus, en-

tre los que se encuentran los agentes de la gripe, sarampión y paperas (Yamamura Y., 1985). Estos trabajos se basaron en los primeros ensayos realizados en ratones portadores del virus de la influenza A/SW-15, los cuales demostraron una buena resistencia gracias a la producción de interferón, la cual fue detectada a las dos horas de la administración intraperitoneal de extracto de esporas de *Lentinus edodes*. De acuerdo con estas investigaciones, el extracto fenólico de las esporas sería más activo que el correspondiente al cuerpo de las setas. La acción promotora de interferón estaría determinada por un ARN bihelicoidal extraído de las mismas esporas (Susuki F. & Ishida N., 1974).

Del extracto acuoso de shiitake se ha aislado una fracción rica en lignanos que demostró fuerte actividad antiviral, evidenciada en el incremento de la secreción de interleuquina 6 (IL-6) en leucocitos humanos infectados con el virus Sendai (Yamamoto Y. et al., 1997). Otros virus que han demostrado ser sensibles a la actividad del *lentinán* son: virus de la estomatitis vesicular (VSV), virus de la encefalitis y adenovirus tipo 12 (promotor tumoral). (Hamada C., 1981; Bianchi A. et al., 1997). Un ensayo clínico realizado sobre 40 pacientes portadores de hepatitis B con positividad para el antígeno HBe y negatividad para el anticuerpo antiHBe, determinó que el suministro de 6 mg de extracto micelar de shiitake durante 4 meses, produce un 25% de negativizaciones en los pacientes HBe (+), generando anticuerpos antiHBe (Amagase H., 1987).

El extracto micelar de shiitake ha demostrado *in vitro*, efectos inhibitorios de la infectividad y citopaticidad del virus HIV sobre cultivos ATH8 y MOLT4 (Susuki H. et al., 1989). En un ensayo clínico efectuado sobre 107 pacientes con SIDA cuyas cifras de linfocitos CD4 variaban entre 200-500/mm³, fueran divididos en dos grupos: el primero (n=19) con monodroga didanosina (ddI) = 400 mg/día, en tanto el segundo (n= 88) recibió ddI + *lentinán* endovenoso (2 mg/semana). Al cabo de 12 meses de tratamiento, se pudo comprobar que el grupo ddI/*lentinán* presentaba un aumento muy significativo en los niveles de linfocitos CD4, respecto al escaso 5% del grupo monodroga ddI (Bianchi A. et al., 1997; Gordon M. et al., 1998). Por su parte, el *lentinán* ha demostrado reducir la toxicidad de la droga AZT en tratamientos combinados, evidenciando un efecto inhibitorio sobre la enzima transcriptasa inversa del virus HIV (Chihara G. 1995).

Han sido realizados ensayos clínicos (fases I y II) en el New York Aids Coalition Hospital y en el San Francisco General Hospital (USA) con pacientes portadores de SIDA, en donde tras la administración intravenosa de *lentinán* (2, 5 y 10 mg) se observó reducción de los índices de mortalidad en el corto plazo (respecto al grupo control), paralelo a un incremento en los niveles de linfocitos CD4, con excelente tolerabilidad en todos los casos (Abrams D. et al., 1990; Gordon M. et al., 1998). Una proteína aislada recientemente del cuerpo fructífero del shiitake (*lentina*) ha demostrado actividad inhibitoria *in vitro* sobre la enzima transcriptasa reversa del virus HIV (Ngai P. & Ng T., 2003).

En otro orden de cosas, el *lentinán* ha demostrado disminuir la capacidad infectiva de *Schistosoma mansoni* (Jong S. & Birmingham J., 1993). Extractos clorofórmicos y etilacéticos de shiitake demostraron actividad antibacteriana frente a *Streptococcus sp.*, *Actinomyces sp.*; *Lactobacillus sp.*, *Prevotella sp.* y *Porphyromonas sp.* En cambio la actividad frente a *Bacillus sp.*, *Escherichia sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Enterococcus sp.* y *Candida albicans* resultó menor (Hirasawa M. et al., 1999). Estudios en ratas mostraron un efecto antiplaca bacteriano y anticaries de extractos de *Lentinus edodes* sobre *Streptococcus sobrinus* y *Streptococcus mutans*. (Shouji N. et al., 2000). Entre los mecanismos de acción antimicrobianos cuenta la activi-

dad estimulante del complemento (C3), caracterizado por su poder de ruptura de las paredes de la célula bacteriana, a lo cual suma una mayor actividad de los macrófagos y del interferón (Jong S. & Birmingham J., 1993). Se ha aislado del shiitake un componente antimicrobiano denominado *lentionina*, que demostró ser efectivo *in vitro* frente a *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus megaterium* y *Candida albicans* (Hatvani N., 2001). Finalmente, la proteína *lentina* demostró una fuerte actividad antimicótica *in vitro* frente a *Physalospora piricola*, *Botrytis cinerea* y *Mycosphaerella arachidicola* (Ngai P. & Ng T., 2003).

Actividades Metabólicas

La *eritadenina* ha demostrado poseer propiedades farmacológicas interesantes desde el punto de vista de la reducción de lípidos en el organismo, comportándose como un biocatalizador de los mismos. Esta sustancia fue descubierta por el Dr Takashi Kaneda del Instituto Nacional de Nutrición de Tokio, Japón, en la década del '70. El mecanismo íntimo de acción aún no está claro, pero todo parece indicar que actuaría mediante la captación de radicales libres de oxígeno, provocando oxidación y combustión de los mismos. De esta manera, se ha observado un aumento en la excreción de esteroides en ratas sometidas a dieta hipercolesterolemia que previamente habían recibido extractos elaborados con *eritadenina*. Por cada kilogramo de sustancia seca se extraen 0,7 gramos de *eritadenina* (Mori K., 1981; Cichara G., 1984; Jong S., 1993). Un reciente informe sugiere que la *eritadenina* suprime la actividad de la enzima δ -6-desaturasa en microsomas hepáticos, al alterar el perfil fosfolipídico microsomal relacionado con un incremento en la concentración de fosfatidiletanolamina (Shimada Y. et al., 2003).

En pruebas realizadas en humanos con hipercolesterolemia, se pudo comprobar luego de siete días de tratamiento con 9 g diarios de extracto seco de shiitake, una reducción del tenor de colesterol en sangre del 7% en promedio (Jones K., 1996). Esta sustancia actuaría también en la reducción de los excesos de ácido úrico del organismo, acción que se llevaría a cabo directamente en los capilares de los nefrones (Tokuda S. et al., 1986).

Un reciente estudio efectuado en conejos alimentados con 1% de colesterol en su dieta diaria durante 8 semanas, demostró que la administración del extracto micelar de shiitake en la ración (al 1-2 y 4%), reduce el índice aterogénico en aorta de los animales, comparado con el grupo control (Yamada T. et al., 2002). Por último, la administración de un exopolímero (200 mg/k) proveniente de cultivos micelares de shiitake a ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, produjo una reducción de la glucemia del 21,5%, con un incremento de la insulinemia del 22,1%. A su vez, los niveles de colesterol y triglicéridos séricos disminuyeron entre el 25,1% y 44,5% respectivamente (Yang B. et al., 2002).

Aporte Nutricional

Uno de los aspectos más importantes del shiitake radica en los componentes nutricionales que posee, siendo un recurso alimentario, relevante especialmente en Oriente. Se considera al shiitake una fuente rica en aminoácidos, los cuales son empleados en la elaboración de enzimas y hormonas dentro del organismo. La mayoría de los aminoácidos están contenidos en el cuerpo fructífero y en menor medida en las células del micelio. Carece de los aminoácidos esenciales lisina y arginina (Ying J., 1987).

El alto tenor en vitamina D presente en el shiitake, se incrementa hasta 5 veces cuando el hongo es irradiado por la luz solar durante tres horas seguidas diarias. También se considera una buena fuente de vitamina B2, niacina y fola-

tos, como así también de minerales: potasio, fósforo, zinc y cobre. Su concentración de cadmio (1,2 mg/k) es una de las más altas comparada con otros hongos (Mattila P. et al., 2001). Hay que tener en cuenta que los procesos de industrialización pueden hacer perder capacidad antioxidante al shiitake (Murcia M. et al., 2002).

Otros

El shiitake ha demostrado poseer una acción defatigante en humanos, donde no sólo tendría injerencia su concentración en vitaminas y minerales, sino también su propiedad alcalinizante capaz de neutralizar la acidez de la sangre observable en los síndromes de fatiga crónica (Aoki T. et al., 1987). A nivel cardiovascular, en Japón fue llevado a cabo un estudio en ratas alimentadas con este hongo, demostrándose un descenso moderado en la presión arterial (Jones K., 1996).

A nivel digestivo los extractos acuoso y etanólico de shiitake han evidenciado inhibir en ratas, en forma significativa y de manera dosis-dependiente, las lesiones agudas de la mucosa gástrica inducidas experimentalmente por etanol. La dosis inhibitoria efectiva oscila entre 75 - 300 mg por vía oral, ó 19 -75 mg por vía subcutánea. El mecanismo de acción se centra, por un lado en el papel inhibitorio de la motilidad gástrica, y en segunda instancia, en la estimulación de la producción de prostaglandinas mucoprotectoras. Hay que recordar que la hiperomotilidad es considerada un factor inductor de lesión gástrica ya que se encuentra presente en casi todos los casos de lesiones ulcerosas. A su vez, la PG1 (el shiitake promueve la síntesis de esta prostaglandina) también estaría involucrada en la reducción de la motilidad gástrica (Zhu M. et al., 1997).

El extracto micelar de *Lentinus edodes* ha demostrado propiedades hepatoprotectoras en tres trabajos clínicos randomizados a doble-ciego, realizados sobre pacientes con hepatitis B, resultando más eficaz que *Codonopsis pilosula*, una hierba tradicionalmente empleada para tratar hepatitis en China (Hobbs C., 1995; Mc Caleb R., 2000). Diversos estudios determinaron que el shiitake inhibe la agregación plaquetaria en sangre y ejerce una acción protectora sobre el endotelio capilar. A su vez la fracción líquida cultivada de shiitake demostró poseer propiedades hemaglutinantes en mayor medida que la fracción micelar (Tsivileva O. et al., 2000).

Por último, el extracto metanólico de shiitake ha demostrado *in vitro* propiedades antioxidantes e inhibitorias de la ciclooxigenasa, lo cual demuestra el potencial antiinflamatorio del mencionado extracto (Yang J. et al., 2002; Prieto J. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

De acuerdo con un informe publicado por investigadores de la Universidad de Michigan, U.S.A, el shiitake es un alimento seguro, no habiéndose registrado toxicidad al respecto, salvo contadísimos casos de dermatitis de contacto (Nakamura T., 1992; Haas N. et al., 2001; Lippert U. et al., 2003). Con referencia a los productos elaborados con extractos de shiitake, los mismos no han registrado efectos tóxicos. Ocasionalmente puede aparecer prurito, el cual desaparece al suspender el tratamiento. La administración del extracto de shiitake micelar en forma endovenosa, ha producido algunos casos de rashes cutáneos, diarrea, vómitos y ligeras variaciones en las transaminasas hepáticas (Aoki T., 1984). Se ha denunciado un caso de dermatitis de contacto ocupacional (en cara y manos) en un trabajador rural que durante 2 años y medio manipuló este hongo (Curnow P. & Tam M., 2003).

El extracto acuoso de shiitake ha resultado mutagéni-

co en el test de Ames sobre *Salmonella typhimurium* y en el test del micronúcleo (Von Wright A. et al., 1982). La administración de altas dosis de *lentinán* demostró provocar un descenso en su propia actividad inmunomoduladora, pero sin provocar señales de toxicidad (Susuki F. et al., 1974). Se ha detectado un caso de asma alérgico (Senti G. et al., 2000) y otro caso de hipersensibilidad crónica que cursó con neumonía, la cual fue inducida por esporas de shiitake aspiradas por una mujer cultivadora durante 50 años de trabajo (Fujiwara K. et al., 2001).

CONTRAINDICACIONES

No se conocen. En vista de la falta de estudios que aseguren la inocuidad del producto en embarazo y lactancia, se recomienda su abstención en estas circunstancias.

STATUS LEGAL

En Japón el shiitake está contemplado en la categoría de suplemento dietario, mientras que su principal principio activo aislado *lentinán*, es considerado especialidad medicinal. La *American Herbal Products Association* cataloga al shiitake en clase 1, lo que significa que se trata de una especie segura cuando es administrada en las dosis apropiadas (McGuffin M. et al., 1997). Hasta el año 2000 el shiitake no estaba aprobado oficialmente en ningún país europeo (McCaleb R. et al., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Hasta el momento no han sido denunciadas interacciones entre el consumo como alimento del shiitake y medicamentos sintéticos. En forma aislada, el *lentinán* ha demostrado reducir la toxicidad de la droga AZT en tratamientos combinados para el SIDA (Chihara G. 1995). Se pudo demostrar en ratas, que existe un sinergismo entre el *lentinán* y la terapia endócrina con medroxiprogesterona y tamoxifeno, durante la inhibición del crecimiento de tumores mamarios inducidos por carcinógenos químicos. Por otra parte, el *lentinán* produjo un significativo descenso en los niveles séricos de prolactina y cortisol, lo cual puede alterar el curso de determinados tratamientos hormonales (Yamashita A. et al., 1996).

Un estudio en ratas a las que les fue suministrado *lentinán* (10 mg/k/día) por vía intraperitoneal, demostró un efecto supresor en la expresión de CYP1A de la citocromo P450 hepática, lo cual puede tener ingerencia con el suministro de determinadas drogas que empleen dicha vía de metabolización hepática (Hashimoto T. et al., 2002).

USOS MEDICINALES

En determinados casos se emplea el extracto micelar de shiitake conocido con la sigla LEM (Lentinus Edodes Micelium), un producto estandarizado en 0,3%-1,5% de polisacáridos. Se administra a razón de 2-6 g diarios, dividido en 2-3 tomas, durante los estadios iniciales de hepatitis crónica o SIDA. Cuando la evolución de la enfermedad marque una etapa de estabilidad, la dosis puede reducirse a 0,5-1 g diario. En tanto, el *lentinán* se administra comúnmente por vía intravenosa o intramuscular, dada la escasa absorción y biodisponibilidad demostrada por vía oral.

USOS ETNOMEDICINALES

En Oriente, el empleo popular de este hongo se relaciona con todas aquellas dolencias donde sea necesario incrementar el sistema inmunológico. Los chinos empleaban el shiitake preparando un caldo que era utilizado para el tratamiento de diabetes y dolencias hepáticas (cirrosis, hepatitis, insuficiencia hepática). En la actualidad se usa básicamente como un producto culinario, existiendo dos clases de ali-

mento: el «donko», el cual caracteriza por ser muy carnoso y presentar un «sombbrero» parcialmente abierto; y el «koshin», de escasa carne y «sombbrero» totalmente abierto. En cuanto a sus virtudes terapéuticas, la variedad «donko» contiene mayor concentración en principios activos. En muchos comercios se expenden productos que combinan shiitake con otros hongos: reishi y maitake.

FORMAS GALÉNICAS

Alimento: Se consume fresco a razón de 3 o 4 hongos diarios.

Polvo: En forma de cápsulas (400 mg cada una), 1 a 5 diarias.

Lentinán Endovenoso: A razón de 0,5-1 mg, dos veces por semana. También 2 mg, una vez por semana.

BIBLIOGRAFÍA

- Abrams D.; Greco M.; Wong R. et al.: *Results of a phase I/II placebo-controlled dose finding pilot study of lentinan in patients with HIV infection*. 6th International Conference on AIDS. San Francisco, CA. (1990).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amagase H.: *Treatment of hepatitis B patients with Lentinus edodes mycelium*. Proc. XIIth International Congress of Gastroenterology. Lisboa. Pp. 197 (1987).
- Aoki T.: *Lentinan*. In: Fenichel R. and Chirgis M. *Immune Modulation Agents and their Mechanism*. Immunology Studies. Ed. London. Vol. 25 (1984).
- Aoki T.; Usuda Y.; Miyakoshi H. et al.: *Low natural killer syndrome: clinical and immunological features*. Nat. Immunology Cell. Growth Regul. 6: 116-28 (1987).
- Bianchi A.; Adamoli R.; Durante A.; Saibente A.: *Piante medicinali e AIDS*. Edit. Tecnice Nuove. Italy (1997).
- Chang S.: *Sober el Tratamiento del Sida con Medicinas de Hierbas Chinas*. En: *Estimular las Defensas de Otra Forma*. Edit. Medicinas Complementarias. (1992).
- Chihara G.: *Antitumor and Immunological Properties of Polysaccharides from Fungal Origin*. Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan. (1984).
- Chihara G.: *Inmunofarmacología del Lentinan*. Medicina Holística. 39: 69-81 (1995).
- Currow P. and Tam M.: *Contact dermatitis to shiitake mushroom*. Australas J. Dermatol. 44 (2): 155-7 (2003).
- De la Villa P.: *Nutrición e Inmunidad: Shiitake*. Medicina Holística, 31: 73-75 (1992).
- Fruehauf J.; Bonnard G.; Herberman R.: *The effect of lentinan on production of interleukin-1 by human monocytes*. Immunopharm. 5: 65-74 (1982).
- Fujimura K.; Sato T.; Yonei T.; Genba K.; Nogami N. and Yamadori I.: *A case of chronic hypersensitivity pneumonitis induced by shiitake mushroom spores*. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 38 (12): 908-13 (2000).
- Gordon M.; Bihari B.; Gosby E.; Gorter R.; Greco M.; Guralnik M.; Mimura T.; Rudnicki V.; Wong R. and Kaneko Y.: *A placebo-controlled trial of the immune modulator, lentinan, in HIV-positive patients: a phase I/II trial*. J. Med. 29 (5-6): 305-30 (1998).
- Haas N.; Vogt R. and Sterry W.: *Shiitake dermatitis: flagellate dermatitis after eating mushrooms*. Hautartz. 52 (2): 132-5 (2001).
- Hamada C.: *Inhibitory effects of lentinan on the tumorigenesis of adenovirus type 12 in mice*. In: *Manipulation of Host Defense Mechanism*. Pp. 576. Aoki Ed. Int. Congr. Ser. Excer. Med. Amsterdam. (1981).
- Hashimoto T.; Nonaka Y.; Minato K.; Kawakami S.; Mizuno M.; Fukuda I.; Kanazawa K.; Ashida H.: *Suppressive effect of polysaccharides from the edible and medicinal mushrooms, Lentinus edodes and Agaricus blazei, on the expression of cytochrome P450s in mice*. Biosci Biotechnol Biochem. 66 (7):1610-4 (2002).
- Hatvani N.: *Antibacterial effect of the culture fluid of Lentinus edodes mycelium grown in submerged liquid culture*. Int. J. Antimicrob. Agents. 17 (1): 71-4 (2001).
- Hirasawa M.; Shouji N.; Neta T.; Fukushima K. and Takada K.: *Three kinds of antibacterial substances from Lentinus edodes*. Int. J. Antimicrob. 11 (2): 151-7 (1999).
- Hobbs C.: *Medicinal Mushrooms: An exploration of tradition, healing and culture*. Santa Cruz, CA. Botanical Press. (1995).
- Jeannin J.; Lagadec P.; Pelletier H.; Reisser D.; Olsson N.; Chihara G. y Martin F.: *Regression induced by lentinan of peritoneal carcinomas in a model of colon cancer in rat*. Int. J. Immunopharm. 10:855 (1988).
- Jones K.: *Mushrooms. Healthy & Natural*. J. 3 (1): 50 -89. (1996).
- Jong S. and Birmingham J.: *Medicinal and therapeutic value of the shiitake mushroom*. Adv. Applied Microbiol. Vol. 39. New York. Academic Press. (1993).
- Kim H.; Kacew S. and Lee B.: *In vitro, chemopreventive effects of plant polysaccharides (Aloe barbadensis, Lentinus edodes, Ganoderma lucidum and Coriolus versicolor)*. Carcinogenesis. 20 (8): 1637-40 (1999).
- Lapis K.; Papy J.; Pak S. and Szende B.: *The effect of lentinan on the metastasis of Lewis lung carcinoma*. Int. J. Immunotherapy. 5: 195. (1989).
- Lippert U.; Martin V.; Schwertfeger C.; Jungbans V.; Ellinghaus B. and Fuchs T.: *Shiitake dermatitis*. Br. J. Dermatol. 148 (1): 178-9 (2003).
- Liu M.; Li J.; Kong F.; Lin J. and Gao Y.: *Induction of immunomodulating cytokines by a new polysaccharide-peptide complex from culture mycelia of Lentinus edodes*. Immunopharmacology. 40 (3): 187-98 (1998).
- Matsuoka H.; Seo Y.; Wakasugi H. et al.: *Lentinan potentiates immunity and prolongs the survival time of some patients*. Anticancer Res. 17: 2751-56 (1997).
- Matilla P.; Konko K.; Eurola M.; Pihlava J.; Astola J.; Vaheristo L.; Hietaniemi V.; Kumpulainen J.; Valtonen M. and Piironen V.: *Contents of vitamins, mineral elements, and some phenolic compounds in cultivated mushrooms*. J. Agric. Food Chem. 49 (5): 2343-8 (2001).
- McCaleb R.; Leigh E. and Morien K.: *The Encyclopedia of Popular Herbs*. Prima Health. U.S.A. (2000).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. U.S.A. (1997).
- Minato K.; Mizuno N.; Terai H. and Tsuchida H.: *Analysis of lentinan, an antitumor polysaccharide, during storage of Lentinus edodes, shiitake mushrooms*. J. Agric. Food Chem. 47 (4): 1530-2 (1999).
- Mizuno M.: *Anti-tumor polysaccharides from mushrooms during storage*. Biofactors. 12 (1-4): 275-81 (2000).
- Murcia M., Martínez-Tomé M., Jiménez A., Vera A., Honrubia M., Parras P.: *Antioxidant activity of edible fungi (truffles and mushrooms): losses during industrial processing*. J. Food Prot. 65(10):1614-22 (2002).
- Nakamura T.: *Shiitake dermatitis*. Contact Dermatitis. 27: 65-70 (1992).
- Ng M., Yap A.: *Inhibition of Human Colon Carcinoma Development by Lentinan from Shiitake Mushrooms (Lentinus edodes)*. J. Altern Complement Med. 8(5):581-9 (2002).
- Ngai P. and Ng T.: *Lentin, a novel and potent antifungal protein from shiitake mushroom with inhibitory effects on activity of HIV-1 reverse transcriptase and proliferation of leukemia cells*. Life Sci. 73 (26): 3363-74 (2003).
- Ooi V. and Liu F.: *Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes*. Curr. Med. Chem. 7 (7): 715-29 (2000).
- Prieto J.; Recio M.; Giner R.; Manes S.; Giner Larza E. and Ríos J.: *Influence of traditional Chinese anti-inflammatory medicinal plants on leukocyte and platelet functions*. J. Pharm. Pharmacol. 55 (9): 1275-82 (2003).
- Rivera Rojas F.: *Un biocatalizador y liporeductor natural: el Shiitake (Lentinus edodes Lange Sing)*. Medicina Holística. 1 (3): 50-51 (1986).
- Rivera Rojas F.: *Virtudes y Aplicaciones en Medicina de un Hongo Japonés*. Medicina Natural 13: 22-27 (1989).
- Rose W.; Reed F.; Siminoff P. y Bradner W.: *Immunotherapy of Madison 109 lung carcinoma and other murine cancer using lentinan*. Cancer Res n° 44 pp. 1368. (1984).
- Senti G.; Leser C.; Lundberg M. and Wuthrich B.: *Allergy asthma to shiitake and oyster mushroom*. Allergy. 55 (10): 975-6 (2000).
- Shimada Y.; Yamakawa A.; Morita T. and Sugiyama K.: *Effects of dietary eritadenine on the liver microsomal delta-6-desaturase activity and its mRNA in rats*. Biosci Biotechnol. Biochem. 67 (6): 1258-66 (2003).
- Shouji N.; Takada K.; Fukushima K. and Hirasawa M.: *Anticaries effect of a component from shiitake (an edible mushroom)*. Caries Res. 34 (1): 94-8 (2000).
- Sia G. and Candlish J.: *Effects of shiitake extract on human neutrophils and the U937 monocytic cell line*. Phytather. Res. 13 (2): 133-7 (1999).
- Susuki F., Ishida N.: *Proceedings of the IX Scientific Congress on the Cultivation of Edible Fungi*. Mushroom Science, IX, part I, Tokyo. (1974).
- Susuki H.; Okubo A.; Yamazaki S.; Susuki K.; Mitsuya H. and Toda S.: *Inhibition of the infectivity and cytopathic effect of human immunodeficiency virus by water-soluble lignin in an extract of the culture medium of Lentinus edodes mycelia*. Bioch. Biophys. Res. Comm. 160 (1): 367-73 (1989).
- Taguchi T.: *Clinical efficacy of lentinan on patients with stomach cancer: end point results of a four-year follow-up survey*. Cancer Detection & Prevention. 1 (Suppl.): 333-345 (1987).
- Tokuda S.; Tagiri A. et al.: *Reducing Mechanism of plasma Cholesterol by Shiitake*. Tohoku University, Sendai, Japan. (1986).
- Tsvilera O.; Nikitina V.; Garibova L.; Zavalona L. and Ignatov V.: *Hemagglutinating activity of Lentinus edodes*. Mikrobiologia. 69 (1): 38-44 (2000).
- Von Wright A.; Knuutinen J.; Lindroth S.; Pellinen M. and Willén K.: *The mutagenicity of some edible mushrooms in the Ames test*. Food Chem. Toxicol. 20: 265-7 (1982).
- Wasser S. and Weis A.: *Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective*. Crit. Rev. Immunol. 19 (1): 65-96 (1999).
- Yamada T.; Oinuma T.; Niihashi M.; Mitsumata M.; Fujioka T.; Hasegawa K.; Nagaoka H.; Itakura H.: *Effects of Lentinus edodes mycelia on dietary-induced atherosclerotic involvement in rabbit aorta*. J. Atheroscler Thromb. 9(3):149-56 (2002).
- Yamamoto Y.; Shirono H.; Kono K. and Obashi Y.: *Immunopotentiating activity of the water-soluble lignin rich fraction prepared from LEM, the extract of the solid culture medium of Lentinus edodes mycelia*. Biosci Biotechnol. Biochem. 61 (11): 1909-12 (1997).
- Yamamura Y.: *A selective inhibitor of myxoviruses from Shiitake*. Medical University of South Carolina. (1985).
- Yamashita A.; Masuda E.; Hattori Y. and Kosaka A.: *Factores Celulares y Humorales en la Acción Antitumoral del Lentinan en Tumores Mamarios*. Medicina Holística. 43: 83-84 (1996).
- Yang B., Kim D., Jeong S., Das S., Choi Y., Shin J., Lee S., Song C.: *Hypoglycemic effect of a Lentinus edodes exo-polymer produced from a submerged mycelial culture*. Biosci Biotechnol Biochem. 66 (5): 937-42 (2002).
- Yang J.; Lin H.; Mau J.: *Antioxidant properties of several commercial mushrooms*. Food Chem. 77 (2): 229-35 (2002).
- Ying J.: *Icons of Medicinal Fungi from China*. Science Press, Beijing. (1987).
- Zakany J.; Chihara G. y Facht J.: *Antitumor activity of lentinan in murine syngeneic and autochthonous hosts*. Int. J. Cancer. 25: 371 (1980).
- Zhang P., Cheung P.: *Evaluation of sulfated Lentinus edodes alpha-(1->3)-D-glucan as a potential antitumor agent*. Biosci Biotechnol Biochem. 66(5):1052-6 (2002).
- Zhu M.; Lew T. and Luk C.: *Gastric protective effect of Lentinus edodes against ethanol induced ulceration*. Fitoterapia. 68 (6): 537-41 (1997).

SOJA



NOMBRE CIENTÍFICO

Glycine max (L.) Merr.

Sinonimias: Se citan 25 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: soja, soya.

Portugués: soja

Inglés: soybean.

Otros: soia (Italiano), sojabohne (Alemán), soja (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, perteneciente a la familia de las Papilionáceas (Fabáceas), caracterizada por presentar tallos rastreros o erectos de hasta 150 cm de altura, provista de pequeños pelos rojizos; hojas ovales, compuestas, tripinadas y pilosas; flores papilionáceas, blanco-amarillentas o azul-violáceas, de pequeño tamaño, agrupadas en inflorescencias axilares. El fruto es una vaina arqueada vellosa con 2-6 semillas subglobosas lisas en su interior, de color variable entre blanco-amarillento y pardo.

HÁBITAT

La soja es oriunda de Asia, especialmente de China y extremo Oriente. Crece en las zonas templadas del planeta, siendo el cultivo de esta leguminosa (muy extenso y cosmopolita) la base de la alimentación de muchas poblaciones asiáticas. Actualmente casi no existe en forma salvaje, salvo en pequeñas regiones del delta de Amur Ussuri, Taiwán, Corea y Japón.

PARTE UTILIZADA

Semillas (granos).

HISTORIA

Especie ampliamente cultivada en Oriente desde tiempos inmemoriales, siendo empleada principalmente con fines alimenticios. La ingesta de germinados de soja data desde la época de la construcción de la muralla China (2939 a.C.), utilizándose como alimento de emergencia para largos viajes o expediciones, o para suplir la escasez de algunos productos en determinadas estaciones del año. Durante el reinado del emperador Shen-Nong (2.800 a.C.) era obligatorio su cultivo. Durante la dinastía Ming (1368-1644 a.C.) Li Shi Zhen en su obra de 52 volúmenes «Chinese Materia Medica» recomendaba el consumo de soja para tratar en-

fermedades del riñón, edemas y envenenamientos. Recién en el siglo XVIII es introducida en Europa y en América.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Isoflavonas (fitoestrógenos): daidzeína, genisteína y sus respectivos glicósidos conjugados (malonil, acetyl y β -glicósidos). De menor importancia es la gliciteína con sus respectivos glucósidos conjugados, encontrándose en menores cantidades en la proteína de soja, con un fuerte predominio en el germen de soja. Las podemos encontrar tanto en la harina, germen, tofú o leche de soja. Un gramo de semillas de soja contienen alrededor de 2-3 miligramos de isoflavonas. Se trata de fenoles heterocíclicos con una fórmula estructural similar o próxima a la del estradiol.

Su concentración varía dependiendo de la variedad de semillas, suelo, clima y procesamiento empleado para la elaboración del producto alimenticio. De acuerdo con ello, los análisis de isoflavonas en alimentos de soja reportan una tasa de 0,1-3 mg/g de isoflavonas totales. Ha de tenerse en cuenta que el aceite de soja o la lecitina de soja carecen de isoflavonas, ya que éstas migran junto con la fracción proteica del grano durante el procesamiento.

Proteínas (35-50%): glicina y caseína principalmente. Ciertas formas tradicionales de fermentación de la soja como el tempeh en Indonesia, aumentan el valor biológico proteico.

Carbohidratos (15-35%): holósidos, pentosanos y galactosanos.

Otros: lípidos (15-20%), fosfolípidos (lecitina 1-5%), esteroides (sitosterol, estigmasterol), pigmentos carotenoides y antocianicos, enzimas (amilasa, proteasa, ureasa), vitaminas (B, D, E), saponinas esteroidales, inositol-hexafosfato (IP6), fibra (en los brotes especialmente), etc. Los fosfolípidos de la soja están conformados básicamente por fosfatidil-colina (20-31,6%), fosfatidil-etanolamina y fosfatidil-inositol en combinación con ácidos grasos, carbohidratos y otras sustancias. La lecitina de soja contiene ácido palmítico (11,7%), ácido esteárico (4%), ácido palmitoleico (8,6%), ácido oleico (9,8%), ácido linoleico (55%), ácido linoléico (4%) y ácidos de 20-22 carbonos (5,5%).

Valor Nutricional por cada 100 g de Brotes de Soja: 59 calorías; 5,3 g (carbohidratos); 6,2 g (proteínas); 1,4 g (grasas); 1,8 g (fibra); 30 mg (sodio); 42 mg (calcio); 0,9 mg (hierro); 58 mg (fósforo); 218 mg (potasio); 80 UI (provitamina A); 0,19 mg (vitamina B1); 0,15 mg (vitamina B2); 16 mg (vitamina C).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La presencia de fitoestrógenos en la soja ha motivado su estudio y su relación con la prevención de cuadros relacionados con la menopausia y con la aparición de tumores. Por otra parte, ha cobrado mucha importancia la utilidad de la fracción insaponificable en procesos artrósicos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Hormonal

Entre las plantas más estudiadas con actividad hormonal destacan, aparte de la soja, *Vitex agnus castus* (no contiene isoflavonas), *Trifolium subterraneum* (contiene genisteína), *Trifolium pratense* (contiene daidzeína, genisteína y formononetina) y *Cimicifuga racemosa* (rica en glucósidos triterpénicos). Estadísticamente las poblaciones asiáticas que consumen grandes cantidades de soja y derivados en su dieta diaria, presentan menopausias más tardías que las poblaciones occidentales, lo cual se asoció a la presencia de fitoestrógenos, y en especial, a las isoflavonas (Adlercreutz A., 1992; Harding C. et al., 1996; Wu A. et al., 1996).

Los fitoestrógenos de la soja han demostrado afinidad por los mismos receptores para los estrógenos de tipo II ó β (ubicados en cerebro, ovario, pulmón, útero, testículos, huesos, vejiga y epitelio vascular), realizando su actividad de manera competitiva y reversible, aún sin tener una estructura químicamente esteroidal. En cambio, sobre los receptores α la actividad es débil (Miksicek A. et al., 1993; Arnold S. et al., 1996; Martin M. et al., 1996). De esta manera presentan una acción estrogénica suave (1.000-10.000 veces menor al estradiol y 1.000-100.000 veces menor a estrógenos sintéticos), a la vez que interfieren con el acople del estradiol a su receptor (Cassidy A. et al., 1994; Paech K. et al., 1997). La actividad estrogénica también pudo ser comprobada en animales sometidos a dietas en base a proteínas de soja (Akinloye O. et al., 2002).

En definitiva, se consideran a las *isoflavonas* de la soja como moduladores naturales de receptores estrogénicos (SERMs) actuando como estrógenos o antiestrógenos, según requiera la circunstancia (Setchell K., 2001). Recientes informes mencionan al *equol* como una *isoflavona* de actividad sobre receptores α y β (Setchell K. et al., 2002). En lo que respecta al ciclo menstrual, estudios clínicos realizados en mujeres premenopáusicas con ciclos ovulatorios normales, demostraron que las *isoflavonas* incrementan la duración de la fase folicular, al mismo tiempo que retrasan el pico de progesterona. Las elevaciones a mitad de ciclo de LH y FSH fueron significativamente suprimidas, en tanto el estradiol plasmático se observó incrementado en la fase folicular (Cassidy A. et al., 1994; Eden J. et al., 1996).

En un ensayo clínico llevado a cabo en 6 mujeres premenopáusicas, se determinó que la administración diaria a lo largo de 30 días de leche de soja conteniendo 100 mg de *genisteína* y 100 mg de *daidzeína*, produce un incremento del ciclo menstrual con descenso de estradiol, dehidroepiandrosterona (DHEA) y progesterona en la fase luteínica (Lu L. et al., 1996). Otro estudio efectuado con leche de soja en 60 mujeres japonesas premenopáusicas durante 2 meses de tratamiento, determinó un descenso sérico en los niveles de estradiol (23%) y estrona (27%) durante la fase folicular (Nagata C. et al., 1998).

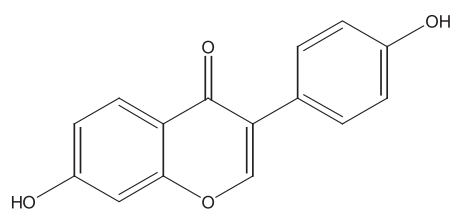
Su empleo como alternativa a la terapia de reemplazo hormonal (debido a los riesgos que la misma conlleva) y su uso como antiestrógeno (de manera similar al tamoxifeno) ha sido planteada por algunos investigadores (Holt S., 1997; Setchell K., 2001; Messina M. & Loprinzi C., 2001).

Esta dualidad de acción (estrogénica-antiestrogénica) puede provocar paradójicamente, el descenso de los niveles plasmáticos de estrógenos. En la etapa menopáusica las *isoflavonas* de la soja (en dosis diarias de 100 mg) han demostrado atenuar de manera significativa los sofocos o *hot flushes*, de acuerdo con varios trabajos clínicos realizados a doble ciego *versus* placebo (Murkies A. et al., 1995; Harding C. et al., 1996; Albertazzi P. et al., 1998; Han K. et al., 2000).

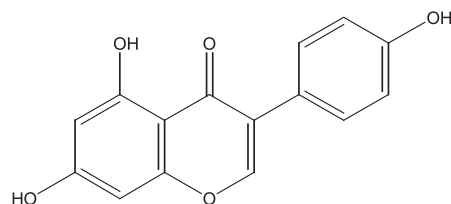
En cuanto a la ingesta de isoflavonas de la soja en hombres sanos, se pudo demostrar que la administración de 40 mg diarios en forma de tabletas (Trinovin®) durante tres semanas no altera los valores de esteroides plasmáticos: testosterona, dihidrotestosterona, androstenediona o cortisol (Lewis J. et al., 2002). Sí en cambio, se observó un descenso de testosterona en sangre en hombres que consumieron escones o masas hechas con harina de soja (calculándose 120 mg/día de *isoflavonas*) luego de seis semanas de ingesta (Gardner Thorpe D. et al., 2003).

Actividad Antitumoral

Estadísticamente se ha observado que las dietas orientales presentaban menores tasas de incidencia de tumores (ma-



daidzeína



genisteína

ma, próstata, colon, ovarios, endometrio) respecto a las de origen occidental, y en ello tendría mucho que ver el consumo de soja (Messina M. et al., 1994; Ingram D. et al., 1997). La cantidad de *isoflavonas* que consumen los pueblos asiáticos en su dieta diaria es de 45 mg/día de promedio, contra los 5 mg/día de una dieta prototipo occidental (Potter J. & Hutchinson F., 1997). Los efectos preventivos de una dieta rica en soja frente a la incidencia de cáncer de mama son evidenciables ya a partir de la adolescencia (Wu A. et al., 2002). La doble actividad estrogénica-antiestrogénica permite obtener los beneficios de la terapia de sustitución hormonal a la vez que ejerce una actividad protectora contra el efecto negativo de dichas sustancias, especialmente en lo referido a una mayor incidencia de tumores ginecológicos (Bundred N. et al., 1996).

La administración de *genisteína* en ratas ha demostrado reducir las lesiones precancerosas de colon de manera significativa (Bennink M. et al., 1996). En modelos animales, la *genisteína* ha evidenciado inhibir significativamente la generación de protooncogenes inducidos por TPA (Wei H. et al., 1995) a la vez que demostró ejercer inhibición de la angiogénesis, uno de los mecanismos de propagación metastásico tumoral. En este último caso, la *genisteína* demostró bloquear por un mecanismo de fosforilación, al factor de transcripción CCAAT, una proteína que normalmente se une al ADN celular (Fotsis T. et al., 1993; Messina M., 1999). Ensayos *in vitro* demostraron que la *genisteína* inhibe la actividad de la enzima tirosina-kinasa, encargada de controlar el crecimiento y diferenciación celular. También ha demostrado actividad *in vitro* sobre la topoisomerasa II (Barnes S., 1997). En ratas con cáncer de próstata, la *genisteína* disminuye el tamaño de la glándula (en dosis de 1.000 mg/k) sin producir toxicidad en los animales (Fritz W. et al., 2002).

Por su parte el *equol*, producto de transformación de las *isoflavonas*, demostró poseer varias acciones. Por un lado, induce la secreción endometrial de prostaglandinas PGF₂, al igual que lo hace el estradiol; y por otro lado, evidenció una actividad anti-aromatasa en modelos animales (Adlercreutz H. et al., 1993; Trévoux R., 1996). Asimismo, el *equol* demostró actuar sobre la enzima 17- β -HO-dehidrogenasa, reduciendo la conversión de estrona en estradiol (Makela S. et al., 1995). Estudios estadísticos indicaron que aquellos

individuos que no pueden generar una suficiente cantidad de *equol* en su organismo, no estarían suficientemente protegidos del cáncer de próstata (Akasa H. et al., 2002).

La prevención del cáncer de próstata a través del consumo de *isoflavonas* de soja se explica por medio de una reducción en la producción de dihidrotestosterona, sumado a un incremento en la proteína SHGB (globulina ligante de hormonas sexuales) cuya afinidad por estrógenos y andrógenos permite reducir sus actividades biológicas. A ello hay que sumar la mencionada actividad anti-aromatasa descrita para el *equol* (Tham D. et al., 1998; Geller J. et al., 1998).

Existen evidencias que sugieren que la unión de estrógenos a la SHGB está inversamente relacionada con el riesgo de cáncer de mama. No obstante en la prevención del cáncer de mama por parte de las isoflavonas de soja existirían otros mecanismos aún no del todo aclarados (Wu A. et al., 1998; Lamartinier C. et al., 1998; Messina M. & Loprinzi C., 2001). En modelos experimentales de cultivos de células cancerosas de mama MCF-7, la *genisteína* produjo una inhibición dosis-dependiente de la fase G2/M a las 24 horas de incubación. A las 72 horas la citometría de flujo demostró una disminución del ADN y una fragmentación nuclear característica de los fenómenos de apoptosis (Pagliacci M. et al., 1994; Arliss R. & Biermann C., 2002).

El mecanismo antirradicalar de las *isoflavonas* de soja, observado por medio de marcadores del daño oxidativo del ADN en eritrocitos humanos, sugiere a dicho mecanismo como uno de los más importantes desde el punto de vista antitumoral (Djuric Z. et al., 2001). Por su parte, el *inositol hexafosfato* (conocido con la sigla IP6) que además de la soja está presente en el arroz, sésamo y algunos cereales, ha demostrado inhibir el crecimiento de algunas líneas celulares tumorales en ratas. Trabajos estadísticos efectuados a lo largo de 18-21 años, en 7.999 hombres hawaianos consumidores de granos de soja, evidenciaron una disminución significativa en la tasa de incidencia de cáncer de próstata (Messina M. et al., 1994; Arliss R. & Biermann C., 2002).

Osteoporosis

Es sabido que durante la menopausia, la osteoporosis constituye un factor de riesgo de primer orden. Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia de la suplementación con *isoflavonas* de la soja dentro de este contexto (Arjmandi B. et al., 1996; Arjmandi B., 2001). Asimismo, estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado en ratas ovariectomizadas una disminución en la pérdida mineral ósea tras la administración de *genisteína*. Dichos estudios demostraron un aumento de la actividad osteoblástica y una disminución de la osteoclástica (Anderson J. et al., 1996; Fanty O. et al., 1996). Estudios comparativos *versus* Premarin® demostraron una eficacia similar (Knight D. & Eden J., 1995). Se ha observado en humanos que el aumento en el consumo de proteínas de soja en la dieta produce una reducción de la excreción urinaria de calcio, probablemente debido a su menor contenido en aminoácidos sulfurados (Alvarenga A., 2001).

La actividad protectora de los fitoestrógenos de la soja frente a osteoporosis ha podido ser comprobada en mujeres postmenopáusicas pero no en mujeres premenopáusicas (Mei J. et al., 2001). En ese sentido, no se observaron cambios en cuanto a los niveles de densidad y contenido mineral óseo, en mujeres jóvenes menstruantes (21-25 años) que consumieron 90 mg de *isoflavonas* de soja diarias a lo largo de 12 meses de tratamiento (Anderson J. et al., 2002). Los beneficios sólo se observan en mujeres postmenopáusicas, de acuerdo con estudios realizados en animales y humanos, referidos al efecto preventivo de las *isoflavonas* en los procesos osteoporóticos (Brynin R. et al., 2002; Chiechi L. et al., 2002).

Metabolismo Glucídico y Lipídico

Numerosos trabajos evidenciaron desde hace muchos años los beneficios del consumo de leguminosas, demostrando en diabéticos, reducir el aumento agudo de la glucemia debido a la presencia de carbohidratos de digestión lenta o liberación sostenida (Jenkins D. et al., 1984; Olgún M. et al., 1995). Por otra parte, las *isoflavonas* demostraron disminuir el LDL-colesterol y elevar el HDL-colesterol en casos de hipercolesterolemia en mujeres menopáusicas (Anderson J. et al., 1995; Potter S. et al., 1996; Ridges L. et al., 2001), en hombres (Tompkins R., 1980; Nilausen K., 1996; Kurowska E. et al., 1996) y en niños (Widhalm K., 1996).

De igual modo la *lecitina de soja* ha demostrado favorecer el transporte de colesterol sanguíneo y su metabolismo, reduciendo así el riesgo aterogénico de acumulación en las paredes de las arterias (Wilson T. et al., 1998). Su aporte es muy útil para la conformación de las membranas celulares, en especial en cerebro, corazón, riñones, médula ósea e hígado. (Wojcicki T. et al., 1995; Ringer D., 1998). El mecanismo de disminución en los niveles de colesterol aún no está del todo dilucidado. Se ha postulado un aumento en la excreción de ácidos biliares, junto a un incremento en la elasticidad de las paredes arteriales, más la actividad de componentes fibrosos (presentes en las proteínas concentradas, texturizadas y en harinas), inhibidores de tripsina (constituyentes de la fracción 2S de la proteína) y ácido fítico, todos los cuales también se encuentran relacionados con un descenso de lípidos en sangre (Lichtenstein A., 1998; Ríaz N., 2000).

En cuanto al mecanismo que propone un aumento de la actividad del receptor de LDL-colesterol, con una reducción en la susceptibilidad de oxidación de LDL-colesterol, no ha podido ser confirmado de manera total, de acuerdo con recientes experiencias realizadas en ratones (Adams M. et al., 2002). Estudios efectuados en animales dieron cuenta que los aminoácidos *metionina* y *lisina* tienden a aumentar los niveles de colesterol, en tanto la *arginina* los disminuye. El análisis cualitativo de la proteína de soja determinó un menor nivel de *lisina* y *metionina* y una mayor cantidad de *arginina*, con respecto a la proteína animal. Una alta relación *arginina/lisina* puede disminuir la secreción de insulina y glucagón, con la consiguiente inhibición de la lipogénesis (Andersen J. et al., 1999; Erdman J., 2000).

Un metaanálisis efectuado sobre 38 estudios clínicos controlados (n=730) concluyó que la sustitución de la proteína animal por la proteína de soja (47 g/día) resulta en una disminución significativa del colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, sin afectar los niveles de HDL-colesterol. Estos resultados llevaron a la FDA a autorizar en los «claims» o prospectos de productos elaborados con este vegetal, que la proteína de soja es útil para la prevención de dolencias cardíacas, recomendándose a tal fin la ingesta diaria de 25 g (Anderson J. et al., 1995; FDA, 1999; Erdman J., 2000).

Actividad Antiartrosica

Tanto la fracción insaponificable de la soja como la de la palta o aguacate (*Persea americana*), administradas en forma conjunta han demostrado ejercer una importante actividad antiartrosica. La fracción insaponificable se obtiene tras someter el aceite de soja a la acción de una base. En un estudio multicéntrico que abarcó 264 pacientes aquejados de coxartrosis o gonartrosis fémoro-tibial, la administración de 300 mg diarios de insaponificables evidenció mejorías estadísticamente significativas en el 70% de los casos. Asimismo, casi el 100% del grupo de pacientes que estaba medicado con diclofenac, logró reducir la dosis de este fármaco de 114 mg a 40 mg diarios en promedio (Maheu E. et al., 1998).

Durante los procesos artrósicos, existe inicialmente un incremento del catabolismo celular con aumento de la interleukina-1 (inhibe la síntesis de colágeno y estimula su degradación), aumento de las metaloproteasas (por acción de la IL-1 sobre los condrocitos) y aumento de PGE2; todo lo cual deriva en una disminución en la producción de proteoglicanos y colágeno, con el consiguiente deterioro óseo. Diferentes estudios realizados con insaponificables de soja y palta han evidenciado un 80% de disminución en la producción de IL-1, descenso de metaloproteasas y un 57% menos de PGE2. Esto lderiva en un aumento de la estructura de sostén por mayor producción de proteoglicanos (> 39%), incremento en la expresión del factor de crecimiento transformante β -1 y del inhibidor-1 del activador de plasminógeno, como así también mayor síntesis de colágeno por los sinoviocitos y condrocitos (> 86%). (Harmand M., 1992; Vignon E. & Richard M., 1997).

Un estudio multicéntrico llevado a cabo en Argentina por 383 médicos asistenciales, que evaluaron un total de 456 pacientes artrósicos, demostró la utilidad de los insaponificables de palta y soja (100 mg y 200 mg, respectivamente) en el tratamiento de artrosis de diferente localización (Lab. Finadiet, 1998).

Fitocosmética

A nivel cosmético las saponinas de la soja, en una concentración de 25 mg/ml, han demostrado incrementos en la formación de colágeno (37,5%) sobre cultivos de queratinocitos, lo cual permitiría su incorporación futura en cremas antiarrugas y *anti-age* (Bonte F. et al., 1999). De igual manera, las soluciones acuosas en base a proteínas de soja ejercen un muy buen efecto hidratante, el cual puede ser evaluado a través de un corneómetro que mide el contenido de agua en la capa córnea de la piel. El efecto hidratante de la proteína de soja demostró ser mayor que el proporcionado por *Aloe vera* (De Castro A., 1999).

Respecto a la *lecitina de soja*, su constituyente *fosfatidilcolina* ha demostrado efectos fotoprotectores frente a los rayos U.V; a la vez que resultó ser un buen emulsionante o/w y materia principal para la preparación de liposomas (Ghyczy M., 1993). En sinergismo con la glicerina, ha demostrado mejorar cuadros de xerosis (Summers R., 1996). La *fosfatidilcolina* es capaz de encapsular agua entre sus bicapas lipídicas formando partículas del orden de los 100 a 500 nanómetros. Puede estabilizar gotas de aceite del mismo tamaño, rodeando la partícula con su doble cadena lipofílica orientada hacia el aceite y el grupo polar dirigido al agua. Cuando se extrae la *fosfatidilcolina* con etanol, se refuerza su capacidad emulsionante (Delic N., 1999).

Aspectos Nutricionales

Es conocido el papel que desarrollan las proteínas como fuente de aminoácidos esenciales y nitrógeno para la síntesis de tejidos y otros componentes necesarios para el correcto funcionamiento del organismo. Hasta hace poco tiempo atrás, la validación de calidad proteica se basaba en observar la tasa de crecimiento de animales de laboratorio (ratones generalmente) a través del método conocido como PER (Protein Efficiency Ratio). Por medio de dicha metodología, las proteínas de la soja fueron consideradas de bajo valor nutricional, al carecer de una importante cantidad de aminoácidos sulfurados (FAO, 1992; Messina M., 1999).

El actual conocimiento de las necesidades nutricionales humanas y el hecho que los requerimientos de *metionina* (principal aminoácido sulfurado) de los ratones es casi un 50% mayor que la que necesita el hombre, hizo que se modificase el método PER en función de uno más ajustado

a los requerimientos humanos. De esta manera la OMS y la FAO recomendaron el método de validación de calidad PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Aminoacid Score) que determina la tasa necesaria de aminoácidos para el crecimiento de niños de 2-5 años. Así se comprobó que el valor biológico de las proteínas de la soja eran equivalentes a las fuentes proteicas de proteínas animales de alta calidad, como el huevo o la leche. (Sarwar G. et al., 1990; Jeejeebhoy K., 2000; Álvarez Trindade E., 2001).

Un dato no menor está relacionado a la estabilidad de las *isoflavonas* durante la cocción de alimentos. Por ejemplo, hasta 100°C mantienen prácticamente la total integridad. Luego de 3 minutos de cocción a 185°C., la *daidzeína* pierde un 26% de concentración frente al 27% de la *genisteína*. Las pérdidas llegan a 65% y 74% respectivamente luego de 3 minutos de cocción a 215 °C. Si la cocción se extiende a 15 minutos con dicha temperatura las pérdidas alcanzan el 91% y 94%, respectivamente (Xu Z. et al., 2002).

Otras

Una pasta especial elaborada con fosfolípidos de la soja demostró ser activa para retrasar el envejecimiento de la membrana de los hematíes en cultivos de eritrocitos de ratas y humanos. Esta pasta fue administrada en dosis de 10-20 g/día durante dos meses, evidenciándose además una reducción de los niveles lipídicos en sangre (Li L. et al., 1990). Las *isoflavonas*, y en especial la *genisteína*, han demostrado ejercer una acción inhibitoria de la agregación plaquetaria *in vitro* mediante inhibición del tromboxano A2 (Guarneri L., 1990; Schoene N. & Guidry C., 1996) y una actividad antioxidante sobre las lipoproteínas de alta densidad, lo cual coadyuva en la disminución o prevención de trastornos cardiovasculares (Wilcox G. et al., 1990; Wei H., 1995; Kanazawa T., 1996; Bennink M. et al., 1996; Ruíz Larrea M. et al., 1997).

La actividad antioxidante también fue puesta en evidencia por el extracto metanólico de germinados y por el aceite de soja, en modelos de peroxidación lipídica en aceite de lino almacenado a 60°C (Van Ruth S. et al., 2001). Un reciente informe indica que el *equol* tendría una capacidad antioxidante superior al de otras *isoflavonas* (Setchell K. et al., 2002).

La *daidzeína* ha demostrado experimentalmente un potencial efecto inmunoestimulante a través de la acción activadora de macrófagos y linfocitos (Alvarenga A., 2001). La fracción insaponificable del aceite de soja se ha empleado con éxito en piórras alveolo-dentarias y en esclerodermia, administrándose hasta 5 g tres veces al día. Junto con los insaponificables de palta, han demostrado mejorías significativas en procesos tales como esclerodermia, Sdre. de Raynaud y Enfermedad de Peyronie (Duperrat B. & Lambertson J., 1992). También se han evidenciado progresos cognitivos en voluntarios sanos (File S. et al., 2001) y en pacientes con enfermedad de Alzheimer que recibieron extractos con *isoflavonas* (Kim H. et al., 2000; Han K. et al., 2001).

Los fosfolípidos de la soja contienen principalmente *ácido linoleico*, un ácido graso esencial importante en la conformación de las membranas celulares. Durante el curso de patologías hepáticas descienden los niveles de este ácido ya que en parte se metaboliza en el hígado. De ahí la importancia del suministro de fosfolípidos de la soja en casos de alcoholismo, cirrosis hepática, hepatitis, etc. (Blumenthal M. et al., 2000).

Se ha demostrado en animales de laboratorio, el papel protector que ejerce una dieta rica en fitoestrógenos en casos de enfermedades renales crónicas. Al respecto los animales mostraron un descenso de la proteinuria y mejorías funcionales significativas. El mecanismo de acción

no ha podido ser aclarado hasta el momento (Ranich T. et al., 2001).

FARMACOCINÉTICA

Luego de su ingreso al organismo, las *isoflavonas* son hidrolizadas por las β -glucosidasas del yeyuno, liberando sus principales agliconas *daidzeína*, *genisteína* y *gliciteína*. Las bacterias intestinales desempeñan un importante papel en la biodisponibilidad de estos compuestos. Estas agliconas son posteriormente transformadas (por procesos de demetilación, dehidroxilación, reducción, etc) en metabolitos específicos tales como *equol*, *dihidroxi-daidzeína*, *p-etilfenol* y *desmetil-angolensina* (formas más activas), siendo metabolizadas a nivel hepático y posteriormente excretadas en forma de *7- β -glucurónico* dentro de las primeras 24 horas (Adlercreutz H. et al., 1986; Setchell K., 2000). Se han observado individuos que no pueden metabolizar correctamente las *isoflavonas*, presentado muy pobres concentraciones de *equol* (Akasa H. et al., 2002).

Estudios en humanos varones que ingirieron una dosis oral de *isoflavonas* purificadas de soja, demostraron una vida media de 3,2 horas para la *genisteína* y 4,2 horas para la *daidzeína*. El tiempo de vida media de eliminación de las *isoflavonas* es influenciado por el tipo de matriz del alimento, siendo más rápido cuando las *isoflavonas* están en una matriz líquida que cuando la matriz es sólida. Respecto a cada *isoflavona* en particular, la *genisteína* es absorbida más rápido que la *daidzeína*. Las *isoflavonas* en forma de aglicona son absorbidos más rápidamente y en mayores cantidades que la de sus respectivos glicósidos conjugados en humanos. Ello implica que los productos ricos en agliconas de *isoflavonas* pueden resultar efectivos en la prevención de dolencias crónicas (por ejemplo patologías cardíacas) respecto a los productos ricos en glucósidos (Izumi I. et al., 2000; Álvarez Trindade E., 2001; Busby M. et al., 2002).

Estudios de farmacocinética efectuados en animales a partir de una administración oral de *lecitina de soja*, con marcación radioactiva de su principal componente: la *fosfatidilcolina*, reveló que los fosfolípidos son degradados a *liso-fosfatidilcolina* en intestino y absorbidos de esa manera. En la pared intestinal son resintetizados, circulando así a través del sistema linfático. Sólo una pequeña parte es procesada en hígado para la síntesis de ácidos grasos, colina y glicerina-3-fosfato (Blumenthal M. et al., 2000). En plasma, la *fosfatidilcolina* y otros fosfoglicéridos transcurren ligados a albúmina y/o lipoproteínas. Posteriormente son degradados por medio de fosfolipasas, hacia ácidos grasos, colina y metabolitos glicerizados, para luego ser resintetizados en hígado y otros órganos (Blumenthal M. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La alimentación en base a soja y sus derivados es por lo general muy bien tolerada. La ingesta de semillas germinadas (brotes de soja) dejadas en remojo durante un tiempo de 12-24 horas, puede favorecer condiciones de humedad que facilitan la aparición de hongos, *Pseudomonas* u otros gérmenes que transformarían peligroso su consumo. Para ello se recomienda escaldarlas unos cinco minutos con agua a 90° C. Este hábito de consumir la germinación de diferentes granos y semillas, obedece a una potencial mayor presencia de proteínas, minerales y vitaminas en los mismos.

Durante la germinación (como también ocurre con la cocción), se eliminan gran parte de las sustancias tóxicas naturales como hemoaglutininas, inhibidores de tripsina, saponinas, etc. Estas últimas no se absorben con el consumo de germinados de soja, en cambio con los germinados de alfalfa sí lo hacen, pudiendo generar (en altas cantidades) anemias hemolíticas como las observadas en algunos

animales. Es costumbre de países orientales ingerir semillas maduras fermentadas, para así desnaturalizar la presencia de toxinas de sabor amargo cuando están crudas.

Los *fosfolípidos* de la soja ocasionalmente pueden presentar trastornos gastrointestinales tales como dolor de estómago, constipación o diarrea. Dosis únicas intravenosas, orales e intraperitoneales de *fosfatidilcolina* por encima de 10 g/k en ratones y ratas, y por encima de 4,5 g/k en conejos, demostraron no ser tóxicas. Tampoco se observaron señales de toxicidad en las crías de reodores embarazadas con dosis diarias de 3.750 mg/k. En conejos, las dosis teratogénicas orales fueron evaluadas en más de 1 g/k y en administración intravenosa por encima de 0,5 g/k. Varios tests *in vitro* no demostraron potencial mutagénico (Blumenthal M. et al., 2000).

Las *isoflavonas* de soja pueden prolongar la menstruación entre 1-4 días en las mujeres con ciclos menstruales regulares. En algunos ensayos clínicos, el estreñimiento fue el síntoma más frecuentemente observado (Albertazzi P. et al., 1998). Raras veces se han documentado cefaleas con la ingesta de suplementos de *isoflavonas* de soja (Engel P., 2002). Los *insaponificables de soja y palta* en forma de cápsulas son muy bien tolerados. Sin embargo alejados de las comidas, pueden ocasionar regurgitaciones. Dosis únicas de 8 g/k administradas por vía esofágica a ratones fueron bien toleradas. De igual modo la administración diaria y repetida a lo largo de tres meses de 800 mg/k de *insaponificables de soja* solas, fueron bien toleradas por los animales (Lab. Pharmascience, Francia, 1997).

CONTRAINDICACIONES

Las *isoflavonas* de soja no deben ser administradas durante el embarazo ya que presentan efectos tónicos uterinos. El alto contenido en purinas (más del doble que las presentes en otras legumbres) contraindica su empleo (en altas raciones) en personas con riesgo de sufrir cálculos de ácido úrico o con predisposición a gota. Un alto consumo de las semillas y sus derivados, debido a la incorporación de compuestos no glucosinolados, puede provocar trastornos tiroideos (Brinker F., 1998; Persky V. et al., 2002). Al respecto, tanto *genisteína* como *daidzeína* demostraron en modelos *in vitro* e *in vivo* un efecto inhibitorio de la enzima peroxidasa tiroidea lo cual contraindicaría su consumo en pacientes hipotiroideos (Daerge D. & Chang H., 2002).

STATUS LEGAL

La soja se encuentra registrada como alimento en todos los países del mundo. Las *isoflavonas* de la soja y la *lecitina de soja* en forma de cápsulas de uso oral, se encuentran aprobadas como suplemento dietario en numerosos países. La *lecitina de soja* se halla dentro del grupo de especies aprobadas para uso humano por la Comisión E de Alemania. Los insaponificables de palta y soja para el tratamiento de la artrosis constituyen medicamentos fitoterápicos en varios países del mundo (Francia y Argentina, por ejemplo). La FDA norteamericana permite el uso de *lecitina de soja* en alimentos sin limitaciones de cantidad, ajustándose a las buenas prácticas de manufactura. (Blumenthal M. et al., 2000).

USOS MEDICINALES

Las *isoflavonas* de la soja pueden administrarse principalmente en casos de reemplazo hormonal durante la menopausia, como coadyuvante en procesos osteoporóticos, hipertrofia benigna de próstata y para combatir síntomas climatéricos. La *lecitina de soja* es empleada fundamentalmente en cosmética como hidratante, y en medicina como hipolipemiante. Los *insaponificables de palta y soja* (Derrumal®) se emplean en varios países del mundo como producto antiartrosico. A

partir de la fracción insaponificable del residuo de la refinación del aceite de soja se obtiene *stigmasterol*, materia prima para la elaboración de hormonas esteroideas.

USOS ETNOMEDICINALES

Básicamente la soja y sus derivados son empleados desde un punto de vista nutricional. Las semillas en decocción por vía oral son recomendadas en Marruecos para tratar diabetes. En países de Oriente se aconseja el consumo de soja como antiosteoporótico.

FORMAS GALÉNICA

Insaponificables: Fracción insaponificable de palta (100 mg) y soja (200 mg), se administra a razón de 1 cápsula diaria junto con el almuerzo o cena.

Isoflavonas: En uso oral pueden administrarse en forma de extracto: 35–70 mg diarios (de *isoflavonas* totales) repartidos en dos tomas. En el mercado europeo existen presentaciones de *isoflavonas* bajo la forma de geles vaginales.

Fosfolípidos de la soja: (con valoración de un 73-79% de *fosfatidilcolina* según Comisión E de Alemania) pueden ser administrados en casos de hipercolesterolemia en dosis de 1,5-2,7 g/diarios.

Otros: La *ipriflavona* utilizada en el tratamiento de la osteoporosis en dosis de 600 mg/día. Se trata de una *isoflavona* sintética que se metaboliza dentro del organismo a *daidzeína*.

USOS ALIMENTARIOS

Existen muchos productos derivados de la soja empleados en alimentación (leche, quesos) o como condimento (salsa de soja o tamari, miso). Se hará una breve descripción de cada uno de ellos.

Aceite de soja: Se obtiene por expresión de las semillas (el rendimiento raramente excede el 10%), conteniendo una mezcla de glicéridos de ácidos poliinsaturados: linoleico, oleico y linolénico (86%); y saturados: palmítico y esteárico (14%). En general es hidrogenado químicamente para reducir su tenor en ácido linolénico, lo que facilita su conservación. Suele ser ingrediente de soluciones parenterales nutritivas y una importante fuente de lecitina.

Leche de soja: Obtenida por filtrado de las semillas, no cuenta con la cantidad de proteínas que tiene la leche de vaca. Sin embargo es muy útil, como leche sustituta de la vacuna, en casos de intolerancia a la lactosa. La leche de soja en realidad es el producto del filtrado de los granos de soja

cocidos. Con ella se elaboran yogurts, flanes y mousses.

Queso de soja: Se obtiene con el cuajado de la leche de soja, a través de la coagulación con sales de calcio y magnesio, y posterior prensado. De esta manera se consigue un producto cremoso claro (tofu) que dejado fermentar origina finalmente el queso de soja. Se emplea como reemplazo de la carne o para hacer patés y salsas.

Harina de soja: Contiene un 50% de proteínas, lo cual es empleado para enriquecer otras harinas de cereales. Se obtiene a partir de las semillas por medio del proceso de molienda del orujo de soja y previa extracción del aceite.

Lecitina de soja: Es un complejo de fosfolípidos obtenidos de la semilla de soja, conformada básicamente por fosfatidil-colina, fosfatidil-etanolamina y fosfatidil-inositol. Los mismos son degradados a liso-fosfatidil-colina en intestino y absorbidos primariamente de esa forma.

Otros: Existen varios productos derivados de la fermentación de la soja. El producto indonesio *tempeh* se obtiene por fermentación de la soja a través del hongo *Rhizopus oryzae*, lo cual proporciona altos contenidos en proteínas, hierro y vitamina B12. Se emplea como alternativa proteica a la carne, presentando un agradable sabor. La *salsa de soja (tamari)* es un producto obtenido por fermentación natural (6-60 meses), conteniendo además trigo y sal. También como condimento para sopas o para sazonar otros platos.

Otro producto obtenido por larga fermentación (por acción del deuteromicete *Aspergillus oryzae* desde semanas a años) es el *miso* o *pasta de soja*, el cual está compuesto por soja, arroz, sal y cebada. Es muy empleado en la cocina macrobiótica japonesa (se le conoce como salsa Worcester). El *miso* junto a las algas *wakame* y la sopa de verduras constituye el desayuno tradicional del Japón. Finalmente, los *germinados* o *brotos de soja* provienen en realidad de la *soja verde* o *poroto mung*. Presentan mayores niveles de vitamina C y mayor biodisponibilidad de proteínas, hidratos de carbono, fibra y minerales (hierro principalmente). El proceso de hidratación al cual es sometido genera un 95% de humedad que facilita esa mayor biodisponibilidad.

OTROS USOS

El aceite de soja es usado en la industria de barnices. Asimismo algunos laboratorios han intentado introducirlo como reemplazo de las siliconas y del suero fisiológico en implantes contra arrugas, aunque todavía no se conocen los resultados ni la seguridad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams M.; Golden D.; Anthony M.; Register T. and Williams J.: The inhibitory effect of soy protein isolate on atherosclerosis in mice does not require the presence of LDL receptors or alteration of plasma lipoproteins. *J. Nutr.* 132 (1): 43-9 (2002).
- Adlercreutz H.; Fotsis T.; Wabala K. et al.: Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine woman on various habitual diets. *J. Steroid Biochem.* 25 (58): 791-7 (1986).
- Adlercreutz H.: ¿Is genistein the key to soy's success?. *The Lancet.* 16 (339): 1233 (1992).
- Adlercreutz H.; Bannwart C.; Wabala K. et al.: Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoids phytoestrogens. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 44 (2): 147-53 (1993).
- Akaza H., Miyana N., Takashima N., Naito S., Hirao Y., Tsukamoto T., Mori M.: Is daidzein non-metabolizer a high risk for prostate cancer? A case-controlled study of serum soybean isoflavone concentration. *Jpn J Clin Oncol* 32(8):296-300 (2002).
- Akinloye O.; Akintunde C.; Banjoko S.; Adaramoye A. and Adeleye A.: An assessment of the oestrogenic effect of soyprotein on female rabbits. *Food Chemistry.* 77 (1): 67-9 (2002).
- Albertazzi P.; Pansini F.; Bonaccorsi G.; De Aloysio D.: The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Amer. Journal Obstet. Gynecol.* 91: 6-11 (1998).
- Alvarenga A.: *Ventagens funcionais das isoflavonas, um fitoestrógeno proveniente da soja.* In: *Atualização Científica em Nutrição 2001. Prevenção e Tratamento de Obesidade, Diabetes e Dislipidemias. Livro de Resumos.* Sao Paulo. (2001).
- Alvarez Trindade E.: *Proteínas de soja como fonte de nutracéuticos.* *Rev. Racine.* 62: 2630 (2001).
- Anderson J.; Johnstone B.; Cook M.: *Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids.* *New Engl. J. Med.* 333: 276-82 (1995).
- Anderson J.; Smith B.; Emmett J. et al.: *Medical Center and University of Kentucky.* Lexington, Ky. (1996).
- Anderson J.; Garner S.; Ambrose W. and Obue T.: *Genistein and bone: studies in rat models and bone cell lines.* Department of Nutrition. University of North Carolina. USA (1996).
- Anderson J.; Smith B.; Washnock C.: *Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake.* *Am. J. Clin. Nutr.* 70 (Suppl): 464-74 (1999).
- Anderson J., Chen X., Boass A., Symons M., Kohlmeier M., Renner J., Garner S.: *Soy isoflavones: no effects on bone mineral content and bone mineral density in healthy, menstruating young adult women after one year.* *J Am Coll Nutr* 21(5):388-93 (2002).
- Arjmandi B.; Alekel L.; Hollis B.; Amin D.; Stawiecki-Sapuntzakis M.: *Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis.* *J. Nutrition.* 126: 161-7 (1996).
- Arjmandi B.: *The role of phytoestrogens in the prevention and treatment of osteoporosis in ovarian hormone deficiency.* *J. Am. Coll. Nutr.* 20 (5 Suppl.): 398-402 (2001).
- Arliss R., Biermann C.: *Do soy isoflavones lower cholesterol, inhibit atherosclerosis, and play a role in cancer prevention?* *Holist Nurs Pract* 16 (5): 40-8 (2002).
- Arnold S.; Klotz D.; Collins B. et al.: *Synergistic activation of estrogen receptor with combination of environmental chemical.* *Science.* 272: 1489-92 (1996).
- Barnes S. and Peterson T.: *Biochemical targets of the isoflavone genistein in tumor cells lines.* *PSEBM.* 208 (1): 103-8 (1995).
- Bennink M.; Thiagarajan L.; Bourquin L. and Kavas A.: *Prevention of precancerous colonic lesions in rats by soy flakes, soy flour, genistein and calcium.* Michigan State University. East Lansing, USA. (1996).
- Berdonesi S. et al.: *La soja.* *Fitomedica.* 23: 38-46 (1999).
- Blumenthal M.; Goldberg A.; Brinckmann J.: *Herbal Medicines. Expanded German Commission E Monographs.* American Botanical Council. USA (2000).
- Bonte F.; Dumas M.: *Parfums Christian Dior.* Fr. PCT Int. Appl. Wo. 62: 480 (1999).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions.* Eclectic Medical Publications. Ore-

- gon, USA (1998).
- Brynin R.: Soy and its isoflavones: a review of their effects on bone density. *Altern Med Rev* 7(4):317-27 (2002).
- Bundred N.; Harding C.; Phillips M.; Howell D. and Morton M.: Serum phytoestrogen levels in british women with breast cancer and controls. University Hospital of South Manchester and Tenovus Medical Institute, Cardiff, United Kingdom. (1996).
- Busby M.; Jeffcoat A.; Blodon L.; Koch M.; Black T.; Dix K.; Heizer W. et al.: Clinical characteristics and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* 75 (1): 126-36 (2002).
- Cassidy A.; Bingham S. and Setchell K.: Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 60 (3): 333-340 (1994).
- Chicchi L., Secreto G., D'Amore M., Fanelli M., Venturelli E., Cantatore F., Valerio T., Laselva G., Loizzi P.: Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the Menfis randomized trial. *Maturitas* 42 (4):295-300 (2002).
- Cobol F.: Los germinados. *Medicina Natural*. 7: 49-53 (1987).
- De Castro A.: Productos Naturales en Cosmética. XXV^o Reunión Anual de Químicos Cosméticos Argentinos, San Martín de los Andes, Argentina (1999).
- Delic N.: Utilización de la lecitina de soja en cosmética. XIV^a Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos. Santiago, Chile (1999).
- Doerge D., Chang H.: Inactivation of thyroid peroxidase by soy isoflavones, in vitro and in vivo. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 777 (1-2):269-79 (2002).
- Djuric Z.; Chen G.; Doerge D.; Heilbrun L. and Kucuk O.: Effect of soy isoflavone supplementation on markers of oxidative stress in men and women. *Cancer Lett.* 172 (1): 1-6 (2001).
- Duppreat B. and Lambertson J.: Tratamiento de la esclerodermia con insaponificables de aceite vegetal. Tratamiento de Thiers. *Gentileza Lab. Finadiet.* (1992).
- Eden J.; Knight D.; Mackey R. and House R.: Hormonal effects of isoflavones. Royal Hospital of Women, Paddington, Australia (1996).
- Engel P.: New onset migraine associated with use of soy isoflavone supplements. *Neurology* 59 (8):1289-90 (2002).
- Erdman J.: Soy protein and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 102: 255-9 (2000).
- Fanti O.; Faugere M.; Gang Z.; Schmidt J.; Cohen D. and Malleuche H.: Systematic administration of genistein partially prevents bone loss in ovariectomized rats in a non-estrogen-like mechanism. Department of Internal Medicine, University of Kentucky and VA Medical Centers, Lexington, Ky. USA (1996).
- FAO: Evaluación de la calidad de las proteínas. Informe de la Comisión de Expertos FAO/OMS. Estudio FAO: Alimentación y Nutrición. Roma. (1992).
- FDA. Food and Drugs Administration approves new health claim for soy protein and coronary heart disease. www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00980.html. October (1999).
- File S.; Jarrett N.; Fluck E.; Duffy R.; Casey K. and Wiseman H.: Eating soy improves human memory. *Psychopharmacol. Berl.* 157 (4): 430-6 (2001).
- Fotsis T.; Pepper M.; Adlercreutz H. et al.: Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 90 (7): 2690-4 (1993).
- Fritz W., Eltout M., Cotroneo M., Lamartiniere C.: Genistein alters growth but is not toxic to the rat prostate. *J Nutr* 132 (10):3007-11 (2002).
- Gardner-Thorpe D., O'Hagen C., Young I., Lewis S.: Dietary supplements of soya flour lower serum testosterone concentrations and improve markers of oxidative stress in men. *Eur J Clin Nutr* 57 (1):100-6 (2003).
- Geller J. et al.: Genistein inhibits growth of human-patient BHP and prostate cancer in histoculture. *The Prostate*. 34: 75-9 (1998).
- Glycero M.: Industrial Production of Liposomes. IFSCC Yokohama Congress. (1993).
- Guarneri L.: Genistein, a protein tyrosinase kinase inhibitor, inhibits thromboxane A2-mediated human platelet response. *Molecular Pharmacol.* 39: 475-80 (1990).
- Han K. et al.: Efeito de isoflavonas na síndrome do climatério. In: *Simpósio Alimentos Funcionais para o Novo Milênio: Qualidade de Vida e Saúde*. Campinas, Brasil. Abstract P-11 (2000).
- Han K.; Bertolucci P.; Panizzi M. and Yim D.: Efeito de isoflavonas na doença de Alzheimer. 1^o Simpósio Brasileiro sobre os Benefícios da Soja para a Saúde Humana. Londrina, Brasil. (2001).
- Harding C.; Morton M.; Gould V.; Phillips M.; Howell D. and Bundred N.: Dietary soy supplementation is oestrogenic in menopausal women. University Hospital of South Manchester, and Tenovus Medical Institute, Cardiff, United Kingdom (1996).
- Harmand M.: Estudio de la acción de insaponificables de palta y soja en cultivos de condrocitos articulares. *Gentileza Lab. Finadiet* (1992).
- Holt S.: Phytoestrogens for a healthier menopause. *Altern. Complement. Therap.* 1-5 (1997).
- Ingram D.; Sanders K.; Kolybaba M. and López D.: Case control study of phyto-estrogens and breast cancer. *The Lancet*. 990-4 (1997).
- Izumi I.; Piskula M.; Osawa S. and Obata A.: Soy isoflavones aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J. Nutr.* 130: 1695-9 (2000).
- Jeejeebhoy K.: Vegetable proteins: are they nutritionally equivalent to animal protein? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 12: 5-11 (2000).
- Jenkins D.; Wolever T.; Thorne M. et al.: The relationship between glycemic response, digestibility and factors influencing the dietary habits of diabetics. *Amer. J. Clinical Nutr.* 40: 1175-91 (1984).
- Kanazawa T.: Anti-atherogenic effects of soybean protein. Vientpoints from peroxidizability and molecular size of LDL and from anti-platelet aggregation. 2nd. Department of Internal Medicine. Hiroasaki University School of Medicine. Japón. (1996).
- Kim H.; Xia L. and Genin G.: Attenuation of neurodegeneration-relevant modifications of brain proteins by dietary soy. *Biofactors*. 12: 243-50 (2000).
- Knight D. and Eden J.: Phytoestrogens: a short review. *Maturitas*. 22: 167-75 (1995).
- Kurowska E. and Jordan J.: Role of the main components of whole soybean products, soy protein and soy oil in reducing hypercholesterolemia. University of Western Ontario, London and Brescia College, London, Ontario, Canada (1996).
- Lab. Finadiet. Experiencia clínica colectiva en Argentina con el extracto total de los IPS en el tratamiento de la artrosis. Informe a profesionales. (1998).
- Lamartiniere C.; Zhang J. and Cotroneo M.: Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproductive and developmental toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.* 68 (Suppl.): 1400-5 (1998).
- Lewis J.; Morris J.; Clark B. and Elder P.: The effect of isoflavone extract ingestion, as Trinovin®, on plasma steroids in normal man. *Steroids*. 67 (1): 25-9 (2002).
- Li L.; Sun Q.; and Li F.: Aging-resistant function of soybean phospholipid paste. *Liaoning Institute of Basic Medicine. Shenyang (China)*. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*. 15 (12): 749-50 (1990).
- Lichtenstein A.: Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *J. Nutr.* 128: 1589-92 (1998).
- Lu L.; Anderson K.; Grady J. et al.: Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 5 (1): 63-70 (1996).
- Mahen E.; Mazzières B.; Valat J.; Loyau G.; Le Loët X.; Bourgeois P.; Grouin J. and Rozenberg S.: Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and HIP. *Arthritis and Rheumatism*. 41 (1): 81-91 (1998).
- Makela S.; Pontanen M.; Lehtimaki J. et al.: Estrogen-specific 17-beta-HO-steroid oxidoreductase type 1 as a possible target for the action of phytoestrogens. *PSEBM*. 208 (1): 51-9 (1995).
- Mandelbaum J.: Phyto-hormones: ¿Qué Diferencia? *Genesis*. Abril 1998.
- Martin M.; Haourigui M.; Pelissero C. et al.: Interactions between phytoestrogens and human sex steroid binding protein. *Life Sciences*. 58 (5): 429-36 (1996).
- Mei J.; Yeung S. and Kang A.: High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (11): 5217-21 (2001).
- Merzouki A.; Ed-Derjoui F. and Molero Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II: Folk medicine in Ksar Lakkbir district (NW Morocco). *Fitoterapia*. 71: 278-307 (2000).
- Messina M.; Persky V.; Setchell K. and Barnes S.: Soy intake and cancer risk: a review of in vitro and in vivo data. *Nutrition and Cancer*. 21: 113-131 (1994).
- Messina M.: Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am. J. Clin. Nutr.* 70 (Suppl.): 439S-450S (1999).
- Messina M. and Loprinzi C.: Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J. Nutr.* 131 (11 Suppl.): 3095-3108 (2001).
- Miskiewicz R.: In situ localization of the estrogen receptor in living cells with the fluorescent phytoestrogen coumestrol. *J. Histochem. Cytochem.* 41 (6): 801-10 (1993).
- Murkies A.; Lombard C.; Strauss B.; Wilcox G.; Burger H. and Morton M.: Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas*. 21: 189-95 (1995).
- Nagata C.; Takatsuka N.; Inaba S. et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 90 (23): 1830-5 (1998).
- Nilansen K. and Meinertz H.: Variation in plasma lipoprotein response to dietary soy protein in normolipidemic men. University of Copenhagen, School Medicine, Denmark (1996).
- Olgun M.; Calderari S.; Posadas M.; Revelant G. et al.: Evaluación química y nutricional de un alimento para adultos a base de soja y cereales. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 45 (3): 187-192 (1995).
- Paech K.; Webb P.; Knipper G. et al.: Differential ligand activation of estrogen receptor ER A and ER B at AP 1 sites. *Science*. 277 (5331): 1508-10 (1997).
- Pagliacci M.; Smacchia M.; Migliorati G. et al.: Growth inhibitory effects of the natural phytoestrogen genistein in MCF-7 human breast cancer cells. *Eur. J. Cancer*. 30 A (11): 1675-82 (1994).
- Persky V.; Turyk M.; Wang L.; Freels S. et al.: Effects of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 75 (1): 145-53 (2002).
- Potter J.; Baum J.; Surya P.; Erdman J.: Effects of soy protein and isoflavones on plasma lipid profiles in postmenopausal women. Department of Food Science and Human Nutrition: Division of Nutritional Sciences. University of Illinois and Urbana-Champaign. Urbana, Illinois, USA (1996).
- Potter J.; Hutchinson F. *Cancer Prevention: Food and Phytochemicals*. Cancer Research Center and University of Washington. Seattle, Washington (1997).
- Ranich T.; Bhatena S. and Velásquez M.: Protective effect of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J. Ren. Nutr.* 11 (4): 183-93 (2001).
- Riaz N.: Health Benefits of Soy Protein. In: *Short Practical Course of Texturized Vegetable Protein*. Texas A&M University. Pp. 23 (2000).
- Ridges L.; Sunderland R.; Moerman K.; Meyer B.; Astheimer L. and Howe P.: Cholesterol lowering benefits of soy and linseed enriched foods. *Asia Pacif. J. Clin. Nutr.* 10 (3): 204-11 (2001).
- Ringer D.: Physicians' Guide to Nutricentials. Omaha, NE: Nutritional Data Resources. (1998).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Biotecnología*. Edit. Premier. San Pablo. (1997).
- Ruiz Larrea M.; Mohan A.; Paganga G.; Miller N. and Bolwell G.: Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radical Research*. 26: 63-70 (1997).
- Sarwar G.; Donogh F.: Evaluation of PD-C.A.A.S method for assessing protein quality of foods. *J. Ass. Off. Anal Chem.* 73: 347-56 (1990).
- Schoene N. and Guidry C.: Genistein inhibits reactive oxygen species formation during activation of rat platelets in whole blood. Nutrient Requirements and Functions Laboratory. Beltsville Human Nutrition Research Center. USA (1996).
- Setchell K.: Absorptions and metabolism of soy isoflavones from food to dietary supplements and adults to infants. *J. Nutr.* 130 (Suppl.): 654-5 (2000).
- Setchell K.: Soy isoflavones: benefits and risks from nature's selective estrogen receptor modulators (SERMs). *J. Am. Coll. Nutr.* 20 (5 Suppl.): 354-62 (2001).
- Setchell K., Brown N., Lydeking-Olsen E.: The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 132 (12):3577-84 (2002).
- Summers R.: Tratamiento de la xerosis con fosfolípidos y glicerina. *J.S.C.C. Vol. 47 n° 1* (1996).
- Tham D.; Gardner C.; Haskell W.: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 83: 2223-35 (1998).
- Tompkins R. and Parkin L.: Effects of long-term ingestion of soya phospholipids on serum lipids in humans. *Am. J. Surg.* 140 (3): 360-4 (1980).
- Trévoux R.: Phyto-estrogènes et endomètre. *Reprod. Human. Hormones*. 9 (10): 691-6 (1996).
- Van Ruth S.; Shaker E. and Morrissey P.: Influence of methanolic extracts of soybean seeds and soybean oil on lipid oxidation in linseed oil. *Food Chem.* 75 (2): 177-84 (2001).
- Vignon E. and Richard M.: Efectos in vitro e in vivo del Piasclédine® sobre las enzimas degradativas del cartilago osteoartrítico humano. Centre Hospitalier Lyon Sud, Francia (1997).
- Wei H.: Antioxidant and anti-promotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc. Soc. Experim. Biol. Med.* 208: 124 (1995).
- Widholm K.: Treatment of hypercholesterolemia in children by diet using soy protein. Department of Pediatrics, University of Vienna. Austria (1996).
- Wilcox G. et al.: Estrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *British Med J.* 301: 905-6 (1990).
- Wilson T.; Meservey C. and Nicolosi R.: Soy lecithin reduces plasma lipoprotein cholesterol and early atherosclerosis in hypercholesterolemic monkeys and hamsters: beyond linoleate. *Atherosclerosis*. 140 (1): 147-53 (1998).
- Wojcicki T. et al.: Evaluación clínica de la lecitina como agente reductor de lípidos. *Phytother. Res.* 9 (8): 597-9

(1995).
- Wu A.; Ziegler R.; Horn-Ross P.; Nomura A.; West D. et al.: *Tofu and risk of breast cancer in asian-americans. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* 5: 901-6 (1996).
- Wu A. et al.: *Soy intake and risk of*

breast cancer in Asians and Asian Americans. Am. J. Clin. Nutr. 68 (Suppl.): 1437-43 (1998).
- Wu A., Wan P., Hankin J., Tseng C., Yu M., Pike M.: *Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-*

Americans. Carcinogenesis 23(9):1491-6 (2002).
- Xu Z., Wu Q., Godber J.: *Stabilities of daidzin, glycitein, genistin, and generation of derivatives during heating. J Agric Food Chem* 50 (25): 7402-6 (2002).

- Yamaguchi K.; Honda H.; Wakisaka C.; Tohei A. and Kogo H.: *Effects of phytoestrogens on acetylcholine and isoprenaline-induced vasodilatation in rat aorta. Jpn J. Pharmacol.* 87 (1): 67-73 (2001).

SUICO



NOMBRE CIENTÍFICO

Tagetes minuta L.

Sinonimias: *T. glandulifera* Schronk.; *T. bonariensis* Pers.; *T. glandulosa* Link

NOMBRES POPULARES

Español: suico, suiquillo, chinchilla, manzanilla silvestre, floramar, quinchique (Chile), zuico, huacataya (Bolivia), huacatay (Guatemala), chil chil (quechua).

Portugués: cravo-do-difunto

Inglés: marigold.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual erecta, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura entre 30-100 cm (algunas sobrepasan los 2 metros); hojas opuestas, pinnatisectas, con 4-8 pares de segmentos lanceolados, bordes aserrados y con muy fuerte olor; las flores, amarillas, se disponen en cimas corimboformes compactas conteniendo bolsas oleíferas, haciendo su aparición entre el verano y el otoño. Los frutos están representados por aquenios fusiformes, pubescentes, de color negruzco.

HÁBITAT

El suico crece en los territorios de Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Paraguay, Perú y Colombia, siendo adventicia en el sur de Europa, África, Asia y Australia. Crece en climas templados y cálidos. Suele aparecer en cultivos de girasol, maíz, papa, tabaco, etc., en montes frutales, viñedos y en campos incultos, baldíos y terrenos modificados. Se trata de una especie con bastante diversidad de quimiotipos, lo que se traduce como una respuesta adaptativa a los diferentes ambientes donde se desarrolla, dependiendo en gran parte de la riqueza del suelo en nitrógeno y fósforo.

PARTE UTILIZADA

Hojas y flores.

HISTORIA

No existen demasiadas referencias acerca del empleo por parte de las comunidades indígenas del suico. Las primeras referencias surgen de los estudios de Lemos (1878) y Hieronimus (1882) a fines del siglo pasado. El suico fue una de las plantas con mayor predicamento para los médicos Kallawayas de Bolivia. El nombre quechua *chil chil* obedece a la onomatopeya del sonido de los capítulos secos cuando se agitan.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,5%): Compuesto por *cis*- β -ocimeno (27-54%), dihidro-tagetona (5-28%), limoneno (5-7%), *Z*-tagetona (2,4-9,3%), *Z*-ocimenona ó *cis*-tagetenona (0,3-7,6%), *trans*-tagetenona (0,5-3,2%), β -cariofileno (0,52%), β -tuyona (0,50%), linalol (0,41%), mirceno (0,30%), linalil acetato (0,29%), mentol (0,27%), timol (0,16%), acetaldehído (0,02%), acetona (0,03%), etil-2-metilbutirato (0,02%), canfeno, citral, 3-buten-1-ilil, *cis*-ocimenona, *trans*-ocimenona, α y β -pineno, feniletanol, salicaldehído, tiofenos, etc.

La esencia pura es fácilmente resinificable requiriendo para su estabilización la dilución en otros aceites (germen de trigo, maíz o almendras). El rendimiento suele ser alto: 2,38 litros cada 100 g de planta seca, tomando en cuenta las hojas y tallos tiernos. La concentración varía en función del estadio de evolución de la planta y el tiempo de almacenamiento.

Otros: flavonoides (quercetagetina y derivados, patuletina e isoramnetina), cinerina I y II, patulitrina, piretrina I y II, ácido valerianico, ácido siringico, etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los primeros trabajos realizados en India a fines de la década del '60 reportaron las siguientes actividades para su aceite esencial: antiespasmódico, hipotensor, broncodilatador, sedante y antiinflamatorio. En la actualidad se le considera también un excelente antimicrobiano e insecticida. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana - Insecticida

El aceite esencial de suico ha evidenciado *in vitro* actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis* y *Shigella flexneri*; y actividad antimicótica contra *Neurospora crassa*, *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* y *Microsporum canis* (Camm E. et al., 1975; Ríos J. et al., 1987; Figueroa N., 1995; Tereschuk M. et al., 1997). El extracto clorofórmico en dosis de 0,125 g/l ha exhibido actividad inhibitoria frente a cultivos de *Candida albicans*; actividad antiviral contra el virus de Ranikhet (Babbar O. et al., 1974) y actividad insecticida frente a *Musca domestica* y *Tribolium castaneum*. De igual modo contra larvas de *Aedes aegyptis*, *Aedes fluviatilis* y larvas y huevos de *Anopheles stephensi* y *Triatoma infestans* (Jacobson N. et al., 1975; Maradufu A. et al., 1978; Green M. et al., 1991; Macedo M. et al., 1997; Keita S. et al., 2000).

Su alto tenor en *tiofenos* explicaría la actividad insecticida y fungicida (Perich M. et al., 1995; Macedo M. et al., 1997;

Mares D. et al., 2001).

La presencia de *piretrinas* justificaría el empleo del suico contra ectoparásitos (Perisset E., 1996). El extracto total elaborado con hojas de suico demostró tener un componente flavonoide mayoritario: el *quercetagenin-7-arabinosil-galactósido*, el cual presentó propiedades antimicrobianas frente a gérmenes Gram positivos y negativos. En cambio fue inactivo frente a *Lactobacillus rhamnosus*, *L. plantarum*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Zymomonas mobilis* (Tereschuk M. et al., 1997; Tereschuk M. et al., 2002).

La concentración de flavonoides del suico parece ser muy importante respecto a la actividad antimicrobiana, ya que la especie relacionada *Tagetes pusilla* (anis del cerro) presenta casi los mismos componentes pero en menores cantidades que *T. minuta*, de ahí que aquella no pueda ejercer actividad inhibitoria frente a *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (Gallegos Serruto S. et al., 1997).

Otros

El extracto etanólico elaborado con las partes aéreas administrado a ratas por vía intraperitoneal, no pudo exhibir actividad antitumoral en modelos de sarcoma WM250 y leucemia L1210. En cambio, demostró actividad contra cultivos de células carcinomatosas pulmonares CA-Lewis (Ickes G. et al., 1973; Moraes M. et al., 1997). Por su parte, el extracto clorofórmico en dosis de 0,125 g/l ha exhibido actividad antiespasmódica en íleo aislado de cobayo (Babbar O. et al., 1974).

Finalmente, el aceite esencial ha reportado propiedades herbicidas sobre malezas regionales (Zygodlo J. et al., 1996) y ansiogénicas en ratas y polluelos, afectando la capacidad de aprendizaje y alterando la función GABAérgica (Marin R. et al., 1997; Marin R. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Se han descrito algunos casos de dermatitis de contacto y reacciones eczematosas, en especial en granjeros que manipulaban la planta (Verhagen A. & Nyaga J., 1974; Schultes E. & Raffauf R., 1990). La DL50 del aceite esencial por vía intraperitoneal en ratas fue calculada en 450 mg/k. Dicho aceite ha demostrado a través de varios ensayos biológicos actividad citotóxica en el test de *Artemia salina* (Leung A. & Foster S., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El aceite esencial puede interferir con la actividad de drogas ansiolíticas o sedantes (Marín R. et al., 1997).

STATUS LEGAL

El aceite de *T. minuta* al igual que el de *T. erecta* y *T. patula*, se encuentran aprobados en la categoría de alimentos (n° 172.510) por la FDA norteamericana (McCaleb R., 1993).

USOS ETNOMEDICINALES

Los usos populares más extendidos del suico hacen referencia a propiedades antimicrobianas, antiparasitarias, digestivas, diuréticas, antiespasmódicas e insecticidas. En Argentina emplean las hojas y flores en cocimiento (por vía externa) en casos de pediculosis, caída del pelo, sarna y curación de llagas y heridas. En uso interno se utilizan tanto la infusión como la decocción como antidiarreico, contra intoxicaciones alimentarias, como antiparasitario, en «empacho» de los niños, como béquico y digestivo (el jugo).

En Paraguay emplean la sumidad florida en forma de infusión o decocción para combatir la gastritis y flatulencias. En Bolivia recomiendan la infusión como febrífugo, tónico nervioso, diurético, carminativo, vermífugo, para reducir la secreción láctea, como retenedor del feto (en amenazas de aborto junto a dos ramas de perejil) y aperitivo. La decocción de las hojas por vía externa como antiséptico de heridas y llagas (igual que en Perú), y por vía interna como expectorante. La infusión se recomienda también para lavados vaginales en casos de flujos infectados.

Las hojas frescas masticadas se emplean para combatir el mal aliento. En Brasil utilizan la decocción de las partes aéreas como antihelmíntico. En España le atribuyen propiedades insecticidas y antimicóticas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2%. Reposar 5-7 minutos. Tomar 2 tazas diarias.

OTROS USOS

Empleado como cerco vivo, protege tomateras y cultivos de patatas contra insectos de huertas y jardines debido a su poder insecticida. También se emplea para control de malezas inhibiendo alrededor suyo otras especies. Además, la planta entera de suico es empleada como forrajera para cabras y ovejas, como comida para pollos (intensifica el color amarillo de la yema de huevo) y como saborizante en productos alimenticios (refrescos, bebidas alcohólicas, postres helados, budines, gelatinas y aderezos) con un máximo permitido del 0,003% en el producto final. Su aceite se emplea como fragancia en la elaboración de perfumes (Leung A. & Foster S., 1996).

BIBLIOGRAFÍA

- Amat A.: Pharmacological research for major taxons of Bonaerenses Compositae (in Spanish). *Acta Farmac. Bonaerense*. 2: 23-36 (1983).
- Babbar O.; Joshi P. and Madan A.: Evaluation of plants for antiviral activity. *Indian J. Med. Res. Suppl.* 76: 54-65 (1972).
- Basualdo I. y Soria N.: Plantas aromáticas de la medicina folclórica paraguaya. *Anales de SAIPA*. 14: 57-62 (1996).
- Camm E.; Towers G. and Mitchell J.: UV-mediated antibiotic activity of some Compositae species. *Phytochemistry*. 14: 2007-11 (1975).
- Chandbake N. and Gharak B.: Studies of *T. minuta*: some pharmacological actions of the essential oil. *Indian J. Med. Res.* 57: 864 (1969).
- Craveiro A.; Matos F.; Machado M.; Aleran J.: Essential oils of *Tagetes minuta* from Brazil. *Perfum Flavor*. 13 (5): 35-6 (1988).
- Estévez Martini T. et al.: 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED. Colombia. (1996).
- Figueroa N.; Estévez T. y Giménez A.: Propiedades antibacterianas, antimicóticas e insecticidas de aceites esenciales de especies vegetales aromáticas y nativas. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Univ. Mayor de San Andrés. Congr. Internac. Med. Alternativa. La Paz, Bolivia. (1995).
- Gallegos Serruto S.; Tereschuk M.; Quarenghi M. y Abdala D.: Ensayos comparativos de actividad antimicrobiana entre dos especies de *Tagetes*. WOCMAP II°. Abstr. P-332. Mendoza, Argentina. Nov. (1997).
- Gil A.; Ghera C. y Leicach S.: Polimorfismo químico en la especie *Tagetes minuta* L. X° Congreso Nacional de Recursos Naturales, Aromáticos y Medicinales. La Plata, Argentina. Abstract 69. Noviembre (1996).
- Green M.; Singer J.; Sutherland D. and Hibben C.: Larvicidal activity of *Tagetes minuta* toward *Aedes aegypti*. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 7 (2): 282-6 (1991).
- Ickes G.; Fong H.; Schiff Jr. P.; Perdue Jr. R. and Furnsworth N.: Antitumor activity and preliminary phytochemical examination of *Tagetes minuta*. *J. Pharm. Sci.* 62: 1009-11 (1973).
- Jacobson N.; Redfern R. and Mills (Jr). G.: Naturally occurring insect growth regulators. II. *Lloydia*. 38: 455-472 (1975).
- Keita S.; Vincent C.; Schmit J.; Ramaswamy S.; Belanger A.: Effect of various essential oils on *Callosobruchus maculatus* (F) Coleoptera: Bruchidae. *J. Stored Prod. Res.* 36 (4): 355-64 (2000).
- Leung A. and Foster S.: Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics. John Wiley & Sons. N. York, U.S.A. (1996).
- Macedo M.; Consoli R.; Grandi T.; Dos Anjos M.; De Oliveira A.; Mendes N.; Queiros R. and Zani C.: Screening of Asteraceae plant extracts for larvicidal activity against *Aedes fluviatilis* (Diptera: Culicidae). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 92 (4): 565-70 (1997).
- Marudifu A. et al.: Larvicidal activity of (5E)-ocimene against mosquito larvae. *Lloydia*. 41: 181 (1978).
- Mares D.; Tosi B.; Romagnoli C.; Sacchetti G. and Ferruccio P.: Thiophene extracts from cultivated *Tagetes patula* plants. *Acta Phytotherapeutica*. 4 (1): 7-10 (2001).
- Marin R.; Martijena I.; García D.; Zygodlo J. and Perillo M.: Anxiogenic effects of *Tagetes minuta* essential oil on the T-maze test in young chicks. WOCMAP II°. Abstract P-387. Mendoza, Argentina. Noviembre 16-20. (1997).
- Marin R.; García D.; Martijena I.; Zygodlo J.; Arce A. and Perillo M.: Anxiogenic-like effects of *Tagetes minuta* L. essential oil on T-maze and tonic immobility behaviour in domestic chicks. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 12 (4): 426-32 (1998).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina, Indígenas y Exóticas*. Edit. Orientación Gráfica. Buenos Aires, Argentina. (1997).
- Mattea J.: Aceite esencial de *Tagetes minuta* de la zona de Río Cuarto. Cambios en su composición química en los diferentes estadios de crecimiento. X° Congreso Nac. de Recursos Naturales Aromáticos y Medicinales La Plata, Argentina. 21-23 de noviembre. (1996).

- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. USA. May 25. (1993).
 - Moraes M.; Fonteles M.; Moraes E.; Machado M. and Matos F.: Screening for anticancer activity of plants from the Northeast of Brasil. *Fitoterapia*. 68 (3): 235-9 (1997).
 - Perich M.; Wells C.; Bertsch W. and Tredway K.: Isolation of the insecticidal components of *Tagetes minuta* (Compositae) against mosquito larvae and adults. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 11 (3): 307-10 (1995).
 - Perisset E.: *Suico o Chinchilla*. *Rev. Plantas Medicinales para la Salud (CETAAR)*. 7

(13): 16-20 (1996).
 - Ríos J.; Recio M. and Villar A.: Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish Mediterranean area. *J. Ethnopharmacol.* 21 (2): 139-52 (1987).
 - Schultes E. and Raffan J. R.: *Medicinal and Toxic Plants of the Northwest Amazonia*. The Healing Forest. Edit. Dioscórides Press. Oregon, Portland (USA). (1990).
 - Tereschuk M.; Riera M.; Castro G. and Abdala L.: Antimicrobial activity of flavonoids from leaves of *Tagetes minuta*. *J. Ethnopharmacol.* 56: 227-32 (1997).

- Tereschuk M.; Vázquez A.; Pezaroglo H.; Baigori M. and Abdala L.: Determinación estructural de un flavonol con actividad antibacteriana aislado de especies de *Tagetes* del noroeste argentino. 1° Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Abstract. Buenos Aires, Argentina. 8-10 de mayo (2002).
 - Verhagen A. and Nyaga J.: Contact dermatitis from *Tagetes minuta*. A new sensitizing plant of the Compositae family. *Arch. Dermatol.* 110 (3): 441-4 (1974).

- Viturro C.; Molina A.; Campos E.; Molina S. y Villa W.: Estudio comparativo de componentes volátiles de especies del género *Tagetes* del N.O. argentino. VIII° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-116. Montevideo, Uruguay. (1996).
 - Zygadlo J.; Maestri D.; Lamarquei A.; Perillo M. y Martijena I.: Usos alternativos de los aceites esenciales de algunas especies aromáticas del área central de Argentina. VIII° Simposio Latinoamericano de Fitoquímica. Abstract P-25, Montevideo, Uruguay. (1996).

T TABACO



NOMBRE CIENTÍFICO

Nicotiana tabacum L. Sinonimias: Se citan 4 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: tabaco.

Portugués: tabaco, erva-santa, betin, tabaqueira.

Inglés: tobacco

Otros: tabac (Francés), tabacco (Italiano), tabak (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea anual, perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizada por presentar una altura cercana a 1,70 metros; tallo erguido y poco ramificado; hojas arrugadas, elípticas, lanceoladas las superiores y pecioladas las inferiores; flores en forma de trompeta largamente tubuladas, de color rosa salmón y carmín, en corimbo, haciendo su aparición en los meses de verano y otoño. Fruto capsular de 1,5-2 cm con numerosas semillas marrón oscuras en su interior.

HÁBITAT

El género *Nicotiana* comprende más de 45 especies, la mayoría de ellas cultivables. El tabaco es originario de Centroamérica, siendo cultivado actualmente en la mayoría de los continentes a escala industrial.

PARTES UTILIZADAS

Las hojas.

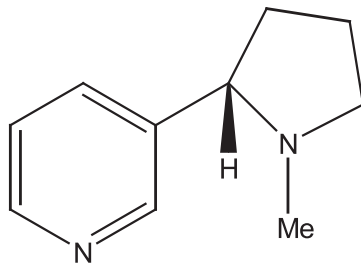
HISTORIA

La utilización de las hojas del tabaco por las antiguas comunidades indígenas no solo hacen referencia a aspectos ceremoniales sino también a empleos medicinales, tales como dolores de cabeza, artritis, odontalgias, halitosis, etc. Estos usos aparecieron en la obra del español Nicolás Monardes "Noticias Jubilosas del Mundo Recién Encontrado" publicado en 1577. En todos los casos se realizaba una infusión con un puñado de hojas y se tomaban 2-3 tazas diarias. La llegada de la planta del tabaco a Europa y su posterior difusión fue obra de Jean Nicot (de ahí *nicotina*) quien le atribuyó propiedades medicinales, en especial para el árbol respiratorio, haciéndolo incluso popular en las cortes. Los curanderos tupí-guaraníes conocidos como "payés" conocían las propiedades narcóticas del tabaco a altas dosis y las aprovechaban para lograr estados de trance con alucinaciones de tipo oníricas.

En sus largas ceremonias (que podían durar hasta cuatro días) fumaban las hojas finamente picadas en pipas, que recibían el nombre de *tabacum* Luego bailaban en círculo profiriendo gritos y contorsiones (los llamados "gritos guerrreros") hasta que caían extenuados. Los ayudaban a levantarse, fumaban nuevamente la pipa y continuaban hasta que las fuerzas lo hicieran nuevamente desfallecer. Según J. Wilbert, el tabaco en altas dosis produce visiones, trance y catatonía. Ellos sostenían que fumando el tabaco lograrían protegerse del "dios trueno" conocido como *kanawana*. En 1828 Posselt y Reiman aislan la nicotina de las hojas del tabaco. En 1843 Orfila inicia los primeros estudios farmacológicos con este alcaloide. Langley y Dickinson en 1889, mientras pintaban el ganglio cervical superior de un conejo, descubrieron que el sitio de acción de la nicotina es sobre el ganglio y no sobre la fibra nerviosa preganglionar ni posganglionar.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Antes de enumerar los componentes químicos del tabaco vale la pena señalar algunos aspectos relacionados con el mecanismo de combustión consecutivos al encendido del cigarrillo. Cuando una persona fuma un cigarrillo se alcanza en el lugar del encendido (pobre en oxígeno) temperaturas cercanas a los 950°C, lo cual hace que los componentes del tabaco se transformen parcialmente en gases. La disolución a través del calor genera nuevos compuestos químicos. Hasta el momento, se han podido registrar en el humo del cigarrillo alrededor de 3.800 compuestos diversos. Para una correcta interpretación de los mismos, clasificaremos a estos compuestos de la siguiente manera:



nicotina

Planta en Estado Fresco: Las hojas contienen alcaloides piridínicos, entre los cuales el más importantes es la nicotina (2-10%). El resto está conformado por alcaloides secundarios afines a ella: nicotina, nicotina, nicotina, nornicotina, nicotina, anabasina, anatabina, 6-benciladenina, etc. Las hojas también contienen: asparagina, betaína, ácidos orgánicos (málico y cítrico), ácidos fenólicos (ácido nicotínico, clorogénico, quínico), flavonoides (rutina), cumarinas (trazas), aceite esencial (trazas), taninos, resinas y enzimas. Salvo las semillas, todas las partes de la planta contienen el alcaloide nicotina. Se trata de un alcaloide compuesto estructuralmente por una amina terciaria que está presente en la planta en forma pura (S-nicotina levorrotatoria) pero que durante el proceso de combustión, se produce una racemización que la transforma en un compuesto mucho más potente.

Gases: Los compuestos tóxicos más importantes son: monóxido de carbono, ácido prúsico, formaldehído, metanol y nitrosaminas gaseosas. El monóxido de carbono es un gas incoloro e inodoro que se forma en la parte encendida del cigarrillo por la combustión incompleta de los compuestos de carbono, estando en una concentración que oscila entre el 4 y el 11% del volumen. El ácido prúsico es un gas incoloro con aroma similar al de almendras amargas. El humo del tabaco lo contiene en un porcentaje relativamente alto: 100-400 mg. (tener en cuenta que el agua corriente no puede contener más de 50 mg/litro). El formaldehído es un gas incoloro de olor penetrante. Su contenido en el humo del cigarrillo orilla los 60 mg. Las nitrosaminas gaseosas se encuentran en el tabaco en mayor proporción que en cualquier otro material vegetal o animal.

Partículas: Son todas aquellas sustancias que contiene el humo del cigarrillo en forma de polvo o pequeñas gotitas de líquido: agua, nicotina y alquitrán. Este último se compone fundamentalmente de hidrocarburos, aminas, nitrosaminas, elementos radioactivos (polonio 210) y pequeñas partículas de metales entre las que destacan el cadmio (1-2 mg), plomo (2-4 mg), arsénico (0,2-0,8 mg), níquel (1-10 mg) y mercurio. Con referencia a los hidrocarburos presentes en el humo del cigarrillo, los mismos son de tipo aromático, con un anillo bencénico característico, destacando entre los más importantes: benzopireno (0,06-0,035 mg), benzol (46 mg), naftalina (46 mg), fenoles y terpenos (5.000 mg).

Las aminas son químicamente derivados del amoniaco dependiendo su formación de la cantidad de nitratos presentes en el humo del cigarrillo. Entre las aminas destacan la anilina (1,2 µg), naftilamina (0,05 µg) e hidracina (0,03 µg). Por la reacción química con el nitrito, las aminas pueden convertirse en nitrosaminas. Otros componentes minoritarios encontrados en el humo del cigarrillo son la acroleína, el cianuro de hidrógeno y la anilina. La primera alcanza una

concentración de 12 mg en el humo inhalado, mientras que la segunda llega a 30 mg.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las acciones farmacológicas se centran principalmente en la actividad de su alcaloide principal: la *nicotina*. Las respuestas que produce esta sustancia en el organismo son muy variadas, ya que alterna fases excitatorias con fases depresoras. Por ejemplo, su principal actividad consiste en una estimulación transitoria e inicial de todos los ganglios autonómicos, la cual es seguida por una depresión más persistente de los mismos. Pequeñas dosis estimulan directamente las células ganglionares y facilitan la transmisión de impulsos. Dosis mayores bloquean la transmisión. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad determinada por los diferentes constituyentes de esta planta.

Actividad sobre SNC:

Por su parecido estructural a la acetilcolina, la *nicotina* tiende a unirse a los receptores colinérgicos de ganglios autonómicos, médula adrenal, cerebro y unión neuromuscular, provocando fenómenos relacionados con dicho neurotransmisor. Sin embargo, no todos los receptores de acetilcolina reaccionan por igual a la nicotina. Existen subtipos de receptores, algunos de los cuales pueden albergar a una u otra sustancia, observándose en estos casos que bajas concentraciones de *nicotina* producen en ellos un efecto excitatorio, y en altas concentraciones efectos inhibitorios. En cambio, sobre receptores de acetilcolina muscarínicos no producen ningún efecto (Page C., 1998; Kellar K. et al., 1999).

Aparte de las acciones centrales de la *nicotina*, también son importantes los efectos farmacológicos sobre el sistema neurovegetativo, comprometiendo en primera instancia al corazón, la circulación, la respiración y la digestión. La *nicotina* atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y se distribuye en todo el cerebro a través de un mecanismo secuencial: difusión pasiva y transporte activo por el plexo coroideo. En las áreas donde existen receptores afines a la misma, una corta exposición a esta sustancia provoca la liberación de diferentes neurotransmisores: acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, vasopresina, STH y ACTH (Flórez J., 1996).

Pequeñas dosis de *nicotina* provocan excitación respiratoria a nivel bulbar, mediada por los quimiorreceptores de los cuerpos aórtico y carotídeo. La estimulación es seguida de depresión, lo cual puede conducir en casos de intoxicación severas a muerte por insuficiencia respiratoria (Goodman L. & Gilman A., 1986). En cuanto a los síntomas subjetivos que expresan los fumadores, encontramos por ejemplo un mayor estado de vigilia, de concentración, de relax y de aprendizaje. Sin embargo, estos síntomas son sólo una manifestación inicial en aquellos fumadores recientes, observándose con el tiempo que a medida que avanza la adicción, el complejo sintomatológico placentero inicial se revierte. En este proceso estaría involucrado también el daño arterial en la circulación cerebral, con la consiguiente merma del flujo sanguíneo a ese nivel (Benowitz N., 1988; Taylor M. & Reide P., 1999).

Recientes estudios confirmaron que la *nicotina* ejercería efectos neuroprotectores frente a la Enfermedad de Parkinson. Al respecto, ratas con lesiones de la vía nigro-estriada evidenciaron un incremento en la síntesis de dopamina a nivel estriado luego de administrárseles *nicotina* (Ross G. & Petrovitch H., 2001). En un estudio clínico *versus* placebo, la administración de parches de *nicotina* a sujetos con síndrome de Down evidenció un incremento en la performance cognitiva de los mismos, medida a través de diferentes tests

neurofisiológicos. Esta mejoría se relaciona con una estimulación colinérgica de la *nicotina* (Bernert G. et al., 2001).

Actividad Cardiovascular

A dosis pequeñas como las de un cigarrillo, la *nicotina* produce descargas a predominio simpática, con elevación de la presión arterial, del volumen sistólico y del ritmo cardíaco. La vasoconstricción se debería fundamentalmente a la liberación de vasopresina. Altas dosis actúan directamente sobre el sistema nervioso periférico, provocando liberación de catecolaminas adrenales y estimulación ganglionar. Los efectos que produce la *nicotina* sobre los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico, como así también sobre los centros medulares influyen en la frecuencia cardíaca (Goodman L. & Gilman A., 1986). La activación del sistema nervioso simpático media de alguna manera los efectos cardiovasculares. Sin embargo, dosis extremadamente mayores provocan un efecto paradójico, esto es, disminución del ritmo cardíaco e hipotensión arterial (Flórez J., 1996; Gruenwald J. et al., 1998).

El ritmo cardíaco del fumador aumenta principalmente con los primeros cigarrillos fumados durante el día, sin variar demasiado con el ingreso total de *nicotina* al organismo. La aceleración del ritmo cardíaco persiste siempre que existan, al menos, dosis moderadas de este alcaloide, incluso durante la etapa del sueño (Taylor M. & Reide P., 1999).

Actividad Metabólica-Endócrina

La *nicotina* produce una movilización mayor de sustancias de acción metabólica. Además de catecolaminas y vasopresina también moviliza prolactina, neurofisiina I, β -endorfinas, ACTH, STH y cortisol. Por otra parte el tabaco, al disminuir la tasa de estrógenos circulantes en mujeres, está involucrado como uno de los factores de riesgo en osteoporosis, relacionándolo con el adelanto de la etapa climacteria. Esta menor producción estrogénica se debe al efecto inhibitorio de la *nicotina* sobre la enzima aromatasa, responsable del pasaje de androstenediona y testosterona a estrógenos. Incluso la mujer postmenopáusica que recibe terapia estrogénica, tiene menor tasa de estrógenos en sangre respecto a aquella no fumadora en iguales condiciones. (Benowitz N., 1988).

Ya se ha señalado que la *nicotina* produce un aumento de la síntesis de vasopresina (u hormona antidiurética). Este aumento provoca en el riñón una mayor reabsorción de agua y con ello, un aumento en la concentración urinaria y disminución del volumen a emitir. Respecto al menor peso de la población fumadora, la misma se ha estimado entre 2,7 a 4,5 kg menor a la población no fumadora. No obstante, los estudios a nivel del metabolismo de los hidratos de carbono son contradictorios. Si bien el cigarrillo puede aumentar a corto plazo el nivel de insulina y glucosa como resultado de la reacción al estrés, el metabolismo de los hidratos de carbono en el fumador corriente es normal (Benowitz N., 1988). En un estudio clínico controlado y randomizado, fumadores diabéticos tipo-1 (en forma de cigarrillos o pipa), presentaron en general bajos niveles de HDL-colesterol y altos niveles de LDL y VLDL-colesterol (Cundiff D., 2002).

Actividad Neuromuscular

El estado relajatorio que experimenta el fumador tras encender un cigarrillo estaría relacionado a la acción de la *nicotina* sobre el sistema neuromuscular, ya que estimula la descarga de las células de Renshaw (inhibiendo así la actividad motora de las células del asta anterior) y los nervios aferentes pulmonares, lo que trae aparejado una menor respuesta de las neuronas α -motoras que trabajan sobre

el músculo esquelético. En personas normales sometidas a la aspiración del humo del tabaco, se pudo constatar una disminución en la contracción muscular refleja, como sucede con la correspondiente al reflejo rotuliano. El grado de inhibición del reflejo está ligado al contenido de *nicotina* del cigarrillo (Benowitz N., 1988).

Otros

La *nicotina* produce aumento del peristaltismo sobre el tracto gastrointestinal por activación parasimpática. La activación combinada de los ganglios parasimpáticos y de las terminaciones nerviosas colinérgicas aumentan el tono y la actividad motora del intestino (Goodman L. & Gilman A., 1986). También incrementa la actividad de algunas glándulas exócrinas, produciendo por ejemplo aumento de la secreción salival (Flórez J., 1996). Se ha podido aislar del humo del cigarrillo un polipéptido que inyectado en forma intravenosa logra una reducción del 55% de la presión ocular elevada, siendo incluso más eficaz que el δ -9-TCH aislado de la marihuana.

A nivel infectológico, el extracto acuoso de la hoja no demostró actividad frente a los hongos *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis* y *Trichophyton mentagrophytes* (Cáceres A., 1991). La decocción de la hoja (15-20 g/140 ml de agua) demostró en niños actividad pediculicida (Carballo A., 1995). Extractos de la semilla evidenciaron actividad *in vitro* frente al hongo *Puccinia recondita*, en tanto el extracto metanólico de la hoja fresca resultó activo frente a *Aspergillus fumigatus* (Germosén Robineau L., 1996). Finalmente, la *nicotina* en bajas dosis ha demostrado *in vitro* una potente actividad inhibitoria y microbicida frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Naser S., 2001).

FARMACOCINÉTICA

La *nicotina* se destila del tabaco en combustión y se vehiculiza en forma de microgotas de alquitrán, que al inhalarse se depositan rápidamente en las pequeñas vías respiratorias y alvéolos debido a la amplia superficie de absorción que estos elementos le brindan. La mayoría de los tabacos curados con humo presentan un pH de 5,5, estando en estos casos la *nicotina* muy ionizada, dificultando por ello su penetración en las membranas y absorbiéndose poco en la boca. En cambio, el pH del humo del tabaco curado con el aire (por ejemplo cigarrillos, pipa, algunos cigarrillos europeos) es de 8,5, estando aquí la *nicotina* poco ionizada y absorbiéndose mucho por la boca. Esto explica de algún modo el mayor índice de cáncer bucal. (Busto U. & Sellers E., 1986; Benowitz N., 1988).

La *nicotina* de los chicles utilizados para deshabituarse al fumador presenta un pH alcalino. De esta manera permite una mayor absorción por las membranas, generando una absorción lenta y gradual a medida que progresa el masticado, logrando una concentración sanguínea menor respecto a la *nicotina* inhalada del cigarrillo (Rietbrock N., 1990).

La cantidad de *nicotina* incorporada en el acto de fumar depende de varios factores, entre ellos la velocidad, volumen, profundidad e intensidad de la inhalación y de su grado de dilución con el aire ambiente. Tanto la cantidad inhalada como la absorbida son en muchos casos difíciles de predecir. Aunque las concentraciones máximas y mínimas varían mucho entre uno y otro cigarrillo, la *nicotina* se acumula en el organismo de un fumador regular y persiste aún mientras el individuo duerme. Es por ello que el acto de fumar no representa una exposición intermitente a este alcaloide sino que es permanente (Alonso J., 1998).

Una vez atravesada la barrera respiratoria, la *nicotina* ingresa al torrente circulatorio a través de la circulación pulmonar, evitando la vía portal o venosa sistémica. Esta

particularidad hace que llegue velozmente al cerebro, incluso de manera más rápida que por vía intravenosa. La distribución cerebral de la droga sería por difusión pasiva y transporte activo en el plexo coroideo. Sin embargo, en poco tiempo la concentración de la droga en cerebro disminuye, ya que debe distribuirse a otros tejidos. De hecho, pasa la barrera placentaria, alcanzando el líquido amniótico y la sangre del cordón umbilical del feto. Se la encuentra en la leche materna durante el amamantamiento, aunque su concentración es muy baja (Dubois J. et al., 1980; Busto U. & Sellers E., 1986).

La vida media alcanzada por la *nicotina*, en promedio, es de 2 horas. Por ejemplo, se calcula que la concentración sanguínea vespertina varía entre 10 y 50 ng/ml y de acuerdo a como se fume aumenta en 5-30 ng/ml después de cada cigarrillo. La velocidad de aumento en estas concentraciones es menor con el rapé, chicles o cigarrillos, aunque a la larga las concentraciones máximas y la concentración urinaria sean prácticamente similares en todos los casos. No obstante, las concentraciones plasmáticas de *cotinina* (uno de sus principales metabolitos) indican que el ingreso diario de *nicotina* es menor en el fumador de cigarrillos que en el de cigarrillos o pipa (Ciba-Geigy Report, 1991).

La *nicotina* es rápidamente metabolizada en hígado y pulmón, siendo eliminada en leche (0,5 mg/litro aproximadamente) y riñón. La excreción renal depende del pH (a mayor alcalinidad menor excreción) y del flujo urinario, variando así su porcentaje de eliminación del 2% al 35% del total (Goodman L. & Gilman A., 1986). Los principales metabolitos son la *cotinina* y la *nicotina-1'-N-óxido*, los cuales tendrían poca actividad farmacológica. La *cotinina* es empleada como marcador de *nicotina*, ya que su vida media alcanza entre 16 y 20 horas. Por último, el principal metabolito hallado en orina es la *3-hidroxico-tinina* que también se emplea como sustancia marcadora (Rietbrock N., 1990; Flórez J., 1996).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La intoxicación nicotínica más frecuente se observa en los cultivadores de la planta del tabaco, ya que están en contacto permanente con el rocío contaminado. Se han reportado varios casos de dermatitis de contacto con la hoja fresca (Gonçalo M. et al., 1990). La *nicotina* se absorbe por piel pudiendo provocar luego de mucho tiempo de contacto: náuseas, vómitos, palidez, astenia, cefalea, embotamiento, sudoración y vértigos. Con menor frecuencia: escalofríos, sialorrea y dolores abdominales.

También es alta la incidencia de intoxicación en quienes ingieren accidentalmente o como forma de suicidio, pesticidas con *nicotina* en su formulación química. En estos casos se han observado convulsiones, hipotensión arterial y paro respiratorio (Dhew P., 1979; Wu I. et al., 2001). Se ha reportado en USA el caso de un niño que ingirió hojas de tabaco de un cigarrillo, lo cual le produjo depresión general de las actividades del SNC (Borys D. et al., 1988). El tratamiento de casos de intoxicación se realiza con eméticos, lavado gástrico, carbón activado por sonda, evitar soluciones alcalinas y en casos muy severos asistencia respiratoria y tratamiento del shock (Gruenwald J. et al., 1998).

En casos de ingesta de chicles con *nicotina*, la posibilidad de producir efectos tóxicos es baja debido a una liberación gástrica muy lenta. El hecho de ingerir (sin masticar) diez chicles de 4 mg de *nicotina* ha producido concentraciones inferiores a 10 ng/ml, sin evidenciar señales de toxicidad. La dosis mortal de *nicotina* para un hombre adulto se ha calculado en aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Esta cantidad se alcanzaría con la inhalación del contenido de 4 a 6 cigarrillos (40 a 60 mg de *nicotina*) de una sola vez.

Teniendo en cuenta que la inhalación crónica de *nicotina* desarrolla tolerancia, lo cual explica el por qué un fumador pueda tolerar hasta 20 mg de *nicotina* por hora sin experimentar señales de toxicidad. Los daños del tabaco afectan generalmente a casi todos los órganos del cuerpo humano. Se detallarán a continuación estos efectos negativos clasificándolos por aparato o actividad.

Oncogénesis: La *nicotina* por sí sola no es carcinogénica, pero durante el proceso de combustión del tabaco se puede transformar en *nitroso-nor-nicotina* u otros compuestos relacionados de dudosa actividad sobre las células normales. En cambio, el resto de los componentes están relacionados a procesos oncológicos. Entre los hidrocarburos del humo del cigarrillo, el *benzol* demostró una tendencia a concentrarse en la médula ósea alterando la normal formación de los elementos figurados de la sangre, pudiendo así ser el origen de cuadros leucémicos. De acuerdo con diferentes informes de la OMS se ha concluido que el tabaco está asociado de manera directa con los siguientes cánceres: pulmón, laringe, tráquea, bronquios, boca, esófago, páncreas, riñón, próstata y vejiga. En otros tipos de cáncer (piel, colon, ovario, útero) no habría una relación tan directa. La enzima CYP2A6 ha demostrado potenciar la actividad pro-carcinogénica de las nitrosaminas presentes en el tabaco. (Ragot E. & Murray J., 1980; Tyndale R. et al., 1999; Girja K. et al., 2002).

Tomando en cuenta ambos sexos, el cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente. En cuanto al cáncer de laringe, el tabaquismo es la causa más frecuente siendo las cifras aún más altas cuando se halla asociado al alcohol. Respecto al cáncer de la cavidad oral, se comprobó en Estados Unidos que la tasa de mortalidad es entre 3 y 13 veces mayor en los grupos fumadores. Otros informes dieron cuenta que alrededor de 3.000 muertes anuales ocurren por aspiración pasiva del humo del cigarrillo, estando más expuestas las parejas de esposos fumadores y oficinistas.

Dicho informe agrega que las mujeres casadas con fumadores presentaron un 30% más de desarrollo de tumores que el grupo de no fumadoras. Es importante señalar que la concentración de nitrosaminas en el humo expelido al aire es cuantitativamente mayor que en el inhalado, lo cual es claro exponente del riesgo que conlleva cohabitar ambientes con personas fumadoras (Rosemberg L., 1996; Hughes J., 1999). El análisis de orina de personas fumadoras y no fumadoras (fumadores pasivos) demostraron la presencia de componentes mutagénicos en el test de Ames (Pavanello S. et al., 2002).

Aparato Respiratorio: El cigarrillo es la principal causa de infecciones pulmonares, insuficiencia respiratoria, tumores y cuadros de enfisema. El *monóxido de carbono* (CO), con una mayor afinidad por la hemoglobina que el oxígeno, es responsable de los cuadros de hipoxia tisular que sufre el paciente fumador. Por su parte, el *ácido prúsico* es un tóxico tan potente que a pequeñas dosis puede ocasionar parálisis del centro respiratorio e inhibición de las enzimas respiratorias celulares. La exposición crónica a este ácido provoca solidificación del mucus bronquial, inmovilidad ciliar y la posibilidad de contribuir a la génesis del adenocarcinoma bronquial (Goodman L. & Gilman A., 1986).

La exposición prolongada al *formaldehído* produce inmovilización ciliar e irritación crónica de la mucosa respiratoria. Las experiencias en animales han demostrado daños mutagénicos de este gas, por lo cual se le acusa de ser uno de los principales generadores de cáncer en la mucosa nasal y en los pulmones. Las *nitrosaminas* gaseosas son también compuestos carcinogénicos (en un 90%). (Ciba-Geigy Report, 1991).

Un fumador promedio absorbe diariamente entre 0,3 y 0,8 mg de estas sustancias. Los hidrocarburos han demostrado ser importantes carcinogénicos y cocarcinogénicos no sólo a nivel respiratorio sino también en otros órganos, destacando en orden de importancia el *benzopireno*. Esta sustancia produce en los pulmones un derivado denominado BPDE que ataca directamente al gen P53, encargado de fabricar una proteína que controla el normal crecimiento celular, uniéndose a tres puntos específicos del mismo. Al faltar esta proteína, la célula comienza a crecer descontroladamente. Respecto a los *fenoles*, se ha comprobado que son agentes irritantes erosionando el epitelio ciliado y ocasionando hipersecreción mucosa del árbol bronquial (Ciba-Geigy Report, 1991).

Entre los elementos radioactivos presentes en el humo del cigarrillo destaca el *polonio 210* el cual también es considerado carcinogénico. Entre los metales, el *mercurio* puede ocasionar cáncer de pulmón. El *níquel* suele combinarse con el CO en la zona de encendido, formando *carbonilo de níquel*, un compuesto muy tóxico y carcinogénico. La *acroleína* y el *cianuro de hidrógeno* son ciliotóxicos, paralizando el movimiento ciliar (Fletscher C. & Peto R., 1977).

La acción permanente de los elementos deletéreos del cigarrillo terminan produciendo la metaplasia o transformación del epitelio ciliado en pavimentoso simple, lo cual sumado a los factores anteriores termina provocando mayor riesgo de infecciones, enfermedades obstructivas crónicas y cáncer de pulmón. El cuadro excitatorio respiratorio inicial provocado por la *nicotina* en la región del bulbo, se continúa con depresión y finalmente muerte por insuficiencia respiratoria debida a parálisis central y bloqueo periférico de los músculos respiratorios (Goodman L. & Gilman A., 1986). Recientemente ha podido ser corroborada la relación entre muerte súbita infantil y la exposición indirecta o pasiva al tabaco. En ese sentido el tabaco demostró incrementar la toxicidad y virulencia de gérmenes del tracto respiratorio involucrados en la muerte súbita, al disminuir factores protectores, como es el caso de la IL-10, citoquina encargada de bloquear la acción de toxinas estafilocócicas (Gordon A. et al., 2002).

Aparato Cardiovascular: Cuando un individuo sano fuma un cigarrillo, se produce un aumento del flujo coronario inicial en respuesta a una mayor demanda metabólica. En cambio en un paciente con estenosis coronaria, la magnitud del aumento de la irrigación en respuesta a la mayor demanda metabólica es insuficiente, ya que el incremento en el flujo no iguala al mayor consumo de oxígeno del miocardio. Debe tenerse en cuenta además, que el monóxido de carbono disminuye la oxigenación de sangre, perjudicando aún más el cuadro (Benowitz N., 1988). Este gas, por otra parte, demostró en ratas incrementos hipertróficos en la masa ventricular derecha (21%) e izquierda (7%), lo cual es contrarrestado en gran parte por el receptor endotelina ET (A) que es antagonista del monóxido de carbono (Loennechen J. et al., 2002). De manera similar ocurre con la administración de chicles de *nicotina*, en donde existe un aumento de la contractilidad cardíaca en el individuo sano, pero una merma en el enfermo coronario, con la consiguiente agravación de la isquemia. El mecanismo espasmódico coronario no está bien dilucidado: se piensa en acciones simpaticomiméticas directas o por inhibición local de prostaciclina (Ciba-Geigy Report, 1991). En cuanto a la homeostasis se ha observado que el individuo fumador presenta un índice aterogénico mayor, un nivel de fibrinógeno también mayor y plaquetas más reactivas que el individuo no fumador. En algunos casos de hipersensibilidad cutánea, algunos alérgenos del tabaco produjeron reacciones cruzadas, con estimulación del factor XII de la coagulación e

incremento de la fibrinólisis (Becker C. et al., 1981).

Asimismo, se ha observado que la *nicotina* daña la estructura del endotelio aórtico en animales de laboratorio. Respecto a la presión arterial ya se ha dicho que la *nicotina*, sola o asociada a otros factores, puede desencadenar hipertensión. También puede contribuir a producir isquemia renal y agravar la hipertensión en pacientes con irrigación renal marginal debida a hipertensión vascular. La acción perniciosa sobre el endotelio vascular trae aparejado enfermedades circulatorias, sobre todo en los miembros inferiores (Benowitz N., 1988).

Actividad Sexual: Debido a las alteraciones circulatorias ya mencionadas, la exposición crónica al tabaco genera una mayor tasa de incidencia de impotencia sexual. En este sentido, investigadores de la Universidad de Birmingham llegaron a la conclusión que los hombres fumadores sufren deterioros genéticos en su esperma, por lo que su descendencia es más propensa a padecer procesos malignos en los primeros años de vida. El estudio fue realizado sobre 1.549 casos de niños fallecidos de cáncer. Estudios en ratas determinaron que la exposición prenatal a la *nicotina* causa diversas alteraciones en el SNC, miocardio, riñón y aparato reproductor masculino. En este último caso, los animales machos expuestos a 0,25 mg/k demostraron menor eficiencia de la copulación, debido a disminución de la biosíntesis de testosterona en testículo (Tchernitchin A., 1995).

La administración de *nicotina* por vía oral o intraperitoneal a ratas (0,4 mg/100 g de peso) durante 30 días, produce en los animales reducción de peso del epidídimo y conductos deferentes, con reducción de fosfatasa ácida y aumento de fosfatasa alcalina. Estos cambios sugieren una falta de disponibilidad androgénica en los animales tratados con *nicotina* (Londonkar R. et al., 1998).

Aparato Digestivo: Estadísticamente los fumadores crónicos tienen una incidencia mayor de úlcera gástrica o duodenal. En el supuesto de existir previamente estas patologías, los individuos fumadores presentan una mayor dificultad en curar o cicatrizar las lesiones, siendo la tasa de recidiva mayor que en los no fumadores. Además de aumento de la secreción ácida gástrica, también se pudo constatar en los fumadores una disminución en la síntesis de prostaglandinas (discutido) y disminución en los niveles de glutatión y de la secreción de mucus gástrico. Intoxicaciones agudas por *nicotina* producen cuadros de náuseas y vómitos (Taylor M. & Reide P., 1999; Wong D. et al., 2002).

Otros: El mayor contenido de CO en la sangre determina entre otras cosas: daño endotelial, menor sensibilidad de la retina a la luz, disminución global de la capacidad cognitiva y mayor tendencia a trombosis. Con respecto al *cadmio* se pudo comprobar que se trata de un metal pesado que tiene afinidad por los huesos pudiendo provocar osteomalacia. Asimismo, es un potencial carcinogénico para los testículos y la próstata. En cuanto al *plomo*, también demostró afinidad por el sistema osteoarticular, pudiendo su exposición prolongada, generar alteraciones hematológicas y neurológicas. (Ciba Geigy Report, 1991).

El *arsénico* es un tóxico conocido por todos. Su administración oral en humanos es proclive a producir cáncer hepático y de piel. A nivel dermatológico, se ha observado un aumento de la proteína MMP-1 (matrix metaloproteasa-1) la cual es activada en presencia de los compuestos del tabaco, provocando una degradación del colágeno y por ende, una pérdida de elasticidad de la piel con la consiguiente aparición de arrugas prematuras y envejecimiento cutáneo. Experiencias realizadas en animales han demostrado efectos mutagénicos y carcinogénicos de las aminas del tabaco, así como

erosión de las membranas celulares de los eritrocitos (Ciba Geigy Report, 1991).

Entre las aminas más perjudiciales se encuentran la *anilina* vinculada en el hombre al cáncer de vejiga; naftilamina e hidracina. A nivel neurológico, el fumador crónico suele presentar temblores finos que sumados al daño cerebral pueden simular sintomatología parkinsoniana. A nivel inmunológico se ha podido constatar en los fumadores una disminución en la actividad de los linfocitos T lo cual los expone en mayor grado a los contaminantes ambientales o agentes microbianos (Menéndez A., 1990).

CONTRAINDICACIONES

Se trata de una planta que en la forma inhalatoria de uso se encuentra contraindicada en todo tipo de situación, ya sea fisiológica o patológica. El tabaco durante el embarazo provoca neonatos de bajo peso, mayor mortalidad perinatal, incremento en la tasa de abortos espontáneos y mayor incidencia de enfermedades respiratorias durante la infancia. (Flórez J., 1996). El mecanismo probable estaría relacionado con una menor irrigación placentaria debido a la presencia de *monóxido de carbono* y *nicotina* lo cual implica un déficit de oxigenación fetal. No hay que descartar tampoco los componentes mutagénicos presentes en el tabaco, los cuales inciden en una mayor frecuencia de malformaciones congénitas y abortos (Alonso J., 1998).

ADICCIÓN - ABSTINENCIA

El tabaco reúne todos los requisitos para ser considerado droga fármacodependiente, estando la *nicotina* directamente relacionado con ello. En ese sentido, este alcaloide actuaría principalmente sobre el neurotransmisor dopamina en un sitio específico: el núcleo accumbens, lugar donde también actúa la *cocaína* y donde se producen las sensaciones placenteras. La dependencia a la *nicotina* tiene muchas coincidencias con la dependencia a otras drogas como la heroína, alcohol y cocaína. En todos los casos se observa una dependencia "fisiológica", conocida como neuroadaptación, determinada por el uso prolongado con tolerancia y síntomas de abstinencia (Goodman L. & Gilman A., 1986; Page C. et al., 1998).

Se calcula que el 80% de los fumadores de tabaco experimentan síntomas de abstinencia al dejar de fumar, los cuales se manifiestan a través de la aparición de estados de inquietud, somnolencia, ansiedad, confusión, irritabilidad y pérdida de concentración. Todo eso se acompaña de aumento del apetito y trastornos del sueño. La mayoría de estos síntomas se intensifica a las 24-48 horas del último cigarrillo, para comenzar a descender a partir de las dos semanas. La vida media de la aparición y desaparición de la tolerancia es de 35 minutos, lo que sugiere que 90 minutos después de fumar un cigarrillo volverá a sensibilizarse el deseo nuevamente (Benowitz N., 1988; Page C. et al., 1998). Cuando se comienza a fumar, aunque sea pocas unidades, el número de cigarrillos aumenta indefectiblemente con el paso del tiempo. El sujeto una vez convertido en fumador habitual, le resulta luego muy difícil dejar de serlo. La tasa de recaída a los tres meses es cercana al 70% (similar a la de los heroinómanos y alcohólicos). Las posibilidades de éxito con chicles de *nicotina* es similar a las tasas de éxito con metadona en el tratamiento del heroinómano. En el mejor de los casos, con este tipo de tratamiento se logran resultados cercanos al 45% en el corto plazo y del 27% de eficacia a los seis meses (Jarvik M. & Schneider N., 1984; Ciba Geigy Report, 1991).

Se ha podido observar que variaciones genéticas referidas a una disminución de la enzima CYP2A6 permite disminuir notablemente el consumo de cigarrillos diarios, a la

vez que disminuye el riesgo de dependencia (Tyndale R. et al., 1999). Por otra parte, estudios en ratas confirmaron que la *normicotina* ejerce un papel reforzatorio en el mecanismo de dependencia a la *nicotina*. Se postula que la *normicotina* estimula la síntesis de dopamina en receptores nicotínicos del núcleo accumbens (Green T. et al., 2001).

La edad de comienzo con este hábito es cada vez menor. La edad comprendida entre los 12 y 14 años es clave para contraer definitivamente la adicción a la *nicotina* (Benowitz N., 1988). Se ha visto que muchos fumadores intentan regular la entrada de *nicotina* al organismo, aumentando, disminuyendo o cambiando el tipo de cigarrillos que fuman. Por ejemplo, cuando reemplazan un cigarrillo por otro de menor contenido en *nicotina*, se ha observado que a largo plazo consumen mayor número de unidades, hacen inhalaciones más profundas, o en su defecto, hacen permanecer mayor tiempo el humo del cigarrillo dentro de la boca. Por estos motivos la adopción de cigarrillos "light" no ha descendido el riesgo de coronariopatías (Alonso J., 1998).

Existen muchos factores vinculados al mantenimiento de esta adicción como ser el número de cigarrillos, niveles de absorción de la *nicotina*, variables enzimáticas genéticas, comidas o bebidas consumidas, raza, etc (Ahijevych K., 1999). Entre los tratamientos habituales para la adicción al tabaco figuran caramelos, chicles o parches con *nicotina*. Los chicles contienen entre 2 y 4 mg del alcaloide, unido a una resina de intercambio iónico. Su uso regular diario logra una concentración igual a 1/3 o 2/3 de la proporcionada por el cigarrillo común, brindando una actividad oral sustituta y disminuyendo a la vez el síndrome de abstinencia (Robbers J. et al., 1997).

Este tratamiento podría administrarse (con grandes recaudos) a aquellos fumadores con riesgo de patología cardiovascular, ya que el riesgo/beneficio siempre será menor al de seguir fumando. No obstante debe recordarse que la *nicotina* puede afectar la contractilidad cardíaca y agravar cuadros isquémicos (McRobbie H. & Hajek P., 2001). Sin embargo, este tipo de tratamiento debe contar con la predisposición del paciente a querer dejar el tabaco (sin ello es casi imposible), así como complementarlo con ayuda psicológica, una alimentación de tipo ovolactovegetariana, deportes o actividades recreativas, abundante líquido, etc. No obstante, se duda sobre la efectividad e inocuidad de este tipo de reemplazo en el largo plazo (McNeill A. et al., 2001).

Otros tratamientos farmacológicos han arrojado cifras menores o aún no concluyentes: mecamilamina (antagonista de receptores), bupropión (estimulante dopaminérgico), clonidina (actúa sobre los receptores α -2-adrenérgicos), sulfato de lobelina (bloqueo de receptores nicotínicos), nitrato de plata en buches al 1/1000 (provoca efecto repulsivo en cada pitada o inhalación), masticado de cálcamo aromático (provoca una sensación de rechazo), etc. (Alonso J., 1998; Hurt R., 1999).

STATUS LEGAL

El tabaco se encuentra registrado en la Farmacopea de Francia (9ª Ed), de Cuba y en la de Medicina Oriental (1969). En el año 1995 la FDA norteamericana dictaminó por primera vez, y de manera oficial, que la *nicotina* era considerada como "droga de abuso", debiéndose regular su expendio y consumo. En principio, las normas restrictivas sólo alcanzan a lo atinente a la venta a menores, publicidad en espacios televisivos, sectores para fumadores en restaurantes o bares públicos, prohibiciones en líneas aéreas e inscripciones en las etiquetas de los paquetes de cigarrillos que indiquen que se trata de un producto perjudicial para la salud.

En Argentina, a partir del año 2004 algunas marcas de cigarrillos traen inserto un prospecto alertando sobre los perjuicios a la salud que conlleva este hábito (una manera solapada de evitar futuros juicios). Si la vigencia de permiso para admitir el uso del tabaco por parte de los distintos gobiernos se rige por los «beneficios» derivados del aporte de impuestos, el argumento ya ha dejado de ser consistente. Hoy día los gastos de salud tendientes a paliar los daños ocasionados por el tabaco, representan una cifra mucho más alta que los ingresos provenientes de impuestos.

USOS ETNOMEDICINALES

En la actualidad el tabaco se emplea muy poco a nivel medicinal. Antiguamente los indígenas empleaban las hojas en decocción para eliminar parásitos (en especial piojos y ácaros) y como abortivo. Algunos de estos usos aún se aplican en ciertas regiones del Caribe. En Perú utilizan la hoja con sal en forma de emplasto para tratar verrugas. El humo del cigarrillo es inhalado y expelido hacia el conducto auditivo en casos de otitis. También preparan un unguento con el polvo de la hoja y grasa animal, para ser friccionado en el pecho y espalda en casos de asma y tos.

En el noreste de México la planta de tabaco goza de gran reputación. Aplican el cocimiento de las hojas en lavativas durante 2-3 días en casos de apoplejía. El masticado de las hojas se recomienda para reforzar las encías y evitar caries. Contra los dolores de oídos humedecen las hojas en vino y las colocan sobre los oídos. Contra el herpes y la sarna untan el jugo de la planta con sal en las partes enfermas.

En casos de tiña untan el jugo de las hojas mezclado con aceite de almendras. En el sur de Italia se emplean las hojas en cataplasma como antisépticas y antiinflamatorias (untadas con aceite de oliva). En Marruecos emplean las hojas en casos de orquitis. Para ello reducen las hojas secas

a polvo, mezclándolas con resina de pino halepensis. Colocan esta mezcla sobre el escroto sujeta con una venda. El escroto previamente debe ser untado con aceite. En casos de hemorroides aplican las hojas secas maceradas y reducidas a polvo, mezcladas con aguardiente de higo. Con un algodón embebido en dicha mezcla lo aplican directamente sobre las hemorroides. La *nicotina* la emplean en aplicación directa sobre picaduras de escorpión.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se ha comprobado que el humo del tabaco puede interactuar con el metabolismo de otras drogas, en la mayoría de los casos acelerándolo. Entre las sustancias del tabaco con mayor índice de interacción medicamentosa se encuentran los hidrocarburos aromáticos policíclicos, los cuales en pruebas realizadas en animales demostraron acelerar el metabolismo de las drogas por activación de enzimas del citocromo P-448 principalmente. De todos modos, no deben descartarse otros componentes del humo del tabaco ya que existen evidencias de efecto sinergizante entre ellas. A continuación se hace un resumen de las principales drogas afectadas (Menéndez A., 1990):

OTROS USOS

El *ácido prúsico* es empleado para la elaboración de metales preciosos. El *formaldehído* fue utilizado antiguamente como agente desinfectante y conservador. Durante un tiempo la *nicotina* fue empleada como pesticida agrícola.

CURIOSIDADES

En épocas prehispanicas, las hojas de tabaco se fumaban exclusivamente en rituales religiosos relacionados con la lluvia y sus dioses (Chacs). A la acción de fumar ritualmente estas hojas, los mayas le denominaban «xiga», de ahí las derivaciones de cigarrillo y cigarette.

Medicamento	Efecto	Mecanismo de acción
<i>Alcohol</i>	No sufre alteraciones	---
<i>Anticonceptivos orales</i>	Aumenta sus efectos adversos	Por alteración del metabolismo de progestágenos y estrógenos
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>	↓ de concentración plasmática	Aumento del metab. hepático
<i>Antipirina</i>	Disminución del efecto	Aumento del metab. hepático
<i>Benzodiazepinas</i>	Disminución del efecto	Aumento del metab. hepático
<i>Cafeína</i>	Aumento del clearance	Aumento del metab. hepático
<i>Clorpromacina oral</i>	Altera la respuesta terapéutica	Aumento del metab. hepático
<i>Fenacetina</i>	↓ de concentración plasmática	Aumento del metab. hepático
<i>Furosemida</i>	Disminución del efecto diurético de la furosemida	↑ clearance extrarrenal de la furosemida, ↑ del clearance de creatinina, ↑ hormona ADH por acción de la nicotina
<i>Heparina</i>	↓ vida media y ↑ eliminación	Desconocido
<i>Insulina i.m. ó i.v.</i>	↓ del efecto	Antagonismo por liberación de sustancias endógenas
<i>Insulina subcutánea</i>	↓ la velocidad de absorción	Vasoconstricción periférica
<i>Lidocaina</i>	↓ biodisponibilidad oral y ↑ del metabolismo hepático	Tendencia a la reducción del flujo sanguíneo hepático
<i>Pentazocina</i>	Menor efecto analgésico	↑ metabolismo hepático (40%)
<i>Propranolol</i>	Menor efecto antianginoso y antihipertensivo	↓ nivel plasmático y vida 1/2
<i>Teofilina</i>	↓ vida media y concent. sérica	Aumento metabol. hepático
<i>Vacuna antigripal</i>	Menor protección	↓ tasa de anticuerpos
<i>Vitaminas C, B6 y B12</i>	↑ requerimientos	Mecanismo desconocido
<i>Warfarina</i>	↓ niveles séricos	Aumento metab. hepático

* Extraído con algunas modificaciones de Menéndez A. (1990).

BIBLIOGRAFÍA

- Adame J. y Adame H.: *Plantas Curativas del Noroeste Mexicano*. Ediciones Castillo. México. (2000).

- Ahijevych K.: Nicotine metabolism variability and nicotine addiction. *Nicotine Tob. Res.* 1 (Suppl. 2): 59-62 (1999).

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Andaló P.: *Colocan en EE.UU a la nicotina en la categoría de las drogas*. Informe. Diario "Clarín". Buenos Aires. Pp. 31. Julio 14. (1995).

- Becker C.; Van Hamont N. and Wagner M.: Tobacco, cocoa, coffee and ragweed: cross-reacting allergens that active factor XII-dependent pathways. *Blood.* 58 (5): 861-7 (1981).

- Benowitz N.: Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *New Engl. J. Med.* 319 (20): 1318 (1988).

- Bernert G.; Sustrava M.; Sovcikova E.; Seidl R. and Lubec G.: Effects of a single transdermal nicotine dose on cognitive performance in adults with Down syndrome. *J. Neural Transm. Suppl.* 61: 237-45 (2001).

- Borys D.; Setzer S. and Ling L.: CNS depression in an infant after the ingestion of tobacco: a case report. *Vet. Human Toxicol.* 30 (1): 20-22 (1988).

- Busto U. and Sellers E.: Pharmacokinetic determinants of drug abuse and dependence. *Clin. Pharmacokin.* 11: 144-53 (1986).

- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).

- Cáceres A.: Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. I. Screening for antimicrobial activity of 44 plant extracts. *J. Ethnopharmacol.* 31 (3): 263-76 (1991).

- Carballo A.: Cálculo de concentración y dosis de las drogas vegetales. *Tramil. TRAMIL VII*. Enda-Caribe. UAG/U. Antioquia. (1995).

- Ciba-Geigy Report: *Aspectos relacionados con la salud del fumador*. Nicotinell TTS. (1991).

- Cundiff D.: Diet and tobacco use: analysis of data from the diabetic control and complications trial, a randomized study. *General Med. J.* January 11 (2002).

- Dubois J. et al.: Pharmacokinetics and bioavailability of nicotine in healthy volunteers following single and repeated administration of different doses of transdermal nicotine systems. *Method. Find. Exper. Clinic. Pharm.* 2: 197-9 (1989).

- Fletscher C. and Peto R.: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br. Med. J. Part. 1:* 1645-48. June 25 (1977).

- Flórez J.: *Farmacología Humana*. Edit. Masson. 2ª Edición. España. (1996).

- Fresquet Febrer J.: Las primeras noticias en Europa sobre el uso médico del tabaco. *Rev. Fitoterapia Española.* 4 (1): 281-8 (2001).

- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. Tramil. Enda-Caribe, Santo Domingo. (1996).

- Girja K., Sundharam B., Krishnan P., Devi C.: Biochemical changes of saliva in tobacco chewers tobacco smokers, alcohol consumers, leukoplakia and oral cancer patients. *Indian J Dent Res* 13 (2):102-7 (2002).

- Gonçalo M.; Couto J. and Gonçalo S.: Allergic contact dermatitis from *Nicotiana Tabacum*. *Contact Dermatitis.* 22 (3): 188-9 (1990).

- Gordon A., El Ahmer O., Chan R., Al Madani O., Braun J., Weir D., Busuttill A., Blackwell C.: Why is smoking a risk factor for sudden infant death syndrome? *Child Care Health Dev* 28 Suppl 1:23-5 (2002).

- Green T.; Crooks P.; Bardo M. and Dwsokin L.: Contributory role for non-nicotine in nicotine neuropharmacology. *Biochem. Pharmacol.* 62 (12): 1597-603 (2001).

- Gruenwald J.; Brendler T. and Jaenicke C.: *PDR for Herbal Medicines*. 1st Ed. Medical Economics Company. USA. (1998).

- Hughes J.: Comorbidity and smoking. *Nicotine Tob. Res.* 1 (Suppl. 2): 149-52 (1999).

- Hurt R.: New medications for nicotine dependence treatment. *Nicotine Tob. Res.* 1 (Suppl. 2): 175-9 (1999).

- Jarvik M. and Schneider N.: Degree of addiction and effectiveness of nicotine gum therapy for smoking. *Am. J. Psychiatry.* 141: 790-1 (1984).

- Kellar K.; Dávila García M. and Xiao Y.: Pharmacology of neuronal nicotinic acetylcholine receptors: effects of acute and chronic nicotine. *Nicotine Tob. Res.* 1 (Suppl. 2): 117-20 (1999).

- Kelner M.: *Plantas Mágicas en la Medicina*. Edit. Albatros. Buenos Aires. (1979).

- Loennechen J.; Nilsen O.; Arbo I.; Aadahl P.; Nilsen T.; Waldum H.; Sandvik A. and Ellingsen Y.: Chronic exposure to carbon monoxide-induced myocardial hypertrophy in rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 178 (1): 8-14 (2002).

- Londonkar R.; Srinivasreddy P.; Somnathreddy P. and Saraswati B.: Nicotine induced inhibition of the activities of accessory reproductive ducts in male rats. *J. Ethnopharmacol.* 60: 215-21 (1998).

- McNeill A.; Foulds J. and Bates C.: Regulation of nicotine replacement therapies: a critique of current practice. *Addiction.* 96 (12): 1757-68 (2001).

- McRobbie H. and Hajek P.: Nicotine replacement therapy in patients with cardiovascular disease: guidelines for health professionals. *Addiction.* 96 (11): 1547-51 (2001).

- Menéndez A.: El tabaco: su acción sobre la salud, la enfermedad y el efecto terapéutico de los medicamentos. 1a. Parte. *Biofase.* 5 (1): 31-43 (1990).

- Naser S.: Nicotine shows activity against *Mycobacterium tuberculosis*. 101st Annual Meeting of the American Society for Microbiology. www.pharmacotherapy.medscape.com. Reuters. May 27 (2001).

- Page C.; Sutter M.; Curtis M.; Walker M. and Hoffman B.: *Farmacología Integrada*. Harcourt Ed. (1998).

- Palacios Vaccaro J.: *Plantas Medicinales del Perú*. CONCYTEC, Perú. (1997).

- Pavanello S., Simioli P., Carrieri M., Gregorio P., Clonfero E.: Tobacco-smoke exposure indicators and urinary mutagenicity. *Mutat Res* 521(1-2):1-9 (2002).

- Ragot E. and Murray J.: Smoking and causes of death among U.S. veterans. 16 years of observation. *Public Health Reports.* 95 (3): 213-222 (1980).

- Rietbroek N. et al.: *Pharmakokinetik von nikotin bei topischer Anwendung*. 8º Symposium International. Methods in Clinical Pharmacology. Frankfurt. 6-7 April (1990).

- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocología*. Ed. Premier. S.P., Brasil (1997).

- Rosemberg L.: Demuestran científicamente que el tabaco provoca cáncer de pulmón. *El Líbero*. Pp. 28. (1996).

- Ross G. and Petrovich H.: Current evidence for neuroprotective effects of nicotine and caffeine against Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 18 (11): 797-806 (2001).

- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4º Edic. Edit. Omega. Barcelona. (1980).

- Taylor M. and Reide P.: *Lo Esencial en Farmacología*. Harcourt Brace. (1999).

- Tchernitchin A. and Tchernitchin N.: Enfermedades del adulto causadas por exposición prenatal a sustancias químicas presentes en plantas y otros compuestos vía imprinting. 2º Congreso de Plantas Medicinales Chile 95. El Canelo de Nos. 28-31 de octubre. (1995).

- Tyndale R.; Pianezza M.; Sellers E.: A common genetic defect in nicotine metabolism decreases risk for dependence and lowers cigarette consumption. *Nicotine Tob. Res.* 1 (Suppl.2): 63-7 (1999).

- Walhberg I.; Eklund A. and Enzell C.: Tobacco chemistry. LXX. Six new cembrane-derived compounds from Tobacco. *Acta Chem. Sect.* 44 (5): 504-12 (1990).

- Wong D.; Koo M.; Shin Y.; Liu E. and Cho C.: Pathogenesis of nicotine treatment and its withdrawal on stress-induced gastric ulceration in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 434 (1-2): 81-6 (2002).

- Wu L.; Lin J. and Cheng E.: Acute poisoning with the neonicotinoid insecticide imidacloprid in N-methyl-pyrrolidone. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 39 (6): 617-21 (2001).

TAMARINDO



NOMBRE CIENTÍFICO

Tamarindus indica L. Sinonimias: Se citan 5 para esta especie.

NOMBRE POPULAR

Español: tamarindo.
Portugués: tamarinheiro.
Inglés: tamarind.

Otros: tamarinier (Francés), tamarindenbaum (Alemán), tamarindo (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

El tamarindo es un árbol de copa ancha perteneciente a la familia de las Caesalpináceas (Leguminosas) caracterizado por presentar una altura de 10-25 metros; corteza marrón oscura; hojas pecioladas, glabras con folíolos oblongos y redondeados dispuestos en 10-18 pares; las flores son amarillas, pequeñas, en racimos más cortos que las hojas; corola algo más larga que el cáliz, fruto en legumbre, lineal u oblongo lineal, con epicarpio marrón, de 5-15 cm de longitud y pulpa ácida, con semillas lustrosas color pardo-brillante, de 1 cm de ancho. En Centroamérica florece en abril y sus frutos maduran en junio.

HÁBITAT

Se trata de un árbol nativo de las sabanas secas de África (presumiblemente de Etiopía y África Central), pero naturalizado o subespontáneo en el resto de áreas tropicales. Crece hasta los 1.200 metros de altura, extendiéndose en América desde el estado de Florida (USA) hasta Brasil. Si bien se cultiva con varios fines en toda América tropical, el mayor productor sigue siendo la India, país donde inicialmente se introdujo. Otros países que cultivan el tamarindo son: China, Pakistán, Filipinas, México, Guatemala, Java y España.

HISTORIA

Si bien el tamarindo es de origen africano, fue rápidamente introducido en Asia por los árabes siendo la India el país donde tuvo mejor aceptación. Su nombre deriva de la lengua árabe *tamar* = dáttil, *indi* = India (dáttil de la India). En América, fue introducido por los esclavos africanos en épocas de la conquista, siendo ampliamente cultivado en el Caribe y resto de América tropical.

PARTE UTILIZADA

La materia médica son los frutos maduros parcialmente secos, desprovistos de la cáscara externa. La Farmacopea Brasileira cita como droga vegetal al fruto desprovisto del epicarpio. Una pasta con las semillas pulverizadas es de uso oficial en India para el tratamiento de disenterías. En tanto la pulpa es oficial en Inglaterra y Estados Unidos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Ácidos orgánicos (13-15%): Destacan en especial los ácidos α -oxo-glutárico, glioxílico, oxaloacético y oxalosuccínico (hojas y frutos) y el ácido tartárico (8-18%) presente en los frutos. También en los frutos se encuentran los ácidos acético, málico, cítrico (1,75%) y succínico.

Flavonoides: vitexina, isovitexina, orientina e isoorientina (hojas y raíces).

Aceites: El aceite de la semilla está compuesto por los ácidos linoleico (55,4%), oleico (15%), palmítico (11,1%), esteárico (6,6%), lignocérico (5,9%), behénico (3,7%), láurico (0,3%), mirístico (0,2%) y araquídico (1,8%). El aceite esencial de la pulpa está compuesto por limoneno, terpinen-4-ol, neral, α -terpineol, geranial, geraniol, metilsalicilato, safrol, cinamaldelido y piperitona.

Otros: azúcares simples (20-40% en la pulpa del fruto), pectinas (fruto); hordenina (alcaloide presente en corteza, hojas y flores), polisacáridos (pulpa del fruto), taninos (semillas), capsaicina, piperina y curcumina (planta entera), aminoácidos en el fruto (ácido pipercolínico, β -alanina, fenilalanina, leucina, prolina y serina); leucoantocianinas (semillas), tamarindienol (principio amargo presente en la pulpa seca), etc.

Análisis proximal por 100 g de fruto maduro y 100 g de hoja, respectivamente (Duke J. & Atchley A., 1986):

Calorías (81 y 78), agua (14,7 g-77,2 g); proteínas (0,9 g-5,1 g); grasas (0,1 g-1,0 g); carbohidratos (21,5 g-16,1 g); fibra (0,7 g-1,3 g); cenizas (0,8 g-0,6 g); calcio (31-24 mg); fósforo (33-52 mg); hierro (0,5-2,0 mg); sodio (1-8 mg); potasio (217-273 mg); caroteno (0-2.510 μ g); tiamina (0,08-0,10 mg); riboflavina (0,03-0,11 mg); niacina (0,40-1,50 mg); ácido ascórbico (1,0- 6,0 mg).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado estudios *in vitro* y en animales, resaltando la actividad antimicrobiana (especialmente sobre tracto urinario), así como su acción reguladora sobre el tránsito intestinal. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

La maceración de la pulpa del fruto así como el extracto etanólico de la misma, sumado a los extractos etanólico y acuoso de las hojas, han resultado todos activos *in vitro* frente a *Escherichia coli*, un germen común en infecciones urinarias, siendo por ello una de las principales indicaciones atribuidas a esta especie por la medicina popular (Cáceres A. et al., 1987; Germosén Robineau L., 1995).

El extracto etanólico (95%) del fruto ha demostrado inhi-

bir el crecimiento de *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* y *Vibrio cholerae*. El mismo extracto (al 70%) demostró actividad inhibitoria frente a *Bacillus cereus* y *Bacillus negaterium*. Los extractos etanólico y acuoso de las hojas demostraron ser efectivos frente a *Staphylococcus aureus* (Choudhury B. & Sengupta M., 1970; Ross S. et al., 1980). En cuanto a actividad antimicótica, el extracto hidroetanólico (1:1) de la pulpa seca en concentración de 333 mg/ml, demostró inhibir el crecimiento de *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium digitatum* y *Rhizopus nigricans*. En cambio, resultó ineficaz frente a *Candida albicans*, *Saccharomyces pastorianus* y *Botrytis cinerea* (Guerin J. & Reveillere H., 1984). El principio amargo *tamarindienol* tendría capital importancia dentro de la actividad antimicótica (Leun G. & Foster S., 1996).

La decocción del fruto evidenció actividad inhibitoria frente a *Epidermophyton floccosum* y *Microsporum canis*; el extracto acuoso de la hoja a 100 ppm presentó actividad cercaricida y miracida frente a *Schistosoma mansoni* (Elsheikh S. et al., 1990) y el extracto metanólico del fruto demostró actividad mollusquicida frente a *Bulinus truncatus* (Imbabi E. et al., 1992). Por el contrario, la tintura del fruto resultó ineficaz frente a *Candida albicans* al igual que el extracto metanólico el fruto sobre cultivos de *Plasmodium falciparum* K1 (Weenen H. et al., 1990). Por último, un extracto de uso tópico elaborado con las hojas de tamarindo resultó efectivo sobre lesiones ulceradas e infectadas con parásitos nigerianos productores de dracunculiasis (Fabiya J. et al., 1993).

Actividad Diurética

La maceración del fruto ha demostrado actividad diurética en ratas tras su administración oral, lo cual refuerza el efecto antiséptico urinario demostrado por esta especie. Respecto a la extracción con disolventes orgánicos, únicamente el extracto alcohólico demostró una actividad diurética significativa en dosis de 200 mg/k. (Cáceres A. et al., 1987; Cáceres A., 1996). En otro orden de cosas, la toma de 10 g de pulpa de tamarindo diarios en niños, demostró incrementar la excreción urinaria de fluoruros de manera significativa, evitando así la aparición de cuadros de fluorosis (Khandare A. et al., 2002).

Otros

El extracto acuoso de hojas de tamarindo, a dosis de 1 mg/ml, demostró en ratas propiedades hepatoprotectoras y antioxidativas al inhibir el efecto necrotizante y la peroxidación lipídica inducidas por terbutil-hidroxiperoxido (Arvis P. et al., 1986). También demostró actividad espasmolítica en íleon aislado de cobayos (Feng P. et al., 1962). Por su parte, la pulpa del fruto fresco posee efecto laxante (el cual se pierde durante la cocción) a la vez que demostró inhibir la cristalización del oxalato de calcio en orina de ratas. Sin embargo, en un estudio doble ciego efectuado en humanos (10 con litiasis renal, 10 sin litiasis y 7 con litiasis en vejiga), la administración de 3 g de pulpa del fruto a lo largo de 5 días, no produjo alteraciones significativas del rango de cristalización del calcio ni del oxalato (Singh P. et al., 1987).

La decocción de los frutos (rica en pectina) ejerce un efecto regulador del tránsito intestinal en casos de diarrea o constipación. La fracción polisacárida presente en *T. indica* demostró efectos inmunomodulatorios tales como aumento de la fagocitosis, inhibición de la migración leucocitaria y de la proliferación celular (Sreelekha T. et al., 1993). Los taninos de la semilla le brindan actividad astringente. En dos ensayos realizados en ratas, uno por medio del edema plantar inducido por carragenina y el otro a través del ede-

ma auricular inducido por ácido araquidónico, el extracto clorofórmico de tamarindo demostró en ambos casos propiedades antiinflamatorias, de manera superior a los extractos acuoso y etanólico (Rimbau V. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La ingesta del fruto de tamarindo en dosis apropiadas no ha reportado toxicidad hasta la fecha (Gruenwald J., 1998), aunque vale la pena aclarar que el consumo habitual de tamarindo en países de África es considerado como un factor presunto de carcinogénesis, por su abundancia en aminos primarias precursoras de nitrosaminas (Atawodi S. & Spiegelhalter B., 1994). Un estudio de mutagenicidad realizado con el fruto de tamarindo mostró resultados positivos frente a la cepa *Salmonella thyphimurium* TA-1535, pero negativos sobre las cepas TA-98, TA-1537 y TA-1538 (Sivaswamy S. et al., 1991). Se ha descubierto un principio activo (*di-n-butil malato*) aislado del extracto metanólico de los frutos de *Tamarindus indica* el cual ha demostrado citotoxicidad en un bioensayo guiado sobre células embionarias de erizo de mar (Kobayashi A. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en presencia de obstrucción intestinal e íleo paralítico. Hasta tanto obtener datos confiables sobre inocuidad de extractos de tamarindo por vía oral en mujeres embarazadas y en lactancia, se evitará la prescripción de los mismos en dichas circunstancias. Al respecto, algunas mujeres marroquíes recién embarazadas emplean las hojas en forma de óvulos vaginales como abortivo. En lo que se refiere a la práctica alimenticia de consumir los frutos de tamarindo, no se han reportado casos que contraindiquen el mismo.

STATUS LEGAL

El tamarindo está reconocido por las siguientes Farmacopeas: Francesa (9ª Ed), Indonesia (1965), Directorio de Drogas de Japón (1973), Códex Farmacéutico de la India (1953), Farmacopea de Medicina Oriental (1969) y Oficina de Control de Medicamentos de Berna, Suiza (1978). La pulpa es oficial en Inglaterra y Estados Unidos, figurando en listado GRAS de hierbas seguras en uso adecuado (McCaleb R., 1993). El fruto se emplea en Tailandia en Atención Primaria de la Salud, para tratar constipación. Los frutos y semillas están autorizados para uso medicinal humano por los Ministerio de Sanidad de Bolivia y Cuba (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración conjunta de bebidas elaboradas con pulpa de tamarindo tomadas simultáneamente con cloroquina han demostrado en humanos reducir significativamente la biodisponibilidad de esta droga, afectando de esta manera la eficacia antimalárica de la misma (Mahmoud B. et al., 1994). Extractos elaborados con el fruto de *Tamarindus indica* incrementan de manera significativa la biodisponibilidad del ácido acetil salicílico (600 mg/tableta) cuando fueron administrados simultáneamente en seis voluntarios sanos (Mustapha A. et al., 1996).

ADULTERACIONES

Ocasionalmente puede falsificarse con pulpa de ciruelas.

USOS ETNOMEDICINALES

Todas las partes de este árbol tienen aplicación medicinal dentro del contexto de la medicina popular. La pulpa del fruto por vía oral se emplea en casos de amigdalitis, infecciones urinarias, resfriós, tiñas, meteorismo, como sialago-

go, en casos de constipación y diarreas (función ambivalente de las pectinas). Como laxante es común la asociación con higos. Por vía tópica se aplica para tratar dolencias reumáticas, conjuntivitis, tumores, esguinces y torceduras. Las hojas y corteza en decocción se emplean para tratar asma, conjuntivitis, diarrea, diabetes, fiebre, gripe, resfriós y parásitos. Las semillas se emplean por vía oral como antidiarreicas. Las cenizas de la raíz se recomiendan en casos de hepatitis y hemorragias.

En Honduras emplean la decocción de las hojas por vía oral en casos de varicela. En República Dominicana emplean las hojas o corteza en decocción por vía oral en asociación con naranja agria para tratar ictericias. Las hojas y tallos en decocción se recomiendan en Costa Rica en casos de sarampión. La pulpa y la hoja como antidiabético y antigripal en Curazao. La raíz por vía oral es empleada en Cuba para tratar ictericias. Las hojas en decocción como antigripal en Bahamas. En Sudán tanto la infusión como la decocción del fruto se emplean como laxante y antimalárico. En Nigeria tiene empleo para tratar tripanosomiasis en animales domésticos.

En Malasia la decocción del fruto mezclado con jengibre es recomendado en casos de asma bronquial, en tanto la infusión de los frutos es tomada internamente y a la vez aplicada sobre el cuerpo en presencia de fiebre. Los indios Creoles de la isla de Mauricio suelen mezclar la pulpa con sal para preparar un linimento antirreumático. En Marruecos el fruto en decocción se emplea como béquico, estimulante cardíaco y en casos de cólicos hepáticos. Las hojas en casos de hemorroides (por vía externa) y en asma bronquial.

En parasitosis y cólicos intestinales, se indican las hojas pulverizadas en infusión, a razón de dos vasos diarios. Finalmente en China se emplea la decocción de tamarindo para tratar náuseas de la mujer embarazada y como antihelmíntico en niños.

FORMAS GALÉNICAS

Tintura: Como hepatoprotector, en dosis de 3-9 ml/día.

Pasta: 10-50 g diarios.

Jarabe: Se prepara con un concentrado de 100 g de pulpa, 500 g de sacarina, 20 g de ácido cítrico y agua c.s.p.

Macerado de la pulpa: Al 10-20%, en dosis de 300-500 cc al día. Indicado especialmente en afecciones gastrointestinales y urinarias.

Nebulizado: 100-500 mg diarios, repartidos en 2-3 tomas.

USOS ALIMENTARIOS

El fruto es ampliamente empleado en la cocina oriental. Las frutas maduras se emplean en la elaboración de refrescos y forman parte de algunas salsas y aderezos. Con las semillas se elabora un aceite comestible y una goma (extraída del endosperma) conocida como *goma de tamarindo* para uso en la industria alimenticia. Las hojas (producen un colorante amarillo) se ingieren como alimento tanto por animales como por humanos. Las flores son nectaríferas y producen abundante miel de buena calidad. El nivel máximo permitido en salsas es del 0,81% (8,072 ppm) de acuerdo con las normas alimentarias vigentes en Estados Unidos (Leung A. & Foster S., 1996).

OTROS USOS

El polvo de las semillas se emplea como acabado del algodón por la industria textil. También para estabilizar ladrillos y para el acabado del cuero. La madera, debido al fino pulimento que brinda, se emplea en la fabricación de muebles. En la India, debido a su durabilidad, la emplean para fabricar mangos de herramienta, pilones para descascarar

arroz, etc. En asociación con el insecto *Kerria lacca*, el tallo del tamarindo produce una laca empleada como barniz. La

madera proporciona excelente carbón para fabricar pólvora y la hojarasca posee valor forrajero.

BIBLIOGRAFÍA

- Arvis P.; Joyeux M.; Fleurentin J.: Influences d'extraits de *Cuscuta americana* et *Tamarindus indicus* sur hépatocytes fraîchement isolés de rats. *Tramil II. Rep. Dominicana. Enda-Caribe/UASD.* (1986).
- Atawodi S. and Spiegelhalter B.: Precursors of N-nitroso compounds in some Nigerian medicinal plants. *Cancer Lett.* 79 (1): 107-115 (1994).
- Atawodi S.; Ameh D.; Ibrahim S.; Andrew J.; Nzeli H.; Onyke E.; Anigo K.; Abu E.; James D.; Njoku G. and Sallau A.: Indigenous knowledge system for the treatment of trypanosomiasis in Kaduna state of Nigeria. *J. Ethnopharmacol.* 79 (2): 279-82 (2002).
- Berdonces I Serra J.: *Gran Enciclopedia de las Plantas Medicinales.* Edit. Tikal. España. (1998).
- Cáceres A. et al.: Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. *J. Ethnopharmacol.* 20 (3): 223-37 (1987).
- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatments of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19 (3): 233-45 (1987).
- Cáceres A.: *Plantas de uso medicinal en Guatemala.* Edit. Universitaria. USAC. Guatemala. (1996).
- Choudhury B. and Sengupta M.: Observation on the bacteriostatic property of extract of *Tamarindus indica* leaf. *J. All. India Ophthalmol. Soc.* 18 (2): 52-55 (1970).
- El-Sheikh S. et al.: Toxicity of certain Sudanese plant extracts on cercariae and miracidia of *Schistosoma mansoni*. *Int. J. Crude Drug Res.* 28 (4): 241-5 (1990).
- El-Kamali H. and El-Khalifa K.: Folk medicinal plants of riverside forests of the Southern Blue Nile district, Sudan. *Fitoterapia.* 70: 493-97 (1999).
- Fabyi J.; Kela S.; Tal K. and Istifanus W.: Traditional therapy of dracunculiasis in the state of Bauchi, Nigeria. *Dakar Med.* 38 (2): 193-95 (1993).
- Feng P. et al.: Pharmacological screening of some west Indian medicinal plants. *J. Pharm. Pharmacol.* 14: 556-561 (1962).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales.* Cáceres A (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Germosén Robineau L.(Ed.): *Hacia una Farmacopea Caribeña.* Ed. Tramil 7. San Andrés, Colombia. (1995).
- Gruenwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines.* Medical Economics Company. USA. (1998).
- Guerin J. and Reveillere H.: Antifungal activity of plant extracts used in therapy I. Study of 41 plant extracts against 9 fungi species. *Ann. Pharm. Fr.* 42 (6): 553-59 (1984).
- Imbabí E.; Abu-Al-Futuh: *Int. J. Pharmacog.* 30: 157 (1992).
- Khandare A.; Rao G. and Lakshmai-ah N.: Effect of tamarind ingestion on fluoride excretion in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56 (1): 82-5 (2002).
- Kobayashi A.; Adenan M.; Kajiyama S.; Kanzaki H. and Kawazu K.: A cytotoxic principle of *Tamarindus indica*, di-n-butyl malate and the structure-activity relationship of its analogues. *Z. Naturforsch.* 51 (3-4): 233-42 (1996).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in Food, Drugs and Cosmetics.* 2ª Ed. USA. (1996).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report.* Herb Research Foundation. USA. July 23. (1993).
- Mahmoud B.; Ali H.; Homeida M. and Bennett J.: Significant reduction in chloroquine bioavailability following coadministration with the Sudanese beverages Aradaib, Karkadi and Lemon. *J. Antimicrob. Chemother.* 33 (5): 1005-09 (1994).
- Merzouki A.; Ed-Derfoufi F. and Mole-ro Mesa J.: Contribution to the knowledge of Rifian traditional medicine. II. Folk medicine in Ksar Lakbir district (NW Morocco). *Fitoterapia.* 71: 278-307 (2000).
- Mustapha A.; Yakasai I. and Aguye I.: Effect of *Tamarindus indica* L. on the bioavailability of aspirin in healthy human volunteers. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 21 (3): 223-26 (1996).
- Ong H. and Nordiana M.: Malay ethnomedicinal botany in Machang, Kelantan, Malaysia. *Fitoterapia.* 70: 502-513 (1999).
- Peris J.; Stübing G and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* 1ª Ed. Edit. MICOE. España. (1995).
- Rai P.: Phytopharmaceutical evaluation of *Tamarindus indica* (proceedings). *West Afr. J. Pharmacol. Drug Res.* 4 (1): 81P-82P (1977).
- Rimbau V.; Cerdan C.; Vila R. and Iglesias J.: Antiinflammatory activity of some extracts from plants used in the traditional medicine of north-African countries. Part II. *Phytother. Res.* 13 (2): 128-32 (1999).
- Ross S. et al.: Antimicrobial activity of some egyptian aromatic plants. *Fitoterapia.* 51: 201-05 (1980).
- Singh P. et al.: In vivo effect of *Tamarindus indica* on urolithiasis inhibitory activity in urine. *Indian J. Exp. Biol.* 25 (12): 863-65 (1987).
- Sivaswamy S. et al.: Mutagenic activity of south Indian food items. *Indian J. Exp. Biol.* 29 (8): 730-37 (1991).
- Sreelekha T.; Vijayakumar T.; Ankanthil R.; Vijayan K. and Nair M.: Immunomodulatory effects of a polysaccharide from *Tamarindus indica*. *Anticancer Drugs.* 4 (2): 209-12 (1993).
- Weenen H. et al.: *Planta Med.* 56: 368 (1990).
- Wong K.; Tan C.; Chow C. and Chee S.: Volatile constituents of the fruit of *Tamarindus indica* L. *J. Essential Oil Res.* 10 (2): 63 (1998).

TANACETO



NOMBRE CIENTÍFICO

Tanacetum vulgare L.

Sinonimia: Se citan 8 para esta especie, entre ellas *Chrysanthemum vulgare* L.

NOMBRES POPULARES

Español: tanaceto, hierba lombriguera, atansia

Portugués: tanasia, erva-dos-vermes, erva-da-trianga, catin-ga-de-mulata.

Inglés: tansy, buttons, parsley fern.

Otros: tanaceto (Italiano), tanaisie, barbotine (Francés), Knöpfchen (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta aromática perenne rizomatosa, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura entre 60-120 cm; hojas verde oscuras, pinnadas, alternas, de hasta 12 cm de largo, subdivididas en numerosos foliolos profundamente dentados; flores amarillentas, formadas únicamente por flósculos discoideos, en corimbo denso, aplanado o semiesférico, que hacen su aparición desde finales del verano hasta principios o mediados de otoño. El fruto es un aquenio, con una corona entera y cuadrangular.

HÁBITAT

El género *Tanacetum* está compuesto por 70 especies de anuales y perennes, que crecen en las regiones templadas septentrionales. *Tanacetum parthenium* es originario de Europa y Asia, siendo posteriormente introducido y naturalizado en otras zonas, en especial en la región nororiental de Norteamérica. Crece hasta los 1.500 metros s.n.m., en terrenos baldíos, claros de bosques, sobre suelos arcillosos ricos en nitrógeno.

PARTE UTILIZADA

La droga está conformada por las sumidades floridas. Presenta sabor amargo, acre y picante.

HISTORIA

Antiguamente se frotaba sobre la carne para alejar a las moscas o se esparcía por el suelo de los hogares o sitios

públicos. Precisamente la utilización hogareña de esta especie le valió el nombre de *Arthemisia domestica*. La gran durabilidad de las flores hizo que se le denominara *Tanacetum*, derivado del griego *athanasia* = «inmortalidad». Fue empleado hasta mediados del siglo XVIII como ingrediente de unas pequeñas tortas conocidas como *tansys* que se comían durante la Cuaresma, debido al intenso sabor amargo que debía hacer recordar los padecimientos que había sufrido Jesucristo. Los *tansys* fueron empleados además como vermífugos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite Esencial (0,12-0,18%): Principalmente β -tuyona (70-95%), isotuyona, alcanfor, α -pineno, 1,8-cineol, umbellulona, sabineno, canfeno, acetato de crisantenilo, crisantenol y borneol.

Lactonas sesquiterpénicas: partenólido, arbusculina-A, tanacetina (principio amargo), germacreno-D, crispólido, tanacetoles A y B.

Otros: taninos (6-9%), resina, gomas, terpenoides (α y β -amirina, taraxasterol), ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido butírico, ácido oxálico, ácido cafeico, fitoesteroles (β -sitosterol), ácidos grasos (glicéridos de los ácidos tanacetumólidos, ácidos oleico, linoleico y linoléico), flavonoides (metilésteres de escutelarina y 6-HO-luteolina, luteolina-7-O-glucósido, orientina, eupatilina, etc), polisacáridos (tanacetanos).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El tanaceto es una especie que si bien se le ha acreditado su actividad ascaricida, debido a su contenido en *tuyonas* debe ser prescrita bajo exclusiva supervisión médica. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria

El extracto clorofórmico de las hojas de *Tanacetum vulgare* ha exhibido actividad antiinflamatoria en modelos de edema plantar en ratas bajo inducción de carragenina, de manera dosis-dependiente (Schinella G. et al., 1998). Asimismo, en el test de inflamación subcrónica, la administración de dicho extracto ha demostrado su efectividad, en dosis de 80-160 mg/k por vía intraperitoneal. La ED50 de este extracto por vía i.p. fue calculado en alrededor de 15,2 mg/k (Mordujovich Buschiazzi P. et al., 1996; Rosella M. et al., 1997). Entre los mecanismos de acción se postula una actividad inhibitoria de los *partenólidos* sobre la COX2 y una actividad inhibitoria de los flavonoides sobre el metabolismo del ácido araquidónico leucocitario. Comparativamente, las *6-HO-flavonas* del tanaceto resultaron menos potentes que las *6-HO-flavonoles* de la matricaria, en cuanto a inhibición de las enzimas ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa (Schinella G. et al., 1998; Williams C. et al., 1999).

Actividad Antimicrobiana

Se ha reportado una moderada actividad antimicrobiana y antifúngica *in vitro* de la *tuyona*. La actividad antifúngica fue demostrada sobre 15 hongos patógenos y no patógenos (Graven H. et al., 1992). La administración de la infusión en bajas dosis, resultó efectiva en la expulsión de áscaris. Al respecto, el aceite esencial ha exhibido en perros actividad antihelmíntica, debido a la presencia de *tuyonas*. (Chiasson H. et al., 2001).

Otros

Respecto a la actividad de los *partenólidos* como agentes antimigrañosos, sírvase remitirse a la monografía de matricaria (*Tanacetum parthenium*). Algunos estudios preliminares dan cuenta de una actividad antitumoral *in vitro* relacionada con

las lactonas sesquiterpénicas (Stefanovic M. et al., 1985). Diferentes extractos de tanaceto han demostrado actividad antiespasmódica en intestino de conejos; y actividad coléctica *in vivo* sobre vesícula de perros, lo cual se debe al *ácido cafeico*. Esto último también pudo ser observado en humanos, mejorando incluso el proceso digestivo y aliviando los dolores cólicos (Opdyke D., 1976).

La administración diaria de extractos acuosos de tanaceto a conejos en forma intragástrica demostró reducir la concentración de lípidos en plasma y prevenir el desarrollo de hipercolesterolemia (Opdyke D., 1976). Por su parte, los taninos le confieren propiedades astringentes. Finalmente, el extracto clorofórmico de tanaceto (purificado en *partenólidos*) ha demostrado un efecto protector de la mucosa gástrica, al ser previamente administrado a ratas sometidas a úlceras por etanol (Tournier H. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La presencia de *lactonas sesquiterpénicas* en las hojas e inflorescencias (en especial *arbusculina A* y *tanacetina*) puede desencadenar dermatitis de contacto (Opdyke D., 1976; Guin J. & Skidmore G., 1987; Mark K. et al., 1999). Altas dosis del aceite esencial por vía oral son irritativas de las mucosas y abortivas (Stuart M., 1981). La *tuyona* del aceite esencial interactúa con los mismos receptores del S.N.C para el *tetrahidrocannabinol*, el compuesto psicoactivo de la marihuana (McGuffin M., 1997).

Por ello, una gran parte de los síntomas por intoxicación con *tuyona* son de tipo psicoactivo entre los que destacan: vómitos, taquisfigmia, taquicardia, gastroenteritis, hemorragia uterina, espasmos violentos abdominales, espasmos tónico-clónicos en miembros, midriasis, rigidez pupilar, disnea y cuadros convulsivos (Duke J., 1985). En casos graves, puede llegar a la muerte por paro respiratorio, sobre todo cuando la dosis ingerida de su aceite esencial alcanza los 15-30 g (Hardin J. et al., 1974; Blumenthal M., 1998). La DL50 del aceite esencial por vía oral en ratas es de 1,15 g/k. La DL50 para la β -*tuyona* es de 442,2 mg/k (Windholz M. et al., 1983). Se calcula que la dosis letal del aceite esencial en adultos es de 15-30 g (Vanaclocha B. & Cañigual S., 2003).

CONTRAINDICACIONES

No administrar en embarazo y lactancia, debido a los efectos uterotónicos del aceite (McGuffin M. et al., 1997).

STATUS LEGAL

El tanaceto se encuentra registrado en la Farmacopea Herbaria Británica (BHP, 1983) y en la edición 28th de Martindale. El *Council of Europe* ha catalogado al *Tanacetum vulgare* como producto natural alimenticio o saborizante en categoría N3, existiendo limitaciones en la concentración de los principios activos que integran los productos finales para consumo. La cantidad máxima de *tuyona* aceptada en dichos productos es de 0,5 mg/k (Council of Europe, 1981). En Estados Unidos, la venta de esta planta tiene severas restricciones (Newall C. et al., 1996). En Alemania, no se encuentra aprobada para uso humano por la Comisión E de Monografías, atento la peligrosidad de las *tuyonas* y a que su empleo medicinal no se encuentra suficientemente sustentado (Blumenthal M., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Los tallos floríferos frescos o secos del tanaceto son muy empleados como insecticida, vermífugo (en especial áscaris), emenagogo y digestivo. Por vía tópica se elaboran lociones para ser usadas en casos de sarna. Popularmente se emplea una tisana vermífuga compuesta por tanaceto,

ajeno, manzanilla y sen, en partes iguales. Se administran 1-2 cucharaditas por taza, se agrega el agua caliente y se deja 10 minutos en infusión. Se bebe una taza por la noche. Bajo la forma de gargarismos es empleado para tratar gingivitis, en tanto el aceite aplicado externamente se indica en dolores reumáticos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión Al 1-2%. Preferentemente para aplicación externa.

Extracto Fluido: Relación 1:1 (1g = 37 gotas, a razón de 1-4 g diarios).

Polvo Encapsulado: 2-3,5 g diarios.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 50-100 gotas, 2 veces al día.

Oleato de Tanaceto: Como antihelmíntico se prescribe 1-3 gotas, 2 veces al día, durante 1-3 días.

OTROS USOS

Las inflorescencias del tanaceto suelen formar parte de bolsitas y otros artículos olorosos destinados a repeler insectos (Stuart M., 1980). Las hojas suelen añadirse a pasteles, flanes y budines como condimento (Bown D., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3ª Ed. (1998).
- Banthorpe D. and Wirz Justice A.: Terpene biosynthesis. VI. Monoterpenes and carotenoids from tissue cultures of *Tanacetum vulgare* L. *J. Chem. Soc.* 14: 1769-72 (1972).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (1998).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1998).
- Brinker F.: *Herbs Contraindications and Herb Interactions*. Eclectic Medical Publications. Sandy, Oregon. (1998).
- Chandler R.; Hooper S.; Hooper D.; Jamieson W. and Lewis E.: Herbal remedies of the Maritime Indians: sterols and triterpenes of *Tanacetum vulgare* L. *Lipids*. 17 (2): 102-6 (1982).
- Chiasson H.; Belanger A.; Bostanian N.; Vincent C. and Poliquin A.: Acaricidal properties of *Artemisia absinthium* and *Tanacetum vulgare* essential oils obtained by three methods of extraction. *J. Econ. Entomol.* 94 (1): 167-71 (2001).
- Duke J.: *Handbook of medicinal herbs*. Boca Raton, Florida. CRC Press. (1985).
- Graven E. et al.: Antimicrobial and antioxidative properties of the volatile oil of *Artemisia afra* Jacq. *Flavour Fragr J.* 7 (3): 121-3 (1992).
- Guin J. and Skidmore G.: Compositae dermatitis in childhood. *Arch. Dermatol.* 123 (4): 500-2 (1987).
- Grabarczyk H.; Drozd B. and Mozdżanowska A.: Sesquiterpene lactones. VII. Lactones in aerial parts of *Tanacetum vulgare* L. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 25 (1): 95-8 (1973).
- Hardin J. and Arena J. (Ed.): *Human poisoning from native and cultivated plants*. Duke Univ. North Carolina. Pp. 150-3 (1974).
- Ivanchieva S. and Behar M.: Flavonoids in *Tanacetum vulgare*. *Fitoterapia*. May 27. (1994).
- Khvorost P.; Chernobai V. and Kolesnikov D.: Flavonoid compounds of *Tanacetum vulgare* L. *Med. Prom. SSSR.* 20 (2): 19-21 (1966).
- Mark K.; Brancaccio R.; Soter N. and Cohen D.: Allergic contact and photoallergic contact dermatitis to plant and pesticide allergens. *Arch. Dermatol.* 135 (1): 67-70 (1999).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Mordujovich Buschiazio P.; Balsa E.; Buschiazio H. et al.: Anti-inflammatory activity of *Tanacetum vulgare*. *J. Pharm. Pharmacol.* 47 (2): 217-24 (1996).
- Opdyke D.: Tansy oil. *Food Cosmetic Toxicol.* 14: 869-71 (1976).
- Polle A.; Ovodova R.; Shashkov A. and Ovodov I.: Isolation and characterization of polysaccharides from tansy. *Bioorg. Khim.* 27 (1): 52-6 (2001).
- Rosella M.; Mandrile E. y Pfrirer G.: Screening fitoquímico de *Tanacetum vulgare*. WOCMAP II^o, Mendoza, Argentina. Abstract P-237 (1997).
- Stefanovic M.; Mladenovic S.; Dermanovic M. and Rastic N.: *J. Serb. Chem. Society.* 50: 263 (1985).
- *Fitoterapia*. 67 (4): 319-322 (1996).
- Stuart M.: *Enciclopedia de las Hierbas y Herbosisteria*. Edit. Omega. España. (1980).
- Tournier H.; Schinella G.; De Balsa E.; Buschiazio H.; Manec S. and Mordujovich de Buschiazio P.: Effect of the chloroform extract of *Tanacetum vulgare* and one of its active principles, parthenolide, on experimental gastric ulcer in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 51 (2): 215-9 (1999).
- Vanaclocha B. and Cañigual S.: *Fitoterapia. Vademecum de Prescripción*. 4ª. Ed. Ed. Masson. España. (2003).
- Williams C.; Harborne J.; Geiger H. and Hoult J.: The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *Tanacetum vulgare* and their anti-inflammatory properties. *Phytochemistry*. 51 (3): 417-23 (1999).

TÉ CRIOLLO



NOMBRE CIENTÍFICO

Justicia pectoralis Jacq. Sinonimias: Han sido citadas 8 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: té criollo, tilo, carpintero (Cuba), carpintera (Rep. Dominicana), curia (Puerto Rico, Perú, Venezuela), cerebril, tilo cubano (Costa Rica), yakayú (Colombia), yerba del carpintero, suelda con suelda (Venezuela).

Portugués: anador

Otros: chapantye (Haití, Santa Lucía).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Acantáceas, caracterizada por presentar una altura cercana a los 60 cm; ramas delgadas y rastreras; tallo erecto provisto de pelos cortos, con engrosamientos en los nudos; hojas enteras, simples, opuestas, aovado-lanceoladas, de 3-6 cm de largo por 0,7-2 cm de ancho; flores irregulares, con corola violácea, dispuestas en panículas terminales; cápsula comprimida y estipitada.

HÁBITAT

Planta nativa de la región tropical de América, ya sea de la zona antillana como de la franja continental. Ampliamente cultivada en Cuba.

PARTE UTILIZADA

Hojas y tallos.

HISTORIA

Planta medicinal de amplio uso en Antillas y Centroamérica. En la obra de Grosourdi «El Médico Botánico Criollo» (1864) se hace referencia a su empleo como pectoral, de donde provendría la denominación de especie. Debido a la escasez de tilo durante la Segunda Guerra Mundial, esta planta fue elegida como su sustituta en Cuba, lo que determinó la denominación popular de *tilo cubano*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides: swertisina, swertiajaponina, ramnosil-2-swertisina, ramnosil-2-swertiajaponina.

Otros: alcaloides indólicos (trazas), cumarina, dihidrocumarina, umbeliferona, β -sitosterol, lignanos (justicina B, justicidina), betaína, ácidos palmítico y esteárico, ácido hidroxifenilpropiónico, β -escopoletina, aminoácidos (ácidos α y γ -aminobutírico, alanina, fenilalanina, glicina, hidroxiprolina, isoleucina, leucina, lisina, ornitina, prolina, serina, treonina, valina).

Análisis proximal de 100 g de hojas (Duke J. & Atchley A., 1986): calorías (44); agua (85 g); proteína (3,9 g); grasa (0,6 g); carbohidratos (8,2 g); fibras (2,8 g); cenizas (2,3 g); calcio (663 mg); hierro (7,4 mg); potasio (35 mg); caroteno (2.670 μ g); tiamina (0,04 mg); riboflavina (0,20 mg); niacina (2,5 mg); ácido ascórbico (28 mg). Se han reportado además los siguientes oligoelementos: manganeso, níquel, escandio y vanadio.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se le reconocen a esta especie efectos depresores sobre S.N.C., antiinflamatorios y espasmolíticos sobre músculo liso. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad sobre S.N.C.

El extracto acuoso de las hojas de té criollo en dosis de 250 mg/k, demostró disminución de la actividad espontánea en ratones sin generar actividad psicotrópica. También se comprobó que la decocción de la planta fresca y seca en tres dosis diferentes (1%-4%-10%) produce en ratones disminución de la actividad exploratoria (Fernández L. et al., 1987). Asimismo, la administración de extractos hidroalcohólicos (30%) de hojas, en concentraciones de 3,5, 7,5 y 15% (v/v) a ratones que habían sufrido aislamiento durante 15 días, demostraron reducir significativamente la conducta agresiva de los animales (Rivas M., 1991). La caracterización farmacológica reveló que estas actividades no se corresponden con el de drogas antipsicóticas, benzodiazepinas ni antidepressivos tricíclicos, y que sus acciones parecen estar mediadas por mecanismos no convencionales de antagonismo de la transmisión aminoacídica excitatoria (Fernández L. et al., 1987; Más R. et al., 1987).

El extracto acuoso de las hojas demostró bloquear los efectos excitatorios inducidos por fenilclina en ratas infantiles, pero no previene las convulsiones inducidas por pentilnetetrazol (Fernández L. et al., 1989). Las soluciones de liofilizados de extractos de té criollo, demostraron bloquear en forma reversible las respuestas al L-glutamato mediante el registro intracelular de neuronas de *Zachrysis guanensis*, y en la unión neuromuscular de langostinos de mar. En base a ello, se estima que en el liofilizado del extracto de hojas de *Justicia pectoralis* se hallan presentes compuestos que actúan sobre receptores glutamérgicos, ya que el déficit evidente en la retención de tareas, se obtiene con dosis que también afectan la actividad exploratoria, de forma similar al que logran otras drogas psicoactivas (Más R., 1990).

Estudios de fraccionamiento con diferentes solventes a partir de un liofilizado de la decocción acuosa, demostraron que en las fracciones metanólicas y en el residuo insoluble en metanol, aparecen componentes con fuerte actividad neurosedante en los animales (Benavides H. et al., 1987). En la evaluación individual de los componentes aislados de las partes aéreas, se ha podido constatar experimentalmente actividad sedante de la *umbeliferona* y *swertisina* (Mac Rae W. & Towers N., 1984) y actividad depresora central del ácido γ -aminobutírico (Goodman L. & Gilman A., 1991).

Tanto la decocción de las partes aéreas de la planta en estado fresco (concentración de 40 g/l) como la infusión

de las partes aéreas en estado seco (25% de esa concentración) han demostrado actividad sedante en humanos adultos, administrándose en ambos casos 120-240 ml/día por vía oral, a lo largo de 20 días de tratamiento (Carballo A., 1995). Teniendo en cuenta el empleo como alucinógeno del cual goza esta especie, se pudo constatar en 10 personas normales tratadas con la decocción de las partes aéreas (2-6%), modificaciones electroencefalográficas significativas (respecto a un grupo placebo) observándose mediciones espectrales de banda ancha sugestivas de actividad neurotrópica (Rodríguez E. et al., 1989).

Otros

La *umbeliferona* y la *swertisina* demostraron actividad espasmolítica y relajante del músculo liso de tráquea aislada de conejillo de Indias, siendo el extracto hidroalcohólico el más efectivo para lograr dicho efecto. De esta manera, se justificaría el empleo popular de *Justicia pectoralis* en cuadros de broncoespasmos (MacRae W. & Towers G., 1984; Leal L. et al., 2000). En cuanto a las *cumarinas* en su conjunto, demostraron en modelos animales, actividad cicatrizante y antiinflamatoria por vía externa (Mills J. et al., 1986; Lino C. et al., 1997).

El extracto hidroalcohólico de *Justicia pectoralis* en dosis orales de 200 mg/k, demostró inhibir parcialmente las contorsiones dolorosas inducidas por ácido acético en ratas. Con igual dosis, demostró efectos antinociceptivos en ratones en el test de formalina. En tanto, en el test de carragenina, el mismo extracto logró efectos antiedematosos cuando fue suministrado por vía intraperitoneal, pero no por vía oral (Leal L. et al., 2000). Las saponinas presentes en el género *Justicia* han demostrado actividad espermatocida en ratas y en humanos (Hiller K., 1987). En tanto, la *justicidina B* demostró *in vitro* efectos citotóxicos frente al modelo de leucemia P-388 en concentración de 50 μ g/disco. (Joseph H. et al., 1988). Finalmente, extractos de esta planta demostraron actividad insecticida frente al mosquito *Aedes aegypti* (Chariandy C. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La administración de la decocción de las partes aéreas (40 g/l) así como de la infusión de las partes aéreas de la planta (25% de esa concentración), no produjeron reacciones adversas ni tóxicas (Carballo A., 1995). Algunos casos de alucinaciones atribuidos a inhalaciones de *Justicia pectoralis* var. *stenophylla* obedecen en realidad a otra planta empleada en asociación, como es el caso de *Virola elongata*, la cual contiene alcaloides derivados de la triptamina. La incorporación de la variedad *stenophylla* se debe a sus cualidades aromáticas (Mac Rae W. & Towers N., 1984; De Smet P., 1985; Schultes R. & Hofmann A., 1993).

En ratas, la dosis máxima del extracto liofilizado de las partes aéreas de *Justicia pectoralis* por vía intraperitoneal fue estimada en 4.000 mg/k. En ningún caso se observaron muertes de los animales con esa dosis. La DL50 del mismo extracto, por vía endovenosa en ratones, fue estimada en 1.344 mg/k, lo que equivale a 10 g/k por vía oral, una cifra que habla a las claras de la inocuidad del producto (Palacios M. et al., 1989). El extracto hidroalcohólico (30%) administrado por vía oral a ratas, en dosis de 2.000 mg/k, no produjo mortandad en los animales (Vega R. & Guerra I., 1998). Tampoco se pudo observar genotoxicidad en el ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratón a partir del extracto hidroalcohólico de hojas en dosis de 500-1.000 y 2.000 mg/k (Décalo M. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

Ante la falta de datos sobre inocuidad de esta especie en situación de embarazo y lactancia, se estima conveniente

no prescribir extractos orales de *J. pectoralis* en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

Justicia pectoralis se encuentra registrada en la Farmacopea Francesa (9ª Ed.) y en la Farmacopea Caribeña (Germosén Robineau L., 1996). En 1990 fue reconocida por el Ministerio de Sanidad de Cuba para su uso medicinal como sedante. Asimismo, figura en el formulario terapéutico de ese país en forma de extracto fluido de la hierba seca mezclado con miel (MINSAP, 1992; García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

En Cuba se reporta especialmente el empleo de la decocción de las hojas secas o frescas como sedante y pectoral. En Costa Rica y Cuba la recomiendan como sedante en lugar del tilo, práctica que fue iniciada durante la Segunda Guerra Mundial por desabastecimiento de éste. En otras regiones del Caribe se emplea la planta entera machacada en aplicación local para tratar golpes, cortes y torceduras. En Haití emplean la infusión de las hojas en gastritis. En Venezuela le reconocen propiedades antihemorrágicas en

vías urinarias y útero. La decocción de la raíz provocaría la menstruación. La infusión de las hojas la recomiendan como antirreumático y antigotoso.

En la zona del Orinoco y en Guadalupe, se recomienda como alucinógeno y afrodisíaco. Los indígenas de los departamentos colombianos de Amazonas y Vaupés emplean la decocción de la planta entera en afecciones pulmonares, especialmente en casos de neumonía. En las zonas bajas de la sabana colombiana, bañan a los niños raquíticos con decocciones de esta planta. En Brasil se ha empleado esta especie y variedades emparentadas, como aditivo de plantas del género *Virola*, para el logro de efectos alucinógenos y afrodisíacos.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 5-10 g de hojas en 500 ml. Se toman 1-2 tazas diarias.

Extracto Hidroalcohólico: Se realiza mediante percolación en una solución agua-etanol (70:30).

Uso Externo: De acuerdo con la Farmacopea del Caribe, la cantidad de hoja a emplear en superficies cutáneas no muy extensas es entre 5-10 g.

BIBLIOGRAFÍA

- Benavides H.: Evaluación preliminar de la especie *Justicia pectoralis* Jacq. que crece en Cuba. Tesis de Diplomatura. La Habana, Cuba (1987).
- Carballo A.: Plantas medicinales del Escamabay cubano. Apuntes científicos. Tramil VII. Isla San Andrés, Colombia. Enda-Caribe. UAG/U, Antioquia. (1995).
- Chariandy C.; Seaforth C.; Phelps R.; Pollard G. and Khambay B.: Screening of medicinal plants from Trinidad and Tobago for antimicrobial and insecticidal properties. *J. Ethnopharmacol.* 64 (3): 265-70 (1999).
- De Smet P.: A multidisciplinary overview of intoxicating snuff rituals in the western hemisphere. *J. Ethnopharmacol.* 13 (1): 3-49 (1985).
- De Vries J.; Tauscher B. and Wenzel G.: Constituents of *Justicia pectoralis* Jacq. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* 15 (8): 413-7 (1988).
- Décalo M.; Bentacourt J. et al.: Evaluación genotóxica de extractos hidroalcohólicos de *Justicia pectoralis*, *Ocimum lirudim* y *Varronia globosa*. 1º Simposio Internacional de Plantas Medicinales Ciencia y Homeopatía. Libro de Resúmenes. Pág. 13. (1996).
- Duke J. and Atchley A.: Handbook of proximate analysis tables of higher plants. CRC Press, Boca Raton, Florida (1986).
- Fernández L. et al.: Efecto de *Justicia pectoralis* sobre la conducta exploratoria en los ratones. En: Álvarez A. & Valdés M. (Ed.). : Estudios avanzados en Neurociencias. Edit. Del centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana. Pp. 257-64 (1987).
- Fernández L.; Mas R.; Pérez Saad H.; Biscay R. and Balan L.: Evaluación preliminar de los efectos neurofarmacológicos de *Justicia pectoralis*. *Rev. Cubana de Farmacia.* 23 812): 161-6 (1989).
- García Barriga H.: Flora Medicinal de Colombia. 1ª Ed. Tomo III, pp. 166-7. Imprenta Nacional Santa Fe de Bogotá, Colombia. (1975).
- García González M.: Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia. (2000).
- Germosén Robineau L.: Farmacopea Caribeña. Ed. Tramil. Santo Domingo (1996).
- Goodman L. and Gilman A.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Pp. 1751 Ed. Médica Panamericana. 8ª Ed. (1991).
- Gupta M.(Ed.): 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED, Colombia. (1995).
- Hiller K.: New results and biological activity of triterpenoid saponins. Pp. 167-84 In: Biologically Active Natural Products. Oxford Science Publications. (1987).
- Joseph H.; Gleye J.; Moulis C.; Mensah L.; Roussakis C. and Gratas C.: Justicia B, a cytotoxic principle from *Justicia pectoralis*. *J. Nat. Prod.* 51 (3): 599-600 (1988).
- Leal L.; Ferreira A.; Bezerra G.; Matos F. and Viana G.: Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study. *J. Ethnopharmacol.* 70 (2): 151-9 (2000).
- Lino C.; Traveira M.; Viana G. and Matos J.: Analgesic and antiinflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq. and its main constituents: coumarin and umbelliferone. *Phytother. Res.* 11 (3): 211-5 (1997).
- MacRae W. and Towers N.: *Justicia pectoralis*: a study of the basis for this use as a hallucinogenic snuff ingredient. *J. Ethnopharmacol.* 12 (1): 93-111 (1984).
- Más R.; Menéndez R.; Garateix A. y Fernández L.: Acción de *Justicia pectoralis* sobre los receptores glutaminérgicos, en neuronas de *Zachryia guanensis* y en langostinos. *Rev. CNIC. Ciencias Biológicas.* 4: 39 (1990).
- Mills J.; Pascoe K.; Chambers J.; Melville G.: Preliminary investigations of the wound-healing properties of a jamaican folk medicinal plant. *West. Indian Med. J.* 35 (3): 190-3 (1986).
- MINSAP. Fitomed. 1. Ed. Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. (1991).
- Palacios M.; Tillán J.; García G.; Mas R. y Cabrera Y.: Reporte toxicológico del extracto liofilizado de *Justicia pectoralis*. Informe técnico del Laboratorio de Control Biológico (IMEFA). Ministerio de Salud Pública de Cuba. (1989).
- Rivas M.: Informe sobre acción sedante del extracto fluido de tilo al 30%. Informe técnico. CIDEM. La Habana. (1991).
- Rodríguez E.; Virnés A. and Aleman J.: Estudio preliminar del efecto de *Justicia pectoralis* sobre el EEG de adultos normales. *Rev. Cubana Farm.* 23 (3): 302-8 (1989).
- Shultes R. y Hofmann A.: Plantas de los Dioses. Orígenes del Uso de los Alucinógenos. Fondo de Cultura Económica. México. 3ª Reimpresión. (1993).
- Silva Yhebra R.; Acosta de la Luz L. y Castro Méndez I.: Agrotecnología para el cultivo de tilo o curia. En: Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas. Martínez A.; Bernal H. y Cáceres A. (Ed.). CYTED. Convenio Andrés Bello, Colombia. (2000).
- Schwartz T. and Campos V.: Study contribution of *Justicia pectoralis* Jacq. (Anador). *Rev. Brasileira de Farmacia.* 76: 63-6 (1995).
- Vega R. y Guerra I.: Informe toxicológico del extracto de tilo al 30%. Archivos del Departamento de Control Biológico (CIDEM), Cuba (1998).

TÉ DE LIMÓN

NOMBRE CIENTÍFICO

Cymbopogon citratus (DC.) Stapf.

Sinonimias: Se citan 40 sinonimias para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: té de limón, caña de limón, zacate limón (Costa Rica, Guatemala, Nicaragua y Honduras), cedrón (Argentina), limoncillo, caña santa (Cuba, Colombia, Rep. Dominicana), cedrón capii (Paraguay), molojillo criollo (Venezuela), hierba de limón (Panamá).

Portugués: capim limão, capim cidró, capim cheiroso, erva cidreira

Inglés: lemongrass

Otros: chiendent citronelle (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Poáceas (Gramíneas), caracterizada por presentar una altura de hasta 2 metros; numerosas hojas en retoños estériles, vainas alargadas de hasta un metro de largo, glabras, con limbo linear lanceolado y áspero en las dos faces, nervadura central gruesa y canaliculada, y una cobertura en las hojas de consistencia cerosa. Florece en pocas ocasiones, presentando la inflorescencia forma de panícula caída o

pendiente, formando racimos en pares florales, que miden entre 30-60 cm de largo.

HÁBITAT

Nativa de la India y sur de Asia, *Cymbopogon citratus* crece en climas tropicales húmedos, soleados, hasta los 1200 metros sobre el nivel del mar. Actualmente se cultiva en Asia, América Central y Sudamérica.

PARTE UTILIZADA

Hojas frescas o secas.

HISTORIA

El empleo de esta especie por los asiáticos data del siglo XVII, siendo Filipinas el primer país donde se comenzó a extraer industrialmente el aceite esencial. Sus raíces eran masticadas o friccionadas sobre los dientes para aclararlos. Actualmente se cultiva a efectos de obtener distintos productos, como por ejemplo el conocido lemongrass. En tanto el subproducto *citronela* se obtiene principalmente de la variedad *Cymbopogon flexuosus* y *Cymbopogon nardus*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,5-0,7%): Se presenta en forma de un líquido amarillento y trasparente, con olor cítrico característico. Entre sus constituyentes presentes en las hojas destacan: citral (65-72%) y sus isómeros geranial (α -citral) y neral (β -citral), mircenol (12,7%), acetato de geranilo (3%), metilheptenona (2,6%), geraniol (1,8%), elemol (1,8%), furfural, metil-heptenona, citronelal y sustancias escasamente cuantificables: α y β -pineno, β -cariofileno, β -felandreno, limoneno, linalool, acetato de citronelino, dipenteno, etc.

Otros: En las hojas encontramos fenilpropanoides (ácido cafeico, paracumárico y clorogénico) y flavonoides (luteolina, orientina). En el rizoma se aislaron alcaloides (0,3%) y en las partes aéreas β -sitosterol, N-hexacosanol, N-triacontanal, quercetina, limoneno, cariofileno, luteolina, una saponina esterólica, triterpenoides (cimbopogonol, cimbo-pogona aislados de la cera que recubre la hoja), etc.

Análisis proximal por cada 100 g de hoja fresca (Duke J., 1986): 92 calorías; agua (74,3 g); proteína (1 g); grasa (1,4 g); carbohidratos totales (21,9 g); fibra (4,2 g); ceniza (1,4 g); calcio (32 mg); fósforo (30 mg); hierro (1,8 mg); caroteno (425 μ g); tiamina (0,5 mg); riboflavina (0,02 mg); niacina (2,2 mg) y ácido ascórbico (1 mg).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han realizado ensayos en animales y en humanos. El aceite esencial ha demostrado poseer propiedades digestivas (especialmente antifatulentas y espasmolíticas); analgésicas; antiinflamatorias y antimicrobianas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

La tintura elaborada a partir de la hoja no evidenció acción inhibitoria frente a enterobacterias ni contra *Staphylococcus aureus* y *S. pyogenes* (Cáceres A. et al., 1987; Cáceres A. et al., 1996). En cambio, el aceite esencial (20 mg/ml) demostró ser activo frente a *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium smegmatis*, *Salmonella typhi*, *S. faecalis*, *S. enteritidis*, y *Staphylococcus aureus*, aunque con menor intensidad frente a *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Tanto el geranial como el neral serían responsables de la actividad inhibitoria, mientras que el mircenol ejercería un efecto sinérgico (Onawunmi G. et al., 1984; Cimanga K. et al., 2002). Por su parte, el extracto etanólico (80%) de la raíz de esta especie ejerció actividad

inhibitoria frente a *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*, en concentraciones de 1,56 mg/ml y 6,25 mg/ml, respectivamente (Valsaraj R. et al., 1997).

El aceite esencial (0,01%) demostró efectos bactericidas *in vitro* frente a *Helicobacter pylori* a pH 4. Luego de 10 testeos consecutivos no fue observada resistencia al aceite, a diferencia del antibiótico claritromicina en iguales condiciones. Estudios *in vivo* demostraron que la administración del aceite esencial disminuye significativamente la concentración de *H. pylori* en estómago de ratas (Ohno T. et al., 2003).

También se evidenció actividad fungicida del aceite esencial (concentración de 20 mg/ml) frente a *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Microsporium canis*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans* y *Epidermophyton floccosum* (Awuah R., 1989; Lima E. et al., 1993; Mishra A. & Dubey N., 1994). Frente a *A. flavus* el aceite esencial (concentración de 0,1 mg/ml) fue capaz de inhibir totalmente (100%) el desarrollo de aflatoxinas (Paranagama P. et al., 2003). Frente a *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae*, también se mostró activo en concentración de 1,0 mL, equivalentes a 250 UI/ml de nistatina, lo cual avararía su aplicabilidad como gel hidrofílico o emulsión (Da Silva S. et al., 1997). Un reciente informe demostró que el citral (principal componente del aceite esencial de *C. citratus*) ejerce un efecto inhibitorio frente a *Candida albicans* en concentración de 200 μ g/ml (Abe S. et al., 2003).

Asimismo, el aceite esencial demostró ser activo como insecticida (*Aedes aegypti*, *Aphis gossypii*, *Culex fatigans*, *Gibberella fujikuroi* y *Myzus persicae*), fungicida en fitopatógenos y nematocida contra *Meloidogyne incognita* (Souza M. et al., 1991). El extracto hidroalcohólico elaborado con las partes aéreas (1 g/k vía s.c.) no demostró poseer actividad antimalárica sobre *Plasmodium berghei* (Sauvain M. et al., 1990), pero sí antifilariaica frente a *Serratia digitata* (Suresh M. & Rai R., 1990). El aceite esencial en concentración de 250 mg/ml, demostró ejercer un efecto antiparasitario frente a *Trypanosoma cruzi*. El extracto aplicado por vía subcutánea en ratones, en base a 1 g/k, resultó inactivo contra *P. berghei* NK 65 (Fournet A. et al., 1999).

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

Analizada en ratones la actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de *Cymbopogon citratus* (concentración 1:10 del volumen inicial), únicamente pudo ser evidenciable la misma a través de la prueba de contorsión (1 g/k), no así por la técnica de golpes o latigazos en la cola (Costa M. et al., 1989). En cambio, el aceite esencial administrado a ratas por vía oral (25 mg/k) e intraperitoneal (25-100 mg/k), demostró poseer efectos analgésicos frente a estímulos térmicos. En la prueba de contorsiones por inyección local de ácido acético, el aceite esencial demostró una fuerte actividad analgésica en dosis de 50-200 mg/k por ambas vías. En principio, la actividad analgésica del aceite esencial estaría muy vinculada a la presencia de β -mircenol (Rao V. et al., 1990). El antagonista opioide naloxona, demostró bloquear el efecto antinociceptivo central del aceite esencial, sugiriendo que el mismo actúa tanto por medio de vías centrales como periféricas (Viana G. et al., 2000).

La administración oral a ratas de un extracto fluido de *C. citratus* (160, 320 y 480 mg/k/día) preparado con etanol-agua al 30% y controlado con indometacina (10 mg/k/día), no demostró poseer efectos antiinflamatorios (en modelo de granuloma inducido por torunda de algodón) ni analgésicos, en el clásico modelo de plato caliente (Morón Rodríguez F. et al., 1996). En cambio, la administración i.p. (10-20 mg/k) y s.c. (20-40 mg/k) de mircenol, demostró efectos analgésicos y antiinflamatorios en ratas (antagonizado por naloxona). (Mc Nicholas W. & Martin L., 1984).

Actividad sobre SNC

En pruebas de evaluación de actividad hipnótica, un estudio a doble-ciego sobre 50 voluntarios humanos, no pudo constatar una actividad significativa de la infusión de *Cymbopogon citratus*, de acuerdo a los parámetros clásicos de inducción, calidad del sueño y despertar (Carlini E. et al., 1986).

En un ensayo en fase II efectuado sobre 18 sujetos con trastornos de ansiedad, la misma infusión no demostró actividad ansiolítica (Leite J. et al., 1986). Estudios efectuados en ratas no evidenciaron actividad de tipo benzodiazepínica del componente mayoritario del aceite esencial, el β -mirreno (Da Silva V. et al., 1991). No obstante, distintos ensayos *in vitro* evidenciaron actividad sedante para los compuestos 1,8-cineol, citral, citronelal (ED=1 mg/k), geraniol y linalol (Duke J., 1992).

Otros

Tanto la infusión de las hojas como el suministro de 200 mg/k de citral por vía oral en ratas y ratones, no produjo efecto febrífugo ni disminuyó el tránsito intestinal. En cambio, sí produjo ambos efectos la administración intraperitoneal (Carlini E. et al., 1986). Otro ensayo demostró que la decocción de las hojas de *C. citratus* suministrada por vía oral a ratas, genera actividad antiinflamatoria y diurética leves (Carbajal D. et al., 1989). El mismo extracto, pero por vía endovenosa, demostró producir en ratas concientes y en ratas anestesiadas, hipotensión arterial (de manera dosis-dependiente). En cambio, sobre corazón aislado de cobayo, no produjo actividad cardiotónica (Carbajal D. et al., 1991). Posteriores estudios realizados en Cuba no evidenciaron actividad diurética con el suministro de la decocción de las hojas a ratas (Cairo Martínez M. et al., 1996). Tampoco se registró actividad con el extracto fluido al 30 % (considerado poco significativo) o al 70% (Hernández Gálvez J. et al., 1998).

En ratones, el aceite esencial en dosis de 30 mg por vía intragástrica, demostró actividad antiespasmódica (Lorenzetti B. et al., 1991) e inducción de la enzima glutatión-S-transferasa en intestino delgado (Lam L. & Zheng B., 1991). La decocción de las hojas administradas a perros, determinó un moderado efecto hipoglucemiante (Morison E. & West M., 1982). Por otra parte, la decocción de las hojas demostró efectos antimutagénicos frente a *Aspergillus nidulans* en el test de genotoxicidad inducida por mebendazol. La misma actividad fue encontrada con el extracto etanólico (80%) frente a *Salmonella sp.* (Vinitketkumnuen U. et al., 1994; Germosén Robineau L., 1995).

El extracto etanólico de *Cymbopogon citratus* en dosis de 0,5-5 g/k demostró poseer efectos quimiopreventivos en colon de ratas expuestas a azoximetano, un agente productor de aberraciones cromosómicas y daños sobre el ADN (Suayun R. et al., 1997). En tanto, extractos de esta especie demostraron prevenir el daño oxidativo del cloruro de estaño sobre cepas de *Escherichia coli* AB 1157 (Melo S. et al., 2001). Por su parte, extractos hidroalcohólicos de té de limón demostraron en ratones frenar el proceso hepatocarcinogénico inicial de inductores tumorales como la dietilnitrosamina (Puatanachokchai R. et al., 2002).

En un estudio efectuado sobre 22 voluntarios con hipercolesterolemia, se pudo constatar en la mayoría de ellos, un efecto hipolipemiente (leve a moderado), tras la administración de cápsulas con aceite esencial de té de limón a lo largo de 3 meses (Elson C. et al., 1989). La decocción de la hoja fresca (con una concentración entre 15-25 g/l), en administración oral de hasta 240 ml cada 4-6 horas, resultó eficaz como expectorante y descongestionante del tracto respiratorio, tanto en adultos como en niños. La misma

decocción demostró su eficacia como antihipertensivo en casos de hipertensión arterial grados I y II (Carballo A., 1994).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general se trata de una especie muy bien tolerada en cualquiera de sus formas galénicas y en las dosis indicadas. Dosis mayores (500 – 1.000 ml de la decocción en una sola toma) pueden ocasionar estado de decaimiento y sedación (Carballo A., 1994). La infusión de las hojas administrada por vía oral a ratas, durante dos meses en dosis 20 veces superiores a la establecida en humanos, no evidenció toxicidad alguna. La DL50 de la decocción para el ratón fue establecida en 1,6 g/k. Las ratas preñadas que recibieron extractos de *C. citratus* no evidenciaron embriotoxicidad ni teratogenicidad en las crías (Ungsurundis M. et al., 1982; Souza M. et al., 1986). Las pruebas de toxicidad aguda sobre *Artemia salina* determinaron una correlación cercana a la DL50 observada en ratones (Logarto Parra A. et al., 2001).

El β -mirreno del aceite esencial, en dosis orales de 0,1-1,0 g/k, demostró ausencia de genotoxicidad en pruebas sobre médula ósea de ratas (Zamith H. et al., 1993). Las pruebas de toxicidad aguda y subaguda realizadas a partir de la infusión, sobre 11 voluntarios humanos, no evidenciaron cambios en los principales parámetros hematológicos ni en el trazado de ECG y EEG (Onawunmi G. et al., 1984; CEME, 1985). De igual modo, se observó con la decocción de la hoja por administración oral al cabo de dos meses (Formigoni M. et al., 1986). En cuanto al empleo percutáneo, algunas personas han desarrollado fenómenos alérgicos (Abramovici A. & Sandbank U., 1988).

CONTRAINDICACIONES

No hay referencias en la literatura consultada.

ADULTERACIONES

No debe confundirse con *C. citriodora* ni con otras especies también denominadas (en Brasil) *erva cidreira* (como ocurre con *Melissa officinalis* L.) o *capim-cheiroso* (*Killingia odorata* Vahl) o *cedrón* (*Aloysia triphylla*). A veces se sustituye la esencia de *Melissa officinalis* (muy costosa) con la de *C. citriodora* (más económica).

STATUS LEGAL

Las hojas de *Cymbopogon citratus* se encuentran reconocidas por las Farmacopeas de Francia (IXª Ed) y Vietnam (1971, 1999) entre otras; siendo además reconocida por el Códex Farmacéutico de la India (1953) y por el Directorio de Drogas del Japón (1973). En el Estado de Paraná (Brasil), forma parte de las plantas a implementar en Atención Primaria de Salud. Finalmente, sus hojas están aprobadas para uso medicinal humano por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Colombia, Cuba y Venezuela (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplean las formas de uso orales (decocción, tintura) en casos de gripe, fiebre, tos, espasmos digestivos, diarrea, meteorismo, cuadros respiratorios, dismenorrea, nervios, insomnio, pie de atleta e hipertensión arterial. En Honduras, suelen emplearle también como antimalárico, antiasmático y para descongestionar y lavar los ojos. La etnia Pilagá de la provincia de Formosa (Argentina) emplea la decocción de las hojas para el dolor de garganta, como antiemético y para curar los “empachos”. En Argentina, además de los clásicos usos, emplean las hojas en infusión como laxante. En Tobago indican la decocción de la raíz contra gripe y fiebre.

En Malasia elaboran una pasta hecha con las hojas trituradas para aplicar sobre la frente en casos de dolores de

cabeza. Tópicamente, la decocción de las hojas se emplea en dolores reumáticos (por su acción rubefaciente), lumbalgias, eczemas, neuralgias, etc. La medicina ayurvédica la recomienda como laxante, antiparasitaria, antibronquítica, anticonvulsivante, contra la lepra y afrodisiaca. Finalmente, en aromaterapia se recomienda el aceite esencial para realizar vahos en casos de resfriados y sinusitis.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión o decocción: A partir de las hojas (20 g/l), a razón de 3-4 tazas diarias. El grupo Tramil del Caribe recomienda la decocción de la hoja fresca (con el correspondiente filtrado para evitar los microfilamentos) en concentración de 15-25 g/l, a razón de 120-240 ml cada 6 horas. De ingerirse los microfilamentos que suelen aparecer en suspensión, a largo plazo pueden provocar cuadros erosivos en la mucosa esofágica (Carballo A., 1994).

Tintura: (1:8) en alcohol al 35%. Se administran 30-40 gotas, 2-3 veces al día.

OTROS USOS

El *citral* se emplea como saborizante en licorería y re-

postería, y en cosmética como odorizante de perfumes y jabones (Budavari S., 1989). Los tallos secos se emplean como combustible para destilación del aceite. También se le considera como una buena fuente de abono orgánico. La biomasa de deshecho se suele emplear como materia prima para la fabricación de papel (Cáceres A., 1997).

ESPECIES EMPARENTADAS

***Cymbopogon nardus* Rendle:** Originaria de la India, Sri Lanka y costa Malabar, esta especie (conocida como *citronela*) contiene un aceite esencial presente en las células oleíferas de las hojas y en las glumelas, muy rico en *citronelal* (16%), *geraniol* (40%), *citral*, *metil-eugenol*, etc, siendo empleado industrialmente como insectífugo y ocasionalmente como sustituto de la esencia de melisa (Bross B., 1994). En el Amazonas brasileño usan la decocción como repelente de insectos, febrífugo y carminativo (Di Stasi L. et al., 1993). En Malasia lo emplean en la elaboración de champúes anticasta y en el baño diario como tónico y para eliminar el mal olor corporal (Ong H. & Nordiana M., 1999).

BIBLIOGRAFÍA

- Abe S.; Sato Y.; Inoue S.; Ishibashi H.; Maruyama M.; Takizawa T.; Oshima H. and Yamaguchi H.: Anti-Candida albicans activity of essential oils including Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) oil and its component citral. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi. 44 (4): 285-91 (2003).
- Abramovivi A. and Sandbank U.: New England J. Med. 319: 1157 (1988).
- Awuah R.: Fungitoxic effects of extracts from some west African plants. Ann. Appl. Biol. 115 (3): 451-3 (1989).
- Bernal C.: Estudio Farmacognóstico del *C. citratus*. 2ª. Jornada Científica de la Industria Farmacéutica. La Habana, Cuba. (1987).
- Bross B.: Las Plantas y sus Aceites Esenciales. Edit. Omega S. A. (1994).
- Budavary S.: The Merck Index. Rahway, Merck & Co. Pp. 362 (1989).
- Cáceres A.; Girón L.; Alvarado S.; Torres M.: Screening of antimicrobial activity of plants used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases. J. Ethnopharmacol. 20: 223-37 (1987).
- Cáceres A.; Álvarez A.; Ovando A.; Samayoa B.: Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. I. Screening of 68 plants against Gram-positive bacteria. J. Ethnopharmacol. 31: 193 (1991).
- Cáceres A.: Plantas de Uso Medicinal en Guatemala. Edit. Universitaria. Guatemala. (1996).
- Cairo Martínez M.; Fresneda V. y Campos Martínez D.: Determinación del efecto diurético de *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. Rev. Cubana de Plantas Medicinales. 1(3): 13-17 (1996).
- Carbajal D.; Casaco A.; Arruzazabala L.; González R.; Fuentes V.: Pharmacological screening of plant decoctions commonly used in Cuban folk medicine. J. Ethnopharmacol. 33:21-4 (1991).
- Carballo A.: Plantas medicinales del Escambray cubano. Apuntes científicos. Tramil VII. Isla San Andrés, Colombia. Enda-Caribe. (1994).
- Carlini E.; Contar J.; Silva Filho A.; Da Silveira Filho N.; Frochtengarten M. and Bueno O.: Pharmacology of lemongrass. Effects of teas prepared from the leaves on laboratory animals. J. Ethnopharmacol. 17: 37 (1986).
- Cimanga K.; Kambu K.; Tona L.; Apers S.; De Bruyne T.; Hermans N.; Totte J.; Pieters L.; Vlietinck A.: Correlation between chemical composition and antibacterial activity of essential oils of some aromatic medicinal plants growing in the Democratic Republic of Congo. J. Ethnopharmacol. 79 (2): 213-20 (2002).
- Costa M.; Di Stasi L.; Kirizawa M.; Mendacolli S.; Gomes C. and Trolin G.: Screening in mice of some medicinal plants used for analgesic purposes in the state of São Paulo. Part II. J. Ethnopharmacol. 27: 25 (1989).
- CEME: Capim-Cidrão. Pp. 51 (1985).
- Da Silva C.; Palma E.; Schuck V.; Enriques S.; Gutierrez S. and Schapoval E.: Incorporation of the antifungal volatile oil of *Cymbopogon citratus* in semisolid pharmaceutical preparations. WOCMAP II. Mendoza, Argentina. P-424. (1997).
- Da Silva V.; De Freitas J.; Mattos A.; Paiva-Gouveia W.; Presgrave O.; Fingola F.; Menezes M. and Paumgartten F.: Neurobehavioral study of the effect of beta-myrcene on rodents. Braz. J. Med. Biol. Res. 24 (8): 827-31 (1991).
- De Matouschek B.; Sthal-Biskup E.: Phytochemical investigation of nonvolatile constituents of *Cymbopogon citratus* (DC) S. Pharm. Acta Helv. 66 (9-10): 242-5 (1991).
- Di Stasi L.; Hiruma C.; Guimarães E. and Santos C.: Medicinal plants popularly used in Brazilian Amazon. Fitoterapia. 65 (6): 529-540 (1993).
- Duke J. and Astchley A.: Handbook of proximate analysis tables of higher plants. Boca Raton CRS Press. (1986).
- Duke J.: Handbook of biologically active phytochemicals and their activities. Boca Raton. CRS Press. (1992).
- Elson C. et al.: Impact of lemongrass oil, an essential oil on serum cholesterol. Lipids. 24 (8): 677-9 (1989).
- Filipov A.: La Farmacopea Natural en los Sistemas Terapéuticos de los Indígenas Pilagá. Parodianna. 10 (1-2): 35-74 (1997).
- Formigoni M. et al.: Pharmacology of lemongrass. II. Effect of daily 2 months administration in male and female and in offspring exposed in utero. J. Ethnopharmacol. 17 (1): 65-74 (1986).
- Fournet A.; Viturro C. y Molina A.: Evaluación de Actividad Antiparasitaria de Aceites Esenciales de Especies Aromáticas de Jujuy, Argentina. 3er. Congreso Internacional de Plantas Medicinales, Chile.(1999).
- García González M.: Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). Colombia (2000).
- Germosen-Robineau L.: Farmacopea Caribeña. 1ª. Edición. Tramil. Enda-caribe. (1997).
- Hernández Gálvez J.; Paredes Torres I.; Alonso Aguilar O. y Llanuch Lara M.: Estudio del efecto diurético de la hoja de *Cymbopogon citratus* en modelo de ratas. Rev. Cubana de Plantas Medicinales. 3 (2): 79-82 (1998).
- Lam L.; Zheng B.: Effects of essential oils on glutathione s-transferase activity in mice. J. Agric. Food Chem. 39 (4): 660-2 (1991).
- Leite J.; Seabra M.; Maluf E. et al.: Pharmacology of *Cymbopogon citratus*. III. Assessment of eventual toxic, hypnotic and anxiolytic effects on humans. J. Ethnopharmacol. 17: 75 (1986).
- Lima E.; Gompertz O.; Giesbrecht A. and Paulo M.: In vitro antifungal activity of essential oils obtained from officinal plants against dermatophytes. Mycoses. 36 (9-10): 333-6 (1993).
- Logarto Parra A.; Silva Yhebra R.; Guerra Sardinias I.; Iglesias Buena L.: Comparative study of the assay of Artemia salina and estimate of the DL₅₀ in mice, to determine oral acute toxicity plant extracts. Phytomedicine. 8 (5): 395-400 (2001).
- Lorenzetti B.; Souza G.; Sarti S. et al.: Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. J. Ethnopharmacol. 34 (1): 43-48 (1991).
- Mc Nicholas W. and Martin L.: New and experimental therapeutic roles of naloxone and related opioid antagonists. Drugs. 27: 81-93 (1984).
- Melo S.; Soares S.; Da Costa R.; Da Silva C.; De Oliveira M.; Bezerra R.; Caldeira de Araujo A. and Bernardo Filho M.: Effect of the *Cymbopogon citratus*, Maytenus ilicifolia and Baccharis genistelloides extracts against the stannous chloride oxidative damage in Escherichia coli. Mutat. Res. 496 (1-2): 33-8 (2001).
- Mishra A. and Dubey N.: Evaluation of some essential oils for their toxicity against fungi causing deterioration of stored food commodities. Appl. Environ. Microbiol. 60 (4): 1101-5 (1994).
- Morón Rodríguez F.; Furones Mourelle J. y Pinedo Gutiérrez Z.: Ausencia de efectos antiinflamatorios y analgésicos del extracto fluido de *Cymbopogon citratus* al 30% por vía oral. Rev. Cubana de Plantas Medicinales. 1 (2): 3-6 (1996).
- Morrison E. and West M.: A preliminary study of the effects of some West Indian medicinal plants on blood sugar levels in the dog. West Indian Medical J. 31: 194-7 (1982).
- Ohno T.; Kita M.; Yamaoka Y.; Imamura S.; Yamamoto T.; Mitsufuji S.; Kodama T.; Kashima K. and Imanishi J.: Antimicrobial activity of essential oils against Helicobacter pylori. Helicobacter. 8 (3): 207-15 (2003).
- Onawunmi G.; Yisab W.; Ogunlana E.: Antibacterial constituents in the essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. J. Ethnopharmacol. 12: 279-86 (1984).
- Ong H. and Nordiana M.: Malay ethnomedico botany in Machang, Kelantan, Malaysia. Fitoterapia. 70 (5): 502-513 (1999).
- Orafidiya L.: The effect of autoxidation of lemon-grass oil on its antibacterial activity. Phytotherapy Res. 7: 269-71 (1993).
- Paranagama P.; Abeyssekera K.; Abeywickrama K. and Nugaliyadde L.: Fungicidal and anti-aflatoxigenic effects of the essential oil of *Cymbopogon citratus* against Aspergillus flavus isolated from stored rice. Lett. Appl. Microbiol. 37 (1): 86-90 (2003).
- Puatanachokchai R.; Kishida H.; Denda A.; Murata N.; Konishi Y.; Vinitkekkumnuen U. and Nakae D.: Inhibitory effects of lemon grass extract on the early phase of hepatocarcinogenesis after initiation with diethylnitrosamine in male Fischer 344 rats. Cancer Lett. 183 (1): 9-15 (2002).
- Radomski M.: Buscando a nossa farmacopeia. Guarapuaba. Ed. Graffell Ltda. (1999).
- Rao V.; Menezes A. and Viana G.: Effect of myrcene on nociception in mice. J. Pharm. Pharmacol. 42 (12): 877-8 (1990).
- Sauvain M.; Moretti C. y Muñoz V.: Pruebas in vivo para paludismo realizadas en Bolivia sobre varias plantas Tramil. Tramil V. Livingstone, Guatemala. Enda-Caribe. Conaplamed. (1990).
- Schultes R. and Hofmann A.: Plantas de los Dioses. 1ª Reimpr. Fondo de Cultura de México. (1993).

- Seaforth C.; Ballah S.; Rollocks S. and Craig-James S.: Medicinal plants used in Tobago. *Fitoterapia*. 69 (6): 523-32 (1998).

- Souza Formigoni M.; Lodder H.; Giannotti Filho O.; Ferreira T. and Carlini E.: Pharmacology of *Cymbopogon citratus* Stapf. II. Effects of daily two month administration in male and female rats and in offspring exposed "in utero". *J. Ethnopharmacol.* 17: 65-74 (1986).

- Souza M. et al.: Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras. Fortaleza: Ed. UFC. (1991).

- Suaeyun R.; Kinouchi T.; Arimochi H.; Vinitketkumnuen U. and Ohnishi Y.: Inhibitory effects of lemon grass (*Cymbopogon citratus* Stapf) on formation of azoxymethane-induced DNA adducts and aberrant crypt foci in the rat colon. *Carcinogenesis*. 18 (5): 949-55 (1997).

- Suresh M.; Rai R.: Cardol, the antifilarial principle from *Anacardium occidentale*. *Curr. Sci.* 59 (9): 477-9 (1990).

- Takaisi-Kikuni N.; Tshilanda D. and Bady B.: Antibacterial activity of the essential oil of *Cymbopogon densiflorus*.

Fitoterapia. 71 (1): 69-71 (2000).

- Ungsurundsi M.; Suthienkul O. and Paovalo C.: Mutagenicity screening of popular Thai spices. *Food Chem. Toxicol.* 20: 527-30 (1982).

- Valsaraj R.; Pushpangadan P.; Smitt U.; Adersen A. and Nyman U.: Antimicrobial screening of selected medicinal plants from India. *J. Ethnopharmacol.* 58: 75-83 (1997).

- Vinitketkumnuen U.; Puatanachokchai R.; Kongtawelert P. and Lertprasertsuke N.; Matsushima T.: Antimutagenicity of

lemon grass (*Cymbopogon citratus* Stapf) to various known mutagens in Salmonella mutation assay. *Mutat. Res.* 341 (1): 71-5 (1994).

- Viana G.; Vale T.; Pinho R. and Matos F.: Antinociceptive effect of the essential oil from *Cymbopogon citratus* in mice. *J. Ethnopharmacol.* 70 (3): 323-7 (2000).

- Zamith H.; Vidal M.; Speit G.; Paumgarten F.: Absence of genotoxic activity of beta-myrcene in the in vivo cytogenetic bone marrow assay. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 26 (1): 93-8 (1993).

TÉ VERDE



NOMBRE CIENTÍFICO

Thea sinensis L. Sinonimia: *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze.

NOMBRES POPULARES

Español: té verde.

Portugués: cha verde.

Inglés: green tea

Otros: théier (Francés), Chinesischer tee, Schwarzer tee (Alemán), tè verdi (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto o árbol pequeño muy ramificado, perteneciente a la familia de las Teáceas, caracterizado por presentar una altura entre 1 y 2 metros (en las plantaciones); hojas alternas, persistentes, oval-oblongas, cortamente pecioladas y bordes dentados en los 2/3 basales; flores axilares blanquecinas, de hasta 3 cm, provistas de 5 pétalos blancos con numerosos estambres amarillos, agrupadas de a 2-3 unidades. Fruto capsular con 2-3 semillas.

HÁBITAT

El té es originario del sudeste asiático, China e India, siendo muy cultivado en países con clima cálido y húmedo. En Sudamérica es cultivado en el sur del Brasil y región mesopotámica argentina (Misiones y Corrientes). Para lograr una buena cosecha, las plantas no deben explotarse hasta tanto tengan entre 5 y 10 años de edad. Se conocen dos tipos principales de té: el *té negro* y el *té verde*. Conviene aclarar que no se trata de dos especies distintas, sino de diferentes procesos de elaboración del producto final, realizados en la misma especie (*Camellia sinensis*).

Del *té negro* se recogen las hojas tiernas, las yemas y la porción terminal del tallo que las sostiene. Luego se extienden en capas delgadas dejando que se marchiten durante el día. A continuación se enrollan y se las hace pasar por máquinas rotativas, produciéndose la destrucción tisular. Finalizado esto, se vuelve a extender en un cuarto frío para

que fermente (debido a procesos de oxidación enzimática) y luego se las expone a altas temperaturas en telas metálicas, hasta que toman una consistencia dura y quebradiza. El producto final adquiere un color castaño oscuro. Se lo conoce también como *té rojo*. Constituye el 90% de la producción de la India.

En cambio, el *té verde* es la hoja no fermentada, donde se omiten las fases de marchitado y fermentación (en algunos casos se semifermenta conociéndose esta variedad como «oolong»). Las hojas son expuestas al vapor de agua caliente o se colocan en bandejas expuestas a altas temperaturas, con el fin de destruir los fermentos (oxidando de los compuestos polifenólicos a través de la enzima polifenol-oxidasa). Luego se procede a un rápido secado, adquiriéndose así un producto final de color verde y un sabor diferente al que normalmente conocemos. Luego las hojas se arrollan a mano o con máquinas y se someten a una torrefacción final o nuevo secado con vapor. Es el té que suelen tomar en Japón. Representa el 80-90% de la producción china.

PARTE UTILIZADA

En el caso del *té verde* las hojas no fermentadas. La droga es inodora y de sabor astringente y amargo. Vale la pena aclarar que durante el proceso de fermentado que sufre el *té negro* se producen sustancias aromáticas que le dan su apreciado aroma y sabor. Para seleccionar las mejores calidades, se recogen las porciones terminales de los retoños.

HISTORIA

La leyenda ubica en el 2757 a.C. como el año descubrimiento del té, a partir de algunas hojas que habían caído accidentalmente en una taza con agua caliente del emperador chino Shen Nung. Datos más fidedignos sitúan el año 1.400 a.C. como la fecha en que se encontraron los primeros escritos que mencionan el uso de esta especie. Sin embargo, fue Kuo Po en el 276 d.C. quien hacía mención de su empleo ceremonial en ciertas familias chinas. En ese entonces, se le denominó *tu* o *tchuan*, que por derivación generó la palabra *tche*, lo que traducido al latín significó *Thea*. En la dinastía Tang (618-906) se logró imponer el té como bebida ceremonial en toda China. Bajo esta dinastía el poeta Lu-Yü redactó en el siglo VIII el «Código del Té» (Tchaking) que habla sobre los métodos de recolección de las hojas y del modo de preparación ceremonial. En esa época era hervido junto al arroz, leche, cebollas o especias.

En la dinastía Song (960-1279) se comenzó a preparar en forma de decocción. Recién en el año 1121 llegó a Japón. En la dinastía Ming (1368-1644) aparecen las primeras teteras para servirlo. Holanda fue el primer país europeo que lo importó en 1610. A partir de esta fecha, su empleo se expandió hacia el resto del continente. No obstante su creciente popularidad, el té era una especie cara (la Compañía de las Indias tenía el monopolio y fijaba los precios), debiéndose pagar 60 chelines por cada libra de hojas. La destrucción de un cargamento de té inglés fue uno de los factores desencadenantes de la guerra de

la independencia de Estados Unidos. Para mayores datos históricos sobre el té remitirse al capítulo de Galénica, en el ítem tisanas (ver).

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Metilxantinas (1-4%): Compuestas básicamente por cafeína (teína) y pequeñas cantidades de teobromina, teofilina, xantina y adenina. Las metilxantinas están parcialmente unidas a los taninos.

Polifenoles (22% en té verde, 12,9% en té negro): taninos catéquicos (ácido galotánico 0,75%), epicatequina, epigallocatequina y sus ésteres gálicos (epigallocatequina-3-galato = galato de 3-epigallocatequina, epicatequina-3-galato, galocatequina), ácidos fenólicos (clorogénico, cafeico y gálico), proantocianidinas (procianidinas, prodelfinidinas). En el té negro la fermentación provoca la transformación de estos últimos en teasinensina, tearrubigina o asamicáina, responsables de la coloración rojiza de la infusión.

Otros: flavonoides (O-heterósidos de flavanoles y flavanonas, C-heterósidos de flavonas), aceite esencial (0,75%, formado durante la fermentación, de ahí que esté ausente en el té verde), vitaminas del grupo B y C, sales minerales (en especial el flúor), saponinas triterpénicas, 5-etilamida del ácido glutámico, derivados fluorados (en hojas viejas principalmente), aluminio (hojas), etc. La concentración de vitamina C en las hojas frescas del té verde es del (0,6%), en cambio en el té negro es casi inexistente debido a que se destruye durante la fermentación.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las reconocidas propiedades antioxidantes de los polifenoles del té verde, en especial el *galato de epigallocatequina*, tendrían capital injerencia en varias de las propiedades atribuidas a esta infusión: antitumoral, hipolipemiente y adelgazante. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antitumoral

De acuerdo con varias estadísticas, las poblaciones orientales que consumen a diario *té verde* presentan una menor incidencia de procesos oncológicos respecto a poblaciones no consumidoras (Sadakata S. et al., 1992; Ji B. et al., 1997; Knight J., 1998). En cuanto a una probable actividad antitumoral del *té negro*, los resultados no son aún concluyentes (Kohlmeier L. et al., 1997). Sin embargo el *té negro* presenta, al igual que el *té oolong* (semifermentado), propiedades anti-genotóxicas algo superiores a las del *té verde*, lo cual indica un relativo beneficio de las *catequinas* en esta área (Ohe T. et al., 2001).

Se ha podido constatar una actividad anticlastogénica de los principales polifenoles del *té negro* sobre el daño producido en células de médula ósea de ratas por ciclofosfamida y dimetilantraceno (Gupta S. et al., 2001). Algunos estudios llevados a cabo sobre más de 8.500 voluntarios japoneses, demostraron el bajo riesgo de cáncer de estómago que presentan quienes consumen en promedio 10 tazas diarias de *té verde* (Kono S. et al., 1988; Imai K. et al., 1998). Otros estudios poblacionales controlados, demostraron una menor incidencia de cáncer de páncreas, mama y colon en tomadores de *té verde* (más de 5 tazas diarias). Al respecto, las mujeres constituyeron el grupo de menor índice de riesgo (Ji B. et al., 1997; Nakachi K. et al., 1998).

Ensayos en ratas demostraron que tanto los extractos crudos de *té verde* como la fracción con *galato de epigallocatequina*, disminuyen significativamente el poder mutagénico de promotores oncogénicos como N-etil-N-nitrosoguani-

dinas, benzopirenos del tabaco, aflatoxinas y α -aminofluoreno (Jain A. et al., 1989; Wang Z. et al., 1989; Shim J. et al., 1995). Entre los componentes responsables figuran, además de las *catequinas*, el resto de compuestos polifenólicos (flavonoides, ácidos fenólicos y proantocianidoles), los cuales demostraron inhibir procesos de tumorigénesis experimental debido a un bloqueo sobre la unión de las sustancias promotoras sobre sus respectivos receptores (Fujita Y. et al., 1989; Han J., 1993; Komori A. et al., 1993).

En cultivos de hepatomas y células leucémicas, el *galato de epigallocatequina* demostró inhibir las enzimas relacionadas con la síntesis de ADN (Lea M. et al., 1993). Tanto el *galato de epigallocatequina* como *epigallocatequina* y *galato de epicatequina*, en concentración de 30 μ g/ml, evidenciaron en modelos inflamatorios de mucosa colónica, actividad inhibitoria del 30-75% sobre la enzima lipo-oxigenasa. También actuarían sobre la enzima ciclo-oxigenasa en microsomas de mucosa colónica. Estos estudios sugieren un menor riesgo de incidencia de cáncer colónico en presencia de polifenoles del *té verde* (Annabi B. et al., 2002). Las *teaflavinas* del *té negro* produjeron la misma actividad (Hong J. et al., 2001).

Indudablemente, la actividad antioxidativa de estos extractos podría ser el principal mecanismo de acción, aunque no se descartan otros mecanismos importantes, como ser el efecto inhibitorio del *galato de epigallocatequina* sobre la uroquinasa, una enzima proteolítica que favorece la invasión de las células cancerosas y la formación de metástasis; como así tampoco hay que descartar una inhibición del sistema enzimático citocromo P-450, el cual puede activar o facilitar la metabolización de sustancias carcinogénicas (Zhao B. et al., 1989; Ruch N. et al., 1989; Agarwal R. et al., 1996; Jankun J. et al., 1997). Por otra parte, el *galato de epigallocatequina* demostró *in vitro* sobre cultivos de adenocarcinoma de colon humanos, una actividad inhibitoria sobre la enzima topoisomerasa I, aunque no sobre la topoisomerasa II (Berger S. et al., 2001).

A nivel dermatológico, extractos de *té verde* (principalmente su fracción polifenólica) administrados por vía oral o parenteral, demostraron efectos inhibitorios sobre la progresión de papilomas experimentales en ratas, y sobre la inducción de cáncer de piel por alta irradiación UV. En este último caso los mejores resultados fueron observados con extractos descafeinados, lo cual sugeriría un papel promotor tumoral de la cafeína (Wang G. et al., 1992; Mukhtar R. et al., 1994; Huang M. et al., 1997). La aplicación local y la administración oral de *té negro* y *té verde* protegen de la incidencia de carcinoma de células escamosas y formación de melanomas en ratas sometidas a altas radiaciones de rayos P-UVA y UV-B. Estudios realizados en humanos voluntarios demostraron que los componentes polifenólicos del *té negro* y del *té verde* previenen las reacciones eritematosas producidas por exposición solar UV-B (Bickers D. & Attar M., 2000).

Tanto el *galato de epigallocatequina* como los extractos totales de *té verde* han exhibido actividad antiestrogénica (por bloqueo con receptores hormonales), en modelos animales de tumores mamarios estrógeno-dependientes (Mukhtar R. et al., 1994). Estudios *in vitro* evidenciaron una acción sinérgica entre el *galato de epigallocatequina* y las drogas sulindac y tamoxifeno, sobre la actividad inhibitoria frente a cultivos de células de cáncer de pulmón humanas PC-9 (Suganuma M. et al., 1999). Recientes estudios *in vitro* mostraron el poder de apoptosis de las catequinas del *té verde* (*epigallocatequina-3 galato*, *epigallocatequina* y *epicatequina-3-galato*) sobre diferentes líneas celulares, en especial sobre células de cáncer de próstata humanas. En este último caso, sólo la *epicatequina* no demostró actividad apoptótica (Ahmad N., 1997; Chung L. et al., 2001).

Actividad Hipolipemiente

Estudios llevados a cabo en intestino aislado de cobayo mostraron que los polifenoles junto a las catequinas y sus derivados, forman complejos con las enzimas digestivas, disminuyendo así la absorción de lípidos y azúcares. Asimismo, forman complejos con la enzima oximetil-transferasa responsable de la degradación de adrenalina. De esta manera, la mayor cantidad de adrenalina circulante favorece la lipólisis en adipocitos (Stagg G. & Millin D., 1975).

A nivel del metabolismo lipídico los extractos acuosos de *té verde* han demostrado en ratas una actividad inhibitoria sobre la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), reduciendo la acumulación de lípidos en aorta e hígado de ratones alimentados con una dieta aterogénica. A su vez, se comprobó una disminución en la tasa plasmática de lípidos totales, sin afectar los niveles de HDL-colesterol, lecitina y triglicéridos. Por su parte, el galato de epigallocatequina demostró en hígado de gallinas inhibir la síntesis de ácidos grasos (Muramatsu K. et al., 1986; Yamaguchi Y. et al., 1991; Luo M. et al., 1997; Wang X. & Tian W., 2001). Los mismos parámetros lipídicos medidos en voluntarios humanos consumidores de *té negro*, resultaron algo inferiores (Hodgson J. et al., 2000).

En un estudio multicéntrico que abarcó 1.371 pacientes, se constató un descenso de lípidos totales en aquellos que consumían 10 tazas de té verde diario. De acuerdo con los datos estadísticos recogidos durante el estudio, esa sería la cantidad diaria de infusiones requerida para reducir el riesgo de enfermedades cardíacas y de hipercolesterolemia. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares fue del 26 por mil en los tomadores de 10 infusiones diarias, respecto al 40 por mil del grupo que tomaba sólo 1-3 tazas diarias. No obstante, tomar 1-3 tazas diarias reduce el índice de riesgo cardiovascular respecto a aquellos que no toman *té verde* (Imai K. & Nakchi K., 1995). Otro estudio realizado en Japón que abarcó 14.000 personas saludables de ambos sexos (40-69 años) demostró los beneficios del consumo de *té verde* en la reducción del colesterol total plasmático con sólo 1 taza diaria. En cambio, el ascenso del HDL-colesterol y el descenso de triglicéridos plasmáticos no resultaron estadísticamente significativos (Tokunaga S. et al., 2002).

La actividad hipolipemiente del *té negro* pudo ser constatada a través de un estudio efectuado con 552 hombres mayores de 50 años, a lo largo de 15 años de seguimiento. El estudio determinó que la ingesta de 5 tazas diarias reduce en un 69% la incidencia de accidentes cerebrovasculares (Keli S. et al., 1996). Estudios sobre efectos adelgazantes del *té verde* fueron llevados a cabo en 10 humanos sanos, de los cuales 4 recibieron un extracto de té verde (*cafeína* 50 mg, galato de epigallocatequina 90 mg) 3 veces al día, y el resto recibió placebo (3) o *cafeína* 50 mg (3). Finalizado el estudio se determinó un efecto termogénico únicamente en el grupo que ingirió *té verde*, constatado a través de un incremento en la excreción urinaria de nor-epinefrina y de una disminución del cociente respiratorio medido a las 24 horas. Ninguno de estos cambios fueron observados en los otros grupos. Este tipo de observación sugiere un posible papel adelgazante de la *cafeína* y los compuestos polifenólicos del *té verde* (Dulloo A. et al., 1999; Dulloo A. et al., 2000).

Continuando en esta misma línea de estudio, un ensayo llevado a cabo en ratas reportó efecto adelgazante de la combinación de *cafeína* y sustancias polifenólicas del *té verde*, cuando les fue suministrado en forma de polvo durante la dieta diaria en una proporción del 5%, respecto a un grupo control con placebo (Han L. et al., 1999). Si se extrapolan esos resultados en humanos, para obtener el mismo beneficio adelgazante deberían consumir 25 g diarios de la hierba,

equivalentes a 800 mg de *cafeína*, lo que se corresponde con unos 10 pocillos de café expreso diarios (Moro C. & Basile G., 2000).

En la actividad adelgazante no sólo intervendrían los polifenoles o las metilxantinas. Recientemente se ha descubierto que la *teasaponina* del *té verde*, reduce el aumento de peso observado en ratones sometidos a una dieta rica en grasas. Su actividad se debería a una menor absorción de grasas a nivel intestinal por inhibición de la actividad de la lipasa pancreática (Han L. et al., 2001).

Actividad Antioxidante

En un estudio llevado a cabo en Japón, sobre 3.625 individuos sanos que consumían habitualmente té verde, se pudieron constatar bajos niveles de ferritina y de peróxidos lipídicos, lo cual revela el carácter antioxidante de esta infusión, útil para prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares u oncológicas (Imai K. & Nakachi K., 1995). De acuerdo con experiencias en animales, el suministro oral a ratas de galato de epigallocatequina y derivados (20 mg/k/día) a lo largo de 20 días, demostró reducir el daño oxidativo producido en células del riñón por el agente oncológico cisplatino (Yokozawa T. et al., 1999). Estudios *in vitro* y en ratas demostraron inhibición de la peroxidación lipídica, como así también un incremento en la actividad del sistema glutatión hepático (Skrzydowska E. et al., 2002).

La actividad antioxidante del *té verde* sería 100 veces mayor a la reportada por vitamina C, 25 veces superior a la vitamina E y sólo sería superado por el compuesto *pinogenol* obtenido de la corteza del pino marítimo francés (*Pinus maritima* Lamk.) (Luo M. et al., 1997; Knight J., 1998; Arcangeli P., 2000). La potencia antioxidativa del *té verde* resultó *in vitro* 6 veces mayor a la reportada por el *té negro*, pero similar en estudios *in vivo* en humanos. A su vez, las *teaflavinas* del *té negro* demostraron *in vitro* actividad antioxidante similar a las catequinas del *té verde*, lo que indica que más allá de las catequinas, existen otras sustancias con poder antioxidante en el té verde, por ejemplo la vitamina C (Serafini M. et al., 1996; Leung L. et al., 2001).

La actividad antioxidante tanto del *té verde* como del *té negro* no se modificarían con el agregado de leche, según un estudio llevado a cabo sobre 21 voluntarios sanos (Leenen R. et al., 2000). En ratas alimentadas durante 16 días con 0,25% de *catequina* en su ración diaria y expuestas a microondas con una frecuencia de 2,45 GHz durante 15 minutos, se pudo comprobar una menor incidencia de procesos oxidativos a nivel hepático respecto al grupo placebo (Kim M. et al., 2002).

La actividad antioxidante pudo ser también constatada al administrar galato de epigallocatequina en cultivos de células neuronales de hipocampo, logrando disminuir el daño oxidativo producido por β -amiloide, lo cual abre las puertas para una futura aplicación de los polifenoles del *té verde* en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Choi Y. et al., 2001). Finalmente, tanto el extracto acuoso de *té verde* como el de *té negro* demostraron en ratas disminuir el daño oxidativo producido en el sistema de lentes oculares por inyección subcutánea de selenita, evitando así la progresión de cataratas en los animales (Thiagarajan G. et al., 2001).

Actividad Estimulante

Las bases xantínicas ejercen un efecto tónico-estimulante, el cual si bien es más suave al del café, tiene un efecto más prolongado en el tiempo. Ello se debe a que la *cafeína* en el té va unida a los compuestos polifenólicos, lo cual hace que sea liberada muy lentamente. Por ejemplo el nivel de *cafeína* del *té verde* en una taza de 200 cc es de 50 mg, comparado con los 85 mg de la taza de café.

La acción tónico-estimulante se lleva a cabo a través de la inhibición de la enzima fosfodiesterasa, lo que genera un aumento del AMP cíclico y por ende, una mayor actividad catecolaminérgica. Todo ello es regulado por los *polifenoles*, los cuales forman un complejo con la enzima oxi-metil-transferasa responsable de la destrucción de la adrenalina, por lo que las catecolaminas permanecen más tiempo en el organismo (Viani R., 1991). El máximo efecto estimulante se consigue dejando el té en contacto con el agua durante poco tiempo, ya que la *cafeína* se disuelve rápidamente en agua caliente. Un reposo prolongado de la infusión permite una mayor extracción de taninos, los cuales se fijan a la *cafeína* dificultando su absorción (Cañigual S. et al., 1998).

Actividad Antimicrobiana

Los extractos polifenólicos del *té verde* demostraron, *in vitro*, un efecto inhibitorio sobre la enzima transcriptasa inversa, necesaria para la replicación del HIV-1 y del virus de la hepatitis B (Tao P., 1992). También demostraron actuar sobre la ADN y ARN polimerasa del HIV, en concentraciones extremadamente bajas (0,01-0,02 µg/ml). (Nakane H. & Ono K., 1990). El efecto inhibitorio se extiende también a la enzima ADN-polimerasa del virus herpes simplex-1 (HVS-1). Extractos de *té negro* administrados a humanos por instilación nasal, inhiben el desarrollo de infección por virus de la influenza (Nakayama M. et al., 1994). En tanto por vía oral, exhibe una actividad bactericida frente al *Vibrio cholerae*, inhibiendo especialmente su actividad hemolítica, todo lo cual hace que se lo recomiende como preventivo del cólera (Guevara J. et al., 1994).

Extractos alcohólicos de *té negro* demostraron poseer *in vitro* efectos inhibitorios sobre *Salmonella paratyphi A* y en menor medida sobre *Salmonella typhi* (Ciraj A. et al., 2001). Finalmente, el extracto de acetato de etilo de *Thea sinensis* (contiene la mayoría de polifenoles pertenecientes al grupo de las *catequinas*) produjo un alto porcentaje de lisis sobre tripomastigotes sanguíneos de *Trypanosoma cruzi*, sin afectar los glóbulos rojos. Dicho extracto demostró inhibir la enzima arginina-quinasa indispensable para el logro de ATP por parte del parásito, lo cual abre el camino a nuevos blancos de ataque terapéutico (Güida M. et al., 2002).

Otros

El *galato de epigalocatequina* en dosis de 0,2 mg/ml junto a los taninos catéquicos han demostrado *in vitro*, actividad antiagregante plaquetaria inducida por colágeno. A ello se suma una acción inhibitoria sobre el factor de agregación plaquetaria y la trombina, de manera similar a la aspirina (Mitane S. et al., 1990). Estudios odontológicos llevados a cabo en ratas y humanos, demostraron que los compuestos polifenólicos del *té verde* y del *té negro* sumados al flúor, ejercen un efecto preventivo sobre la formación de caries dentales (Otake S. et al., 1991; Touyz L. & Amsel R., 2001). A su vez, dichos compuestos polifenólicos han demostrado facilitar la función neuromuscular, según experiencias realizadas sobre músculo denervado y enervado del diafragma de ratas. Ello explicaría de algún modo el alivio post-fatiga de deportistas que habían consumido previamente *té verde* durante una competencia deportiva (Krishnamoorthy K., 1991; Das M. et al., 1997).

En otro orden de cosas, los *proantocianidoles* presentan un efecto antiinflamatorio y angioprotector, la *cafeína* una actividad diurética moderada, y los *taninos* una acción astringente y antiácida. Esto último fue corroborado experimentalmente sobre estómago de cerdo, constatándose una actividad inhibitoria de los taninos del té (en especial del *té negro*) sobre la enzima proton-ATP-asa, responsable del intercambio iónico de hidrógeno por potasio a nivel de la

célula parietal (Muramatsu S., 1991; Maity S. et al., 1995). Los extractos de *té verde* están siendo introducidos en métodos de exploración complementarios, ya que producen una mayor claridad y nitidez de las imágenes, en especial en el caso de resonancias magnéticas sobre el área digestiva, permitiendo visualizar mucho mejor la cabeza del páncreas, las paredes gástricas y la porción descendente del duodeno (Sato S., 1994).

En ensayos sobre enfermedad de Alzheimer en ratones, el *galato de epigalocatequina* demostró ejercer propiedades neuroprotectoras frente al daño oxidativo causado por neurotoxinas derivadas de la piridina (Levites Y. et al., 2001). Los *polifenoles* del *té verde* demostraron efectos inhibitorios sobre transportadores de dopamina cerebrales, junto a una actividad parcialmente protectora del daño celular del metilfenilpiridinio en neuronas dopaminérgicas mesencefálicas de ratas. Este tipo de actividad resultaría útil en casos de enfermedad de Parkinson, al tratarse de una patología que involucra a neuronas dopaminérgicas (Pan T. et al., 2003).

A nivel dermatológico, el suministro de 3 tazas diarias de *té verde* a lo largo de un mes de tratamiento, demostró mejorar en un 63% la sintomatología y las lesiones cutáneas en pacientes con dermatitis atópica rebelde. Luego de 6 meses de toma continua, la mejoría alcanzaba al 54 %. Al respecto, la fracción polifenólica demostró en ensayos previos, suprimir la respuesta anafiláctica cutánea pasiva. De modo similar, el *galato de epigalocatequina* suprime la respuesta de hipersensibilidad por contacto (Uehara M. et al., 2001). En cultivos mixtos linfocitarios, el *té verde* demostró efectos inmunosupresores al inhibir la producción de IL2 e IL10, lo cual abre las puertas a una futura aplicación en pacientes transplantados (Wilasrusmee C. et al., 2002).

El *galato de epigalocatequina* presente en el *té verde* y en el *té oolong*, junto al *galato de epicatequina*, *teaflavinas* y *taninos* del *té negro*, demostraron incrementar la actividad insulínica, lo cual pudo ser constatado en modelos animales como en células grasas de epidídimo. La adición de limón no afecta esta actividad, en cambio la adición de leche (5 g ó 50 g/taza) la afecta en un 30 y 90% respectivamente (Anderson R. & Polansky M. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

La administración oral a 18 voluntarios sanos de diferentes cantidades de *té verde* descafeinado (1,5, 3,0 y 4,5 g disueltos en 500 ml de agua), determinó una concentración plasmática máxima (C_{max}) de *galato de epigalocatequina* (GEGC) de 326 ng/ml, de *epigalocatequina* (EGC) de 550 ng/ml y de *epicatequina* (EC) de 190 ng/ml. Estos valores fueron observados entre 1.4 y 2.4 horas posteriores a la ingesta del preparado. La C_{max} se incrementó al doble cuando se incrementó la dosis de 1,5 a 3 g, pero no sufrió modificaciones cuando pasó de 3 g a 4,5 g, lo cual es indicativo de un índice de saturación. La vida media del GEGC fue calculada entre 5-5,5 horas, en tanto las de EGC y EC fueron similares (2,5-3,4 horas). EGC y EC fueron excretadas por orina en un 90% a las 8 horas, no así el GEGC (Yang C. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis normales no se presentan, salvo algunos casos de estreñimiento observados en consumidores habituales. Las tomas nocturnas pueden generar insomnio debido a la presencia de *cafeína*. Los efectos indeseables de la *cafeína* no son tan notorios como los observados con el café, debido a su menor concentración y al hecho que suele estar más diluida por el agregado de agua. Incluso el agregado de leche a la infusión le resta peligrosidad. La comprobación de teratogenicidad y embriotoxicidad leves descubiertas en

la *cafeína*, sólo fueron puestas de manifiesto a partir de dosis muchísimo más altas a las usadas normalmente en los consumidores de *té verde*. El proceso de descafeinamiento del *té verde* no altera la concentración de compuestos polifenólicos (Robbers J. et al., 1997; McCaleb R. et al., 2000). En altas cantidades, puede incrementar la secreción ácida gástrica debido a la presencia de *cafeína*, lo cual ocasiona gastritis (Brinker F., 1998).

CONTRAINDICACIONES

Altas cantidades de *té verde* o *té negro* no deben ser administradas durante el embarazo y lactancia debido a que la *cafeína* puede atravesar la barrera placentaria, encontrándose además en pequeñas cantidades en leche materna (Brinker F., 1998). Pacientes hipertensos, con úlceras gástricas, insomnio y diabetes deberán tomar recaudos antes de ingerir excesivas dosis de *té verde* o *té negro*. (McCaleb R. et al., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La presencia de taninos en el *té verde* puede interferir a nivel digestivo con la asimilación de nutrientes (hierro por ejemplo) o con la actividad de enzimas digestivas (Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

El *té verde* se encuentra aprobado por las autoridades sanitarias de Bélgica, Bolivia, Suecia, USA (suplemento dietario, listado GRAS) y España (Snow J., 1995; García González

M., 2002). Se encuentra inscripto en numerosos códigos alimentarios y en las Farmacopeas de China, Francia (10th Ed.) y Japón.

USOS ETNOMEDICINALES

La toma del *té verde* tiene en Oriente un sentido ceremonial más que medicinal. Entre los usos medicinales cabe señalar su empleo como tónico, hipocolesterolemiante, antiagregante, antioxidante, antitumoral y diurético. En aplicación tópica se recomienda en casos de conjuntivitis. Si bien las formas comerciales y medicinales más importantes hacen referencia al *té verde* y al *té negro*, en China contemplan más variedades aún.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5%, a razón de 3-4 tazas diarias. El efecto estimulante se logra dejando la infusión durante un breve tiempo. Un reposo prolongado da lugar a la aparición de taninos, los que unidos a la *cafeína* dificultan su absorción.

Tintura: Relación 1:5. Se administra en base a 5-15 g diarios repartidos en 3 tomas.

Extracto seco: Relación 3:1. Se administran 50-100 gotas, 1-3 veces al día. Los productos estandarizados están valorizados en un 90% de polifenoles totales.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Se administran 25-50 gotas, 1-3 veces al día.

Uso Externo: A través del extracto glicocólico al 10% para ser aplicado en forma de cremas o geles anticelulíticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal R. and Mukhtar H.: Cancer chemoprevention by polyphenols in green tea and artichoke. In: *Dietary Pharmaceuticals in Cancer Prevention and Treatment*. Plenum Press. (1996).
- Ahmad N.: Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J. Nat. Cancer Inst.* 89 (24): 1881-6 (1997).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Anderson R., Polansky M.: Tea enhances insulin activity. *J. Agric Food Chem* 50 (24):7182-6 (2002).
- Arcangeli P.: Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. *Fitoterapia*. 71 (3): 236-44 (2000).
- Berger S.; Gupta S.; Belfi C.; Gosky D. and Mukhtar H.: Green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits topoisomerase I activity in human colon carcinoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 288 (1): 101-5 (2001).
- Bickers D., Athar M.: Novel approaches to chemoprevention of skin cancer. *J Dermatol* 27 (11):691-5 (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Publications. 2ª Ed. Oregon, USA. (1998).
- Choi Y.; Jung C.; Lee S.; Bae J.; Baek W.; Suh M.; Park J.; Park C. and Suh S.: The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate attenuates α -amyloid-induced neurotoxicity in cultured hippocampal neurons. *Life Sci.* 70 (5): 603-614 (2001).
- Chung L.; Cheung T.; Kong S.; Fung K.; Choy Y.; Chan Z. and Kwok T.: Induction of apoptosis by green tea catechins in human prostate cancer DU145 cells. *Life Sci.* 68 (10): 1207-14 (2001).
- Ciraj A., Sulaim J., Mamatha B., Gopalkrishna B., Shivananda P.: Antibacterial activity of black tea (*Camelia sinensis*) extract against Salmonella serotypes causing enteric fever. *Indian J Med Sci* 55 (7):376-81 (2001).
- Das M.; Vedasiromoni S.; Chauhan S. and Ganguly D.: Effect of green tea extract on the rat diaphragm. *J. Ethnopharmacol.* 57: 197-201 (1997).
- Dulloo A.; Seydoux J.; Girardier L.; Chantre P. and Vandermander J.: Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord.* 24 (2): 252-8 (2000).
- Fujita Y.; Yamane T.; Tanaka M. et al.: Inhibitory effect of epigallocatechin gallate on carcinogenesis with N-ethyl-N-nitrosoguanidine in mouse duodenum. *Japan. J. Cancer Res.* 80: 503-5 (1989).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitoterápicos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Guevara J.; Chumpitaz J.; Valencia E.: Acción "in vitro" de plantas sobre *Vibrio cholerae*. *Rev. Gastroenterol. Perú.* 14 (1): 27-31 (1994).
- Güida M.; Esteva M.; Martino V.; Torres H.; Flawiá M. and Paveto M.: Caracterización de productos naturales con efecto tripanosomicida. 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Abstract. Buenos Aires, Argentina. 8-10 de mayo. (2002).
- Gupta S.; Chaudhuri T.; Ganguly D. and Giri A.: Anticlastogenic effects of black tea and its two active polyphenols theaflavins and thearubigins in vivo in Swiss albino mice. *Life Sci.* 69 (23): 2735-44 (2001).
- Han J.: Highlights of the cancer chemoprevention studies in China. *Prev. Med.* 22 (5): 712-22 (1993).
- Han L.; Takaku T.; Li J.; Kimura Y.; Okuda H.: *Int. J. Obesity.* 23: 98 (1999).
- Han L.; Kimura Y.; Kawashima M.; Takaku T.; Taniyama T. et al.: Anti-obesity effects in rodents of dietary teasaponin, a lipase inhibitor. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 (10): 1459-64 (2001).
- Heck A.; Dewitt B. and Lukes A.: Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Amer. J. Health System Pharm.* 57 (13): 1221-7 (2000).
- Hodgson J.; Puddey L.; Croft K.; Burke V.; Mori T.; Caccetta R. and Beilng L.: Acute effects of ingestion of black and green tea on lipoprotein oxidation. *Am. J. Clin. Nutr.* 71 (5): 1103-7 (2000).
- Hong J.; Smith T.; Ho C.; August D. and Yang C.: Effects of purified green and black tea polyphenols on cyclooxygenase-2 and lipoxygenase-dependent metabolism of arachidonic acid in human colon mucosa and colon tumor tissues. *Biochem. Pharmacol.* 62 (9): 1175-83 (2001).
- Huang M. et al.: Effects of tea, decaffeinated tea, and caffeine on UVB light-induced complete carcinogenesis in SKH-1 mice. *Cancer Res.* 57: 2623-9 (1997).
- Imai K. and Nakachi K.: Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver disease. *Br. Med. J.* 310: 693-6 (1995).
- Jain A.; Shimo K.; Nakamura Y. et al.: Crude tea extract decreases the mutagenic activity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in vitro and in intragastric tract of rats. *Mutation Res.* 210: 1-8 (1989).
- Jankun J. et al.: *Nature.* 387: 561-3 (1997).
- Ji B.; Chow W.; Hsing H.; McLaughlin J.; Dai Q.; Gao Y. et al.: Green tea consumption and the risk of pancreatic and colorectal cancers. *Intern. J. Cancer.* 70: 255-8 (1997).
- Keli S. et al.: National Institute of Public Health and Environmental Protection. Neederland. *Arch. Int. Med.* 156: 637-42 (1996).
- Kim M.; Choi J.; Yang J.; Kim S.; Kim J.; Lee J. and Rhee S.: Effects of green tea catechin on enzyme activities and gene expression of antioxidative system in rat liver exposed to microwaves. *Nutrition Res.* 22 (6): 733-44 (2002).
- Knight J.: Reading the tea leaves. *Herbs for Health.* May/June. Pp. 41-7 (1998).
- Kohlmeier L.; Weteringe K.; Steck S. et al.: Tea and cancer prevention: an evaluation of the epidemiologic literature. *Nutr. Cancer* 27 (1): 1-13 (1997).
- Komori A.; Yatsunami J.; Okabe S. et al.: Anticarcinogenic activity of green tea polyphenols. *J. Clin. Oncol Japan.* 23 (3):186-90 (1993).
- Kono S.; Ikeda M.; Tokudome S. and Kuratsune M.: A case control study of gastric cancer and diet in northern Kyushu, Japan. *Japan J. Cancer Res.* 79: 1067-74 (1988).
- Krishnamoorthy K.: The nutritional and therapeutic value of Tea. Proceedings of the International Symposium on Tea Science. Japan. Pp. 6-11 (1991).
- Lea M.; Xiao Q.; Sadhukhan A.; Cottle S.; Yang C. and Wang Z.: Inhibitory effects of tea extracts and (-)-epigallocatechin gallate on DNA synthesis and proliferation of hepatoma and erythroleukemia cells. *Cancer Lett.* 68: 231-6 (1993).
- Leenen R.; Rooodenburg A.; Tjburg L.; Wiseman S.: A single dose of tea with or without milk increases plasma antioxidant activity in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 54: 87-92 (2000).
- Leung L.; Su Y.; Chen R.; Zhang Z.; Huang Y. and Chen Z.: Theaflavins in black tea and catechins in green tea are equally effective antioxidants. *J. Nutr.* 131 (9): 2248-51 (2001).
- Levites Y.; Weinreb O.; Maor G.; Youdim M. and Mandel S.: Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate prevents N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurodegeneration. *J. Neurochem.* 78 (5): 1073-82 (2001).
- Luo M. et al.: Inhibition of LDL oxidation by green tea extract. *The Lancet.* 349:

360-1 (1997).

- Maity S; Vedasiromoni J. and Ganguly D.: *J. Ethnopharmacol.* 46: 167 (1995).
- McCaleb R.; Leigh E. and Morien K.: *The Encyclopedia of Popular Herbs.* Prima Health, USA. (2000).
- Mitane S.; Miwa M. and Okada S.: Platelet aggregation inhibitors in hot water extract of green tea. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.* 38 (3): 790-3 (1990).
- Moro C. and Basile G.: Obesity and medicinal plants. *Fitoterapia.* 71 (Suppl): 73-82 (2000).
- Mukhtar H.; Katiyar S.; Agarwal R.: Cancer chemoprevention by green tea components. *Adv. Exp. Med. Biol.* Pp. 123-34 (1994).
- Muramatsu K.; Fukuyo M.; Hara Y.: Effect of green tea catechins on plasma cholesterol level in cholesterol fed rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 32: 613-22 (1986).
- Nagano J.; Kono S.; Preston D. and Mabuchi K.: A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan). *Cancer Causes Control.* 12 (6): 501-8 (2001).
- Nakachi K.; Suemasu K.; Suga K. et al.: Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Japanese J. Cancer Res.* 89: 254-61 (1998).
- Nakane H. and Ono K.: Differential inhibitory effects of some catechin derivatives on the activities of human immunodeficiency virus reverse transcriptase and cellular deoxyribonucleic and ribonucleic acid polymerases. *Biochemistry.* 29: 2841-45 (1990).
- Nakayama M.; Toda M.; Okubo S. et al.: Inhibition of the infectivity of influenza virus by black tea extract. *Kansenshogaku Zasshi.* 68 (7): 824-9 (1994).
- Ohe T.; Marutani K. and Nakase S.: Catechins are not major components responsible for anti-genotoxic effects of tea extracts against nitroarenes. *Mutat. Res.* 496 (1-2): 75-81 (2001).
- Otake S.; Makimura M.; Kuroki T. et al.: Anticaries effects of polyphenolic compounds from Japanese green tea. *Caries Res.* 25: 438-43 (1991).
- Pan T.; Fei J.; Zhou J.; Jankovic W.: Effects of green tea polyphenols on dopamine uptake and on MPP+-induced dopamine neuron injury. *Life Sci.* 72 (9): 1073-83 (2003).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada.* Ed. Micof. S. A. Colegio de Farmac. Valencia. (1995).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiotechnologia.* Ed. Premier. Brasil. (1997).
- Ruch R.; Cheng S. and Klauinig J.: Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis.* 10: 1.003-6 (1989).
- Sadakata S.; Fukao A.; Hisamichi S.: Mortality among female practitioners of chanoyu (Japanese tea-ceremony). *Toboku J. Exp. Med.* 166: 475-7 (1992).
- San Lin R.: Phytochemicals and antioxidants. In: *Functional Foods.* Chapman & Hall Publish. N. York. (1994).
- Sato S.: A study of green tea for a positive gastrointestinal magnetic resonance (MR) imaging enhancing agent. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 54 (9): 876-85 (1994).
- Serafini M.; Ghiselli A. and Ferro Luzzi A.: In vivo antioxidant effect of green and black tea in man. *Eur. J. Clin. Nutr.* 50: 28-32 (1996).
- Shim J.; Kang M.; Kim H. et al.: Chemopreventive effect of green tea among cigarette smokers. *Cancer Epidemiol. Biom. Prev.* 4: 387-91 (1995).
- Skrzydlewska E., Ostrowska J, Farbiszewski R, Michalak K.: Protective effect of green tea against lipid peroxidation in the rat liver, blood serum and the brain. *Phytomedicine.* 9 (3):232-8 (2002).
- Snow J.: Monograph. *Camellia sinensis* (L.) Kuntze. (Theaceae). *Protocol J. Botanical Med.* 1: 2 (1995).
- Stagg G. and Millin D.: The nutritional and therapeutic value of tea. A review. *J. Sci. Food Agric.* 26: 1439-59 (1975).
- Suganuma M.; Okabe S.; Kai Y. et al.: Synergistic effects of (-)-epigallocatechin gallate with (-)-epicatechin, sulindac or tamoxifen on cancer preventive activity in the human lung cancer cell line PC-9. *Cancer Res.* 59: 44-7 (1999).
- Tao P.: The inhibitory effects of catechin derivatives on the activities of human immunodeficiency virus reverse transcriptase and DNA polymerase. *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Pao.* 14 (5): 334-8 (1992).
- Thiagarajan G.; Chandani S.; Sundari C.; Rao S.; Kulkarni A. and Balasubramanian D.: Antioxidant properties of green and black tea, and their potential ability to retard the progression of eye lens cataract. *Exp. Eye Res.* 73 (3): 393-401 (2001).
- Tokunaga S, White IR, Frost C, Tanaka K, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyma T, Zakouji H.: Green tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. *Ann Epidemiol.* 12(3):157-65 (2002).
- Touyz L. and Amsel R.: Anticariogenic effects of black tea (*Camellia sinensis*) in caries prone-rats. *Quintessence Int.* 32 (8): 647-50 (2001).
- Uehara M. et al.: Oolong tea improves recalcitrant atopic dermatitis in some patients. *Arch. Dermatol.* 137: 42-3 (2001).
- Viani R.: The active constituents of tea: a brief review. Proceedings of the International Symposium on Tea Science. Japan. Pp. 1-5 (1991).
- Wang X. and Tian W.: Green tea epigallocatechin gallate: a natural inhibitor of fatty-acid synthetase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 288 (5): 1200-6 (2001).
- Wang Z.; Cheng S.; Zhou Z.; Athar M. et al.: Antimutagenic activity of green tea polyphenols. *Mutation Res.* 223: 273-85 (1989).
- Wang Z.; Huang M.; Ho C. et al.: Inhibitory effect of green tea on the growth of established skin papillomas in mice. *Cancer Res.* 52 (23): 6.657-65 (1992).
- Wilasrusmee C., Siddiqui J., Bruch D., Wilasrusmee S., Kittur S., Kittur D.: In vitro immunomodulatory effects of herbal products. *Am Surg.* 68 (10): 860-4 (2002).
- Yamaguchi Z.; Hayashi M.; Yamazoe H. et al.: Preventive effect of green tea extract on lipid abnormalities in serum, liver and aorta of mice fed a atherogenic diet. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 97 (6): 329-37 (1991).
- Yang C.; Chen L.; Lee M.; Balentine D.; Kuo M. and Schantz S.: Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7 (4): 351-4 (1998).
- Yang C., Prabhu S., Landau J.: Prevention of carcinogenesis by tea polyphenols. *Drug Metab Rev.* 33 (3-4): 237-53 (2001).
- Yokozawa T.; Nakagawa T.; Lee K. et al.: Effects of green tea tannin on cisplatin-induced nephropathy in LLC-PK1 cells and rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 51: 1325-31 (1999).
- Zhao B.; Li X.; He R.; Cheng S. and Xin W.: Scavenging effect of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophys.* 14: 175-85 (1989).

TEJO



NOMBRE CIENTÍFICO

Taxus brevifolia Nutt. Sinonimias: Se citan 5 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: tejo tajo.

Portugués: teixo, teixeira

Inglés: yew, chinwood.

Otros: if (Francés), taxus (Alemania), zarnab (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol dioico perenne, perteneciente a la familia de las Taxáceas, caracterizado por presentar un crecimiento muy lento (para llegar a obtener 25 cm de diámetro y 9 metros de altura necesita aproximadamente 100 años); una altura comprendida entre 10 y 18 metros; tronco de textura fuerte cuyo diámetro alcanza 100-150 cm; corteza delgada (3 mm. aproximadamente), color marrón oscuro o rojiza, desprendiéndose en escamas; hojas planas muy numerosas, alternas, angostas, recurvadas, de color verdoso (algo más oscuras en la cara superior), dispuestas de manera extendida, permaneciendo alrededor de ocho años sobre las ramas. La floración ocurre en primavera, surgiendo las flores masculinas y femeninas en árboles separados. Las masculinas se agrupan en forma de espigas o amentos, mientras las femeninas lo hacen desnudas, sésiles (fijas a una estructura) presentando forma redondeada. El fruto o pseudofruto es una semilla simple, de forma ovalada, cubierta por una cúpula roja y carnosa en su madurez (arilo), coincidente con la llegada del otoño.

Nota: Se conocen alrededor de diez especies las que varían según su ubicación geográfica: *Taxus baccata* (europeo), *Taxus brevifolia* (del Pacífico), *Taxus wallichiana* (Himalaya), *Taxus cuspidata* (Japón), *Taxus canadensis* (Canadá), etc. De todas ellas, *Taxus brevifolia* y *Taxus baccata* son las principales fuentes de principios activos utilizados en medicina.

HÁBITAT

El tejo es oriundo de las zonas montañosas de Europa (Alpes, Apeninos, sur de Escandinavia, costa Mediterránea, Centroeuropa hasta los Balcanes), norte de África, zona

occidental de Asia (este de China, Japón y el Himalaya) y Norteamérica (noroeste de Canadá, sur de Alaska, norte de California, Washington, Montana, Idaho y Oregón). Se ubica preferentemente en laderas sombrías y en suelos calcáreos de las zonas montañosas. No forma por sí solo bosques, aunque suele mezclarse entre ellos. Es una especie que se adapta con dificultad, siendo sensible a las heladas tardías y a los inviernos duros. No obstante, se han encontrado ejemplares de alrededor de 2.000 años de edad.

PARTE UTILIZADA

Corteza y hojas. Hay que tener en cuenta que una vez decortezado, el árbol muere.

HISTORIA

El tejo fue considerado especie sagrada por griegos (ya era mencionado en el libro de Dioscórides), romanos y celtas. Los griegos relacionaban el tejo con las diferentes lunas, con el nacimiento, el sostén de la vida y la presencia sobre la muerte. En el año 51 a.C. el emperador Julio César se refirió a este árbol en el sexto de sus siete libros titulado «De Bello Gálico» en el que confiesa: «... preferiría morir envenenado por un tejo antes que rendirme a los romanos...». También hace mención del tejo Plinio el Viejo, cuando señalaba los peligros a los que estaba expuesta la gente que bebía del vino guardado en toneles hechos con madera de tejo. Por otro parte, el emperador Claudio recomendó en una sesión ante el senado, que debía usarse el tejo como antídoto contra mordeduras de víboras.

Tiempo más tarde, el tejo sirvió de base para la fabricación de instrumentos musicales de cuerda, arcos y mobiliario de muchas casas. Pero dichos usos fueron efímeros a partir de la muerte de algunos trabajadores que habían aspirado el polvo de su madera. Sin embargo, en el siglo XVII se lo reconsideró al observarse que era un árbol vistoso, resistente a la contaminación ambiental y a la depredación de insectos y pájaros, por lo que fue muy común el plantarlo en los jardines que rodeaban las grandes mansiones. Incluso algunas investigaciones que datan del siglo XVIII aluden al efecto antipalúdico y antirreumático de su corteza.

En el siglo XIX fue recomendado como excelente abortivo para las mujeres encintas aunque también fue por ello la primer causa de envenenamiento en ciertas poblaciones europeas. Los indios de las tribus noroccidentales de Estados Unidos (Qinault, Multnomah y Nez Percé), utilizaban la corteza del tejo como desinfectante, abortivo y para tratar cánceres de piel. En el siglo XX las guerras terminaron acabando con un importante número de tejos en el mundo. Sumado a ello, las madereras del noroeste del Pacífico quemaban los tejos resultantes de la tala del bosque para obtener pinos e higueras, árboles mucho más altos con los que estaban mezclados. En 1959 el botánico Arthur Barclay, del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, llevó una muestra del tejo del Pacífico obtenido del bosque nacional de Gifford Pinchot (Washington) al Instituto de Investigación Triangle de Carolina del Norte. Dos científicos de esa institución, Monroe Wall y Mansukh Wani, comenzaron a investigar en 1971 al tejo en modelos experimentales de leucemia. En 1976 logran aislar un componente desconocido hasta entonces al que denominaron *taxol*, en virtud a la semejanza que presentaba con otros compuestos conocidos como *taxanos* y por encontrarse en especies del género *Taxus*.

En 1978 el INC (Instituto Nacional del Cáncer de USA) solicita al servicio forestal la cantidad de 30.000 kg de corteza con el fin de continuar los estudios. El escasísimo rendimiento de *taxol* que proveía cada árbol y la fuerte oposición de los ecologistas, hizo que se perdiera interés

en la investigación durante ese año. Sin embargo, los resultados promisorios observados con los primeros extractos hizo que se desencadara una alocada carrera en la búsqueda de conseguir la síntesis completa del *taxol*. 1979 es el año que marca el renovado interés por el tejo, a partir de las investigaciones llevadas a cabo por un grupo de científicos comandado por la Dra. Susan Horwitz de la Facultad de Medicina Albert Einstein, en Bronx, Nueva York (USA). Este grupo logra demostrar que el *taxol* destruye las células cancerosas de un modo distinto al conocido hasta la fecha, deducción a la que arribaron tras diez años de estudio.

El nombre *taxol* fue incorporada por el laboratorio Bristol-Myers-Squibb como marca registrada, sugiriéndose que se emplee la denominación de *paclitaxel* cuando se haga referencia al principio activo. La escasa cantidad de *taxol* encontrada en cada árbol, sumado a la gran escasez de especies sobrevivientes y la enconada oposición de los grupos ecologistas para evitar una segura extinción, han hecho que la ciencia extreme sus recursos a efectos de obtener el producto sintético sin necesidad de destruir los árboles.

Fue por ello que entre 1984 y 1993, más de 30 equipos de investigadores se abocaron a la tarea de sintetizar el *taxol*, una tarea realmente ciclópea ya que se trata de una molécula que contiene más de 112 átomos. A medida que pasaban los años, resultaba cada vez más difícil lograr el cometido, por lo que la mayoría de los investigadores se inclinaron a la búsqueda de algún compuesto emparentado químicamente y a partir de allí lograr una hemisíntesis. El centro de la molécula, conocido como *taxano*, fue el punto de inicio. Fue así que un grupo de investigadores franceses encabezado por Pierre Potier observó que el núcleo *taxano* se encontraba en las agujas o acículas del ramaje, lo cual el árbol puede regenerar después de ser arrancados. Si bien algunas agujas contienen *taxol*, la proporción hallable en ellas es entre 10 y 1.000 veces menor de lo que ofrece la corteza. Además la extrema complejidad de la fracción de diterpenos de las hojas y la gran cantidad de alcaloides tóxicos derivados, hace muy difícil la extracción de *taxol* de las mismas. Finalmente en 1994 los investigadores del Instituto de Investigaciones Scripps (La Jolla, California) lograban la síntesis total del *taxol* sin necesidad de recurrir a la fuente natural.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Pseudoalcaloides diterpénicos: taxina (combinación de 11 ésteres diterpénicos derivados del taxano) presente en distintas proporciones en la corteza (mayoritariamente), raíz, ramas, hojas y semillas (no así en el fruto). De esta mezcla (0,4-0,7% en material fresco) sólo han podido ser dilucidadas químicamente algunas fracciones como las taxinas A y B e isotaxinas A y B. La taxina B (30-60%) es el mayor constituyente del complejo taxina. Otro pseudoalcaloide que no forma parte de este complejo es el *taxol* (nombre registrado) ó *paclitaxel* (nombre sugerido para la molécula). Otros pseudoalcaloides análogos al *taxol* se han encontrado en las hojas: cafalomanina, 10-deacetiltaxol, 10-deacetil-cefalomanina y bacatina-III. Recientemente se han obtenido tanto de *T. baccata* como de *T. mairei* otros dos diterpenoides: 3-oxicriptojaponol y taxamaireina C. (Monacelli B. et al., 2002).

En especies orientales (*Taxus mairei*, *T. cuspidata* o *T. yunnanensis*) la concentración de *paclitaxel* es similar tanto en la corteza como en la raíz. La unión del núcleo taxano con una pequeña cadena lateral permitió la hemisíntesis de otro compuesto activo, al que denominaron *taxótero* o *docetaxel*, el cual difiere molecularmente sólo en dos lugares respecto al *paclitaxel* (Liu G. et al., 2001; Georgoulis V., 2002). Otro compuesto, el 10-deacetil-bacatina III (10-DAB), se encuentra con relativa abundancia en las hojas del

tejo del Pacífico (a razón de 1 g por kilo de hojas frescas). Esta sustancia (mucho más abundante que el paclitaxel) una vez aislada también permite completar en laboratorio la síntesis de paclitaxel y de docetaxel. Actualmente el taxol se obtiene por esta vía, mucho más renovable, evitando la depredación a la que se somete el árbol cuando se trabaja desde la corteza. El 10-DAB, a diferencia del paclitaxel, es un compuesto inactivo y sólo carece de la cadena fenil-soserina en posición 13 y un grupo acetilo en posición 10 (Lavelle F. et al., 1995).

Se debe tener en cuenta que la aislación de taxanos puede ser afectada por factores epigenéticos tales como: edad y sexo del árbol, estación de recolección de las hojas, entorno, etc. El taxol ha podido ser sintetizado totalmente en el laboratorio (Holton R. et al., 1994), sin embargo también puede ser producido por hongos que parasitan estos árboles como por ejemplo *Taxomyces andreanae* (encontrado en algunos ejemplares de los bosques de Montana en USA), *Sporormia minima* o *Trichothecium sp* (parasitan al *Taxus walllichiana*) y *Tubercularia sp*, parasitante de la especie china *Taxus mairei* (Huxtable R., 1995; Wang J. et al., 2000; Shrestha K. et al., 2001).

Lignanos: matairesinol, α -conidendrina, hibalactona aislados de las ramas y las hojas (agujetas o pinchillos) de *Taxus baccata*. De la corteza de *Taxus brevifolia* se ha aislado el terpenolignano brevitaquina.

Otros: De las hojas de los tejos se han aislado varios compuestos ácidos: ácido benzoico, ácido salicílico, ácido cinnámico, ácido gentísico, ácido gálico, etc. También se ha aislado β -ecdisona. De la corteza de *Taxus baccata* se han aislado los compuestos betuligenol, befulósido y los flavonoides psiadopiticina y ginkgetina entre otros.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las mismas se centran fundamentalmente en los taxoides aislados de las hojas o de la corteza. Actualmente estas sustancias cuentan con status de droga de primer orden en el abordaje de procesos tumorales, principalmente ginecológicos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antitumoral

Los estudios sobre este árbol comienzan en 1971, año en que se publica el aislamiento del *taxol*, el cual sería responsable de detener la proliferación de células leucémicas en cultivos *in vitro*. La obtención simple de *paclitaxel* (Taxol®) a partir de la corteza era muy perjudicial para el árbol. Un árbol de 100 años provee 3 kg. de corteza (recordar que la corteza es muy delgada alcanzando unos 3 mm. de diámetro) de la que se obtienen 300 mg. de *paclitaxel*. Para obtener 1 gramo de *taxol* eran necesarios por lo menos tres árboles enteros. Y para poder tratar algunos miles de pacientes, se corría el riesgo de extinguir el árbol de la superficie del planeta (Appendino G., 1993).

El *paclitaxel* demostró en cultivos tumorales que se une y a la vez promueve la polimerización de la β -tubulina, proteína mayoritaria de los microtúbulos que forman el huso acromático durante la mitosis. A raíz de ello, la célula no alcanza a terminar la mitosis debido a una estabilización y rigidez de los microtúbulos. Así se evita la despolimerización, se estabiliza el huso acromático y se bloquean las células en anafase. Este mecanismo es opuesto al de la *colchicina*, *vinristina* y *vinblastina* las cuales bloquean la polimerización de la tubulina. En resumen, el *paclitaxel* actúa bloqueando la división celular en fase G2 o M pero sin influir en la síntesis primaria del ADN. (Schiff P. et al., 1979; Nicolau K. et al., 1994; Kuklinski C., 2000).

En modelos experimentales el *paclitaxel* ha demostrado

una actividad inhibitoria (entre moderada y significativa) frente a tumores humanos trasplantados a ratas, melanoma B16, leucemia P-388 y L-1210 y en el carcinoma pulmonar Lewis (INC, 1983). En combinación con radiación ionizante, los efectos antitumorales se incrementan notablemente (Tishler R. et al., 1992). También demostró efectos inhibitorios *in vitro* sobre el fibrosarcoma humano HT-1080 y los melanomas B16 y BL6 (Liu H. et al., 1998).

En experiencias humanas, el *paclitaxel* demostró su utilidad en cáncer de ovario avanzado y cánceres de ovario refractarios a otros tratamientos. Uno de estos estudios, realizado en el Centro de Oncología John Hopkins (USA), demostró que el *paclitaxel* reduce el tamaño de tumoraciones ováricas refractarias a cisplatino en más del 30% de pacientes. Incluso uno de los pacientes logró curarse definitivamente. La dosis suministrada fue de 110-250 mg/m² repetida cada tres o cuatro semanas. Hay que tener en cuenta que se considera como muy exitosa toda droga nueva que alcance un 15-20% de resultados positivos. En caso de combinarse *taxol* con cisplatino, las dosis recomendadas serían 135 mg/m² y 75 mg/m², respectivamente. (Rowinski E., 1991). Otro estudio realizado en pacientes con cáncer de ovario determinó una respuesta favorable en 19 de los 38 pacientes evaluados, con una dosis de 250 mg/m² (Sarosy G. et al., 1992).

Un primer ensayo clínico realizado con *paclitaxel* (200-250 mg/m²) en 25 pacientes con cáncer de mama que habían recibido previamente quimioterapia convencional, demostró un 56% de respuesta favorable (Holmes F. et al., 1991). Otro estudio posterior demostró resultados satisfactorios en 16 de los 26 pacientes evaluados (Seidman A. et al., 1992). Las experiencias realizadas con *docetaxel* demostraron un porcentaje de eficacia del 48% (contra el 25% de las drogas clásicas) en pacientes afectadas de cáncer de mama que habían experimentado ya con otros tratamientos convencionales. Pero el resultado fue mayor (61%) cuando fue ensayado en Europa en más de 5.000 mujeres que recibían tratamiento por primera vez. Este fármaco se aplica en forma inyectable cada 21 días y, hasta el momento, no registra resistencia cruzada. Esto significa que aquellos tumores que presentan resistencia a una droga pueden no serlo al *docetaxel*. Actualmente se están realizando ensayos combinando estos taxanos con drogas de síntesis anti-neoplásicas (doxorubicina por ejemplo) en el abordaje de cáncer de mama (Arbuck S. et al., 1994; O'Leary J. et al., 1998). Han sido informados buenos resultados con el empleo de *docetaxel* en casos de carcinoma de pulmón a células no pequeñas (Georgoulis V., 2002).

Los resultados de tres ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas (la mayoría en estadio IV de la enfermedad) determinaron efectos beneficiosos de la administración de *paclitaxel* en 21 de los 24 casos tratados. La tasa de sobrevida reportada en uno de esos estudios determinó que el 46% de los pacientes tratados (todos en estadio IV) alcanzaron un año de sobrevida (Murphy W. et al., 1992; Chang A. et al., 1992; Gatzemeier U. et al., 1995).

En casos de melanoma, el resultado de un estudio clínico sobre 34 pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia, determinó que la administración de 250 mg/m² de *paclitaxel* produjo remisión completa en 3 de los casos, 1 con respuesta benéfica parcial y 5 con estabilización de la enfermedad. En todos los casos las respuestas positivas demostraron ser muy prolongadas (Einzig A. et al., 1991). Respecto a cáncer de próstata, la administración de *taxol* en un ensayo clínico sobre 22 pacientes, demostró 1 caso de remisión completa, 11 de estabilización de la enfermedad y 10 de evolución desfavorable (Roth B. et al., 1992).

La adición de *paclitaxel* a esquemas oncológicos con tres drogas (ciclofosfamida, carboplatino y etoposide) demostró buenos resultados en un estudio en fase I clínica con 13 pacientes afectados de distintos cánceres (mama, pulmón, etc) sin tratamiento previo. (Boros L. et al., 1995). Asimismo, la combinación de *paclitaxel* e irradiación ha sido estudiada experimentalmente en modelos de carcinoma de cuello uterino y adenocarcinoma de mama, con resultados variables ya que no existe una uniformidad de criterio respecto a una posible sensibilización del *paclitaxel* a terapia radiante posterior (Minarik L. & Hall E., 1994; Pradier O. et al., 1999).

Otros

La *taxina* presenta efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos, pudiendo interferir con el sistema de conducción cardíaco, provocando bradicardia y paro cardíaco en diástole. Esta actividad podría estar relacionada con una alteración en el intercambio iónico de los canales cálcicos (Appendino G., 1993). De la corteza de *Taxus baccata* se ha aislado un compuesto denominado *befulósido* el cual ha demostrado experimentalmente importantes propiedades hepatoprotectoras (Chattopadhyay S. et al., 1994). El extracto etanólico de la corteza interior de *T. baccata* demostró propiedades antibacterianas en cultivos Gram (-) de *Pseudomonas pseudomalli*, *Salmonella typhi* y *Enterobacter cloacae*; como así también propiedades antifúngicas en cultivos de *Nigrospora oryzae*, *Microsporium canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Curvalaria lunata* y *Pleuralus astreatus*. En cambio frente a gérmenes Gram (+) y *Candida albicans* se mostró inactivo. La actividad antifúngica fue lograda con una concentración de 400 µg/ml, siendo tan efectiva como la lograda por griseofulvina en concentración de 10 µg/ml (Erdemoglu N. & Sener B., 2001). En el área cardiológica, el *paclitaxel* ha dado muy buenos resultados como agente antiproliferativo, evitando vía stent los problemas de reestenosis en trastornos coronarios (Grube E. et al., 2002; Müller R. et al., 2002). Taxoides y lignanos de la corteza de *T. baccata* demostraron efectos antinociceptivos en ratones frente a las contracciones dolorosas inducidas por *p*-benzoquinona. En cambio, únicamente los lignanos demostraron efectos antiinflamatorios en edema de pata de ratón bajo inducción por carragenina (Küpeli E. et al., 2003).

FARMACOCINÉTICA

La disposición del *paclitaxel* en plasma ha sido caracterizado por un modelo bioexponencial (α y β), demostrando una vida media de 0,3 y 5 horas, respectivamente. Durante su transporte plasmático, el 95% se encuentra ligado a proteínas. El *paclitaxel* presenta un prolongado volumen de distribución de 110 L/m². La excreción urinaria es mínima (menor al 5%) lo cual sugiere que la excreción biliar, la metabolización hepática o su unión a las células tumorales, son responsables del clearance del volumen sistémico (Lenaz L. & De Furia M., 1993).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: A diferencia de otras coníferas, como el abeto o el pino, todas las partes de este árbol son altamente tóxicas, salvo la cúpula carnosa de color rojo que recubre las semillas. Los efectos tóxicos del tejo eran bien conocidos desde la antigüedad a partir de intoxicaciones en animales que solían comer de sus hojas. Por ejemplo, conejos, ovejas o caballos son muy sensibles, en tanto los ruminantes presentan mayor resistencia (Appendino G., 1993; Kite G. et al., 2000).

El ganado bovino ha resultado ser sensible a hojas, corteza y frutos de *Taxus globosa* Sch. presentando cuadros

cólicos abdominales, temblores, disnea y diarrea (González Stuart A., 1989). Respecto a *Taxus baccata* se ha calculado que la dosis letal para animales no ruminantes es de 0,5 g/kg de peso, mientras que para los ruminantes alcanza los 5 g/kg. La DL50 del *paclitaxel* en ratas por vía oral es de 20-25 mg/kg, en tanto para la *taxina B* alcanza a 4-5 mg/kg. En cambio, la *taxina A* no resultó tóxica. La DL50 del *paclitaxel* en ratas es de 206 mg/m² en una dosis simple, o de 51 mg/m² por día durante 5 días consecutivos. La toxicidad demostró ser mayor en tejidos de rápida proliferación como el hemopoyético, linfático, gastrointestinal o reproductivo. En cambio sobre tejido nervioso, renal o cardiovascular el impacto tóxico es mucho menor (INC 1983; Appendino G., 1993).

Estudios de toxicidad efectuados en ratas y ratones a lo largo de 10, 20 y 30 días con el extracto metanólico de hojas y corteza de *Taxus baccata*, demostró una mayor toxicidad en el extracto de la corteza respecto al de las hojas, siendo incluso superior al extracto de las fracciones pseudoalcaloides purificadas. Los animales mostraron a partir de la semana de tratamiento (con ambos extractos por separado) incrementos sanguíneos de transaminasas y fosfatasa alcalina, con disminución en el recuento total de leucocitos (> linfocitos) y colesterol total. Otro trabajo con *paclitaxel* administrado en cultivos de hepatocitos de ratas, evidenció reducción del metabolismo aeróbico, afectando la cadena respiratoria celular. De acuerdo a estos resultados, se concluye que el extracto metanólico de hojas y corteza como así también el *paclitaxel*, presentan hepatotoxicidad (Manzana A. et al., 1996; Shanker K. et al., 2002).

Estudios en Humanos: Los casos de toxicidad observados en humanos en la antigüedad, eran debidos a las propiedades abortivas atribuidas a sus hojas. Son numerosos los casos reportados de mujeres que han muerto por tomar tisanas de hojas de tejo. Si accidentalmente alguna persona o niño ingiere las hojas, el hecho de no masticarlas lo preserva de los efectos tóxicos, ya que la hoja contiene un tegumento externo resistente a la acción de los jugos gástricos. Los primeros síntomas de intoxicación aparecen a la hora de haber ingerido algún componente del tejo, lo cual indica la rápida absorción de sus componentes tóxicos (Appendino G., 1993; Willaert W. et al., 2002).

Los síntomas comúnmente encontrados son: midriasis, náuseas, vómitos, cólicos abdominales y arritmias cardíacas. La muerte ocurre por paro cardíaco aproximadamente entre las 3 y 24 horas de la ingesta. El E.C.G muestra ausencia de onda P y señales severas de hiperkalemia. La *taxina* demostró poseer efectos cronotrope negativo e inotrópico interfiriendo en el sistema de conducción cardíaco, causando bradicardia y paro cardíaco en diástole (Appendino G., 1993; Willaert W. et al., 2002).

Debido a que el *paclitaxel* es insoluble en agua, la administración del mismo se realiza en una fórmula que contiene una mezcla 50:50 de aceite de ricino polioxiethylado (Cremophor-EL) y etanol dehidratado. En experiencias animales, el Cremophor-EL ha sido asociado con reacciones de hipersensibilidad, vasodilatación, disnea, letargo, hipotensión arterial y muerte (Lenaz L. & De Furia M., 1993; Price K. et al., 2002). En la idea de minimizar los efectos adversos, se ha sugerido administrar el producto por infusión lenta (24 hs) y a continuación de una premedicación basada en dexametasona, cimetidina y difenhidramina. La buena tolerancia registrada por este método llevó a acortar el proceso de infusión a solo 3 horas, lográndose muy buenos resultados desde el punto de vista de la tolerancia del paciente (Donehower C. & Rowinsky E., 1993). En la actualidad, se está trabajando en el hallazgo de derivados solubles en agua. Al respecto se han elaborado preparados con ésteres succínicos, glutámicos, carbónicos o sulfónicos del *paclitaxel*

en forma de liposomas (Ceruti M. et al., 2000).

Los pacientes sometidos a terapia con *paclitaxel* o *taxoides* pueden presentar señales de hipersensibilidad a los pocos minutos de iniciarse la infusión, observándose reacciones leves (dermatitis y rubor inicial) en el 64% de los casos; o reacciones incluso más graves (hipotensión, broncoespasmo, eritema generalizado). En este último caso se ha de suspender el suministro de la droga y se recomienda no volver a tratar con esta medicación a esos pacientes. A lo largo de varias experiencias en humanos durante la fase I clínica, fueron observados otros efectos colaterales: alopecia reversible, bradicardias asintomáticas, parestesias leves, mioartralgias, náuseas, vómitos y diarreas. Con posterioridad al tratamiento, se ha observado retención de líquidos en el 47% de los casos, para lo cual se suele premedicar con corticoides (Lenaz L. & De Furia M., 1993; Potemski P. & Pluzanska A., 1999).

La aparición de mucositis suele ser común en tratamientos combinados de doxorubicina (primero) junto con *paclitaxel*. El desarrollo de neurotoxicidad grave es poco frecuente y se suele dar en casos de dosis mayores a 250 mg/m² por ciclo (Postma T. et al., 1995). En cuanto a la alopecia (83%), en todos los casos es reversible. Al respecto, debe recordarse que las células cancerosas se dividen con mayor frecuencia que las sanas, lo que hace que el fármaco ataque prioritariamente a los tumores en donde se lleva a cabo una división celular exagerada. Sin embargo, los leucocitos de la sangre o las células que conforman el cabello también pueden verse afectadas ya que su división celular es muy rápida, dando origen así a la caída del cabello (Alonso J., 1998).

La reacción hematológica más importante durante el suministro de *paclitaxel* o de *docetaxel* es la neutropenia, la cual es reversible y no acumulativa, persistiendo en término promedio unos siete días. En el 19% de los casos que cursan con neutropenia se han asociado procesos infecciosos. También es importante el número de anemias (< 11 g/dl) que alcanza al 85% de los pacientes tratados. En menor medida se ha observado trombocitopenia (8%). (Lenaz L. & De Furia M., 1993).

A nivel digestivo se comprobó la presencia de náuseas (45%), diarrea (43%) y vómitos (28%). En un 10% de los casos se apreciaron incrementos de enzimas hepáticas: alanina transferasa, fosfatasa alcalina y aspartato transferasa. En un 5% de los casos se observó un incremento de la bilirrubina. Los casos de hipotensión arterial son del orden del 5%, artralgias (10%) y mialgias (22%). (Lenaz L. & De Furia M., 1993).

CONTRAINDICACIONES

No utilizar *paclitaxel* ni *docetaxel* en pacientes con recuento de neutrófilos menor a 1.500 células/mm³; como así tampoco en casos de insuficiencia hepática grave o estados de gravedad, ya que ha demostrado ser embriotóxico y abortivo (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Estudios *in vitro* han demostrado que el ketoconazol inhibe el metabolismo del *docetaxel* en forma significativa, por

lo que se recomienda no prescribir dicha droga en forma conjunta.

STATUS LEGAL

El *paclitaxel* fue aprobado en 1995 por la FDA norteamericana, estando comercializada desde ese mismo año en Alemania, Bélgica, Inglaterra y Francia. A partir de julio de 1996 fue aprobada como especialidad medicinal en Argentina. Extractos de la corteza u hojas no están autorizados para el registro como Suplemento Dietario en Argentina (ANMAT, 2001).

USOS MEDICINALES

Los *taxoides* hemisintéticos o sintéticos se emplean en terapia oncológica para el abordaje de cáncer de ovario resistente a otros tratamientos, en cáncer de mama metastásico refractario al tratamiento con antraciclinas, en cáncer de próstata y en ciertos tipos de leucemia. También resultan promisorios los estudios efectuados en cáncer de pulmón. Suele asociarse en cocteles farmacológicos.

USOS ETNOMEDICINALES

Las hojas del tejo han sido usadas en Europa popularmente como diuréticas, antisépticas, tranquilizantes, antipiréticas e incluso abortivas. En la India se han empleado como expectorantes, emenagogas, sedativas, antisépticas, afrodisíacas y anticonvulsivantes. Los indios americanos utilizaban las hojas para tratar dolencias pulmonares graves. Por ejemplo, la tribu Potawatomi, trataba las enfermedades venéreas aplastando las hojas y colocándolas sobre las heridas o llagas. Las hojas y ramas hervidas eran inhaladas por enfermos artríticos de las tribus Chippewas, Iroqueses y Menomines, todas de Norteamérica.

CURIOSIDADES

Dentro de las antiguas creencias populares, no sólo el hecho de tocar la corteza o masticar las hojas del tejo constituía un alto peligro, sino también el hecho de respirar el aroma de sus flores o dormir bajo su sombra, lo cual según señalaba Dioscórides, «podía matar a una persona».

En la cultura Celta, el tejo era considerado un árbol sagrado siendo común como ornamento de los cementerios. Creían que las raíces de los tejos entraban en las gargantas de los difuntos y les arrebataban los secretos que celosamente habían guardado en vida, los cuales eran luego revelados a través de los susurros que hacían sus ramas cuando soplaban el viento. Los misterios que encerraban las historias sobre el tejo no iban a escapar tampoco a las obras literarias. Shakespeare lo menciona en «Hamlet» y «Macbeth», en tanto Ágatha Christie lo hace en «A pocket full of Rye».

La madera del tejo fue utilizada en la Edad Media para confeccionar arcos. Era muy abundante en el mismo bosque de Sherwood, famoso por la leyenda de Robin Hood. El escritor Lord Tennyson narra en su libro, que Robin Hood quería ser enterrado en el lugar donde cayera la última flecha que el dispararía. Precisamente la flecha cayó al lado de un árbol de tejo y fue allí donde finalmente fue enterrado.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- ANMAT: Disposición n° 1637. Suplementos Dietarios. Boletín Oficial. N° 29621. Sec. 1°. Abril 3 (2001).
- Appendino G. Taxol (paclitaxel): Historical and Ecological Aspects. *Fitoterapia* 64 (Suppl. 1): 5-25 (1993).
- Appendino G., Özen H., Gariboldi P., Bombardelli E. Taxoids from the needles of yew. *Fitoterapia* 64 (Suppl. 1): 27-35 (1993).
- Appendino G., Özen H., Gariboldi P., Gabetta B. and Bombardelli E.: Four new taxanes from the needles of *Taxus baccata*. *Fitoterapia* 64 (Suppl. 1): 47-51 (1993).
- Arbuck S., Dorr A. and Friedman M.: Paclitaxel in breast cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 8 (1): 121-40 (1994).
- Arslanian R., Bailey D., Kent M., Richheimer S., Thornburg K., Timmons D. and Zbeng Q.: Brevitaxin, a new diterpenolignan from the bark of *Taxus brevifolia*. *J. Nat. Prod.* 58 (4): 583-5 (1995).
- Boros L., Garrow G., Asbury R. and Chang A.: Phase I study of escalating doses of paclitaxel with fixed doses of ifosfamide, carboplatin and etoposide. *Semin. Oncol.* 22 (Suppl. 3): 28-31 (1995).
- Brinker F.: Herb Contraindications and Drug Interactions. Eclectical Medical Publications. 2° Ed. U.S.A. (1998).
- Ceruti M., Crosasso P., Brusca P., Arpico S., Dosio F. and Cattel L.: Preparation, characterization, cytotoxicity and pharmacokinetics of liposomes containing water-soluble prodrugs of

paclitaxel. *J. Control Release.* 63 (1-2): 141-53 (2000).

- Chang A.; Kim K.; Gluck J.; Anderson T.; Karp D. and Johnson D. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 11: 293 (1992).

- Chattopadhyay S.; Tripathy V.; Thakur R.; Sbrama R. and Jain S.: Isolation of taxol, 10-deacetylbaicatin-III and (-) betuligenol from *Taxus baccata* Linn. *Indian J. Chem.* 33B: 409-11 (1994).

- Das B.; Padma Rao S.; Srinivas K. et al.: Lignans of *Taxus baccata*. *Fitoterapia* 66 (5): 475 (1995).

- Donehower C. and Rovinsky E.: An overview of experience with Taxol in the U.S.A.R.C. *Cancer Treatm. Rev.* 19 (Suppl. C.): 63-78 (1993).

- Duke J.: *The role of Medicinal Plants in Helath Care in India.* Pp. 266-277. In: *Medicinal Resources of the Tropical Forest.* U.S.A. (1995).

- Einzig A.; Hochster H.; Wiernick P.; Trump D.; Dutcher J. et al. *Invest. New Drugs.* 9: 59 (1991).

- Erdemoglu N. and Sener B.: *Antimicrobial activity of the heartwood of Taxus baccata.* *Fitoterapia.* 72 (1): 59-61 (2001).

- Gatzmeier U.; Heckmayr M.; Neuhaus R.; Schluter I.; Pawel J.; Wagner H. and Dreps A.: *Phase II study with paclitaxel for the treatment of advanced inoperable non-small cell lung cancer.* *Lung Cancer.* 12 (Suppl. 2): 101-6 (1995).

- Georgoulas V.: Docetaxel (taxotere) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Curr Med Chem* 9 (8): 869-77 (2002).

- González Stuart A.: *Plantas Tóxicas para el ganado.* Edit. Limusa-Noriega. México. (1989).

- Griffini A., Peterlongo F., De Bellis P. and Pace R.: *Desorption chemical ionization and thermospray mass spectra of Taxol and related compounds.* *Fitoterapia* 64 (Suppl.1): 53-80 (1993).

- Grube E., Gerckens U., Buellesfeld L.: Drug-eluting stents: clinical experiences and perspectives. *Minerva Cardioangiol* 50 (5): 469-73 (2002).

- Guy R.; Dai W. and Guy K.: *Chemistry and Biology of Taxol.* *Angewandte Chemie.* 33 (1): 45-66 (1994).

- Holmes F.; Walters R.; Theriault R.; Forman A.; Newton L. et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 83: 1797 (1991).

- Holton R.; Somoza C.; Kim H.; Liang F.; Biediger R. et al.: *First total synthesis of taxol I. Functionalization of the B ring.* *J. Amer. Chem. Soc.* 116: 1597-8 (1994).

- Huxtable R.: *Regional Sources of Natural Products: Taxomyces andreanae.* *Proc. West Pharmacol. Soc.* 38: 1-4 (1995).

- INC: *Taxol. National Cancer Institute Clinical Brochure.* Pp. 6-12 (1983).

- Kite G.; Lawrence T. and Dauncey E.: *Detecting Taxus poisoning in borses using liquid chromatography/mass spectrometry.* *Vet. Hum. Toxicol.* 42 (3): 151-4 (2000).

- Kremer B.: *Arboles.* Editorial Blume S. A. Barcelona. (1994).

- Kukulinski C.: *Farmacognosia.* Edit. Omega S. A. España. (2000).

- Kipeli E.; Erdemoglu N.; Yesilada E. and Sener B.: *Anti-inflammatory and antinociceptive activity of taxoids and lignans from heartwood of Taxus baccata L.* *J. Ethnopharmacol.* 89 (2-3): 265-70 (2003).

- Lavelle F.; Combeau C. and Commercon A.: *Taxoids: structural and experimental properties.* *Bull. Cancer.* 82 (4): 249-64 (1995).

- Lenaz L., De Furia M.: *Taxol: a novel natural product with significant anticancer activity.* *Fitoterapia* 64 (Suppl.1): 27-35 (1993).

- Liu G.; Fang W.; Qian J. and Lan H.: *Distribution of paclitaxel and its congeners in Taxus mairei.* *Fitoterapia.* 72 (7): 743-6 (2001).

- Liu H., Lei X., Han R.: *Anti-invasion activity of several plant-originated anticancer drugs with different mechanism of action.* *Yao Xue Xue Bao* 33 (1):18-21 (1998).

- Luczak S. and Swiatek L.: *Acidic constituents of Taxus baccata.* *Fitoterapia.* 66 (5): 469 (1995).

- Merino L.: *Los últimos días del cáncer.* *Rev. Ecología y Sociedad.* (España). 1: 8-11 (1995).

- Minarik L. and Hall E.: *Taxol in combination with acute and low dose rate irradiation.* *Radiother. Oncol.* 32 (2): 124-8 (1994).

- Monacelli B., Pasqua G., Botta B., Vinciguerra V., Gacs-Baitz E., Monache G.: *Abietane diterpenoids from callus cultures of Taxus baccata.* *Planta Med* 68 (8):764-6 (2002).

- Muller R., Bullesfeld L., Gerckens U., Grube E.: *State of treatment of coronary artery disease by drug releasing stents.* *Herz* 27 (6): 508-13 (2002).

- Murphy W.; Winn R.; Foselle F.; Shi O.; Hynes H. et al. *Taxol in oncology.* *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 11: 293. (1992).

- Nicolau K.; Yang Z.; Liu J.; Ueno H.; Nanttermet P.; Guy R.; Claiborne C.; Renaud E. et al.: *Total synthesis of Taxol.* *Nature.* 367: 630-634 (1994).

- Nicolau K.; Guy R. and Potier P.: *Los taxoides, nuevas armas contra el cáncer.* *Rev. Investigación y Ciencia.* Pp. 54-61. Argentina (1996).

- O'Leary J.; Volm M.; Wasserheit C.; Muggia F.: *Taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapies for breast cancer.* *Oncology (Huntingt).* 12 (Suppl. 1): 23-7 (1998).

- Plotkin M.: *Aprendiz de Chamán.* Edit. Emecé. Buenos Aires. 1ª Edición. (1997).

- Postma T.; Vermorken J.; Liefjing A.; Pinedo H. and Heimens J.: *Paclitaxel-induced neuropathy.* *Ann. Oncol.* 6 (5): 489-94 (1995).

- Potemski P. and Pluzanska A.: *Pharmacological action of paclitaxel.* *Pol. Merkuriusz Lek.* 6 (31): 27-9 (1999).

- Pradier O.; Rave Frank M.; Schmidberger H.; Bomecke M.; Lehmann J.; Meden H. and Hess C.: *Effects of paclitaxel in combination with radiation on human head and neck cancer cells (ZMK-1), cervical squamous cell carcinoma (CaSk), and breast adenocarcinoma cells (MCF-7).* *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 125 (1): 20-7 (1999).

- Price K., Castells M.: *Taxol reactions.* *Allergy Asthma Proc* 23(3):205-8 (2002).

- Roth B.; Yeap B.; Wilding G.; Kosimis B.; McLeod D.; Loether P. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 11: 196 (1992).

- Rowinski E.; Gilbert M.; McGuire W.; Noc D.; Grochow L. et al. *J. Clin. Oncol.* 9: 1692 (1991).

- Sarozy G.; Kohn E.; Link E.; Adams D.; Davis P.; Ognibene F. et al. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 11: 226 (1992).

- Schiff P.; Fanti J. and Horwitz S.: *Promotion of microtubules assembly in vitro by taxol.* *Nature.* 277: 665-7 (1979).

- Seidman A.; Reichman B.; Crown J.; Begg C.; Heelan R. et al. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 11: 59 (1992).

- Shanker K.; Pathak N.; Trivedi V.; Chansuria J. and Pandey V.: *An evaluation of toxicity of Taxus baccata Linn. in experimental animals.* *J. Ethnopharmacol.* 79 (1): 69-73 (2002).

- Shrestha K.; Strobel G.; Shrivastava S. and Genali M.: *Evidence for paclitaxel from three new endophytic fungi of Himalayan yew of Nepal.* *Planta Med.* 67 (4): 374-6 (2001).

- Tishler R.; Schiff P.; Geard C. and Hall E. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.* 22: 613 (1992).

- Walsh V, Goodman J.: *From taxol to Taxol®: the changing identities and ownership of an anti-cancer drug.* *Med Anthropol* 21(3-4):307-36 (2002).

- Wang J.; Li G.; Lu H.; Zheng Z.; Huang Y. and Su W.: *Taxol from Tubercularia sp. strain TF5, an endophytic fungus of Taxus mairei.* *FEMS Microbiol. Lett.* 193 (2): 249-53 (2000).

- Willaert W, Claessens P, Vankelecom B, Vanderheyden M.: *Intoxication with Taxus baccata: cardiac arrhythmias following yew leaves ingestion.* *Pacing Clin Electrophysiol* 25 (4 Pt 1):511-2 (2002).

TEPESCOHUIITE



NOMBRE CIENTÍFICO
Mimosa tenuiflora (Willd.) Poiret.

NOMBRES POPULARES

Español: tepescohuite (México), carbón, carbonal y cabre-ra (Honduras, Colombia, Venezuela).

Portugués: jurema, jurema preta, tepezcuite

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol o arbusto caducifolio, perteneciente a la familia de las Mimósaceas (Fabáceas), caracterizado por presentar una altura entre 2-5 metros (máximo 8 metros); corteza rugosa grisácea, o pardo-rojiza; ramaje con pelos glandulares armados con aguijones rectos, dispersos o inermes; hojas compuestas, bipinadas, con 10-30 pares de foliolos de 3-6 mm de largo y 1-2 mm de ancho, con puntos resinosos; flores blanquecinas agrupadas en una espiga de 3-6,5 cm de longitud; y un fruto en forma de vaina estipitada que cuando está maduro presenta una coloración pardo-rojiza. La floración ocurre de noviembre a junio y la fructificación inicia en diciembre y finaliza en junio-julio (en continente americano).

HÁBITAT

Especie endémica del sur de América del Norte (en México se distribuye en la región del sureste en los estados de Chiapas y Oaxaca), América Central (Honduras, El Salvador, Nicaragua y Panamá) y norte de América del Sur (Colombia, Venezuela y Brasil). Crece en territorios llanos, lomadas o pendientes pronunciadas hasta una altura de 110-1.500 metros snm.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza externa e interna deshidratada y pulverizada.

HISTORIA

La palabra *Mimosa* deriva del griego *mimos* = «actor», en alusión a la gran sensibilidad de las hojas de algunas espe-

cies de este género. Este arbusto fue vastamente empleado por los Mayas en México, para el abordaje de problemas dermatológicos, en especial quemaduras. En virtud de este antecedente, el tepescohuite fue empleado en aquellas quemaduras de heridas ocurridas durante la erupción del volcán Chichónal en 1982, al explotar una planta de almacenamiento de gas en el poblado de San Juanico, en 1983. De igual modo se empleó durante el terremoto ocurrido en la ciudad de México en setiembre de 1985. En cada uno de estos episodios, los heridos fueron tratados con la corteza pulverizada aplicada directamente sobre la piel. Los buenos resultados observados dieron pie al inicio de investigaciones científicas a efectos de convalidar su uso en el área dermatológica.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Saponinas: Presentes en la corteza, de tipo triterpenoide: mimonósidos A-C (derivadas del ácido oleanólico y del ácido maquerrínico), y de tipo esteroidales: derivadas del lúpulo, campesterol, estigmasterol y β -sitosterol.

Flavonoides: kukulkanina A y B (metoxichalconas) presentes en los tallos.

Otros: taninos condensados, oligoelementos y minerales (zinc, magnesio, manganeso y zinc), alcaloides del grupo indólico (N,N-dimetiltriptamina, indolalquilamida).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La importancia farmacológica de la corteza de tepescohuite radica en su potencial cicatrizante, regenerador epitelial y antiséptico en heridas y quemaduras de piel. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

Diferentes extractos de la corteza (etanólico y acuoso) de este árbol demostraron *in vitro* actividad inhibitoria sobre microorganismos típicos de infecciones de la piel: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus vulgaris*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacillus subtilis* y *Candida albicans*. Muy significativos fueron también los resultados obtenidos en cultivos de los hongos: *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *Trichophyton rubrum* y *T. mentagrophytes*. La actividad inhibitoria es debida a la presencia de taninos condensados (elagitanninos), los cuales también serían responsables de la actividad cicatrizante por vía tópica (Lozoya X. et al., 1989).

Actividad Proliferativa - Cicatrizante

El conjunto purificado de saponinas obtenidas de la corteza (denominados *mimonósidos*) demostró poseer *in vitro* un efecto proliferador celular evaluado en cultivos de células linfáticas, timocitos murinos y fibroblastos de ratón y humanos (Jiang Y. et al., 1992; Anton R. et al., 1993). El efecto antibacteriano y cicatrizante del polvo estéril de la corteza de tepescohuite fue puesto a prueba en conejos con quemaduras inducidas por agentes químicos. Los resultados no demostraron diferencias significativas respecto a un ungüento de mupirocina al 2% y una solución salina al 0,9% (Palacios C. et al., 1991).

Un interesante estudio fue llevado a cabo con tejido proveniente de cultivos de corteza de tepescohuite implantado en tejido subcutáneo de ratas, evidenciándose una sobrevida de hasta 120 días con generación de vasos de neoformación y leves manifestaciones inflamatorias en las adyacencias del implante que fueron disminuyendo con el correr de los días. No obstante, serán necesarios mayores estudios para evaluar la utilidad de tejidos vegetales como método de implante sobre zonas ulceradas o quemadas de

tejidos animales (Lozoya X. et al., 1995).

Dermatólogos europeos pudieron constatar las virtudes reepitelizantes de la corteza de tepescohuite sobre pacientes con quemaduras de distinta graduación, evidenciándose además, un incremento de la microcirculación focal, y un efecto inhibitorio sobre la formación de radicales libres responsables de la acción deletérea sobre la resistencia de los pequeños vasos (Martí M., 1992). Estudios clínicos llevados a cabo en el Departamento de Dermatología del Hospital General de México, demostraron que el pulverizado de corteza aplicado directamente en úlceras cutáneas produce un efecto analgésico local, e induce un proceso regenerativo determinado por el crecimiento de la epidermis, lo cual coadyuva al proceso de cicatrización (Lozoya X., 2001).

Otros

Extractos de la corteza de diferente polaridad y ricos en alcaloides indólicos demostraron *in vitro* un aumento de la amplitud y frecuencia de contracción en músculo uterino de ratas, sumado a alteraciones en el tono muscular del fundus gástrico e inhibición del reflejo peristáltico en el músculo liso del fleón aislado de cobayos (Meckes M. et al., 1990^a; Ibid, 1990b). De los estudios de citotoxicidad que fueron desarrollados con el extracto butanólico y con el extracto de acetato de etilo de la corteza de tepescohuite, se pudo demostrar inhibición del crecimiento de carcinoma nasofaríngeo (KB) y del crecimiento de fibroblastos embriogénicos normales (W138). Por el contrario, el extracto éter-petrólico produjo proliferación celular en ambos cultivos (Villarreal M. et al., 1991).

Los *mimonósidos* y las saponinas esteroidales no evidenciaron citotoxicidad en cultivos de células de linfoma humano, ni demostraron inhibición de su proliferación. Los *mimonósidos* poseen *in vitro* efecto sinérgico con convalanina-A sobre la activación de timocitos, a la vez que presentan sinergismo con polisacáridos activadores de esplenocitos. De ello se deduce que presentarían efectos inmunoestimulantes (Anton R. et al., 1993).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las aplicaciones tópicas de extractos de tepescohuite son por lo general bien toleradas. El contenido en alcaloides de la corteza hace inconveniente su consumo por vía oral debido a su potencial hepatotóxico (Palacios C. et al., 1991). Asimismo, la presencia de N, N-dimetiltriptamina puede originar fenómenos alucinatorios con el uso oral de extractos de la corteza en altas dosis.

CONTRAINDICACIONES

En virtud de haberse constatado actividad uterotónica en animales de laboratorio, no se recomienda el empleo de tepescohuite en aplicaciones tópicas sobre heridas o quemaduras muy extensas en mujeres embarazadas. La presencia de alcaloides hepatotóxicos contraindica su empleo por vía oral.

ADULTERANTES

El material vegetal está representado por la corteza deshidratada y pulverizada. Ocasionalmente se encuentran fragmentos del tallo y en otras oportunidades, se han hallado cortezas molidas de otras especies debido a la alta demanda del producto.

USOS ETNOMEDICINALES

Su principal uso etnomédico se centra en el empleo para cicatrización de heridas y quemaduras de piel. Una forma muy empleada es a través de compresas húmedas preparadas con una decocción muy concentrada en base a frag-

mentos de corteza hervidos en agua. También se aplica como enjuague bucal, en el caso de heridas de las mucosas o encías sangrantes. Otros prefieren hacer un pulverizado con la corteza seca y quemada, espolvoreada sobre la piel, o mezclada con grasa animal a manera de pomada.

FORMAS GALÉNICAS

Extracto glicólico: Relación 1:5, en forma de crema, gel,

pomada de aplicación externa.

Extracto Fluido: Relación 1:1, a ser aplicado tópicamente sobre la piel.

OTROS USOS

Las semillas fueron empleadas durante mucho tiempo como alimento para el ganado, en tanto la madera tiene empleo como fuente de combustible y en la construcción.

BIBLIOGRAFÍA

- Anton R.; Jiang Y.; Weniger B.; Beck J.; Rivier L.: Pharmacognosy of *Mimosa tenuiflora*. *J. Ethnopharmacol.* 38: 153-7 (1993).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Edic. Masson. 3ª Ed. España. (1998).
- Camargo Ricalde S. Informe de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalata. *Rev. Biol. Trop.* 48 (4): 939-54 (2000).
- Jiang Y.; Weniger B.; Haag M.; Anton R.; Beck J. and Italiano F.: Effects of saponins from *Mimosa tenuiflora* on lymphoma cells and lymphocytes. *Phytother. Res.* 6 (6): 310 (1992).
- Lozoya X.; Navarro V.; Arnason J. and Kourany E.: Experimental evaluation of *Mimosa tenuiflora* (Poir.). I. Screening of the antimicrobial properties of bark extracts. *Arch. Med. Res.* 20: 87-93 (1989).
- Lozoya X.; Madrazo I.; Guizar G.; Villarreal M. et al.: Survival of cultured plant cells grafted into the subcutaneous tissue of rats (preliminary report). *Arch. Med. Res.* 26 (1): 85-9 (1995).
- Lozoya X.: Comunicación personal. Reunión de la Red Riprofito-CYTED. Presentación de la Monografía *Mimosa tenuiflora* (Wild.) Poiret. Antigua, Guatemala. Setembre (2001).
- Marti M.: Phyto-active cosmetics. *Drug Cosm. Ind.* 150: 36-46 (1992).
- Meckes Lozoya M.; Lozoya X.; Marles R.; Soucy-Breau C.; Sen A. and Arnason J.: N,N-dimethyltryptamine alkaloid in *Mimosa tenuiflora* bark (tepescohuite). *Arch. Invest. Med. (Mex.)* 21 (2): 175-77 (1990).
- Meckes M.; Lozoya X.; González J.: In vitro pharmacological properties of some extracts of *Mimosa tenuiflora*. *Arch. Med. Res.* 21: 163-9 (1990a).
- Meckes M.; Lozoya X.; González J. and Martínez M.: The effect produced by the alkaloidal fraction of *Mimosa tenuiflora* upon peristaltic reflex in guinea pig ileum. *Arch. Med. Res.* 21: 171-4 (1990b).
- Palacios C.; Reyes R.; López Martínez R.; De León B.; Pablos J. and Ruíz Maldonado R.: Cicatricial, antibacterial and antimycotic effects of tepescohuite in experimental animals. *Rev. Invest. Clín.* 43 (3): 205-10 (1991).
- Villarreal M.; Nicasio P.; Alonso Cortés D.: Effects of *Mimosa tenuiflora* bark extracts on W138 and KB human cells in culture. *Arch. Invest. Med.* 22 (2): 163-9 (1991).

TILO



NOMBRE CIENTÍFICO

Tilia cordata Mill.

NOMBRES POPULARES

Español: tilo.

Portugués: tília, tila.

Inglés: lime, linden.

Otros: tilleul (Francés), tiglio (Italiano), Linden (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol caducifolio, perteneciente a la familia de las Tiliáceas caracterizado por presentar entre 15 y 40 metros de altura, tronco recto y grueso, hojas grandes, orbiculares, pecioladas y aserradas de hasta 6 cm de longitud; nervadura palmeada en el envés; flores aromáticas, amarillentas, en cimas erectas o péndulas que contienen entre 2 y 10 flores, con una gran bráctea blanquecina membranaosa. Las flores hacen su aparición en verano. El fruto es un aquenio globoso, en forma de cápsula indehiscente, con cinco costillas longitudinales.

Nota: Existen varias clases de árboles denominados tilo. Por lo general, en las herboristerías europeas se expende la especie *Tilia tomentosa* M. (ó *tilo de Hungría*) muy semejante a *T. cordata*. Por su parte *Tilia platyphyllos* Scop. (ó *tilo de Holanda*) es una especie también muy empleada, que se diferencia por sus hojas más grandes (respecto a las de *T. cordata*). De la unión entre *T. cordata* y *T. platyphyllos* ha surgido un híbrido conocido como *Tilia x europaea*.

HÁBITAT

La familia Tiliáceas comprende 48 géneros y unas 700 especies de árboles y arbustos. El género *Tilia* a su vez, comprende unas 45 especies, la mayoría procedentes de zonas boreales templadas. *Tilia cordata* es originario de Europa, y crece en forma silvestre en bosques mixtos o caducifolios, con clima cálido, preferentemente sobre la cuenca del mediterráneo y en alturas que oscilan entre 900 y 1.100 metros sobre el nivel del mar. Su longevidad puede llegar a los 1.000 años, siendo muy frecuente verlo en las ciudades como árbol ornamental.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las flores y brácteas secas. El olor es característico, ligeramente aromático, en tanto el sabor es algo dulce y mucilaginoso. Se recolectan inmediatamente después de abrirse. En segundo término se emplea también (aunque no es oficial) la albura de la corteza y hojas. La albura es la parte blanca del leño del árbol desprovista de súber, que se encuentra debajo de la corteza, rodeando el duramen. Los árboles seleccionados deberán tener unos 25 años para poder ser aprovechados medicinalmente. La recolección de la albura se realiza en el momento preciso del año en que se produce el ascenso de la savia.

HISTORIA

El tilo fue considerado como árbol sagrado por los pueblos germanos. Según la mitología griega, el centauro Quirón fue hijo de Saturno y Filira. Su madre, al ver el monstruo que había engendrado, le suplicó a los dioses que no la dejaran entre los mortales, por lo que fue convertida en tilo. La obra de Dioscórides no menciona a este árbol, aunque sí fue tratado por Teofrasto. Desde antiguo se empleaba

la albura de tilo como hipotensor y antiespasmódico. En la Edad Media se propiciaban los baños con agua de tilo caliente como diaforético. Hasta la 2ª Guerra Mundial, la ciudad de Berlín estaba flanqueada por una enorme alameda de cuatro filas de tilos de 1 km de extensión, en recuerdo del aprecio conferido por los antiguos pueblos germánicos. El Dr. León Binet, ex decano de la Facultad de Medicina de París, citando los trabajos de Raymond Cohen y otros, fue uno de los primeros investigadores en destacar las virtudes antiespasmódicas y cardiovasculares de las preparaciones acuosas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Inflorescencia:

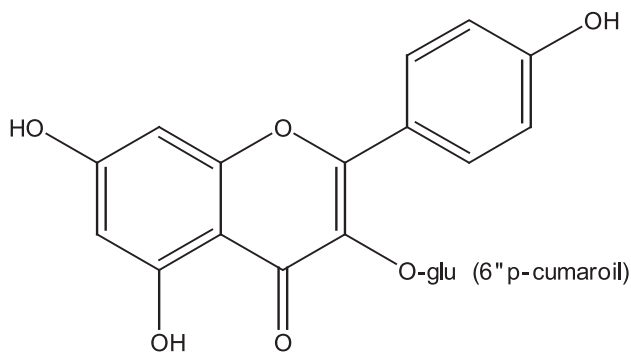
Flavonoides (1%): Heterósidos de la quercetina (rutósido, hiperósido, ramnoxilósido, 3-gluco-7-ramnósido, quercitrósido e isoquercitrósido) y del kaempferol (tilirósido, astragalina).

Ácidos Fenilcarboxílicos: ácidos cafeico, clorogénico y *p*-cumarínico.

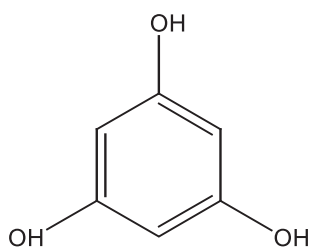
Mucilago (3-10%): De composición compleja, constituido principalmente por arabino-galactanos.

Aceite Esencial (0,02%): La composición es muy compleja, habiéndose descrito 82 compuestos entre los que destacan: alcanos, alcanales, alcoholes monoterpénicos, alcoholes sesquiterpénicos (farnesol), carburos terpénicos (citrinal, citronelal, eugenol, limoneno, nerol, alfa-pineno), fenil-2-etanol, 2-feniletilbenzoico, geraniol, etc. El aroma agradable del tilo en gran parte es debido al farnesol.

Otros: taninos condensados (2%), goma, sales de manganeso, aminoácidos (alanina, cisteína, cistina, isoleucina, leucina, fenilalanina y serina), saponina, ácidos cafeico, clorogénico y *p*-cumárico, tocoferol y proantocianidinas.



tilirósido



floroglucinol

Albura:(Oficialmente debe contener entre 1,5.7% de polifenoles totales).

Ácidos Fenilcarboxílicos: ácido cafeico y derivados libres y esterificados.

Heterósidos Cumarínicos: fraxósido y esculósido.

Otros: taninos gálicos y catéquicos, floroglucinol (dudoso), etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Relacionadas principalmente con la actividad sedante y antiespasmódica de las inflorescencias. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad en S.N.C.

El extracto acuoso de las inflorescencias de tilo, rico en flavonoides, administrado en forma intraperitoneal en dosis de 10-100 mg/k, ha sido ensayado en pruebas conductuales y de equilibrio en ratones, demostrando ejercer efecto ansiolítico, conservando la actividad sedante. Dosis menores (5 mg/k) no produjeron cambios. La actividad sedante del tilo lo diferencia de otros flavonoides como la *crisina* (obtenida de la pasionaria) y de la *apigenina* (obtenida de la *manzanilla*), los cuales ejercen su acción ansiolítica sin provocar sedación (Dellamea A., 1994; Coleta M. et al., 2001). Respecto al *tilosol* (*kaempferol*), ha demostrado poca afinidad con receptores benzodiazepínicos, no ejerciendo efectos sedativos ni ansiolíticos en ratones, por lo que se deduce que en el mecanismo de acción intervendrían un conjunto de sustancias, de probable naturaleza flavónica (Viola H. et al., 1994). Investigaciones realizadas con estos flavonoides naturales, demostraron que la acción sedante es llevada a cabo a través de los receptores GABA-A (igual que para las benzodiazepinas), aunque su potencia ansiolítica es varias veces menor respecto a estas sustancias químicas (Medina J. et al., 1989; Viola H. et al., 1994).

Actividad Espasmolítica - Colerética

El *farnesol* del aceite esencial, los *flavonoides*, el *floroglucinol* y el *ácido p-cumárico* demostraron sobre ileon aislado de cobayo, actividad espasmolítica, la cual es inhibida por atropina y papaverina y reforzada por acetilcolina (Lanza J. & Steimetz M., 1986; Budavari S., 1989; Tyler V., 1993). En la década del '70 fue realizada en Brasil la primer experiencia en humanos con extractos de tilo por vía oral en disquinesias hipertónicas del esfínter de Oddi, arrojando resultados satisfactorios (Sadek H., 1970). A efectos de conocer los principios activos responsables de dicha actividad, ensayos en animales comprobaron que los *heterósidos cumarínicos* componentes de la albura del tilo y los *ácidos fenilcarboxílicos*, provocan una acción espasmolítica en el tracto digestivo, como así también relajante del esfínter de Oddi, facilitando la coleresis (Handa S. et al., 1986; Taddei I. et al., 1988).

Otros

El resto de los flavonoides junto al aceite esencial, demostraron un efecto diurético suave en ratas (Cáceres A. et al., 1987). Los mucilagos proporcionan su consabida acción demulcente sobre las mucosas digestiva y respiratoria. En este último caso, suele asociarse con *Sambucus nigra* (Cañigual S. et al., 1998). La tintura elaborada con las flores demostró *in vitro* sobre gérmenes del tracto respiratorio, una discreta actividad contra *Staphylococcus aureus* e inactividad total frente a *Streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes* (Cáceres A. et al., 1991). Diversos extractos elaborados con las flores de tilo han exhibido experimentalmente actividad antifúngica y antimicrobiana sobre gérmenes de la flora bucal (Guerin J. & Reveillere H., 1984; Suciú G. et al., 1988).

En cuanto a los componentes de la albura, los heterósidos

cumarínicos (*fraxósido* y *esculósido*) han demostrado ejercer un efecto reductor de la viscosidad sanguínea (Taddei I. et al., 1988). Extractos de las inflorescencias administrados en forma endovenosa a ratas demostraron propiedades hipotensoras arteriales, vasodilatadoras, incrementadoras del ritmo cardíaco y relajantes del tono del músculo cardíaco (Bradley P., 1992). El extracto acuoso de las flores de tilo demostró *in vitro* efectos estimulantes sobre la proliferación de linfocitos, lo cual está relacionado con un efecto agonista sobre receptores benzodiazepínicos periféricos. Debe tenerse en cuenta que las benzodiazepinas, al interactuar con sus receptores, presentan un papel inmunomodulador (Anesini C. et al., 1999). Finalmente se ha hallado actividad antioxidante *in vitro* por parte del extracto acuoso liofilizado de la especie emparentada *Tilia tomentosa*, conocida como *tilo húngaro* (Yıldırım A. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general las infusiones y extractos de tilo son muy bien tolerados (McGuffin M. et al., 1997). Algunas personas que consumen infusiones de tilo en alta cantidad pueden experimentar, paradójicamente, insomnio. En otros casos se han observado taquicardias, náuseas y disminución de la tonicidad cardíaca (Cionga E. et al., 1941; Duke J., 1985). Las flores de *Tilia tomentosa* han sido mencionadas como tóxicas para las abejas, aunque no se conoce muy bien el mecanismo de acción (Dimitri M., 1980). La DL50 del *flogluinol* en ratones por vía oral es de 4.550 mg/k; por vía intraperitoneal 4.050 mg/k y por vía subcutánea 5.520 mg/k (Budavari S., 1989). En cualquiera de las formas galénicas en que se emplee el tilo, se recomienda hacer intervalos de una semana por cada tres de tratamiento (Alonso J., 1998). Se han mencionado algunos casos de urticaria (a través de la toma de infusiones o por manipulación de inflorescencias de tilo) y cuadros alérgicos respiratorios debidos a aspiración de su polen (Picardo M. et al., 1988; Mur P. et al., 2001; Weber R., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Su uso continuo puede ser contraproducente en pacientes con arritmias e insuficiencia cardíaca (Duke J., 1985; Newall C. et al., 1996). La falta de datos acerca de su inocuidad durante el embarazo y la lactancia hace que deban tomarse las precauciones correspondientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los pacientes que siguen terapias anticoagulantes deben evitar la toma de grandes cantidades de tilo, por posible potencialización de efectos (Newall C. et al., 1996). Extractos acuosos de tilo fueron ensayados *in vitro* sobre segmentos de intestino de rata, observándose que no solo no interfieren con la absorción de hierro, sino que lo incrementan (El-Shobaki F. et al., 1990). Sin embargo, estudios realizados en voluntarios sanos con hierro marcado, demostraron que las infusiones de tilo (ricas en flavonoides monoméricos), disminuyen hasta en un 50% la absorción de hierro administrado por vía digestiva (Hurrell R. et al., 1999).

STATUS LEGAL

El *tilo* (*Tilia cordata*) se encuentra inscripto en varias Farmacopeas: Alemania (10ª Ed.), Austria (ÖAB 1981-83), Egipto,

España (2ª Ed.), Europea (4ª Ed.), Francia, Hungría (7ª Ed.), Gran Bretaña (BPC, 1949, BHC, 1991, BHP, 1996), Martindale (29ª Ed.), Rep. Checa, Rumania, ex-URSS (10ª Ed.), Suiza (7ª Ed) y ex-Yugoslavia, entre otras (Newall C. et al., 1996). En USA se encuentra registrado para ser empleado como agente saborizante en bebidas alcohólicas (McGuffin M. et al., 1997). Las inflorescencias de *T. cordata* y/o *T. platyphyllus* (no las hojas, ni el leño ni el carbón vegetal) se encuentran aprobadas por la Comisión E de Monografías de Alemania (Blumenthal M. et al., 2000). En Argentina se contempla el uso tradicional de varias especies de tilo, excepto *Tilia argentinensis*. Por su parte, las inflorescencias de *Tilia platyphyllus* se encuentran aprobadas para uso humano por las autoridades sanitarias de Bolivia, España, Francia y Venezuela (García González M., 2000).

ADULTERANTES

En Europa suele falsificarse o adulterarse por el *tilo húngaro* (*Tilia tomentosa* Moench = *T. argentea* DC) o por *Tilia x euchlora* C.Koch (híbrido entre *T. cordata* y *T. dasystyla*) los cuales contienen principios activos en menor cantidad. En materias primas procedentes de China se ha detectado la presencia de *Tilia chinensis* Maxim y *T. manschurica* Rupr (Cañigueral S. et al., 1998; Toker G. et al., 2001).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se indica la infusión de las inflorescencias como sedante. Con frecuencia se asocia el tilo a otras especies sedantes como *melisa*, *pasionaria*, *valeriana* o *manzanilla*. Con menor frecuencia se emplea como digestivo hepatovesicular, tomándose una taza después de las principales comidas durante cinco días seguidos, para luego continuar con un vaso por la mañana en ayunas y otro por la noche antes de acostarse.

Otros usos internos señalados para las inflorescencias del tilo: hipertensión arterial (asociado a *Crataegus laevigata*), arteriosclerosis (asociado a *Ginkgo biloba*), infecciones urinarias, fiebre, jaquecas y patologías respiratorias (gripe, resfríos, bronquitis) asociado en estos casos a *Sambucus nigra*. En uso externo, se utiliza como colutorio y para el cuidado de la piel. Con la infusión se hacen lavativas en casos de llagas y úlceras. Con los frutos se elabora un vinagre con propiedades hemostáticas en casos de epistaxis. La infusión de la corteza se emplea en forma de cataplasmas o emplastos para tratar heridas y quemaduras.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Entre 0,5-1%, a partir de la inflorescencia junto a la bráctea.

Tintura: Relación 1:5 en alcohol de 45%. La dosis es de 1-2 ml.

Decocción de la Albura: 35 a 40 g de la misma en un litro de agua. Se hace hervir hasta reducir hasta tres cuartas partes del líquido inicial.

Extracto Fluido: Relación 1:1 (1 g = 40 gotas), a razón de 10-20 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Polvo de la albura: se preparan cápsulas de 250-500 mg para ser suministradas a razón de 2 o 3 cápsulas diarias.

Extracto Seco: A partir de la albura (10:1), se dosifica en base a 500 mg o 1 g diario, repartido en 2-3 tomas.

Uso Externo: Extracto glicocólico de inflorescencias (5-10%) para elaborar geles, champúes o cremas demulcentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Anesini C.; Werner S. and Borda E.: Effect of *Tilia cordata* flower on lymphocyte proliferation: participation of peripheral type benzodiazepine binding sites. *Fitoterapia*. 70 (4): 361-7 (1999).

- Bernasconi R. and Gebistorf J.: A contribution to the knowledge of essential oil of linden blossoms and to the chemotaxonomy of the genus *Tilia*. *Pharm. Acta Helv.* 43 (10): 677-88 (1968).

- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinkmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (2000).

- Bown D.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).

- Bradley P. (Ed.): *British Herbal Compendium*. Vol. 1. Bournemouth. British Herbal Medicine Association. (1992).

- Budavari S. (Ed.): *The Merck Index*. Pp. 401, 618 y 1163. (1989).

- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for the treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233-45 (1987).

- Cáceres A.; Álvarez A.; Ovando A. and Samayo B.: Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. I. Screening of 68 plants against Gram positive bacteria. *J. Ethnopharmacol.* 31: 193-208 (1991).

- Cañigual S.; Vilá R. y Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF Internacional SRL. España. (1998).

- Cionga E.; Constantinesco M. and Popesco L.: An investigation of the Lime Tree Blossom. *Academ. Romnan. Bull. Sect. SC.* 24: 331-342. (1941).

- Coleta M.; Campos M.; Cotrim M. and Proença da Cunha A.: Comparative evaluation of *Melissa officinalis* L.; *Tilia europaea* L.; *Passiflora edulis* S. and *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test. *Pharmacopsychiatry*. 34 (Suppl. 1): 20-1 (2001).

- Dellamea A.: Ansiolíticos naturales: investigación. *Farmacia Profesional*. Pág. 18-19. Mayo. (1994).

- Dimitri M.: *Tiliáceas*. Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Pp. 732. Tomo 1º, 3a. Ed (1980).

- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRS. Press. Florida. (1985).

- El-Shobaki F.; Saleh Z. and Saleh N.: The effect of some beverage extracts on intestinal iron absorption. *Z. Ernährungsweise*. 29 (4): 264-9 (1990).

- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).

- Gómez Ramírez F.: La albura de tilo.. *Medicina Natural*. España. 5: 14-16. (1987).

- Guerin J. and Reveillere H.: Antifungal activity of plant extracts used in therapy. Study of 41 plants extracts against 9 fungi species. *Ann. Pharmac. Franc.* Tomo B: 553-9 (1984).

- Handa S.; Sharma A.; Chakraborti K.: Natural products and plants as liver protecting drugs. *Fitoterapia*. 57: 307-51 (1986).

- Hurrell R.; Reddy M. and Cook J.: Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br. J. Nutr.* 81 (4): 289-95 (1999).

- Kram G. and Franz G.: Structural investigations on the water soluble polysaccharides of lime tree flowers (*Tilia cordata*). *Pharmazie*. 40: 501 (1985).

- Lanza J. and Steinmetz M.: Actions comparees des extraits aqueux de graines de *Tilia platyphyllo* et the *Tilia vulgaris* sur l'intestin isolé de rat. *Fitoterapia*. 57 (2): 185 (1986).

- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).

- Medina J.; Peña C.; Levi de Stein M.; Wolfman C. and Paladini A.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 165: 547 (1989).

- Mur P.; Feo Brito F.; Lombardero M.; Barber D.; Galindo P.; Gómez E. and Borja J.: Allergy to linden pollen (*Tilia cordata*). *Allergy*. 56 (5): 457-8 (2001).

- Paris R. and Theallet J.: Biochemical study of some tilleuls (*Tilia argentea*, *T. cordata*, *T. platyphyllo*) isolation of the fraxoside from the bark of *Tilia argentea*. *Ann. Pharm. Fr.* 19: 580-6 (1961).

- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Colegio de Farmacéuticos de Valencia. 1a. Ed. (1995).

- Picardo M.; Rovina R.; Cristaudo A.; Cannistraci C. and Santucci B.: Contact urticaria from *Tilia sp.* *Contact Dermatitis*. 19 (1): 72-3 (1988).

- Sadek H.: Treatment of hypertonic dyskinesia of Oddi's sphincter using a wild tilie suspension. *Hospital Rio Jan.* 77 (1): 141-7 (1970).

- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).

- Suciu G.; Hodisan V.; Ban I.; Chiorean V. and Pop D.: Pharmacological preparations from plant products employed in stomatologic diseases. *Rev. Chir. Oncol. Radiol. ORL Otorinolaringol.* 35 (3): 191-4 (1988).

- Taddei I. et al.: Spasmolytic activity of peppermint, sage and rosemary essences and their major constituents. *Fitoterapia*. 59: 463-8 (1988).

- Tokar G.; Aslan M.; Yesilada E.; Memisoglu M. and Ito S.: Comparative evaluation of the flavonoid content in official *Tiliae* flos and Turkish lime species for quality assessment. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 26 (1): 111-21 (2001).

- Tyler V.: *The honest herbal*. 3a. Edic. Philadelphia, Strickley. (1993).

- Viola A.; Wolfman C.; Levi de Stein M. et al.: Isolation of pharmacologically active benzodiazepine receptor ligands from *Tilia tomentosa*. *J. Ethnopharmacol.* 44 (1): 47-53. (1994).

- Weber R.: American linden, *Tilia americana*. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 88 (5): A4 (2002).

- Yildirim A.; Mavi A.; Oktay M.; Kara A.; Algur O. and Bilaloglu V.: Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of *Tilia argentea* Desf. ex DC, *Salvia triloba* L. and *Camellia sinensis* L. *J. Agric. Food Chem.* 48 (10): 5030-4 (2000).

- Zub M.: Isolation and study of the flavonoid glycosides from the buds of *Tilia cordata*. *Farm Zh.* 30 (3): 76-9 (1975).

TOMILLO



NOMBRE CIENTÍFICO

Thymus vulgaris L.

NOMBRES POPULARES

Español: tomillo, tomillo de jardín, tremoncillo, carrasquilla.

Portugués: tomilho

Inglés: thyme

Otros: timo (Italiano), thym vrai (Francés), Echter Thymian (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un subarbusto aromático y perenne, perteneciente a la familia de las Labiadas (Lamiáceas), caracterizado por presentar una altura variable entre 10 y 40 cm; tallos leñosos tortuosos y grisáceos; hojas opuestas, verdegrisáceas, enteras, lineares o elípticas, de hasta 15 mm de largo, con envés tomentoso; flores pequeñas bilabiadas de color lila o blanco, dispuestas en inflorescencias terminales densas o laxas, que hacen su aparición desde principios de

verano hasta finales de otoño. El fruto es un aquenio ovoide liso.

HÁBITAT

El tomillo es oriundo de la región mediterránea occidental, en especial del sur de Italia, siendo posteriormente distribuido en prácticamente todas las regiones. Crece silvestre en matorrales secos, suelos rocosos pero bien drenados y soleados, hasta una altura cercana a los 2.500 m. Se cultiva extensamente en casi todos los países como planta aromática culinaria (en especial en el sur de Francia, España, Marruecos y Norteamérica). En Argentina se cultiva principalmente en el noroeste, San Luis, Córdoba y noroeste de la provincia de Buenos Aires.

PARTES UTILIZADAS

Sumidad florida seca (el tallo con las brácteas y flores). El olor es aromático, intenso y característico, en tanto el sabor también es aromático y ligeramente picante.

HISTORIA

El uso del tomillo data de tiempos muy antiguos. Los egipcios lo empleaban como una de las sustancias aplicadas en los procesos de momificación. El nombre *Thymus* proviene del griego *thumus* que significa «fuerza» o «coraje», ya que se empleaba principalmente como infusión energizante y como antiséptico de heridas de los guerreros. Esta nomenclatura fue empleada por Teofrasto para designar tanto al tomillo como a la ajedrea. Se cree que la planta que utilizaban los griegos muy probablemente correspondía a la especie *Thymus capitatus* L. Plinio la recomendaba como antídoto para las mordeduras de serpientes. El propio Carlomagno (742-814) ordenó su cultivo en todos los jardines para aprovechar tanto sus propiedades medicinales como culinarias.

Al parecer, fueron los monjes benedictinos quienes la

introdujeron en Centroeuropa, siendo muy popular entre los años 850 y 1250, sobretodo en el norte de los Alpes. Para entonces, eran muy comunes los baños tonificantes con esencias de tomillo, así como su empleo antiparasitario. En el siglo XVI fue cultivado extensamente en toda Europa y regiones aledañas al Mediterráneo, formando parte de numerosas recetas y preparados correspondientes a las primeras farmacopeas europeas. En 1725, un boticario alemán llamado Neumann obtiene el aceite esencial, comenzando a partir de entonces su estudio con fines terapéuticos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial (0,8-2,5%): Presenta fundamentalmente timol (40%), p-cimeno (15-50%), alcanfor (11-16%), carvacrol (2.5-14.6%), linalol (4%), 1,8-cineol (3%), γ -terpineno (1-5%), borneol, acetato de bornilo, acetato de linalilo, geraniol, α y β -pineno, limoneno, α -terpineol, β -cariofileno, β -terpineol, γ -cadineno, verbenona, tuyen-4-ol, etc. Existen 6- quimiotipos diferentes. Los más corrientes son aquellos en que predomina el timol, carvacrol o linalol, aunque existen tomillos donde los componentes mayoritarios son el geraniol, acetato de geraniol, acetato de terpinilo o tuyen-4-ol.

Flavonoides: Principalmente heterósidos del luteol y apigenol, y en menor medida flavonas metoxiladas: cosmosiína, timonina, isotimonina, 8-dimetil-timonina, timusina, naringenina, eriodictiol, cirsimaritina, xantomicrol, 5-desmetilnobiletina, 5-desmetilsinensetina, sideritoflavona, cirsilineol y 8-metoxi-cirsilineol. También se ha señalado la presencia de flavanonas, flavonoles y heterósidos de luteolina.

Otros: taninos (7-10%), serpilina (principio amargo), saponinas ácidas y neutras, ácidos labiático, oleanólico y ursólico (1,5%), ácidos fenilcarboxílicos (clorogénico y cafeico), ácido rosmarínico (<1%), ácido litospérmico, resinas, taninos.

Análisis Proximal por 100 g de hojas frescas (Duke J. & Atchley A., 1986): calorías (276); agua (7,8 g); proteínas (9,1 g); grasas (7,4 g); carbohidratos (63,9g); fibra (18,6 g); cenizas (11,7 g); calcio (1.890 mg); fósforo (201 mg); hierro (123 mg); sodio (55 mg); potasio (814 mg); carotenos (2.260 μ g); tiamina (0,5 mg); niacina (4,9 mg). Las semillas contienen proteína (28,2 g) y grasas (38,9 g).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El caso del tomillo es ilustrativo a la hora de especificar su actividad biológica respecto a la especie botánica seleccionada, ya que la composición fitoquímica puede va-

riar enormemente de un ejemplar a otro. Las principales propiedades terapéuticas del tomillo están en relación a la composición fenólica del aceite esencial desarrollando actividad antitusiva, expectorante, antimicrobiana, antioxidante y antiespasmódica. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antimicrobiana

Dentro de la actividad antimicrobiana, el *timol* y el *carvacrol* han demostrado exhibir el mayor espectro terapéutico comparativamente con el resto de los componentes del aceite esencial (Litvinenko V. et al., 1975; Olechnowicz S. et al., 1975; Pellecuer J., 1993; Dorman H. & Deans S., 2000). Investigadores de la Universidad de Montpellier (Francia) han identificado entre seis y siete quimiotipos diferentes en ejemplares de tomillo europeos (Passet J., 1979). En estudios de actividad antibacteriana se ha visto, por ejemplo, que el quimiotipo 5 es el menos activo en función de la CIM (concentración inhibitoria mínima) de las cepas bacterianas, mientras que el quimiotipo 1 presenta la mayor actividad antifúngica.

Germen	CIM 1	CIM 2	CIM 3	CIM 4	CIM 5	CIM 6
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/1000	1/2000	1/2000	1/2000	1/4000	1/500
<i>Escherichia coli</i>	1/1000	1/2000	1/3000	1/2000	1/8000	1/500
<i>Candida albicans</i>	1/4000	1/2000	1/1000	1/1000	1/2000	1/1000
<i>Aspergillus niger</i>	1/4000	1/1000	1/2000	1/1000	1/4000	1/1000

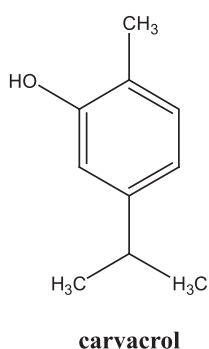
Tabla 1: Actividad antibacteriana y antifúngica de quimiotipos de tomillo en Francia. (M. Simeon, Universidad de Montpellier, Francia. 1993).

Frente a *Staphylococcus aureus* y *Helicobacter pylori* también resultó activo *in vitro* el extracto acuoso de las hojas de tomillo (Cáceres A. et al., 1991). En cambio, frente a *Micrococcus luteus* y *Bacillus subtilis* la actividad de los extractos acuoso y etanólico ha resultado débil (Díaz R. et al., 1988). Otros ensayos *in vitro* realizados con el aceite esencial corroboraron su actividad frente a *S. aureus*, *E. coli* y *C. albicans*, al mismo tiempo que ejercieron actividad inhibitoria frente *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus faecalis* y *C. diphtheriae* (Allegrini J. et al. 1972; Ramonaelina A. et al., 1987; Safiyev S. et al., 1997; Essawi T. & Srouf M., 2000; Behravan J. et al., 2002; Jugl M. et al., 2002).

El aceite esencial también demostró inhibir el desarrollo de *Listeria monocytogens in vitro*, al bloquear la actividad de la enzima listeriolisina O. Al respecto, redujo a 52,1 HU/ml las unidades hemolíticas, respecto al control de 99,8 HU/ml (Smith Palmer A. et al., 2002). A nivel micótico, el aceite esencial ha demostrado efecto fungistático frente a *Microsporium canis* y *Microsporium gypseum* con una CIM de 25 ppm (Perrucci S. et al., 1994).

Tanto el extracto acuoso como el acetónico de tomillo han desarrollado actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Lall N. & Meyer J., 1999). Otros hongos que han demostrado sensibilidad frente al aceite esencial de tomillo son: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Saprolegnia sp.* y *Zygorhynchus sp* (Vollon C. et al., 1994; Perrucci S. et al., 1995). Un reciente estudio demostró el efecto inhibitorio *in vitro* (CIM = 0,62 mg/ml) del extracto metanólico de tomillo frente a *Candida albicans* clotrimazol-resistente (Shahidi Bonjar G., 2003).

En casos de candidiasis vaginal, algunos autores han sugerido la aplicación de óvulos con aceite esencial de tomillo (50 mg/óvulo de glicerogelatina de 5 g) a razón de un óvulo por noche durante 20 días (Vanaclocha B.



& Cañigueral S., 2003). Frente a hongos fitopatógenos, el aceite esencial de tomillo demostró inhibición *in vitro* contra *Alternaria tenuis*, *Aspergillus flavus*, *A. ochraceus*, *A. parasiticus*, *Botrytis allii*, *Ceratocystis ulmi*, *Cladosporium fulvum*, *Claviceps purpurea*, *Diplodia maydis*, *Fusarium spp.*, *Fusicladium effusum*, *Giobberella fujikuroi*, *Lentinus lapideus* y *Lenzites tra-bea* (Grainge M. & Ahmed S., 1988; Montes Belmont R., 1998; Soliman & Badeaa R., 2002).

El *timol* del aceite esencial ha demostrado ser un efectivo antihelmíntico, en especial frente a ancilostomas, áscaris y oxiuros (Budavari S., 1989; Peris J. et al., 1995). El aceite esencial de tomillo ha demostrado *in vitro* disminuir significativamente la viabilidad de las formas parasitarias sanguíneas de *Trypanosoma brucei* y sobre promastigotes de *Leishmania major* (Mikus J. et al., 2000). Por otra parte, el aceite esencial ha demostrado actividad insecticida frente al tercer estadio larvario de *Lucilia sericata*, con una CL50=130 ppm (Morsy T. et al., 1998). Frente al gusano *Spodoptera litura*, invasor de las plantaciones de tabaco, los compuestos *timol* y *carvacrol* evidenciaron una significativa actividad insecticida en el tercer estadio larvario (Isman M. et al., 2001).

Actividad Antitusígena -Broncoespasmólisis

El extracto etanólico (30%) de hojas y flores de tomillo, demostró en gatos efectos antitusivos por vía oral en dosis de 1 ml/k. En dosis de 0,25 ml/k demostró propiedades expectorantes (Leslie G., 1978). La actividad antitusígena se centraría en una estimulación de los receptores β_2 de la tráquea (Debelmas A. & Rochat J., 1967; Van den Broucke C. et al., 1983). Sobre músculo liso aislado de tráquea de cobayos, el aceite esencial de tomillo produjo efectos relajantes con una ED50=56 mg/l (Reiter M. & Brandt W., 1985). A su vez, el extracto etanólico ha demostrado antagonizar en el mismo ensayo, el efecto espasmógeno-contráctil de carbacol, histamina o prostaglandina F2 α sobre el músculo transverso traqueal, de forma reversible y de manera concentración-dependiente (Meister A. et al., 1999).

Experiencias en animales demostraron que dichas acciones son sinergizadas por los heterósidos del *luteol*, los cuales a nivel de la tráquea provocan una inhibición de la fosfodiesterasa, seguida de un incremento del nivel intracelular del AMP (Panizzi L. et al., 1993). Asimismo los flavonoides *timonina*, *cirsilineol* y *8-metoxi-cirsilineol* demostraron *in vitro* una potente actividad broncoespasmolítica. De ahí que muchos preparados broncoespasmolíticos sean elaborados con extractos fluidos de tomillo, que carecen de *timol* y *carvacrol*. De esta manera conservan la utilidad terapéutica y resultan menos riesgosos para el organismo (ESCOPE, 1997; Cañigueral S. et al., 1998).

El aceite esencial ha demostrado experimentalmente un aumento en la secreción de la mucosidad bronquial y una mayor eficacia del transporte y movimiento ciliar en bronquios. Esta actividad se debe, por un lado a una acción refleja inducida por una ligera irritación gástrica; y por otro lado, a una actividad directa sobre la mucosa bronquial, ya que el aceite es eliminado también a través de los pulmones. Por ello, el tomillo es considerado un muy buen expectorante (Cañigueral S. et al., 1998).

En un estudio multicéntrico que abarcó 7.783 pacientes con bronquitis aguda (alrededor de 2.000 niños < 12 años), divididos en dos grupos (4.629 con preparado herbal y 3.154 con N-acetilcisteína o ambroxol), se pudo constatar que la administración a lo largo de 10 días de un preparado herbal compuesto por 60 mg de extracto de raíz de *Primula veris* y 160 mg de extracto de partes aéreas de tomillo, evidencian una respuesta clínica significativamente superior al grupo acetilcisteína/ambroxol, con incluso una mejor tolerancia. El porcentaje de respuestas favorables al tratamiento herbal

fue similar tanto en el grupo de pacientes adultos como en el de niños (Ernst E. et al., 1997).

Actividad Antiespasmódica Digestiva

El aceite esencial de tomillo demostró efectos espasmolíticos sobre intestino de conejos en una concentración de 50 μ g/ml y efectos relajantes sobre íleon aislado de cobayos con una ED50=6,9 mg/l La actividad antiespasmódica del aceite esencial fue potencialmente comparable a papaverina. (Shipotshliev T., 1968; Reiter M. & Brandt W., 1985). Tanto el *timol* como el *carvacrol* del aceite esencial presentan esa propiedad, la cual demostró ser sinergizada por la presencia de flavonoides. La misma fue observada a través de varios estudios *in vitro* demostrando ambas sustancias inhibir la actividad de la acetilcolina sobre los efectores autonómicos inervados por fibras colinérgicas postganglionares, con disminución de la disponibilidad del Ca 2+ a nivel celular (Van de Broucke C. & Lemli J., 1983; Cruz T. et al., 1989; Blázquez M. et al., 1989). La presencia de agluconas flavónicas, de comprobada actividad antioxidante, influiría muy probablemente en su acción relajante sobre la musculatura lisa (Mandrile E. et al., 1993). Por su parte, el *timol* ha demostrado actividad colagoga, carminativa y eupéptica, en este último caso reforzada por su principio amargo *serpilina* (Peris J. et al., 1995).

Actividad Antiinflamatoria - Analgésica

El extracto etanólico de tomillo ensayado *in vivo* sobre ratas, exhibe actividad antiinflamatoria y analgésica. Las mismas estarían relacionadas con la presencia de *carvacrol* y el *timol*, los cuales demostraron inhibición sobre la enzima ciclooxigenasa en modelos animales, como así también inhibición de la vía del complemento e inhibición de la producción de óxido nítrico (Gancevici G. & Popescu C., 1987; Mohsin A. et al., 1989; Ríos Cañavate J., 1995; Vigo E. et al., 2002). En aplicación tópica, el aceite esencial de tomillo es rubefaciente, generando una sensación analgésica útil en casos de golpes o esguinces (Vanaclocha B. & Cañigueral S., 2003). El extracto metanólico de tomillo no ha demostrado en ratones actividad antiinflamatoria en el edema auricular bajo inducción con acetato de tetradecanoil-forbol (Yasukawa K. et al., 1993). Un reciente estudio efectuado sobre nervio ciático aislado de ratas, demostró el efecto analgésico del *timol* al alterar la excitabilidad neuronal luego de ser aplicado durante 180 minutos en concentraciones de 60-300 mM. (Fontenelle Ximenes de Farias M. et al., 2003).

Actividad Antioxidante

El *ácido rosmarínico*, junto a los derivados hidroxicinámicos y compuestos flavonoides como el *eriodictiol*, demostraron proporcionar una interesante actividad antioxidante *in vitro*, inhibiendo la producción de aniones superóxido y la peroxidación lipídica en sistemas microsomaes y mitocondriales bajo inducción con hierro (Haraguchi H. et al., 1996; Nakatani N., 2001; Zheng W. & Wang S., 2001). De igual modo el *timol* presente en el aceite esencial, demostró actividad antioxidante *in vitro* al neutralizar el radical DPPH (difenilpicrilhidrazilo) (Biljana Bozin et al., 2002). Ratas añosas alimentadas con aceite esencial de tomillo como parte de su dieta diaria desde jóvenes, demostraron índices elevados de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, tanto en hígado como en corazón, respecto a un grupo control (Youdim K. & Deans S., 1999).

La planta contiene *ácido rosmarínico* (un reconocido compuesto fenólico antioxidante) aunque en el tomillo se encuentra en discretas cantidades (Lamaison L., 1991). En concentración de 50 μ g/ml, el aceite de tomillo demostró poseer la misma actividad antioxidante que el α -tocoferol y

el compuesto sintético hidroxitolueno butilado (Lee K. & Shibamoto T., 2002; Miura K. et al., 2002).

Otros

En ensayos inmunológicos, tanto la administración del extracto metanólico como la fracción insaponificable de la planta entera de tomillo, administrados en dosis de 0,5 ml/ratón por vía intraperitoneal, no han demostrado promover mecanismos de fagocitosis (Delaveau P. et al., 1980). En estudios realizados en niños con enuresis, el aceite de tomillo administrado por vía oral, ha evidenciado su efectividad en varios casos (Martindale, 1982). La administración a ratas por medio de intubación gástrica, del extracto etanólico (95%) de la planta entera, en dosis de 500 mg/k, evidenció propiedades antipiréticas en un modelo de fiebre inducido por inyección de levadura de cerveza (Al Yahya M. et al., 1985).

Estudios realizados en conejos con el aceite esencial administrado por vía oral o intramuscular, arrojaron una acción hipotensora arterial acompañada de taquicardia. Cuando la dosis fue incrementada, se observó estimulación respiratoria. Lo mismo aconteció en gatos por vía intravenosa, aunque no se observó taquicardia (Leung A. & Foster S., 1996). La actividad hipotensora en ratas pudo ser observada también tras la administración de extractos alcohólicos de una especie muy emparentada (*Thymus orospedanus*), actuando por medio de un efecto antagonista frente a adrenalina. En la actividad hipotensora podría incidir además, la acción diurética de los flavonoides (Jiménez J. et al., 1988). Finalmente, el *timol* presente en las hojas de tomillo ha demostrado un efecto inhibidor de la agregación plaquetaria bajo inducción por trombina, colágeno, ADP y ácido araquidónico (Okazaki K. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales - In Vitro: El aceite esencial en altas dosis ha demostrado ser neurotóxico por vía interna y cáustico a nivel dérmico. Tanto el *limoneno*, como el *pineno* y el *linalol* serían responsables de esta última actividad, de acuerdo a lo observado en conejos y ratas. Si bien la piel humana es mucho más resistente a estas sustancias, igualmente se aconseja aplicar cremas o pomadas que contengan sustancias carriers o diluyentes para dichos componentes (Leung A. & Foster S., 1996).

La administración del extracto etanólico (40%) de las partes aéreas desecadas en dosis de 1,6 ml/k por vía oral a conejas y ratas gestantes, no resultó embriotóxico ni teratogénico. Tampoco demostró inhibir la ovulación ni la fertilidad de ratas hembras adultas. Su suministro durante 13 semanas consecutivas a ambos grupos de animales, no produjo cambios en los parámetros sanguíneos o urinarios. Asimismo no se observaron lesiones anatómo-patológicas en los órganos internos luego de efectuadas las autopsias (Leslie G. & Salmon G., 1979).

La DL50 para el aceite esencial de tomillo por vía oral en ratas asciende a 4,7 g/k, y por vía dérmica a 5 g/k (Opdyke D., 1974). La DL50 del extracto etanólico (30%) en ratones por vía oral fue estimada en 34 ml/k (Leslie G., 1978). La DL50 del *timol* por vía oral en ratas asciende a 980 mg/k, en tanto la del *carvacrol* en conejos (por la misma vía) fue estimada en 100 mg/k (Budavari S., 1989). El aceite esencial no ha resultado mutagénico en los tests sobre *Salmonella typhimurium* y *Bacillus subtilis* (Azizan A. & Blevins R., 1995).

Diferentes extractos de tomillo resultaron antimutagénicos al igual que el componente *luteolina*, el cual demostró una fuerte actividad antimutagénica frente a carcinógenos alimentarios (Natake M. et al., 1989; Samejima K. et al.,

1995). Un reciente estudio de toxicidad efectuado en ratas demostró la inocuidad del suministro en la dieta diaria de un 2% a 10% de hojas de tomillo, no registrándose daños histopatológicos ni alteraciones en los parámetros sanguíneos ni ponderales (Haroun E. et al., 2002).

Estudios en Humanos: Los extractos muy ricos en *timol* administrados por vía oral, pueden provocar náuseas, vómitos, dolor gástrico, diarreas, cefalea, hipotermia, debilidad muscular, confusión mental y colapso cardio-respiratorio; en cambio, los muy ricos en *carvacrol* (sustancia también irritante) tendrían menor potencia tóxica (Pellecuer J., 1995). El *timol* se encuentra dentro de la formulación de algunas pastas dentales, observándose en sus usuarios algunos casos de queilitis y glositis (Leslie G. & Salmon G., 1979). A nivel dérmico, se han denunciado episodios de dermatitis de contacto en granjeros que habrían aspirado polvo durante el proceso de secado del tomillo (Spiewak R. et al., 2001).

Si bien el *timol* es 25 veces más potente que el fenol, su uso en forma aislada queda muy limitado, debido a su baja solubilidad en agua, su poder irritante sobre mucosas (gástrica y urinaria) y su susceptibilidad a las proteínas. En tal sentido, se recomienda no emplear esta especie en dosis mayores a 15 g/toma ni durante más de 30 días consecutivos (Germosén Robineau L., 1996; Robbers J. et al., 1997; Brinker F., 1998). Debido a la toxicidad del *timol* se dejó de emplear como antiparasitario (uncinariasis y teniasis) en humanos, aunque aún se lo sigue utilizando con estos fines en medicina veterinaria (Robbers J. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

El aceite esencial no debe ser empleado durante el curso de úlceras gastroduodenales y debe emplearse con precaución durante el embarazo y lactancia (Blumenthal M. et al., 2000). Tampoco se recomienda en niños menores de dos años, ni en casos de hipertiroidismo, de acuerdo a lo observado experimentalmente en ratas (el mecanismo no está bien dilucidado). (Newall C. et al., 1996; Leung A. & Foster S., 1998). El *timol* no debe suministrarse en presencia de enterocolitis, insuficiencia cardíaca y durante el embarazo (Vanaclocha B. & Cañigual S., 2003).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El extracto etérico de hojas de tomillo, en dosis de 200 mg/k vía intraperitoneal a ratones, demostró potenciar los efectos de barbitúricos administrados previamente (Han Y. et al., 1984).

STATUS LEGAL

La sumidad florida del tomillo se encuentra inscrita en varias Farmacopeas: Argentina, Alemania (10th Ed.), Austria (ÖAB, 1981-3), ESCOP (Fascículo 1, 1997), España, Francia, Gran Bretaña (FHB, 1983), Holanda, Hungría, Italia, Noruega, Polonia, Rep. Checa, Rumania, Suecia, Suiza (7th Ed., 1987), ex-Yugoslavia (sólo las hojas), etc. Debido a sus diferentes quimiotipos, la Farmacopea Francesa exige para la esencia un contenido mínimo en fenoles totales del 30%, conformados principalmente por *timol* y *carvacrol* (Bezanger Beauquesne L. et al., 1980).

La Farmacopea Argentina exige para la esencia un tenor no menor al 20%, ni mayor del 45% de fenoles (*timol* y *carvacrol*). La Farmacopea Española exige que la droga contenga no menos de 0,5% de aceite esencial calculado como *timol* (Cañigual S. et al., 1998). El tomillo se encuentra aprobado como suplemento dietario por la FDA norteamericana, estandoregistrada la planta entera en categoría GRAS (McCaleb R., 1993). A su vez, se encuentra aprobado por la

Comisión E de Monografías de Alemania para el abordaje de cuadros respiratorios (Blumenthal M. et al., 2000). La planta entera figura también, entre las hierbas aprobadas para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Costa Rica y Venezuela (García González M., 2000).

ADULTERANTES

Entre los adulterantes más comunes hallados en Argentina figuran *Acantholippia seriphoides* G. (Verbenácea) y *Hedeoma multiflorum* B. (Lamiácea). En Europa se suele adulterar o sustituir por *Thymus satureoides* C., *T. serpyllum* L. (*serpol*) y por *T. zygis* L., este último conocido como *tomillo español*, con una concentración de aceite esencial algo inferior (0,7-1,38%) a *T. vulgaris* (Blumenthal M. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El tomillo es muy empleado bajo la forma de infusión en casos de tos espasmódica, laringitis, bronquitis e infecciones del tracto urinario. También como digestivo, colágeno, antifatulento y antiparasitario. Con menor frecuencia se emplea la infusión en problemas de decaimiento psicofísico o estados depresivos. En uso externo, se recomiendan topicaciones lavativas frente a distintos tipos de infecciones o heridas cutáneas. La experiencia indica que su efecto antiséptico es superior al agua oxigenada o al fenol.

La maceración en aceite aplicada en forma de cataplasma, genera un efecto analgésico en casos de reumatismos, esguinces o torticolis. De igual manera la maceración alcohólica, bajo la forma de frías. En Marruecos hacen un ungüento con raíz de azufaifo y arcilla, aplicándose la misma 3 veces al día en casos de vitiligo. Decocciones de la raíz junto con otras hierbas por vía oral para combatir la esterilidad.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Para adultos y niños mayores de dos años: 1-2 g

de planta seca por taza. Se prescriben 3-4 tazas diarias.

Extracto seco: Relación 10:1, administrándose 0,5 a 1 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Extracto fluido: (1 g = 40 gotas), se administra entre 2 y 6 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

Tintura: Relación 1:5, en 45% de alcohol. Se prescribe a razón de 2-6 ml 3 veces al día. También en relación 1:10, en etanol 70%, a razón de 40 gotas 2-3 veces al día.

Uso Tópico: La decocción o infusión de 50 g/l para efectuar baños, duchas vaginales, compresas, etc. El *timol* solo o el aceite esencial son empleados en cremas, ungüentos y lociones antibacterianas en concentraciones de 0,1-1%.

USOS CULINARIOS

El tomillo es una de las plantas más importantes como aromatizante de sopas, marinadas, rellenos, guisos, verduras y platos de cocción lenta, donde suele conservar su sabor inalterable. Las hojas secas también se añaden a popurrís. Constituye uno de los principales ingredientes del bouquet garni y muchos otros platos de la cocina francesa.

OTROS USOS

El *timol* es muy utilizado por la industria cosmética en la elaboración de enjuagues bucales y dentífricos.

CURIOSIDADES

Al igual que sucede con otras plantas aromáticas, el tomillo en la antigüedad representó un símbolo asociado a la muerte, ya que su aroma era frecuentemente detectado en lugares visitados por "aparecidos". Se creía firmemente que las almas descansaban en sus flores.

El tomillo fue elegido en el año 1997 la "Hierba del Año" por la International Herb Association de Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Allegrini J.; Debouchberg S. and Biollot A.: Essential oil antibacterial power. *Prod. Pharm. Pharm.* 29: 819-27 (1972).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Buenos Aires. Isis Ed. (1998).
- Al Yahya M. et al.: Phytochemical studies on Saudi plants used for the treatment of fever. 45th International Congress of Pharmaceutical Science. Montreal, Canada. (1985).
- Behravan J.; Ramezani M.; Ebadi S.: Evaluation of the essential oils of *Thymus vulgaris*, *Zataria multiflora*, *Carum copiticum* and an extract of *Ziziphora clinopodioides* for antibacterial activity. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-189. Barcelona, Spain. Sept. 8-12 (2002).
- Bezanger Beauquesne L. et al.: *Plantes Médicinales des Régions Tempérées*. Pp. 345. Maloine Ed., Paris. (1980).
- Biljana Bozin; Mimica Dukic N.; Matalvuly M.; Simin N. and Mihajlovic B.: Rapid methods for the comparative analysis of antibacterial and free radical scavenging activity of essential oils. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-099. Barcelona, Spain. Sept. 8-12 (2002).
- Blázquez M.; Bono A. and Zafra Polo M.: Effects of *Thymus spp.* extracts on rat duodenum isolated smooth muscle contraction. *Phytother. Res.* 3: 41-2 (1989).
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.: *Herbal Medicine. Expanded German Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (2000).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1996).
- Brassieur T.: Botanical, phytochemical and pharmacologic studies of thyme. *J. Pharm. Belg.* 38 (5): 261-72 (1983).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2^a Ed. Eclectic Medical Publication. USA. (1998).
- Bross B.: *Las Plantas y sus Aceites Esenciales*. Edit. Omega S. A. (1994).
- Budavari S. (Ed.): *The Merck Index*. Pp. 1481. USA. (1989).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Cáceres A.; Álvarez A.; Ovando A. y Samayoa B.: Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. I. Screening of 68 plants against Gram positive bacteria. *J. Ethnopharmacol.* 31: 193-208 (1991).
- Carbone F.: *Introducción a la Aromaterapia*. Martorell Ed. España. (1998).
- Castleman M.: *Spice-Rack Remedies. Herbs for Health*. Pp. 22-28. November-December (1996).
- Chun H.; Shin D.; Hong B.; Cho H. and Yang H.: Purification and biological activity of acidic polysaccharides from leaves of *Thymus vulgaris* L. *Biol. Pharm. Bull.* 24 (8): 941-6 (2001).
- Cruz T. et al.: The spasmolytic activity of the essential oil of *Thymus baeticus* B. in rats. *Phytother. Res.* 3: 106-8 (1989).
- Debelmas A. and Rochat J.: *Plantes Médicinales et Phytothérapie*. 1: 23. (1967).
- Delaveau P.; Lallouette P. and Tessier A.: Drogues végétales stimulant l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial. *Planta Med.* 40: 49-54 (1980).
- Díaz R.; Quevedo Sarmiento J.; Ramos Cormenzana A.; Cabo P. and Cabo J.: Phytochemical and antibacterial screening of some species of Spanish Lamiaceae. *Fitoterapia.* 59 (4): 329-332. (1988).
- Dietrich G.: *Aceites esenciales y aromaterapia*. Edit. Integral. 1a. Edic. Oasis S. A. (1992).
- Dorman H. and Deans S.: Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J. Appl. Microbiol.* 8 (2): 308-16 (2000).
- Duke J. and Atchley A.: *Handbook of Proximate Analysis Tables of Higher Plants*. CRC Press. Boca Raton. (1986).
- Ernst E.; März R. and Sieder C.: A controlled multi-centre study of herbal versus synthetic secretolytic drugs for acute bronchitis. *Phytomedicine.* 4: 287-93 (1997).
- Essawi T. and Srour M.: Screening of some Palestinian medicinal plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol.* 70 (3): 343-9 (2000).
- ESCOP. *Thymi herba*. Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs. Exeter. U.K. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. (1997).
- Fontenelle Ximenes de Farias M.; Pinheiro Bezerra de Menezes A.; Sampaio Freitas B.; Leal Cardoso J.; Albuquerque A.: Efeito do timol sobre o potencial de ação composto em nervo ciático de rato. *FeSBE 2003 - XVIII^o Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental, Brasil* (2003).
- Gancevici G. and Popescu C.: Natural inhibitors of complement. III. Inactivation of the complement cascade in vitro by vegetal spices. (*Ocimum basilicum*, *Artemisia dracunculis* and *Thymus vulgaris*). *Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol.* 46 (4): 321-31 (1987).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Germosén Robineau L.: *Farmacopea Caribeña*. Ed. TRAMIL. Santo Domingo. (1996).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of plants with Pest-Control Properties*. John Wiley & Sons. New York. (1988).
- Halmaj J.: Common thyme (*Thymus vulgaris*) as employed for the ancient methods of embalming. *Ther. Hung.* 20 (4): 162-5 (1972).
- Han Y.; Shin K.; Woo W.: Effect of spices on hepatic microsomal enzyme function in mice. *Arch. Pharm. South Korea Res.* 7 (1): 53-56 (1984).
- Haraguchi H.; Saito T.; Ishikawa H.; Date H.; Kataoka S.; Tamura Y. and Mizutani K.: Antiperoxidative components in *Thymus vulgaris* L. *Planta Med.* 62 (3): 217-21 (1996).
- Haroun E., Mahmoud O., Adam S.: Effect of feeding *Cuminum cyminum* fruits, *Thymus vulgaris* leaves or their mixture to rats. *Vet Hum Toxicol* 44 (2):67-9 (2002).

- Isman M.; Wan A. and Passreiter C.: Insecticidal activity of essential oils to the tobacco cutworm, *Spodoptera litura*. *Fitoterapia*. 72 (1): 65-8 (2001).
- Jiménez J. et al.: Hypotensive activity of *Thymus oropedanus* alcoholic extracts. *Phytother Res*. 2: 152-3 (1988).
- Jugl M.; Spersger J.; Schilcher F.; Novak J. et al.: Effect of herb of *Thymus vulgaris* as feed additive in the rearing of piglets. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-227. Barcelona, Spain. Sept. 8-12 (2002).
- Lall N. and Meyer J.: In vitro inhibition of drug-resistant and drug-sensitive strains of *Mycobacterium tuberculosis* by ethnobotanically selected South African plants. *J. Ethnopharmacol*. 66 (3): 347-54 (1999).
- Lamaison J.; Petitjean Freyter C.; Duband F.; Carnat A.: Rosmarinic acid content and antioxidant activity in French Lamiaceae. *Fitoterapia*. 62: 166-71 (1991).
- Lee K. and Shibamoto T.: Determination of antioxidant potential of volatile extracts isolated from various herbs and spices. *J. Agric Food Chem* 50 (17):4947-52 (2002).
- Leslie G.: A pharmacometric evaluation of nine-bio-strath herbal remedies. *Medi-ta* 8 (10): 3-19 (1978).
- Leslie G. and Salmon G.: Repeated dose toxicity studies and reproductive studies on nine bio-strath herbal remedies. *Swiss Med*. 1 (1/2): 1-3 (1979).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*. John Wiley & Sons. New York (1996).
- Litvinenko V. et al.: *Thymus vulgaris* L. *Planta Med*. 27: 372 (1975).
- Mandrile E. y Bongiorno de Pflirter G.: Farmoplasmas: Tomillo. *Bifase*. 7 (3): 32-6 (1993).
- Martindale: *The Extra Pharmacopeia*. 28^o Ed. Reynolds J. Edit. The Pharmaceutical Press, London. (1982).
- Mc Caleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. May 25. (1993).
- Meister A.; Bernhardt G.; Christoffel V. and Buschauer A.: Antispasmodic activity of *Thymus vulgaris* extract on the isolated guinea-pig trachea: discrimination between drug and ethanol effects. *Planta Med*. 65 (6): 512-6 (1999).
- Mikus J.; Harkenthal M.; Steverding D. and Reichling J.: In vitro effect of essential oils and isolated mono- and sesquiterpenes on *Leishmania major* and *Trypanosoma brucei*. *Planta Med*. 66 (4): 366-8 (2000).
- Miura K., Kikuzaki H., Nakatani N.: Antioxidant activity of chemical components from sage (*Salvia officinalis* L.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) measured by the oil stability index method. *J. Agric Food Chem* 50(7):1845-51 (2002).
- Mohsin A.; Shah A.; Al Yahya M.; Tariq M. and Ageel A.: Analgesic, antipiretic activity and phytochemical screening of some plants used in traditional Arab system of medicine. *Fitoterapia*. 60 (2): 174-77 (1989).
- Montes Belmont R. and Carvajal M.: Control of *Aspergillus flavus* in maize with plant essential oils and their components. *J. Food Prot*. 61 (5): 616-9 (1998).
- Morsy T.; Shoukry A.; Mazzyd S. and Makled K.: The effect of the volatile oils of *Chenopodium ambrosioides* and *Thymus vulgaris* against the larvae of *Lucilia sericata* (Meigen). *J. Egypt. Soc. Parasitol*. 28 (2): 503-10 (1998).
- Mulet Pascual L.: Estudios etnobotánicos en la provincia de Castellón. *Natura Medicatrix*. 37-8: 22-9 (1995).
- Nakatani N.: Phenolic antioxidants from herbs and spices. *Biofactors*. 13 (1-4): 141-6 (2000).
- Nataka M. et al.: Herb water extracts markedly suppress the mutagenicity of Trp-P-2. *Agricultural Biol. Chem*. 53: 1423-5 (1989).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Okazaki K., Kawazoe K., Takaishi Y.: Human platelet aggregation inhibitors from thyme (*Thymus vulgaris* L.). *Phytother Res* 16 (4):398-9 (2002).
- Olechnowicz S.; Lamer Zarawska E.: Investigation of flavonoid fraction of some crude drugs from the family Labiatae. *Herba Pol*. 21: 347-56 (1975).
- Opdyke D.: Thyme oil red. *Food Cosmetol. Toxicol*. 12: 1003-4 (1974).
- Panizzi L.; Flamini G.; Cioni P. et al.: Composition and antimicrobial properties of essential oils of four Mediterranean Lamiaceae. *J. Ethnopharmacol*. 39 (3): 167-70 (1993).
- Passet J.: *Parfums, Cosmetics et Aromes*. 28: 39 (1979).
- Pelletier J.: *Investigación Científica en Fitoterapia: de la Planta al Medicamento*. Universidad de Montpellier, Francia. En: *Natura Medicatrix*. 32: 21-24 (1993).
- Pelletier J.: Aromaterapia y Toxicidad de los Aceites Esenciales. *Natura Medicatrix*. 37: 36-40 (1995).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Col. Farmac. Valencia. Ed. MICOE (1995).
- Perrucci S.; Mancianti F.; Cioni P.; Flamini G.; Morelli I. and Macchioni G.: In vitro antifungal activity of essential oils against some isolates of *Microsporum canis* and *Microsporum gypsum*. *Planta Med*. 60: 184-5 (1994).
- Perrucci S. et al.: In vitro antimycotic activity of some natural products against *Saprolegnia ferax*. *Phytotherapy Res*. 9: 147-9 (1995).
- Ramanoelina A.; Terrom G.; Bianchini J. and Coulanges P.: Antibacterial action of essential oils extracted from Madagascar plants. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar*. 53 (1): 217-26 (1987).
- Ríos Cañavate J.: Fitoterapia de la Inflamación. *Natura Medicatrix*. N° 37: 80-5 (1995).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology*. Edit. Premier, Brasil. (1997).
- Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medicinas Complementarias. España. (1992).
- Safiyyev S.; Lisin G. and Craker L.: Antimicrobial activity of some essential oils. WOCMAP II^o. Abstract P - 393. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Samejima K. et al.: Luteolin, a strong antimutagen against dietary carcinogen, Trp-P-2, in peppermint, sage, and thyme. *J. Agric. Food Chem*. 43: 410-4 (1995).
- Shahidi Bonjar G.: Inhibition of Clotrimazole-resistant *Candida albicans* by plants used in Iranian folkloric medicine. *Fitoterapia*. (In press). October (2003).
- Shipotshliev T.: Pharmacological investigation into several essential oils. First communication. Effect on the smooth musculature. *Vet. Med. Nauki*. 5 (6): 63 (1968).
- Simeon M.: Antimicrobial and antifungal activity of six diferents quimiotypes of *Thymus vulgaris*. Universidad de Montpellier, Francia. (1993).
- Smith-Palmer A., Stewart J., Fyfe L.: Inhibition of listeriolysin O and phosphatidylcholine-specific production in *Listeria monocytogenes* by subinhibitory concentrations of plant essential oils. *J. Med Microbiol* 51(7):567-74 (2002).
- Soliman K. and Badeaa R.: Effect of oil extracted from some medicinal plants on different mycotoxigenic fungi. *Food Chem Toxicol* 40(11):1169-75 (2002).
- Spiewak R.; Skorska C. and Dutkiewicz J.: Occupational airborne contact dermatitis caused by thyme dust. *Contact Dermatitis*. 44 (4): 235-9 (2001).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Ed. Omega S. A. Barcelona. (1981).
- Van de Broucke C. and Lemli J.: Spasmolytic activity of the flavonoids from *Thymus vulgaris*. *Pharm. Weekbl. Sci*. 5 (1): 9-14 (1983).
- Vanaclocha B. and Cañigueral S.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 4^o. Ed. Masson Ed. España (2003).
- Vigo E.; Cepeda A.; Gualillo O.; Pérez Fernández R.: Inhibitory effect of *Eucalyptus globulus* Labill. and *Thymus vulgaris* L. on nitric oxide production. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Posters A-030. Barcelona, Spain. Sept. 8-12 (2002).
- Vollon C.; Chaumont J.: Antifungal properties of essential oils and their main components upon *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathology*. 128: 151-3 (1994).
- Yasukawa K.; Yamaguchi A.; Arita J.; Sakurai S.; Ikeda A.; Takido M.: Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytother. Res*. 7: 185-9 (1993).
- Youdim K. and Deans S.: Dietary supplementation of *Thymus vulgaris* L. essential oil during the lifetime of the rat: its effects on the antioxidant status in liver, kidney and heart tissues. *Mech. Ageing Dev*. 109 (3): 163-75 (1999).
- Zani F. et al.: Studies of the genotoxic properties of essential oils with *Bacillus subtilis* rec-assay and Salmonella/microsome reversion assay. *Planta Med*. 57: 237-41 (1991).
- Zheng W. and Wang S.: Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *J. Agric. Food Chem*. 49 (11): 5165-70 (2001).

TRÉBOL DE AGUA



NOMBRE CIENTÍFICO

Menyanthes trifoliata L.

NOMBRES POPULARES

Español: trébol de agua, menianto, trébol acuático, tré-

bol fibrino.

Portugués: trevo-dos-charcos.

Inglés: bogbean, marsh trefoil.

Otros: trifoglio fibrino, scarfano (Italiano), Bitterklee, Fieberklee (Alemán), ményanthe, trèfle d'eau (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta acuática perenne, perteneciente a la familia de las Meniantáceas, caracterizada por presentar un rizoma negro reptante y grueso; tallo corto, fistuloso y rastrero, provisto de hojas carnosas dispuestas en vainas membranosas que ofician de envoltorio al tallo. Las hojas presentan un peciolo dilatado en la base, estando divididas en tres foliolos elíptico-oblongos de unos 5 -10 cm, con nervio central pálido y prominente, margen entero, faz brillante y glabra. Las flores, de color blanco, rosado o púrpura, conforman un escapo alargado, que parte de la axila de las hojas del año anterior. El cáliz floral contiene 5 lóbulos, anteras violetas y corola infundibuliforme con 5 pétalos triangulares. El fruto es capsular, bivalvo, con 2 semillas amarillentas en su interior.

HÁBITAT

El trébol de agua es oriundo de las zonas temperadas sep-

tentrionales de Europa, Asia y América del Norte, incluyendo Siberia y Groenlandia. Habita pantanos, praderas húmedas, lagunas, turberas o riachos, preferentemente sobre suelos ácidos, hasta los 1.800 metros de altura. Últimamente se realizan extensos cultivos aprovechando los terrenos marginales, debido al incremento de la demanda en licorería y medicina.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas, las cuales durante el proceso de secado son de color gris verdoso, con nervios de coloración parduzco. Se recolectan en la época de floración, siendo su sabor muy amargo.

HISTORIA

En Grecia, a esta hierba se le conocía con el nombre de *Menyanthes*, cuyo significado es «flor del mes», en alusión al tiempo (30 días) que duraban sus flores, y probablemente también a sus beneficios sobre la menstruación. El término *trifoliata* hace referencia a la división en tres folíolos de sus hojas. Los alemanes consideraron al trébol de agua una especie de panacea, siendo aplicada en casos de reumatismo, escorbuto, gota, etc. De acuerdo con la teoría de las signaturas, el hecho de crecer en terrenos húmedos popularizó el uso de esta planta en procesos reumáticos. Linneo comentaba que en Laponia, sus raíces eran parte de la alimentación del ganado.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

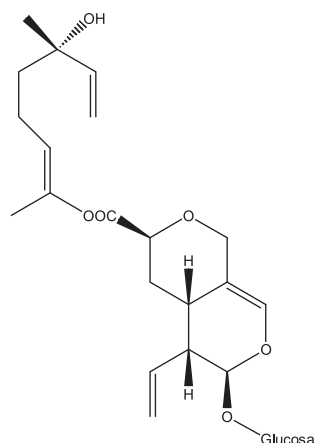
Heterósidos secoiridoideos: dihidrofoliamentina, mentiafolina, loganina, esverósido.

Cumarinas: Presentes en las partes aéreas: escoparona, escopoletina, brailina.

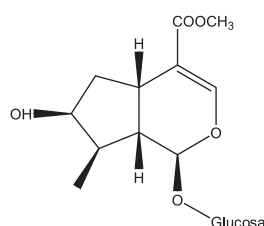
Otros: taninos catéquicos (7%), aceite esencial (0,07%), flavonoides (hiperina, kaempferol, quercetina, isoquercitrina, rutina, trifoliósido), compuestos ácidos (ácidos benzoico, betulínico, caféico, cinámico, clorogénico, ferúlico, p-hidroxibenzoico, málico, palmítico, protocatéquico, salicílico, vainílico), triterpenos (meniantósido derivado del ácido betulínico), alcaloides monoterpénicos (gencianina y gencianidina = serían artefactos producidos durante la extracción), loliolida (producto de degradación de xantófilas), inulina (1%, en rizoma), caroteno, ácido fólico, colina, enzimas (emulsina, invertina), α -espinasterol, resina, saponinas (rizoma) y foliamentina (secoiridoide aislado del rizoma).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Junto a la genciana y la centaura, las hojas del trébol de agua constituyen uno de los clásicos amargos digestivos europeos, especialmente indicado en dispepsias, digestiones lentas y anorexia. Para una mejor comprensión, se dividirán



mentiafolina



loganina

los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Eupéptica - Digestiva

La droga contiene *secoiridoideos* amargos, que offician de estimulante de las secreciones digestivas y salivares, por lo que se emplea como aperitivo, eupéptico y orexígeno. Por su parte, los *ácidos caféico* y *ferúlico* han demostrado actividad colerética en animales, mientras que los *ácidos protocatéquico* y *p-hidroxibenzoico* demostraron experimentalmente incrementar las secreciones digestivas gástricas (Swiatek L., 1986). Estas actividades son complementadas a su vez, con la acción espasmolítica, colerética y colagoga de la *escoparona* y *escopoletina* (Risco E., 1999). El índice de amargor del trébol de agua ha sido calculado en 4.000-10.000, una cifra algo inferior a los 10.000-30.000 que contiene la *genciana* (Wagner H. et al., 1983).

Otros

Diferentes extractos de trébol de agua han demostrado actividad antibacteriana *in vitro* frente a gérmenes Gram positivos (Moskalenko S., 1986). Los *secoiridoideos* demostraron experimentalmente efectos antiinflamatorios. El conjunto de flavonoides de esta especie ejerce un suave efecto diurético (Peris J. et al., 1995). No ha podido constatar actividad febrífuga en ninguno de sus componentes (Cañigüeral S. et al., 1998). Extractos de esta planta han sido ensayados *in vitro*, revelando en estudios preliminares, un potencial efecto citotóxico sobre varias líneas de cultivos tumorales (Lindhölm P. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis elevadas produce náuseas, vómitos y diarrea, debido a la presencia de compuestos cumarínicos (Todd R., 1967; Capasso R. et al., 2000). Los taninos pueden producir irritación gastrointestinal (Peris J. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

La seguridad del trébol de agua no ha sido precisada durante el embarazo y la lactancia, por lo que se recomienda no administrar extractos de esta especie en dichas condiciones hasta tanto obtener datos de inocuidad (Newal C. et al., 1996). No administrar en personas con antecedentes de colitis, diarrea o disentería (McGuffin M. et al., 1997).

STATUS LEGAL

El trébol de agua figura en las Farmacopeas de Austria, British Herbal Pharmacopea (BHP, 1983-1990), Rep. Checa, Francia, Hungría y ex-URSS (Newall C. et al., 1996). Figura además en el Formulario Alemán (1986) y en la Comisión E de Monografías de Alemania, recomendándose su uso para estimular las secreciones gástricas y salivares, en casos de inapetencia y dispepsia (Cañigüeral S. et al., 1998). En Estados Unidos se autoriza su registro únicamente como saborizante para bebidas alcohólicas (McGuffin M. et al., 1997). Se encuentra autorizado por los Ministerios de Sanidad de Bolivia y España (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

En Europa, tanto la tisana como las preparaciones con vino elaboradas con las hojas del trébol de agua, se emplean preferentemente antes de las comidas con fines eupépticos, colagogos, coleréticos y orexígenos. Otro de sus empleos populares está en relación a las enfermedades reumáticas, dismenorreas, helmintiasis y fiebre. La raíz, en uso externo, se aplica en eczemas y dermatitis rebeldes.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 2%.. Tomar 2 tazas diarias, antes de las comidas.

Polvo: Administrado en forma de cápsulas, hasta 1,5 g diario.

Extracto Fluido: 1-1,5 g/dosis (1g=37 gotas). Administrar 30 minutos antes de las comidas.

Tintura: Relación 1:5, en alcohol de 45°. Se administra 1-3

ml/dosis, 1/2 hora antes de las comidas.

OTROS USOS

Las hojas se emplean en licorería para la elaboración de bebidas amargas. También han sido empleadas para reemplazar las hojas de tabaco y al lúpulo en la fabricación de cerveza.

BIBLIOGRAFÍA

- Cañigual S.; Vila R. and Wichtl M.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana*. OEMF International S.R.L. España. (1998).
- Capasso R.; Izzo A.; Pinto L.; Bifulco T.; Vitobello C. and Mascolo N.: Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*. 71 (S-1): 58-65 (2000).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Huang C.; Tunon H. and Bohlin L.: Anti-inflammatory compounds isolated from *Menyanthes trifoliata* L. *Yao Xue Bao*. 30 (8): 621-6 (1995).
- Lindholm P.; Gullbo J.; Claeson P.; Goransson U.; Johansson S.; Backlund A.; Larsson R. and Bohlin L.: Selective cytotoxicity evaluation in anticancer drug screening of fractionated plant extracts. *J. Biomol. Screen*. 7 (4): 333-40 (2002).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Moskalenko S.: Preliminary screening of Far-Eastern ethnomedicinal plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol*. 15: 231-59 (1986).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaeloch B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micoff. España. (1995).
- Risco E.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales*. Trébol de Agua (*Menyanthes trifoliata* L.). *Farmacía Profesional*. 8 (5): 28 (1999).
- Stuart M.: *Enciclopedia de las Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. España. (1981).
- Swiatek L.: Content of phenolic acids in leaves of *Menyanthes trifoliata*. *Planta Med*. 52: 530 (1986).
- Todds R. (Ed.): *The Extra Pharmacopeia*. 25th Edn. London. Pharmaceutical Press. (1967).
- Wagner H. et al.: *Plant Drug Analysis*. Berlin. Springer-Verlag. (1983).

TRÉBOL ROJO**NOMBRE CIENTÍFICO**

Trifolium pratense L. Sinonimia: *T. pratense* var. *sativum* Scrb.

NOMBRES POPULARES

Español: trébol de prado, trébol rojo, trébol morado.

Portugués: trevo, trevo rubro

Inglés: red clover, cow clover, meadow clover, trefoil.

Otros: trèfle des champs, pied-de-lièvre (Francés), Mäuseklee, Hasenfötchen (Alemán)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta rastrera, bi-trienal a perenne, perteneciente a la familia de las Leguminosas (Fabáceas), caracterizada por presentar una altura cercana a los 50 cm; raíz muy ramificada; tallos cortos y pilosos; folíolos ovados u obovados de hasta 5 cm de largo, hojas trifoliadas y largamente pecioladas; flores blancas, rosadas o púrpuras, en inflorescencias densas, ovoides, de hasta 3 cm de largo, que hacen su aparición desde principios de verano hasta inicios de otoño. El fruto es una vaina.

HÁBITAT

El género *Trifolium* está compuesto por unas 230 especies anuales, bianuales y perennes, que crecen en regiones templadas y subtropicales del planeta. El trébol del prado es de origen europeo, habiendo sido introducido en otras regiones donde posteriormente se naturalizó. En América predomina en zonas templado-frías y húmedas. Crece silvestre en campos, borde de caminos y en suelos profundos.

PARTE UTILIZADA

Se emplean las inflorescencias secas. Se recogen preferentemente en verano, en el momento en que las cabezuelas florales comienzan a abrirse, junto con las hojas superiores.

HISTORIA

En la antigüedad fue conocida como *Triphyllon*, de donde derivó finalmente *Trifolium* (por sus 3 hojas). El término *pratense* significa «de los prados», en alusión a las zonas donde suele crecer. Dioscórides lo indicaba en forma tópica junto con miel para tratar manchas del rostro y quemaduras del sol. En un principio, sólo era empleada como vulneraria. Tras su introducción en América, fue naturalizada en ese continente, siendo utilizada por diferentes etnias indígenas como alimento, contra problemas de piel y contra dolores reumáticos. En el siglo XIX comenzó a estudiarse en mayor profundidad.

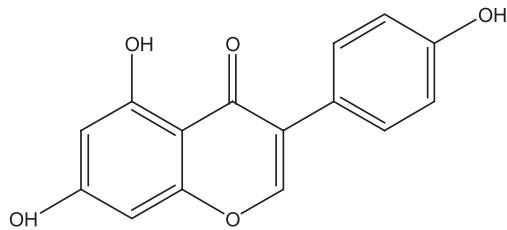
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Isoflavonas: Estudios por HPLC combinados con electropray UV demostraron la presencia de 31 isoflavonas en esta especie, destacando principalmente: biochanina A, daidzeína, formononetina, genisteína, pratensina, trifósido (5-HO-7-metoxi-isoflavona-4-O-β-D-glucopiranosido), calicosina galactósido, etc.

Flavonoides: quercetina, isoquercetina, isoramnetina, kaempferol, astragalina, pectolarina (flavona).

Cumarinas: cumarina, cumestrol y medicagol.

Otros: taninos (5%), aceite esencial (rico en furfural, alcohol bencílico, 2-feniletanol, metilntranilato, etc), carbohidratos (arabinosa, glucosa, ácido glucurónico, ramnosa, xilosa), trifoliína, polisacárido (galactoglucomanano), saponinas (soyasapogenoles B-F presentes principalmente en la raíz), ácido cumárico, ácido faseólico, ácido salicí-



genisteína

lico, *trans*- y *cis*-clovamida (L-dopa conjugado con ácidos *trans* y *cis*-cafeicos), resina, lípidos, vitaminas, minerales (magnesio, cobre, fósforo y calcio).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Durante la última década se han intensificado los estudios tendientes a demostrar la eficacia de las *isoflavonas* del trébol rojo en mujeres menopáusicas. Los primeros trabajos arrojaron algunas dudas sobre su eficacia en casos de sofocos, calores o bochornos característicos de esta edad. No obstante, recientes investigaciones parecen confirmar su utilidad, lo cual indica que deben aún continuarse los ensayos clínicos a efectos de obtener conclusiones más certeras.

Actividad Fitoestrogénica

Varios estudios llevados a cabo en animales de pastura alimentados con forrajes de trébol rojo, demostraron efectos estrogénicos debido al tenor en *isoflavonas* de los mismos. (Sachse J., 1974; Lindner H., 1976; Kelly R. et al., 1979). Experimentalmente se pudo constatar que el extracto metanólico de trébol rojo muestra una significativa unión de tipo competitiva a los receptores α y β estrogénicos. En cultivos de células endometriales, tanto el extracto de trébol rojo como el extracto metanólico de lúpulo, exhibieron acción estrogénica. En el caso del trébol rojo, la *isoflavona* más activa resultó ser la *genisteína* (Liu J. et al., 2001).

Estudios en ratas evidenciaron incrementos en la producción de la hormona folículo-estimulante y alteraciones en los niveles plasmáticos de la hormona luteinizante (Wilcox G. et al., 1990; Zava D. et al., 1998). En ratas ovariectomizadas, la administración de un extracto estandarizado de trébol rojo (15% de *isoflavonas*) en dosis de 250-750 mg/k a lo largo de 21 días de tratamiento, demostró efectos estrogénicos moderados, de tipo dosis-dependiente, determinados por incremento del peso uterino, cornificación de células vaginales y ramificaciones de los ductos en glándulas mamarias. En cambio, no produjo proliferación del tejido glandular mamario (Burdette J. et al., 2002).

Se han realizado varios trabajos clínicos a doble ciego, controlados con placebo, con un extracto de *isoflavonas* de trébol rojo (Promensil®) en mujeres posmenopáusicas, con una dosis de 40 mg diarios, a lo largo de 12 semanas de tratamiento. Tomando la escala de Greene para evaluar la magnitud de los sofocos, los grupos que tomaron *isoflavonas* no siempre mostraron alivios sintomatológicos significativos respecto a los grupos control, lo cual ha generado algunas dudas respecto a su empleo como terapia de reemplazo hormonal (Baber R. et al., 1999; Knight D. et al., 1999; Fugh Berman A. & Kronenberg F., 2001; Husband A., 2002).

Un reciente estudio clínico, a doble ciego, controlado con placebo, demostró que el suministro de extractos estandarizados con *isoflavonas* del trébol rojo (57 y 82 mg/día) a 252 mujeres posmenopáusicas (con 35 sofocos semanales en promedio), produjo luego de 12 semanas de tratamiento, mejorías sintomáticas similares al placebo. En los casos de reducción de sofocos, el extracto estandarizado en 82 mg

demostró reducir los síntomas en forma más rápida que la demostrada por el grupo placebo (Tice J. et al., 2003).

Por el contrario, en otro estudio clínico similar, a doble ciego controlado con placebo, que abarcó 30 mujeres posmenopáusicas, la administración de 40 mg/día de *isoflavonas* extraídas del trébol rojo administradas a lo largo de 16 semanas, produjo una disminución significativa de los síntomas clásicos como sofocos o bochornos en el 73%. Antes del estudio las pacientes presentaban una frecuencia de 7 sofocos o bochornos diarios, mientras que luego de realizado el estudio, la frecuencia se redujo a un promedio a 3 diarios (Jeri A. et al., 2000). Atento que los sofocos o bochornos son comunes en el 50-66% de pacientes masculinos orquitectomizados y prostatectomizados, se ha postulado el suministro de fitoestrógenos de trébol rojo y otras fuentes naturales para aliviar dichos casos (Moyad M., 2002).

Otros

En respuesta a infecciones fitopatógenas de origen micótico o viral, el trébol rojo produce *fitoalexinas* de tipo pterocarpano (Leung A. & Foster S., 1996). A través de diversos trabajos experimentales, las saponinas de la raíz no evidenciaron propiedades hemolíticas ni fungistáticas (Olesek W. & Jurzysta M., 1986). En cultivos de células tumorales de mama humanas, la *biochanina A* demostró una potente actividad inhibitoria de la activación metabólica del carcinógeno benzopireno (Cassady J. et al., 1988; Chae Y. et al., 1991; Chan Y., 2003). La *genisteína* y sus metabolitos *equol* y *dihydroequol*, han demostrado (tanto *in vitro* como por vía alimentaria) ejercer un efecto protector en ratas frente al daño oxidativo inducido por radiación UV. En cambio, las otras *isoflavonas*: *daidzeína*, *biochanina A* y *formononetina* han sido inactivas (Widyarini S. et al., 2001). El resto de flavonoides del trébol rojo también demostró propiedades antioxidantes a través del método de quimioluminiscencia (Georgetti S. et al., 2003).

En un ensayo clínico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, realizado en 17 pacientes menopáusicas durante 5 semanas de tratamiento, la administración de un extracto estandarizado de trébol rojo (4 mg de *genisteína*, 3,5 mg de *daidzeína*, 24 mg *biochanina* y 8 mg de *formononetina*) en una dosis de 40-80 mg/día de *isoflavonas*, demostró un incremento significativo de la compliance arterial (23,7% del grupo activo, contra 16% en el grupo placebo) lo cual se interpreta como un factor de protección con reducción del riesgo cardíaco (Nestel P. et al., 1999).

Otro estudio sobre 46 mujeres posmenopáusicas demostró que el suministro de un producto comercial (Rimostil®) conteniendo *isoflavonas* de trébol rojo (28,5-85,5 mg/día), produce a lo largo de 6 meses de tratamiento, aumento en la tasa plasmática de colesterol-HDL (15,7-28,6%) y una recuperación de la densidad ósea mineral en promedio del 4,1%, con dosis diarias de 57 mg; y del 3% con dosis diarias de 85,5 mg (Clifton Bligh P. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En dosis normales, los extractos de trébol rojo suelen ser bien tolerados. Estudios farmacocinéticos indican que una sola dosis diaria es adecuada a los fines terapéuticos, en especial cuando se consume durante períodos prolongados (Howes J. et al., 2002). Ingerida por el ganado al ser planta forrajera, el trébol rojo ha provocado dermatitis fotosensibilizante, lo cual se conoce como *trifoliosis*. Por otra parte, se han detectado casos de infertilidad y trastornos del crecimiento en animales de pastoreo, probablemente debido a los componentes estrogénicos, en especial la *formononetina* (Kelly R. et al., 1979; Frohne D. & Pfänder H., 1984). En algunos animales intoxicados es común observar salivación

profusa, diarrea, emaciación, disminución del flujo lácteo, movimientos corporales lentos o quietud del animal (González Stuart A., 1989).

CONTRAINDICACIONES

En virtud de la presencia de sustancias con actividad estrogénica, no se recomienda su empleo durante el embarazo y la lactancia (Newall C. et al., 1996; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Altas dosis pueden interferir con tratamientos anticoagulantes (heparina, warfarina), antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel, ticlopidina) y terapias hormonales (anticonceptivos), debido a la presencia de cumarinas e isoflavonas (Newall C. et al., 1996; Fetrow C. & Avila A., 2001). Se ha podido verificar en extractos comerciales de trébol rojo, una actividad inhibitoria *in vitro* sobre la enzima citocromo P450 3A4 (Budzinski J. et al., 2000).

STATUS LEGAL

El trébol rojo figura en la Farmacopea herbaria Británica (1983-1990) y en el Formulario Nacional de Estados Unidos. El *Council of Europe* lo ha catalogado como recurso natural saborizante de alimentos (categoría N2), con limitaciones en la concentración de principios activos en el producto final terminado (Newall C. et al., 1996).

En Estados Unidos se permite la incorporación de extractos sólidos de trébol rojo como ingrediente de alimentos, bebidas no alcohólicas, postres, galletas, conservas y mermeladas. El máximo permitido es de 0,002%, excepto en jaleas y conservas donde se admite hasta un 0,053%, equivalente a 525 ppm (Leung A. & Foster S., 1996). El Ministerio de Sanidad de Bolivia autoriza el empleo medicinal de sus flores en humanos (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se emplea como vulnerario, antiespasmódico, diurético, expectorante y antidiarreico. Las inflorescencias aplicadas externamente resultan útiles en casos de úlceras, quemaduras, e irritaciones cutáneas. Por vía interna se ha señalado su utilidad en casos de eczemas y psoriasis (sola o junto a *Rumex crispus*). Con menor frecuencia, se indica en tumores ginecológicos (sola o asociada a *Larrea divaricata*) y en enfermedades degenerativas crónicas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 30-50 g/l. Tomar 2 tazas diarias.

Extracto Fluido: Relación 1:1 en alcohol de 25%. La dosis es de 1,5-3 ml, 3 veces al día.

Isoflavonas: 35-80 mg/día, divididos en 2 tomas. Existen extractos estandarizados en 40 mg de *isoflavonas* que contienen *daidzeína* 3,5 mg, *genisteína* 4 mg, *biochanina* 24,5 mg y *formononetina* 8 mg.

Tintura: Relación 1:10 en 45% de alcohol. La dosis es de 1-2 ml, 3 veces al día.

OTROS USOS

Es una planta muy importante como forrajera, mejoradora del suelo, melífera y como cosecha de cobertura en agricultura. A menudo es incorporada en terrenos a ser arados en pastoreo, junto con *Lolium multiflorum* sp. *multiflorum* (Lam.) conocido como *raigrás italiano* (Stuart M., 1980).

CURIOSIDADES

El *Trifolium pratense* es una especie súmamente resistente, pudiendo soportar heladas de hasta 23°C bajo cero.

ESPECIES RELACIONADAS

***Trifolium repens* L.:** Conocido popularmente como *trébol*, *trébol blanco*, *trébol rastrero*, *trevo* (Portugués), es también nativo de Europa y naturalizado en las regiones templadas de otros continentes. Dese hace casi 140 años que fue introducido en Argentina. Su forraje es rico en proteínas (Reverter M. et al., 1999). Se han detectado en esta variedad *isoflavonas* y *cumestrol* (Francis C. et al., 1967; Sachse J., 1974), así como glucósidos cianogénicos (Newall C. et al., 1996). La planta en cocimiento se aplica en baños, como tónico, depurativo, antiirreumático y antisifilítico. En lavajes para curar llagas, granos, eczemas y psoriasis (Lahitte H. et al., 1998). La presencia de glucósidos cianogénicos puede limitar su empleo a largo plazo.

***Trifolium subterraneum* L.:** Conocido como *trébol subterráneo*, esta especie contiene también *isoflavonas* (principalmente *formononetina* y *genisteína*), provocando en borregos cambios tróficos en los órganos reproductores y varios casos de infertilidad (González Stuart A., 1989). Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios en humanos, rigiendo las mismas advertencias y contraindicaciones que para el trébol rojo.

BIBLIOGRAFÍA

- Baber R.; Templeman C.; Morton T.; Kelly G. and West L.: Aleatory assay with placebo control of a isoflavones supplementation and menopausal symptoms in womans. *Climateric*. 2: 85-92 (1999).
- Bown D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Sandy, Oregon. USA. (1998).
- Budzinski J.; Foster B.; Vandenhoeck S. and Arnason J.: An in vitro evaluation of human cytochrome P450-3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine*. 7 (4): 273-82 (2000).
- Burdette J.; Liu J.; Lantvit D.; Lim E.; Booth N.; Bhat K. et al.: *Trifolium pratense* exhibits estrogenic effects in vivo in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *J. Nutr.* 132 (1): 27-30 (2002).
- Cabrera A.: Flora de la Provincia de Buenos Aires. INTA. Buenos Aires. Vol. 3: 571-80 (1967).
- Cassidy J.; Zennie T.; Chae Y.; Ferin M.; Portuondo N. and Baird W.: Use of a mammalian cell culture benzo(a)pyrene metabolism assay for the detection of potential anticarcinogens from natural products: Inhibition of metabolism by biochanin A, an isoflavone from *Trifolium pratense* L. *Cancer Res.* 48: 6257-61 (1988).
- Chae Y.; Marcus C.; Ho D.; Cassidy J. and Baird W.: Effects of synthetic and naturally occurring flavonoids on benzo(a)pyrene metabolism by hepatic microsomes prepared from rats treated with cytochrome P-450 inducers. *Cancer Lett.* 60 (1): 15-24 (1991).
- Chan Y.; Wang H. and Leung L.: The red clover isoflavone biochanin A modulates the biotransformation pathways of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Br. J. Nutr.* 90 (1): 87-92 (2003).
- Clifton Bligh P.; Baber R.; Fulcher G.; Nery M. and Moreton T.: The effect of isoflavones extracted from red clover on lipid and bone metabolism. *Menopause*. 8 (4): 259-65 (2001).
- De Rijke E.; Zafra Gómez A.; Ariese F.; Brinkman U. and Gooije C.: Determination of isoflavone glucoside malonates in *Trifolium pratense* L. extracts: quantification and stability studies. *J. Chromatogr.* 932 (1-2): 55-64 (2001).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicine*. Springhouse. 2ª Ed. USA (2001).
- Francis C. et al.: The distribution of oestrogenic flavonoids in the genus *Trifolium*. *Aust. J. Agric. Res.* 18: 47-54 (1967).
- Frohne D. and Pfänder H.: *A colour atlas of poisonous plants*. London: Wolfe. (1984).
- Fugh Berman A. and Kronenberg F.: Red clover (*Trifolium pratense*) for menopausal women: current state of knowledge. *Menopause*. 8 (5): 333-7 (2001).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Georgetti S.; Casagrande R.; Di Mambro V.; Azzolini A. and Fonseca M.: Evaluation of the antioxidant activity of different flavonoids by the chemiluminescence method. *AAPS Pharm Sci.* 5 (2): E20 (2003).
- González Stuart A.: *Plantas Tóxicas para el Ganado*. Limusa Noriega Editores. México (1989).
- Husband A.: Phytoestrogens and menopause. Published evidence supports a role for phytoestrogens in menopause. *British Med. J.* 324 (7328): 52 (2002).
- Jeri A.; De Romaña P.: El efecto de las isoflavonas fitoestrogénicas en el alivio de los bochornos en mujeres postmenopáusicas. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Abstract P-173. 27-30 de setiembre. Lima, Perú. (2000).
- Kelly R. et al.: Formononetin content of Grasslands Pawera red clover and its oestrogenic activity to sheep. *New Zealand J. Exp. Agric.* 7: 131-4 (1979).
- Knight D.; Howes J.; Eden J.: The effect of Promensil®, an isoflavone extract, in menopausal symptoms. *Climateric*. 2 (2): 79-84 (1999).
- Lahitte H.; Hurrell J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Haloua P. and Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. Edic. LOLA. Buenos Aires. (1998).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. John Wiley & Sons. USA. (1996).
- Lindner H.: Occurrence of anabolic

agents in plants and their importance. *Environ Qual Saf Suppl.* 5: 151-8 (1976).
 - Liu J.; Burdette J.; Xu H.; Gu C. et al.: Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J. Agricol. Food Chem.* 49 (5): 2472-9 (2001).
 - Moyad M.: Complementary/Alternative therapies for reducing hot flashes in prostate cancer patients. *Urology.* 59 (Suppl. 4): 20-33 (2002).
 - Nester P.; Pomeroy S.; Kay S.; Komesaroff P.; Behrsing J.; Cameron J. and West L.: Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J. Clin.*

Endocrinol. Metabol. 84 (3): 895-8 (1999).
 - Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press. London. (1996).
 - Olesek W. and Jurzysta M.: Isolation, chemical characterization and biological activity of red clover (*Trifolium pratense* L.) root saponins. *Acta Soc. Bot. Pol.* 55: 247-52 (1986).
 - Reverter M.; Lundh T. and Lindberg J.: Ileal amino acid digestibilities in pigs of barley-based diets with inclusion of *Medicago sativa*, *Trifolium pratense*, *Trifolium repens* and *Lolium perenne*. *Br. J. Nutr.* 82 (2): 139-47 (1999).

- Sachse J.: Determination of oestrogenic isoflavones and coumestrol in clover (*Trifolium pratense* and *Trifolium repens*). *J. Chromatogr.* 96 (1): 123-36 (1974).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de las Hierbas y Herboristeria.* Edit. Omega S. A. (1980).
 - Tice J.; Ettinger B.; Ensrud K.; Wallace R.; Blackwell T. and Cummings S.: Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the isoflavone clover extract study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 290 (2): 207-14 (2003).
 - Widyarani S.; Spinks N.; Husband A. and Reeve V.: Isoflavonoid compounds from red clover (*Trifolium pratense*) protect

from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Phytochem. Photobiol.* 74 (3): 465-70 (2001).
 - Wilcox D. et al.: Estrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *Brit. Med. J.* 301: 905-6 (1990).
 - Wu Q.; Wang M. and Simon J.: Determination of isoflavones in red clover and related species by HPLC combined with U.V. and mass spectrometric detection. *J. Chromatogr. A.* 1016 (2): 195-209 (2003).
 - Zava D. et al.: Estrogen and progesterin bioactivity of foods, herbs and spices. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 217: 369-78 (1998).

TUSÍLAGO



NOMBRE CIENTÍFICO
Tussilago farfara L.

NOMBRES POPULARES

Español: tusilago, fáfara, pata de mula, uña de caballo.

Portugués: tussilago

Inglés: coltsfoot

Otros: tussilage, pas d'ane (Francés), farfaro (Italiano), Huflattich, Brandlattich (Alemania).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne, perteneciente a la familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura entre 8 y 30 cm; tallos ásperos, rastreros, de color blanquecino; hojas acorazonadas o en forma de pezuña, largamente pecioladas, de unos 10 cm de largo, que hacen su aparición a continuación de las flores; capítulos florales solitarios, amarillentos, con flores centrales en forma de tubo y flores periféricas liguladas, similares a las margaritas, que hacen su aparición al inicio de la primavera. El fruto es un aquenio provisto de un vilano sedoso y largo.

HÁBITAT

El tusilago es originario de Europa (zona de los Balcanes, Italia y repúblicas del este), noroeste de Asia y norte de África. Posteriormente introducido en otros continentes, el tusilago crece preferentemente sobre terrenos baldíos, suelos arcillosos, pantanos y prados frescos y húmedos, hasta los 2.400 metros de altitud. Si se cultiva suele tener tendencia a invadir otras plantas debido a su carácter reptante.

PARTE UTILIZADA

Hojas y flores.

HISTORIA

El tusilago constituyó en la antigüedad uno de los remedios

por excelencia para la tos, siendo muy recomendado a tal efecto por Dioscórides y Plinio. Este último aseguraba que "...si se inhala profundamente a través de un junco, el humo de esta planta secada con la raíz y quemada, cura la tos persistente". Los griegos le asignaron el nombre de *bechion* (de ahí *béquico* = «antitusivo»), mientras que los romanos le denominaron *tussilago* (del latín *tussis* y *agere* = «para después de la tos»). La cualidad por la cual las hojas sólo aparecen cuando caen las flores hizo que se la llamara popularmente en algunas regiones *filus ante patrem* («el hijo antes que el padre»). Generalmente se recomendaba fumar sus hojas para combatir la tos y el asma.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

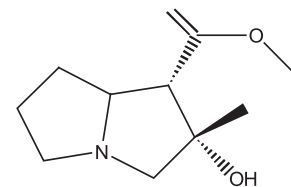
Polisacáridos: mucílagos (7-8%), inulina (15%). Los mucílagos (de naturaleza urónica) predominan en las hojas.

Alcaloides pirrolizidínicos: senkirquina (principal), tusilagina, isotusilagina y senecionina. Se encuentran tanto en las hojas (0,005%) como en las flores (0,004-0,030%). El tenor en alcaloides es máximo en los pimpollos o brotes florales y menor en las plantas maduras u hojas jóvenes. Las plantas europeas presentan menor cantidad de alcaloides que las plantas asiáticas.

Flavonoides: rutina, hiperósido, kaempferol, quercetina e isoquercetina.

Ácidos fenólicos: ácidos cafeico, cafeoil-tartárico, ferúlico, gálico, hidroxibenzoico y tánico.

Otros: ácidos alifáticos (tartárico y málico), taninos (17-20%, principalmente en las hojas), fitosteroles (β -sitosterol, estigmasterol, taraxasterol), sesquiterpenos (tusilagona, farfaratina), aceite volátil, colina, principios amargos, parafina (ácido graso), alcoholes triterpénicos (β -amirina, arnidol y faradiol), sales minerales (zinc, potasio, calcio).



tusilagina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El tusilago desde hace muchos años, ha sido empleado como expectorante, antitusivo y mucolítico de las vías respiratorias. No obstante, la presencia de alcaloides pirrolizidínicos en la droga vegetal limita mucho su empleo (especialmente a largo plazo). Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Aparato Respiratorio

Extractos de tusilago han demostrado acción béquica, demulcente y activadora del transporte mucociliar, en gran parte debido a la presencia de mucílagos y en menor medida al zinc. Debe recordarse que los mucílagos son estructuras coloidales hidrofílicas que en presencia de agua, tienden a formar soluciones viscosas o gelatinosas. Al consumirse en forma de té, forman una capa protectora en mucosas de faringe, laringe y tráquea, evitando fenómenos irritativos sobre receptores y previniendo el reflejo tusígeno (Robbers J. & Tyler V., 2000).

Junto a ellos los taninos y alcoholes terpénicos demostraron *in vitro* ejercer una actividad antimicrobiana, todo lo cual hace del tusilago una especie útil en casos de bronquitis, traqueítis, faringitis y broncoespasmos. No obstante, su tenor el *alcaloides pirrolizidínicos* limita mucho su empleo (Didry N. et al., 1982). Una mezcla herbal conformada por partes aéreas de tusilago junto a los frutos del *hinojo* y del *anis*, más la acción coadyuvante de la raíz de *regaliz*, semillas de *fenogreco*, raíz de *malvavisco* y partes aéreas de *tomillo*, exhibieron en humanos una actividad estimulante del transporte mucociliar en bronquios, superior al demostrado por el mucolítico bromhexina (Muller Limmroth W., 1980).

Actividad Antiinflamatoria

La administración de extractos con polisacáridos solubles de tusilago exhibieron actividad antiinflamatoria equiparable a indometacina, en modelos animales de inflamación aguda y crónica (Engalycheva E. et al., 1982; Mascolo N. et al., 1987). En su mecanismo de acción, se postula una inhibición sobre el factor de agregación plaquetaria (FAP) el cual se ha visto relacionado en la génesis del edema plantar experimental en ratas (Goldberg A. et al., 1969). Uno de estos polisacáridos, el L-652.469, ha resultado efectivo como antiinflamatorio durante su administración oral a ratas. (Hwang S. et al., 1987). Sin embargo, un estudio posterior realizado en Suecia con extractos de las hojas, medido a través de tests de inhibición de prostaglandinas, arrojó resultados antiinflamatorios discretos (Tunón H. et al., 1995).

Otros

Ensayos *in vitro* demostraron que los extractos de tusilago presentan actividad inhibitoria frente gérmenes Gram negativos tales como *Bordetella pertussis*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (Ieven M. et al., 1979). A nivel inmunológico, tanto los extractos totales como la fracción lipofílica y la fracción polisacárida del tusilago, evidenciaron *in vitro*, un aumento en la actividad fagocítica de los macrófagos (Delaveu P. et al., 1980; Wagner H., 1985).

El sesquiterpeno *tusilagona* ha demostrado en animales, una potente actividad estimulante a nivel cardiovascular y respiratorio, debido posiblemente a mecanismos centrales y periféricos. Bajo la administración intravenosa a ratas, gatos y perros, la *tusilagona* produce un efecto presor dosis-dependiente, similar al ejercido por dopamina, pero sin provocar taquifilaxia (Wang Y., 1979; Yi Ping L., 1988). El polisacárido L-652.469 se lo ha relacionado con el bloqueo competitivo de los receptores para el calcio a nivel de vesículas de sarcolema cardíacas. Sobre tiras de aorta torácica, dicho polisacárido ha demostrado un 60% de relajación bajo la actividad contráctil del Ca²⁺ (Hwang S. et al., 1987).

Por su parte, los mucílagos ejercen un efecto protector sobre mucosa gástrica inflamada y son agentes coadyuvantes en casos de diarreas. La inulina presenta efecto diurético (Alonso J., 1998). Finalmente un *bisaboleno epóxido* obtenido de los pimpollos o brotes florales, ha demostrado *in vitro* in-

hibición de la síntesis de óxido nítrico por lipopolisacáridos activados por macrófagos (Ryu J. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Si bien este especie contiene *alcaloides pirrolizidínicos*, su concentración es muy escasa como para dar hepatotoxicidad o carcinogenicidad en humanos durante tomas cortas del producto. Por ejemplo, una taza de infusión contiene apenas 1 ppm de *alcaloides pirrolizidínicos*. Tener en cuenta que el aporte diario de estos alcaloides (del tipo necina 1,2-insaturada) debe ser inferior a 10 µg cuando se administra la droga, o de 1 µg en casos de extractos o jugos de la planta (Vanaclocha B. & Cañiguera S., 2003).

Esencialmente el problema puede ocurrir en largas exposiciones al producto. De ahí que se limite su empleo a no más de 4-6 semanas por año. Hay que tener en cuenta que los alcaloides *senkirkina* y *senecionina* son fácilmente extraíbles durante una infusión con agua caliente. El máximo límite admitido en infusiones es de 10 µg, en tanto para extractos o jugos obtenidos por prensamiento de hojas y/o flores es de 1 µg (McGuffin M. et al., 1997; Robbers J. & Tyler V., 2000). En ratas, la incorporación de estos alcaloides a la dieta diaria (4-33%) a lo largo de 600 días continuos ha exhibido, tras el análisis anatómo-patológico de los animales, lesiones hepáticas (necrosis centrolobular y cirrosis) y tumorales (sarcoma hemangioendotelial). Ello no fue observado cuando las dosis diarias alimentarias eran menores (Hirono I., 1976).

En ensayos *in vitro* la exposición de estos alcaloides sobre cromosomas humanos no produjo ningún tipo de alteración en los mismos (Kraus C. et al., 1985). La DL50 de *tusilagona* por vía intravenosa en ratones fue estimada en 28,9 mg/k (Wang Y., 1979); en tanto la DL50 para la *senecionina* en iguales condiciones fue de 64 mg/k (Rosberger D. et al., 1981). Se ha reportado fototoxicidad por aplicación de extractos de tusilago en la piel de cobayos (Masaki H. et al., 1984).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo (ha resultado abortivo en animales), lactancia e insuficiencia hepática (Farnsworth N., 1975; Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Dosis excesivas de tusilago pueden interferir con fármacos antihipertensivos (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

El tusilago se encuentra registrado, entre otras, por las Farmacopeas de Alemania, Austria, Gran Bretaña (BPC, 1949; BHP, 1983), Polonia, Portugal y Suiza. El *Council of Europe* la ha catalogado como recurso natural alimenticio y saborizante dentro de la Categoría N4, con limitaciones en su empleo (Council of Europe, 1981). La Comisión E de Monografías de Alemania ha aprobado el uso interno de las hojas (no las flores), con restricciones (Blumenthal M., 1998). Las hojas y flores se encuentran reconocidas para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Bolivia y España (García González M., 2000). En Australia y Nueva Zelandia, existen restricciones en su comercialización a través de farmacias o herboristerías. Canadá, México y Argentina no autorizan su empleo como suplemento dietario. En Austria la venta comercial fue prohibida a partir de 1994. En Alemania se han fijado límites máximos de venta del producto (Schulz V. et al., 2001).

ADULTERANTES

Puede confundirse o adulterarse con especies del género

Petasites. Al respecto, fue documentado en Suiza un caso fatal en un lactante cuya madre a lo largo de su embarazo y lactancia tomaba una taza diaria de un producto etiquetado como tusilago. El análisis de las tisanas reveló que el envase contenía, además de tusilago, la especie conocida como *sombrerera* (*Petasites officinalis*) la cual también contiene alcaloides pirrolizidínicos (Talalaj S. et al., 1990). Otro caso posterior fue documentado en un niño de 18 meses de edad, con diagnóstico de enfermedad veno-oclusiva hepática, que desde los 3 meses de edad consumía un té (por decisión de los padres) de tusilago. Los análisis cromatográficos revelaron que en realidad se trataba de la especie *Adenostyles alliariae*, parecida morfológicamente al tusilago, pero con un alto tenor en alcaloides pirrolizidínicos (Sperl W. et al., 1995).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular más difundido del tusilago está en relación a la capacidad antitusiva, expectorante, antibronquítica y demulcente de sus hojas y flores secas. Especialmente indicado en casos de asma, bronquitis, faringitis y tos, bajo la forma de infusión. En Albania emplean la decocción de las hojas (a

menudo junto con *Agropyron repens*) como diurético.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5%, administrando 3-4 tazas al día después de las comidas y durante un plazo no mayor a 5-7 días. En la formulación de tisanas pectorales se suele mezclar con malvavisco, sauco, violetas, eucalipto y/o serpol.

Extracto fluido: Relación 1:1. Se recomiendan 10-30 gotas, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:5, en 45% de alcohol, a razón de 2-8 ml, tres veces al día.

Jarabe: Se prepara a partir del extracto fluido (1: 4) o al 5%, a razón de 2-8 ml, tres veces al día.

Uso Externo: Las hojas en aplicación externa se emplean como cataplasma para cicatrizar heridas.

OTROS USOS

Ocasionalmente las hojas frescas se comen como ensalada. En algunos casos las hojas (tanto frescas como secas) se emplean en la elaboración de vinos o en la fabricación de cigarrillos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission E Monographs*. American Botanical Council. USA. (1998).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Herbal Medicine*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Council of Europe: *Flavouring substances and natural sources of flavourings*. 3a. Ed. Strasbourg. (1981).
- Delaveu P. et al.: *Planta Medica*. 40: 49 (1980).
- Didry N.; Pinkas M. and Torek M.: Phenolic components from *Tussilago farfara* L.. *Ann. Pharm. Franc.* 38 (3): 237-41 (1980).
- Didry N.; Pinkas M.; Torek M. and Dubreuil L.: Components and activity of *Tussilago farfara* L. *Ann. Pharm. Franc.* 40 (1): 75-80 (1982).
- Engalycheva E. et al.: Anti-inflammatory activity of polysaccharides obtained from *Tussilago farfara* L. *Farmatziia*. 31: 37-40 (1982).
- Farnsworth N.: Potential value of plants as sources of new antifertility agents. I. *J. Pharm. Scien.* 64: 535-98 (1975).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000).
- Goldberg A.; Mueller E.; Eigen E. and Desalva S.: Isolation of the anti-inflammatory principles from *Achillea millefolium* (Compositae). *J. Pharm. Scie.* 58: 938-41 (1969).
- Haaland E.: Water-soluble polysaccharides from the leaves of *Tussilago farfara* L. *Acta Chem. Scand.* 23 (7): 2546-8 (1969).
- Hirono I.; Mori H. and Culvenor C.: Carcinogenic activity of coltsfoot (*Tussilago farfara* L.). Part I. *Gann.* 67 (1): 125 (1976).
- Hwang S.; Chang M.; García M.; Han Q.; Huang L.; King V.; Kaczorowski G. and Winquist R.: L-652.469, a dual receptor antagonist of platelet activating factor and dihydropyridines from *Tussilago farfara*. *Eur. J. Pharmacol.* 141: 269-81 (1987).
- Ieven M. et al.: Screening of higher plants for biological activities. I. Antimicrobial activity. *Planta Med.* 36: 311-21 (1979).
- Kraus C. et al.: *Planta Med.* 51 (2): 89 (1985).
- Li Y. and Wang Y.: Evaluation of tusilagone: a cardiovascular-respiratory stimulant isolated from Chinese herbal medicine. *Gen. Pharmacol.* 19 (2): 261-3 (1988).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. AHPA. (1997).
- Masaki H. et al.: Primary skin irritation and phototoxicity of plant extracts for cosmetics ingredients. *J. Cosmetic Soc. Chem. Japan.* 18: 47-9 (1984).
- Mascolo N. et al.: Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Res.* 1: 28-31 (1987).
- Muller Limmroth W.; Frohlich H.: Effects of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport. *Fortschr. Med.* 98 (3): 95-101 (1980).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Edit. Micof S. A. Colegio Farmac. Valencia. (1995).
- Pieroni A.; Quave C.; Nebel S. and Heinrich M.: Ethnopharmacy of the ethnic Albanians of northern Basilicata, Italy. *Fitoterapia*. 73 (3): 217-41 (2002).
- Rosberger D. et al.: The occurrence of senecionine in *Tussilago farfara* L. *Mitt. Geb. Lebensm. Hyg.* 72: 432-6 (1981).
- Ryu J.; Jeong Y. and Sohn D.: A new bisabolene epoxide from *Tussilago farfara*, and inhibition of nitric oxide synthesis in LPS-activated macrophages. *J. Nat. Prod.* 62 (10): 1437-8 (1999).
- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. 4th Ed. Springer-Verlag. (2001).
- Sperr W.; Stuppner H.; Gassner I.; Judmaier W.; Dietze O. and Vogel W.: Reversible hepatic veno-occlusive disease in an infant after consumption of pyrrolizidine-containing herbal tea. *Eur. J. Pediatr.* 154 (2): 112-6 (1995).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega S. A. (1981).
- Talalaj S.; Czechowicz A.: Hazardous herbal remedies are still on the market. *Med. J. Austral.* 153: 302 (1990).
- Tunón H.; Olavsdotter C. and Bohlin L.: Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.* 48: 61-76 (1995).
- Vanaclocha B. y Cañigueral S.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 4ª. Ed. Masson Ed. España. (2003).
- Wagner H.: *Economic and Medicinal Plant Research*. Vol. 1, Academic Press, London. (1985).
- Wang C.; Takayanagi H.; Mi C.; Qiao B.; Yang J.; Zheng Q. and He C.: Chemical studies of flower buds of *Tussilago farfara* L. *Yao Xue Xue Bao*. 24 (12): 913-6 (1989).
- Wang Y.: Pharmacological studies of extracts of *Tussilago farfara*. II. Effects on the cardiovascular system. *Act. Pharm. Sinica.* 5: 268-76 (1979).

U ULMARIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Filipendula ulmaria (L.) Máxim.
Sinonimia: *Spirea ulmaria* L.

NOMBRES POPULARES

Español: ulmaria, reina de los prados, altarreina
Portugués: ulmária, erva-ulmeira, rainha dos prados.
Inglés: meadowsweet, bridewort, queen of the meadow.
Otros: olmaria, spirea (Italiano), reine des prés, ulmaire (Francés), Mädesüßblüten, Spier (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba perenne, perteneciente a la familia de las Rosáceas, caracterizada por presentar una altura entre 60-150 cm; rizoma grueso aromático; tallos rojizos erectos; hojas alternas, agudas y ovadas, divididas en foliolos dentados de envés tomentoso-plateado y haz glabro; flores pequeñas ligeramente aromáticas de color blanco-cremosas, con cinco pétalos, dispuestas en corimbos alargados, que hacen su aparición desde mediados de verano hasta principios de otoño. El fruto es un aquenio espiralado.

HÁBITAT

La ulmaria es originaria de la región eurosiberiana y norte de África, siendo posteriormente introducida y naturalizada en Norteamérica. Crece en prados húmedos y bordes de cursos de agua ricos en sustancias nutritivas, hasta los 1.000 metros de altura. También se cultiva como ornamental.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las flores. Presenta olor débil, similar al salicilato de metilo. El sabor es amargo y astringente.

HISTORIA

La ulmaria fue una de las hierbas sagradas de los druidas. Fue descrita por John Gerard en su obra «The Herbal» en 1597 y por Nicolas Culpepper en su tratado «The English Physician» de 1652. La denominación de *reina de los prados* hace alusión a la facilidad con la cual crece esta planta sobre prados húmedos. La forma espiralada del fruto le valió el mote de *Spirea*, derivando de allí la palabra *aspirina* que hace alusión al

principio activo obtenido de las yemas florales. La *salicina* fue aislada de las hojas de ulmaria en 1827; en 1838 se obtiene el *ácido salicílico* y en 1859 se logra su síntesis. Cuarenta años más tarde (1899) se sintetiza el *ácido acetilsalicílico* dando origen así a la aspirina comercial. Para mayores datos históricos sobre aspirina véase la monografía de sauce.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides (0,5 - 1%): flavonoles, flavonas, flavanonas y derivados de chalconas (espireósido = 4'glucosil-quercetina, kaempferol, avicularina, hiperósido).

Aceite esencial (0,2%): Compuesto por sustancias fenólicas y salicilatos: aldehído salicílico (70%), salicilato de metilo (1,5%), gaulterina, anisaldehído (2%), alcohol feniletílico (3%), alcohol bencílico (2%), isosalicina, salicina, ácido salicílico, benzaldehído, etilbenzoato, heliotropina, monotropitina, espireína, fenilacetato, vainillina (trazas). El salicilato de metilo es la aglicona que se forma por el desdoble del monotropitósido.

Taninos: 1% en el extracto alcohólico y 12,5% en el extracto acuoso. El más abundante es el rugosin D. Los extractos de las hojas presentan taninos catéquicos. El sabor astringente es debido a la presencia de taninos hidrolizables del grupo de los elagitaninos.

Otros: cumarinas (trazas), mucílago, primaverósidos de aldehído salicílico y metil salicilato; carbohidratos, ácido ascórbico, sales minerales (potasio, hierro, calcio y azufre).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

A las flores de ulmaria se le reconocen propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, anticoagulantes, demulcentes en catarras respiratorios y antiácidas. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiinflamatoria

Los derivados salicílicos actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa en la vía de la síntesis prostaglandínica (Meier B. et al., 1987; Insel P., 1990). La acción antiinflamatoria de extractos de ulmaria resulta útil en procesos reumáticos, en especial asociado con *harpagofito* (Rombi M. & Lecomte A., 1992; Peris J., 1995; Menghini A. et al., 2002). En estudios *in vitro*, los extractos de plantas que contienen salicilatos presentan baja actividad antiinflamatoria, en cambio *in vivo* la actividad aumenta, consecuencia del metabolismo hepático de las *saligeninas* que se transforman en *ácido salicílico* (Ríos Cañavate J., 1995). Conviene aclarar que las infusiones de ulmaria contienen sólo trazas de salicilatos, siendo considerada una medicación aromática más que una fuente de salicilatos (Schulz V. et al., 2001).

Actividad Anticoagulante

Las flores y semillas de ulmaria han demostrado una importante actividad anticoagulante y fibrinolítica, luego de ser administrados por vía oral a ratas. En ese sentido la actividad anticoagulante de las semillas fue similar tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*. Una vez analizados sus componentes, se pudo determinar una similitud de estructura química y de actividad biológica similar a la heparina de origen animal (Liapina L., 1993; Kudriashov B. et al., 1991).

Actividad Antiulcerogénica

Estudios en animales realizados con extractos acuosos de flores de ulmaria (decocción 1:10 y 1:20) administrados por vía oral, han demostrado prevenir el desarrollo de úlceras en el estómago de ratas y ratones, inducidas por ligadura pilórica, inmovilización, etanol al 70% y aspirina. Sin embargo, el mismo extracto potencia la acción ulcerogénica de la histamina en cobayos (Barnaulov O., 1980; Yanutsh A. et al., 1982).

Otros

La ulmaria ha demostrado incrementar el tono de la musculatura bronquial (en gatos), intestinal (cobayos) y uterina (conejos) y aumentar las propiedades broncoespásticas de la histamina en cobayos (Barnaulov O. et al., 1978). La acción sinérgica entre sales potásicas y flavonoides produce un efecto diurético de tipo azotúrico y salurético (Mabey R., 1988). A nivel infectológico las flores de ulmaria han demostrado propiedades bacteriostáticas frente a *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa* (Catanicina Hintz I. et al., 1983; Csedő K. et al., 1993; Rauha J. et al., 2000).

En ratones diabéticos bajo inducción con estrep-tozotocina, la inclusión en la dieta de flores de ulmaria (6.25% por peso) durante 9 días, no produjo cambios significativos en los parámetros sanguíneos (glucemia e insulinemia) como tampoco redujo los síntomas clásicos de polifagia y polidipsia (Swanston Flatt S. et al., 1989). En oncología experimental, la administración local de una decocción de flores de ulmaria, produjo un descenso del 39% en la frecuencia de aparición de carcinoma de células escamosas de cuellos uterino y vagina inducidos por 7,12-dimetilbenzantraceno en ratones. Una respuesta positiva del 67% fue observada en 32 pacientes (de un total de 48) con displasia de cuello uterino, registrándose un 52% de casos de regresión total. En 10 pacientes curados no se produjo recurrencia del cuadro luego de 12 meses de seguimiento (Peresun'ko A. et al., 1993).

Los derivados salicílicos presentan actividad antiagregante plaquetaria, anticoagulante, antiinflamatoria y febrífuga, en tanto los taninos presentan actividad astringente (en especial con los extractos acuosos) y antielastasa *in vitro* (Lamaison J. et al., 1990). En medicina pediátrica de Alemania, la ulmaria es un componente de la fórmula herbal antipirética que contiene flores de manzanilla, flores de tilo, corteza de sauce y cáscara de naranja (Schilcher H., 1997). Los salicilatos resultan útiles en problemas dermatológicos (acné, psoriasis), en muchos casos completando la acción de drogas queratolíticas: El aceite esencial genera sobre la piel un efecto antiséptico local adicional. Finalmente, los compuestos fenólicos presentes en los extractos clorofórmico y hexánico de las flores de ulmaria presentaron una fuerte actividad antioxidante *in vitro* (Calliste C. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis usuales no se han verificado. Sin embargo el abuso con glucósidos salicílicos puede resultar tóxico, incluso por absorción cutánea (ver monografía de sauce).

CONTRAINDICACIONES

Gastritis, úlceras gastroduodenales, asma bronquial, intolerancia a los salicilatos, embarazo y lactancia. La alta cantidad de salicilatos no hace recomendable a esta planta como tratamiento antidiarreico de base en los niños (Newall C. et al., 1996).

rancia a los salicilatos, embarazo y lactancia. La alta cantidad de salicilatos no hace recomendable a esta planta como tratamiento antidiarreico de base en los niños (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Puede potenciar la acción de drogas anticoagulantes.

STATUS LEGAL

La ulmaria está registrada en las Farmacopeas de Francia, Ayurvédica (se indica como profilaxis y tratamiento de las úlceras pépticas y en cuadros reumáticos), Inglesa (British Herbal Pharmacopea y British Herbal Compendium) e Italiana (F.N. como especie compuesta para tisana). Está autorizada por la Comisión «E» de Monografías de Alemania y por la German Standard Licenses. A su vez, se encuentra en listado 1 (hierbas seguras en uso apropiado) por la American Herbal Products Association de USA (Blumenthal M. et al., 2000). Las partes aéreas se encuentran autorizadas para uso humano por el Ministerio de Sanidad de Bolivia (García González M., 2000). En Argentina figura en el listado de especies autorizadas a registrarse como suplemento dietario (ANMAT, 2001).

ADULTERANTES

Ocasionalmente con flores de sauco (*Sambucus nigra*). La incorporación de flores viejas o marchitas también se considera adulteración (Blumenthal M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El empleo popular de la ulmaria está relacionada con sus propiedades eupépticas, estomáquicas, antiácidas, antisépticas urinarias, diuréticas, uricosúricas, astringentes (diarreas), antitérmicas y antirreumáticas. A tales fines se administra generalmente la forma de infusión. Popularmente se elabora un vino con 500 g de flores en 2 litros de vino blanco. Se beben 200 ml por la mañana en ayunas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 5%. Se administran 2-3 tazas al día.

Extracto Fluido: Relación 1:1 (1g = 40 gotas) se administran 2-3 g diarios.

Tintura: Relación 1:5 en 45% alcohol. Se recomiendan 30 gotas tres veces al día.

Extracto Seco: Relación 10:1, a razón de 200-400 mg diarios.

Uso Externo: Se emplea el decocto de 10 g de flores en 100 ml de agua. Se aplica en forma de compresa sobre la región afectada.

Fitocosmético: Se emplea el extracto glicólico (2-10%).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Edic. Buenos Aires. (1998).
- ANMAT, Disposición N° 1637 de Suplementos Dietarios. Anexo I. Boletín Oficial n° 29.621 (Argentina). 1ª Sec. Abril 3 (2001).
- Barnaulov O. et al.: Preliminary evaluation of the spasmolytic properties of some natural compounds and galenic preparations. Rastit. Resur. 14: 573-9 (1978).
- Barnaulov O.; Denisenko P.: Antitumorogenic action of the decoction from flowers of *Filipendula ulmaria* L. Pharmakol. Toxicol. (Moscow). 43: 700-5 (1980).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council. U.S.A. (2000).
- Bonn D.: Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos. Edit. Grijalbo-Mondadori. (1995).
- Calliste C.; Trouillas P.; Allais D.; Simon A.; Duroux J.: Free radical scavenging activities measured by electron spin resonance spectroscopy and B16 cell antiproliferative behaviors of seven plants. J. Agric. Food Chem. 49 (7): 3321-7 (2001).
- Cañigueral S.; Vila R. y Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEMF Internacional SRL. España. (1998).
- Catanicina Hintz I. et al.: Action of some plant extracts on the bacteria involved in urinary infections. Clujul Med. 56: 381-4 (1983).
- Csedő K. et al.: The antibiotic activity of *Filipendula ulmaria*. Planta Med. 59 (7): 675 (1993).
- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. Cáceres A. (Ed). CYTED. (2000).
- Henib H. and Ladna L.: Phytochemical study of the dropwort, *Filipendula ulmaria* and *Filipendula hexapetala*, from the flora of Lvov Province. Farm. Zh. 1: 50-2 (1980).
- Insel P.: Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman L. & Gilman A. 8ª Edic. Pergamon Press. New York. (1990).
- Kudriashov B.; Ammosova I.; Liapina L.; Osipova N.; Azjeva L. and Liapin G.: Heparin from the meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) and its properties. Izv. Akad. Nauk. SSSR Biol. 6: 939-43 (1991).
- Lamaison J.; Carnat A.; Petitjean Freyret C.: Tannin content and inhibiting activity of elastase in Rosaceae. Ann. Pharm. Fr. 48 (6): 335-40 (1990).
- Liapina L.; Koval'chuk G.: A comparative study of the action on the hemostatic system of extracts from the flowers and seeds of the meadowsweet (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.). Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol. 4: 625-8 (1993).
- Mabey R. (Ed.): The complete new herbal. London: Elm Tree Books. (1988).
- Meier B.; Lehmann D.; Sticher O. and Bettschart A.: Salicylate in arzneipflanzen. Deutsche Apotheker Zeit. 127: 2401-7 (1987).
- Menghini A.; Menghini L.; Miccinilli R. e Pasqualetti M.: Tre piante ad attività anti-inflammatoria: *Spiraea ulmaria*, *Salix alba*, *Harpagophytum procumbens*. Un profilo botanico, farmacologico, clinico e storico-culturale. Abstract S4. VIII° Congresso Nazionale di Fitoterapia. Siena, Italia. 31 Maggio-2 Giugno (2002).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press. London. (1996).
- Peresun'ko A.; Bepalov V.; Limarenko A. and Aleksandrov V.: Clinic-experimental study of using plant preparations from the flowers of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim for the treatment of precancerous changes and preven-

tion of uterine cervical cancer. *Vopr. Onkol.* 39 (7-12): 291-5 (1993).
 - Peris J.; Stibing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Col. Farmac. Valencia. Edit. Micof S. A. (1995).
 - Poukens Renwart P.; Tits M.; Wauters J. et al.: Densitometric evaluation of spiraeoside after derivatization in flowers of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 10 (10-12): 1085-8 (1992).

- Rauba J.; Remes S.; Heinonen M.; Hopia A.; Kabkonen M.; Kujala T.; Pihlaja K.; Vuorela H. and Vuorela P.: Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. *Int. J. Food Microbiol.* 56 (1): 3-12 (2000).
 - Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación*. *Natura Medicatrix.* 37: 80-5 (1995).
 - Rombi M. and Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina*. Edit. Medic. Complementarias. Madrid. (1992).

- Schilber H.: *Phytotherapy in Paediatrics. Handbook for Physicians and Pharmacists*. Medpharm Scientific Publisher. Stuttgart, Germany (1997).
 - Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy*. Springer-Verlag, Germany. (2001).

- Swanston Flatt S.; Day C.; Bailey C. and Flatt P.: Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin diabetic mice. *Acta Diabetol. Lat.* 26 (1): 51-5 (1989).
 - Yanutsh A. et al.: A study of the antitubercular action of the extracts from the supernatant part and roots of *Filipendula ulmaria*. *Farm. Zh. (Kiev)*. 37: 53-6 (1982).

UMCKALOABO



NOMBRE CIENTÍFICO

Pelargonium sidoides DC.

Sinonimia: *Pelargonium reniforme* Curt.

NOMBRES POPULARES

Español: geranio rosado

Inglés: rose geranium

Otros: umckaloabo (zulú).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perteneciente a la familia de las Geraniáceas, caracterizada por presentar raíces macizas marrón oscuras; hojas caducas grandes, acorazonadas o arriñonadas, redondeadas en la punta y con textura afelpada; inflorescencias rojizas a rojo-oscuras, con pétalos que varían de coloración (dependiendo los grados de transición). Estas variaciones de color produjo varias confusiones taxonómicas entre los primeros botánicos. Hay coincidencia de criterios en diferenciar a *Pelargonium sidoides* de *P. reniforme* como dos plantas diferentes (a pesar de su gran similitud) recibiendo ambas la denominación popular de *umckaloabo*.

HÁBITAT

El género *Pelargonium* presenta alrededor de 280 especies. *Pelargonium sidoides* crece en el continente africano hasta los 2.300 metros de altura, principalmente en Leshoto, sudeste del Transvaal, y desde el estado de Orange Free hasta la ciudad del Cabo (República de Sudáfrica).

PARTE UTILIZADA

Raíz principalmente, y en forma secundaria las hojas.

HISTORIA

Inmigrantes europeos pertenecientes a las primeras colonias instaladas en Sudáfrica en el siglo XVII comenzaron a conocer las propiedades de esta especie, la cual logró ingresar

primeramente como planta ornamental a Europa (Jardín Botánico de Kew, Inglaterra) en el siglo XVIII. A partir de los múltiples casos de tuberculosis registrados en Sudáfrica, se comenzaron a observar muy buenos resultados con la ingesta del decocto de las raíces de *umckaloabo*. La denominación botánica *Pelargonium* deriva del griego *pelargos* = *vigüena*, en alusión a la forma del fruto muy similar al pico de dicha ave. El nombre popular *umckaloabo* deriva del vocablo zulú *uhlabo* que significa «dolor cortante en el pecho», en concordancia al empleo popular en afecciones respiratorias.

El mayor inglés Stevens radicado en las colonias pudo resolver favorablemente su tuberculosis pulmonar con esta especie, la cual logró incorporar entre los médicos ingleses a partir de 1897. Convencido de los muy buenos resultados terapéuticos observados en Inglaterra, el Dr. Sechehaye introduce la planta en Suiza en 1920, la cual inicialmente es prescrita en forma homeopática. Este médico publica en 1929 sus primeros resultados. Hoy en día, la droga vegetal se emplea como tratamiento (coadyuvante) no solo de tuberculosis, sino también de varias patologías del árbol respiratorio, en forma de extracto fluido etanólico.

COMPOSICIÓN QUÍMICA (de la raíz de *P. sidoides*).

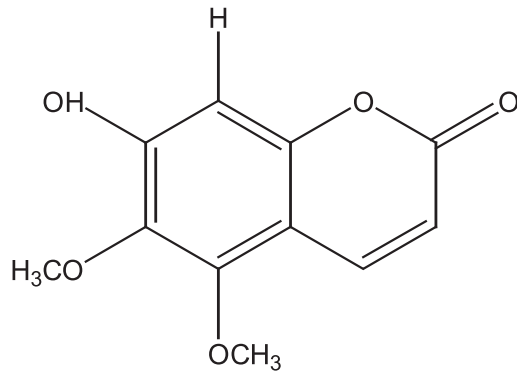
Proantocianidinas y Taninos Condensados: afzelequina, catequina y galocatequina (monómeros flavon-3-oles). La mayor parte de los taninos se componen de una compleja mezcla de estructuras de polímeros de al menos 8 unidades de flavonol, con dominio de cadenas de catequina y galocatequina. En las hojas se han detectado taninos hidrolizables (elagitaninos) como la corilagina, filantusíinas C y E, strictinina y el ácido carbónico-brevifolina.

Cumarinas: De fuerte presencia en la raíz, caracterizan por su alto grado de oxigenación. Entre las principales destacan: escopoletina (presente también en hojas), fraxidina, isofraxetina, artelina, umckalina y su 7-O-metiléter (5,6,7-trimetoxicumarina). Estas dos últimas ocurren en mayor cantidad en *P. sidoides* y en menor grado en *P. reniforme*, lo cual puede servir de guía para una correcta identificación por cromatografía.

Otros: quercetina (flavonoide), O-galoil-C-glicosilflavonas (partes aéreas), β -sitosterol-3-O-glucósido, aceite esencial (0,52% y 0,71% en la parte aérea para *P. reniforme* y *P. sidoides*, respectivamente) con 60% de sesquiterpenos, 15% de monoterpenos, 9% de fenilpropanoides (metileugenol y elemicina principalmente), ácido anacárdico y constituyentes de tipo furano.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las bronquitis agudas virales (adenovirus, rinovirus, etc) fácilmente complicables con sobreinfecciones bacterianas (estafilococos, estreptococos y haemofilus) representan el mejor espectro de actividad para esta especie. La actividad inmunoestimulante inespecífica del umckaloabo, sumado a su escasa toxicidad, resulta un aporte adicional importante para la terapia de estos cuadros durante la infancia. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.



umckalina

Actividad Antimicrobiana

Constituyentes de *P. reniforme* y *P. sidoides* (*escopoletina*, *umckalina*, *5,6,7-trimetoxicumarina*, *6,8-dihidroxi-5,7-dimetoxicumarina*, *ácido gálico* y su metiléster) demostraron a través de estudios *in vitro*, efectos inhibitorios sobre gérmenes Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β-hemolítico 1451*) y Gram negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*). El extracto crudo de la raíz demostró moderada actividad frente a dichos gérmenes, con una CIM entre 5-7,5 mg/ml. En cambio, las fracciones acetato-etílica, n-butanólica y acuosa de umckaloabo, mostraron una elevada actividad antibacteriana con CIMs de 0,6-1,2 µg/ml. No se hallaron diferencias significativas entre los extractos de *P. sidoides* y *P. reniforme* (Kayser O. & Kolodziej H., 1997).

Entre los componentes con actividad antimicrobiana de los referidos extractos, se destacan especialmente las cumarinas *umckalina* y *6,8-dihidroxi-5,7-dimetoxicumarina* con CIMs entre 200-500 µg/ml, seguido por el *ácido gálico metiléster* con CIM entre 250-500 µg/ml para todos los gérmenes testeados, salvo *S. pneumoniae* (1.000 µg/ml). En forma comparativa, la actividad inhibitoria resultó considerablemente menor a la proporcionada por penicilina G (CIM 5-25 µg/ml). Si bien estos datos no resultan concluyentes para certificar la actividad antiinfecciosa pretendida, indudablemente el refuerzo del sistema inmunológico propiciado por las cumarinas y polifenoles resultarían fundamentales, ya que actuarían además sobre diversos virus responsables de infecciones respiratorias facilitantes de la sobreinfección bacteriana (Kayser O. & Kolodziej H., 1997).

Recientes estudios indican que un extracto elaborado con la raíz de *P. sidoides* (EPs 7630) demostró poseer actividad antimicrobacteriana y actividad antimicrobiana frente a cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus* (Kolodziej H. et al., 2003). Por su parte, el aceite esencial extraído de las hojas de *Pelargonium sp.* demostró actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Proteus vulgaris* y *Bacillus cereus*. Este tipo de actividad del aceite, como el de sus hidrosoles, puede ser muy importante para su evaluación como agente antimicrobiano en alimentos y cosméticos (Lis Balchin M. et al., 1998; Lis Balchin M. et al., 2003). Extractos metanólicos de diferentes variedades de *Pelargonium* demostraron una baja actividad antifúngica *in vitro*, no así el aceite esencial de *P. graveolens*, el cual demostró una actividad inhibitoria importante sobre especies de *Aspergillus sp.* (Lis Balchin M. & Deans S., 1996; Shin S., 2003).

Aparato Respiratorio - Otorrinolaringología:

Un primer estudio multicéntrico realizado sobre 641 pacientes con infecciones orofaríngeas (amigdalitis, rinofaringitis) y respiratorias (bronquitis, sinusitis) evidenció un 85% de mejorías clínicamente significativas luego de 14 días de

tratamiento (Heil C. & Reitermann U., 1994). Un estudio abierto multicéntrico, que abarcó 259 niños con edad máxima de 12 años y con diagnóstico de bronquitis aguda o exacerbación aguda de bronquitis crónica, demostró que la administración de extractos orales de umckaloabo producen, al cabo de 14 días (promedio), remisión completa en el 57,9% de los casos, en tanto un 27% evidenció una mejoría clínica importante. De los casos de remisión total, el 14,3% aconteció a los 7 días. En el 80% de todos los casos, la etiopatogenia fue viral, siendo de origen bacteriano el 28,6% y de naturaleza alérgica el 8,9%. Los niños de hasta 2 años recibieron 5 gotas, 3 veces al día; los niños entre 2 y 6 años, 10 gotas 3 veces al día y los niños entre 6 y 12 años, 20 gotas 3 veces al día (Dome L. & Schuster R., 1996).

En un estudio prospectivo, controlado y aleatorio, se investigó la eficacia y seguridad de Umckaloabo® comparándolo con la droga acetilcisteína, en 60 niños con bronquitis aguda. Los parámetros de eficacia se correspondieron con una escala de síntomas específicos de la bronquitis a los 7 días de tratamiento. Luego de una semana, los indicadores medidos disminuyeron de modo similar en ambos grupos. El número de pacientes que se recuperó totalmente con Umckaloabo® fue del 76%, comparado al 56,8% del grupo acetilcisteína (p=0,170; prueba de Fisher, dos colas). Los pacientes refirieron haber tenido una rápida mejoría a los pocos días de haber ingerido Umckaloabo® (Haidvogel M. et al., 1996).

Un reciente ensayo clínico, randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, demostró la eficacia (P<0.0001) de un extracto de umckaloabo (EPs 7630) por vía oral (20 gotas/día por 6 días) en 143 niños de entre 6-10 años de edad, con diagnóstico de tonsilofaringitis aguda (no producida por estreptococo β-hemolítico grupo A). Los resultados fueron medidos a través del score TSS (Tonsilofaringitis Severity Score). Al cabo de dos días de tratamiento, el grupo tratado con el extracto (n=73) demostró mejorías sintomatológicas muy superiores al grupo placebo (n=71). Este último grupo recién demostró reducir los síntomas al 4° - 5° día de tratamiento (Bereznoy V. et al., 2003).

Por último, fue efectuado un estudio randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, sobre 468 pacientes adultos con diagnóstico de bronquitis aguda. El estudio consistió en la administración oral de un extracto de raíz de *P. sidoides* (EPs 7630) a un primer grupo (n=233) y placebo al grupo restante (n=235). El grupo que recibió el medicamento fitoterápico (30 gotas, 3 veces al día, durante 7 días), evidenció una más rápida mejoría clínica y acortamiento en la duración de los síntomas respiratorios, respecto al grupo placebo, de acuerdo con la escala BSS (Bronchitis Severity Score). Ya en los primeros 4 días, la mejoría fue del 53,6% en el grupo EPs 7630, frente al 36,2% del grupo placebo (Matthys H. et al., 2003).

Actividad Inmunoestimulante

A efectos de evaluar el potencial inmunoestimulante del umckaloabo, se efectuaron diferentes bioensayos que miden la capacidad de defensa del huésped contra microorganismos intracelulares e infecciones virales. Entre ellos destacan aquellos basados en la infección intracelular con *Leishmania donovani*; test de crecimiento extracelular de *L. donovani*; protección antiviral de fibroblastos (actividad de interferón); lisis de fibroblastos (actividad de TNF) y medición bioquímica de *óxido nítrico* (Kayser O. et al., 2001).

La actividad inmunoestimulante respondería a la presencia de cumarinas y demás compuestos polifenólicos de la droga vegetal, los cuales promueven la formación de citoquinas que intervienen en defensa frente a infecciones por anaerobios. En cuanto a actividad antituberculosa, se han realizado ensayos *in vitro* sobre macrófagos infectados con

Leishmania donovani. Si bien se trata de gérmenes diferentes (procariote/protozoario), existen muchas similitudes entre micobacterias y leishmanias: ambos son microorganismos parasitantes intracelulares que se reproducen a partir de los fagosomas de los macrófagos, generando grados de respuesta inmunológica muy similares. Esta activación macrofágica juega un papel crucial en la sobrevida de los amastigotes de *L. donovani*. En el caso de extractos de *P. sidoides*, las *cumarinas* y el *ácido gálico* producen liberación de metabolitos de nitrógeno (óxido nítrico) sumamente perjudiciales para la viabilidad de *L. donovani* (Ding A. et al., 1988; Kiderlen A. & Kaye P., 1990; Nathan C. & Hibbs J., 1991). Asimismo, el *ácido gálico* ha demostrado ser un fuerte captador de radicales libres medido por técnicas de quimioluminiscencia (Kayser O. et al., 1997; Kayser O. et al., 2001).

En un modelo *in vitro* de fibroblastos infectados con virus de la encefalo-miocarditis, el extracto de umckaluabo (concentración de 125-500 µg/ml) demostró producir interferón (α y β), de reconocido efecto antiviral, como así también el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Tanto la *umckalina* como el *ácido gálico* serían los principales componentes responsables de los efectos citoprotectores (Marcucci F. et al., 1992).

Otros

Los taninos le confieren a esta especie una importante actividad antidiarreica. La presencia de *ácido anacárdico* y compuestos de tipo furano le proveen al aceite actividad insecticida, aunque la especie *P. citrosom* (rica en *citronela*) es la más empleada con estos fines (Kayser O. et al., 1998; Jensen T. et al., 2000; Govere J. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general los extractos de umckaluabo son muy bien tolerados en dosis terapéuticas. No se han documentado reacciones de hipersensibilidad por toma de extractos por vía oral. Además, son muy pocos los casos de desarrollo de dermatitis de contacto con ejemplares ornamentales (Fernández de Correa L. et al., 1984; Tsykunov L., 1989). Del análisis surgido a través de un estudio multicéntrico que abarcó 641 pacientes, no fueron observados efectos adversos o tóxicos tras su suministro por vía oral durante 14 días (Heil C. & Reitermann U., 1994). Del análisis efectuado sobre 259 niños de hasta 12 años con cuadros de bronquitis aguda, se constató una muy buena tolerancia. Únicamente en 6 pacientes (2,3%) fueron observados efectos indeseables (exantema, disnea leve, espasmos intestinales, falta de apetito, vómitos, inquietud) los cuales cedieron luego de suspender el tratamiento. Sólo un niño empeoró su cuadro clínico y otro niño no reaccionó al tratamiento (Dome L. & Schuster R., 1996).

Un reciente ensayo clínico, a doble ciego controlado con

placebo, sobre 233 pacientes adultos portadores de bronquitis aguda que tomaron extractos orales de raíz de *P. sidoides*, se constató una muy buena tolerabilidad al producto (Matthys H. et al., 2003). De igual modo se verificó en otro ensayo randomizado a doble ciego, sobre 143 niños portadores de tonsilofaringitis aguda no estreptocócica (Bereznoy V. et al., 2003).

Estudios de toxicidad de los extractos de *Pelargonium* y sus fenoles sobre *Artemia salina* fueron negativos (Anderson J. et al., 1992). Estudios mutagénicos sobre cepas de *Salmonella typhimurium* fueron también negativos (Edenharder R. et al., 1995). Estudios de citotoxicidad en células humanas de carcinoma de pulmón GLC4 y carcinoma de colon (COLO 320) evidenciaron una muy baja toxicidad para las cumarinas simples (Kolodziej H. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

No conocidas hasta la fecha. Ante la falta de datos que indiquen inocuidad del umckaluabo, se evitará prescribir este producto durante el embarazo y la lactancia.

USOS MEDICINALES

En forma de gotas orales, tanto para niños como para adultos, se prescribe para el abordaje principalmente de cuadros infecciosos otorrinolaringológicos, amigdalitis, rinofaringitis, bronquitis y sinusitis.

USOS ETNOMEDICINALES

Diferentes etnias africanas (entre las que destacan los zulúes) utilizan el polvo de la raíz ingerida oralmente sola o mezclada con leche, para tratar infecciones de vías aéreas respiratorias, micosis, diarrea, dismenorrea, dolores gastrointestinales y enfermedades hepáticas.

FORMAS GALENICAS

Decocción: La raíz triturada en decocción, a razón de 2-3 tazas diarias.

Extracto etanólico: El producto Umckaluabo® se comercializa en forma de extracto etanólico obtenido a partir de la raíz (80 g) en excipiente de glicerol (85%) con 12% de volumen de alcohol. Existen dos presentaciones: 20 ml y 50 ml, a administrarse en casos de amigdalitis, bronquitis, sinusitis e infecciones otorrinolaringológicas. En adultos y niños mayores de 12 años la dosis es de 20-30 gotas, 3 veces al día. En niños entre 6 y 12 años la dosis es de 10-20 gotas, 3 veces al día. Niños por debajo de los 6 años, se administran 5-10 gotas, 3 veces al día. La toma de cada dosis se hará con un poco de líquido, preferentemente alejado de las comidas. Una vez desaparecidos los síntomas y a efectos de evitar reincidencias, conviene continuar la toma de las mismas dosis por espacio de 48 horas más.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson J.; Goetz C.; McLaughlin J. and Suffness M.: A blind comparison of simple bench-top bioassays and human tumour cell cytotoxicities as antitumour prescreens. *Phytochem. Anal.* 2: 107-11 (1992).
- Bereznoy V.; Riley D.; Wassmer G. and Heger M.: Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic Streptococcus tonsillopharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern. Ther. Health Med.* 9 (5): 68-79 (2003).
- Ding A.; Nathan C. and Stuehr D.: Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. *J. Immunol.* 141: 2407-12 (1988).
- Dome L. and Schuster R.: Umckaluabo, eine phytotherapeutische Alternative bei akuter Bronchitis im Kindesalter. *Ärztezeitung. Naturheilm.* 37: 216-22 (1996).
- Edenharder R.; Speth C.; Decker M.; Kolodziej H.; Kayser O. and Platt K.: Inhibition of mutagenesis of 2-amino-3-methylimidazol (4,5-quinoline) by coumarins and furanocoumarins, chromanones and furanochromanones. *Mutation Res.* 345: 57-71 (1995).
- Fernández de Correa L.; Corrales J.; Muñoz D. and Leanizbarrutia I.: Allergic contact dermatitis caused by plants. *Allergol. Immunopathol.* 12 (4): 313-9 (1984).
- Govere J.; Durrheim D.; Du Toit N.; Hunt R. and Coetzee M.: Local plants as repellents against *Anopheles arabiensis*, in Mpumalanga Province, South Africa. *Centr. Afr. J. Med.* 46 (8): 213-6 (2000).
- Haidvogel M.; Schuster R. and Heger M.: Akute bronchitis im Kindesalter. Multizentrier studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Phytotherapeutikums Umckaluabo. *Z. Phytother.* 17: 300-13 (1996).
- Heil C. and Reitermann U.: Atemwegs- und HNO-Infektionen: Therapeutische Erfahrungen mit dem Phytotherapeutikum Umckaluabo®. *Therapiew. Pädiatrie.* 7: 523-5 (1994).
- Jensen T.; Lampman R.; Slamecka M. and Novak R.: Field efficacy of commercial antimosquito products in Illinois. *J. Am. Mosq. Control. Assoc.* 16 (2): 148-52 (2000).
- Kayser O.; Kolodziej H.: Highly oxygenated coumarins from *Pelargonium sidoides*. *Phytochemistry.* 39: 1181 (1995).
- Kayser O. and Kolodziej H.: Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med.* 63 (6): 508-10 (1997).
- Kayser O.; Kiderlen A.; Kolodziej H.: Inhibition of luminol-dependent chemiluminescence and NO release by a series of oxygenated coumarins in murine macrophages infected with *Leishmania donovani*. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 7: 71-4 (1997).
- Kayser O.; Latte K.; Kolodziej H. and Hammerschmidt F.: Composition of the essential oils of *Pelargonium sidoides* DC and *Pelargonium reniforme* Curt. *Fragrance J.* 13 (3): 209-12 (1998).
- Kiderlen A. and Kaye P.: A modified colorimetric assay of macrophage activation for intracellular cytotoxicity against *Leishmania* parasites. *J. Immunol. Methods.* 127: 11-17 (1990).
- Kolodziej H.; Kayser O.; Woerdenbag H.; van Uden W. and Pras N.: Structu-

re-cytotoxicity relationships of a series of natural and semi-synthetic simple coumarins as assessed in two human tumour cell lines. *Z. Naturforsch.* 52c: 240-4 (1997).
 - Kolodziej H.; Kayser O.; Radtke O.; Kiderlen A. and Koch E.: Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine.* 10 (4): 18-24 (2003).
 - Latté K.; Kayser O.; Tan N.; Kaloga M. and Kolodziej H.: Unusual coumarin patterns of *Pelargonium* species forming the origin of the traditional herbal medicine Umckaloabo. *Z. Naturforsch.* 55c: 528-33 (2000).
 - Latté K. and Kolodziej H.: *Pelargoniums*,

new ellagitannins from *Pelargonium reniforme*. *Phytochemistry.* 54 (7): 701-8 (2000).
 - Latté K.; Ferreira D.; Venkatraman M. and Kolodziej H.: O-Galloyl-C-glycosylflavones from *Pelargonium reniforme*. *Phytochemistry.* 59 (4): 419-24 (2002).
 - Lis Balchin M. and Deans S.: Antimicrobial effects of hydrophilic extracts of *Pelargonium* species (Geraniaceae). *Let. Appl. Microbiol.* 23 (4): 205-7 (1996).
 - Lis Balchin M.; Buchbauer G.; Ribisch K. and Wenger M.: Comparative antibacterial effects of novel *Pelargonium* essential oils and solvent extracts. *Let. Appl. Microbiol.* 27 (3): 135-41 (1998).
 - Lis Blachin M.; Steyrl H. and Krenn E.: The comparative effect of novel *Pelargo-*

nium essential oils and their corresponding hydrosols as antimicrobial agents in a model food system. *Phytother. Res.* 17 (1): 60-5 (2003).
 - Marcucci F.; Klein B.; Kirchner M. and Zawatzky R.: Production of high titers of interferon gamma by prestimulated spleen cells. *Eur. J. Immunol.* 12: 787-90 (1992).
 - Matthys H.; Eisebitt R.; Seith B. and Heger M.: Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 10 (4): 7-17 (2003).
 - Nathan C. and Hibbs J.: Role of nitric

oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Curr. Opin. Immunol.* 3: 65-70 (1991).
 - Shin S.: Anti-*Aspergillus* activities of plant essential oils and their combination effects with ketoconazole or amphotericin B. *Arch. Pharm. Res.* 26 (5): 389-93 (2003).
 - Tsykrunov L.: Toxiderma resulting from occupational contact with *pelargonium*. *Vestn Dermatol. Venerol.* 7: 65-6 (1989).
 - Van der Walt J. and Vorster P.: *Pelargoniums* of South Africa. Vol. 3. National Botanic Gardens, Kirstenbosch. (1988).
 - Wagner H. and Bladt S.: Cumarine aus südafrikanischen *Pelargonium*-Arten. *Phytochemistry.* 14: 2061-4 (1975).

UÑA DE GATO



NOMBRE CIENTÍFICO

Uncaria tomentosa (Will. ex Roem. & Schult.) DC.

NOMBRES POPULARES

Español: uña de gato, garabato, rangaya (Panamá), bejuco de agua (Colombia), samento (Ashánikas de Perú).

Portugués: unha-de-gato.

Inglés: cat's claw.

Otros: griffe du chat (Francés).

DESCRIPCION BOTÁNICA

Se trata de una planta arbustiva trepadora perenne, de grandes dimensiones, perteneciente a la familia de las Rubiáceas, caracterizada por presentar una altura cercana a los 20-30 metros. Presenta tallos primarios con espinas en forma de gancho, de unos 2 cm de longitud; ramas jóvenes con forma cuadrangular; hojas opuestas y ovaladas, verde-amarillentas, con peciolo de 1,5 cm de largo, presentan en el envés una fina pilosidad de color pardo-rojizo. Las flores, totalmente glabras, son en general sésiles, numerosas y pequeñas, presentando un cáliz y corola de tipo tubular infundibuliforme con cinco dientes. El fruto es bilocular, ligeramente aovado, pubescente, de color pardo y numerosas semillas aladas en su interior.

HÁBITAT

El género *Uncaria* comprende alrededor de 60 especies, todas ellas de regiones tropicales. Poco menos de 40 especies habitan África y Asia. En cambio en Sudamérica se han informado tan sólo dos especies: *Uncaria tomentosa* y *U. guianensis* (debe tenerse en cuenta que con el nombre de «uña de gato» son denominadas popularmente en Sudamérica 22 especies botánicas diferentes, noguardando ninguna relación con las que aquí se exponen).

La uña de gato crece en la zonas selváticas y boscosas de Perú (desde el Departamento de Loreto hasta Madre de Dios y Cuzco), cuenca del Amazonas, Colombia (Chocó), Bolivia, Brasil, Guyanas, Panamá (Bocas del Toro y Valle del río Gatún), Nicaragua, Costa Rica, Bécice, Guatemala, Ecuador y Trinidad Tobago, entre los 600-800 metros de

altitud sobre el nivel del mar (aunque existen algunos ejemplares encontrados a 2.500 metros de altura).

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza interna de los tallos. En segundo término se emplean las hojas y la raíz. La corteza micropulverizada presenta un color marrón rojizo con sabor amargo astringente.

HISTORIA

Esta planta fue descrita por primera vez en 1797 con el nombre de *Nauclaea aculeata*, y recién en 1830 fue rebautizada como *Uncaria tomentosa*. La palabra *Uncaria* significa «uña», en alusión a las espinas que presentan los tallos primarios, mientras que *tomentosa*. = «aterciopelado», hace referencia a la fina pilosidad que envuelve al envés de sus hojas. Existen indicios ciertos acerca de su conocimiento y empleo por varias comunidades indígenas peruanas: Aguaruna, Mashiguenga, Conibo, Pior, Shipibo, Bora, Amuesha, Campa, etc. Fue estudiada científicamente en el Perú por J. Brel en el año 1950. Según el mismo Brel, le despertaba curiosidad el hecho que los indígenas Amuesha y Campa cocinaban sus alimentos sobre carbón y vivían inhalando el humo de sus fogones, lo cual acrecentaba la posibilidad de contraer cáncer, una enfermedad desconocida en estas tribus. Observó además, que una de las costumbres que tenían los nativos, era tomar con bastante frecuencia decocciones de esta enredadera, relacionando así esta práctica con la prevención del cáncer.

Recién a principios de la década del '70 se da a conocer la planta al mundo, a partir que investigadores europeos y norteamericanos centraran su atención por el relato de un periodista austríaco llamado Oscar Schuler Egg, quien viajaba por el Amazonas en la búsqueda de una planta que pudiera tratar el cáncer de pulmón de su padre. Conocedor de la experiencia de J. Brel, incursionó en territorio amazónico y pudo contactarse con los indios Amueshas y Ashaninkas de la Amazonia Central peruana, quienes utilizaban una liana con propiedades antiinflamatorias, antiartríticas, anti-diabéticas y contra enfermedades presuntamente mortales. Luego de platicar con algunos indígenas, éstos le habían recomendado el uso de la corteza de *Uncaria tomentosa* para que la ensayase con su padre. Se trataba en definitiva de la misma planta que le había aconsejado J. Brel. Así lo hizo, y contra todo lo previsto, su padre comenzó a experimentar una paulatina mejoría que finalmente condujo a la desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad.

A partir de ello, Egg dedicó el resto de su vida a promover el estudio con bases científicas de la acción de esta liana, llevando muestras a laboratorios de Alemania y Austria, en donde se concluyó que la acción antitumoral parecería estar relacionada con la concentración de alcaloides presentes en la parte central leñosa, los cuales ya fueron patentados. Entre los años 1974 y 1978 se logran aislar la mayoría de los

alcaloides conocidos hasta la fecha. La fama de la uña de gato como agente antitumoral fue redimensionada a partir de las experiencias de gente famosa que aseguraba haberse curado el cáncer que padecían con esta liana. Tal es el caso del actor dominicano Andrés García (cáncer de próstata), o del director del Banco de Reserva Central de Perú, Manuel Moreyra Loredó (cáncer de pulmón con metástasis en cerebro). Al respecto, el entonces presidente peruano Fujimori intentó promover su cultivo al campesinado, en el afán de atraer la atención a este recurso medicinal para suplantar los clandestinos cultivos de coca.

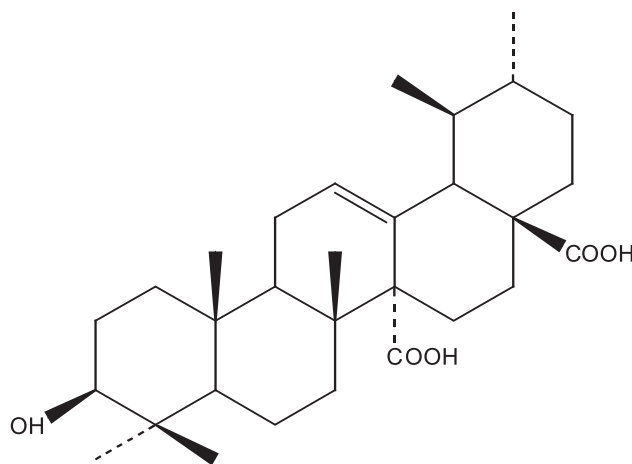
Promediando la década del '70 el presidente norteamericano Richard Nixon ya había promovido su estudio ante el Instituto Nacional del Cáncer, en donde luego de diversos ensayos *in vitro* se pudo demostrar actividad frente a ciertos tipos de leucemia. Paralelamente el Instituto Nacional Peruano de Enfermedades Neoplásicas inicia investigaciones similares, pero la carencia de fondos y presupuesto del gobierno mermaron las posibilidades de proseguir con los mismos, en momentos en que la guerrilla de Sendero Luminoso amenazaba tomar el poder en Perú. En la década del '90 investigadores italianos manifiestan haber encontrado componentes activos en la superficie de la corteza, de igual magnitud que los presentes en la parte central, desatando una controversia científica en donde se ponen de manifiesto los distintos intereses comerciales de las partes contendientes.

Ha sido tan grande la fama «anticancerígena» de esta liana, que el entonces presidente del Instituto de Desarrollo Rural del Perú, Leónidas Mosquera, convocó en 1994 a realizar un foro nacional para que participen médicos, farmacéuticos, antropólogos, ingenieros agrónomos, campesinos y hasta políticos, para llevar a cabo un plan de estudio que permita un mejor aprovechamiento de esta planta, y a la vez, realizar experiencias pilotos en pacientes con SIDA. El interés comercial despertado por la posible actividad antitumoral de esta liana ha hecho que se realicen devastaciones forestales en manos de individuos de economía muy pobre, incorporando desgraciadamente ejemplares de dudosa procedencia, siendo vendidas principalmente a Estados Unidos, lo cual ha contribuido a desacreditar parte de los serios estudios realizados. Ya en el año 1996 se contabilizaban alrededor de 50 fabricantes de suplementos dietarios en Norteamérica que importaban uña de gato, habiendo crecido la demanda en ese año diez veces respecto al año anterior.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides oxindólicos: De estructura pentacíclica: pteropodina, isopteropodina-A con sus isómeros (especiofilina, uncarinas A, B, C, D, E y F), mitrafilina, isomitrafilina, F-mitrafilina, hirsuteína, hirsutina, dihidrocorianteína, isoajmalicina, akuammigina, corinoxina, isocorinoxina, 3,4-dehidro-5-carboxistrictosidina. De estructura tetracíclica: rincofilina e isorincofilina (presentes en quimiotipos de *Uncaria tomentosa*). Si bien los alcaloides citados corresponden a aquellos aislados de la corteza, una parte muy importante se encuentra en las hojas y la raíz, incluyendo estructuras oxindólicas tetracíclicas. El total de alcaloides oxindólicos de especies cultivadas de acuerdo a cada parte de la planta es el siguiente: flores (2,10%), hojas (1,59%), corteza (0,50%) y ramas con espinas (0,32%). (Zúñiga Quiroz J et al., 2000).

La concentración de alcaloides en *Uncaria tomentosa* puede variar enormemente en una misma especie, dependiendo de factores climáticos como ser el paso de la estación lluviosa a seca. Como se señaló, existe un quimiotipo de planta que contiene en sus raíz alcaloides oxindólicos tetracíclicos (*rincofilina*, *isorincofilina*), capaces de antagonizar la



ácido quinóvico

actividad de los primeros. Esto hace que se deban estandarizar las concentraciones y el tipo de alcaloides que se han de comercializar, hecho que muchas compañías omiten. Para que un producto sea efectivo deberá contener no más del 0,02% de alcaloides oxindólicos tetracíclicos sin mezclas de alcaloides oxindólicos pentacíclicos (Reinhard K., 1997).

Otros: polifenoles (epicatequina), procianidinas (A, B1, B2, B4, cinchonina), glicósidos y triterpenos del ácido quinóvico, fitoesteroles (β -sitosterol, estigmasterol, campesterol), ácido oleánico (en la región cortical de la raíz).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se puede considerar que *Uncaria tomentosa* presenta potencial utilidad en procesos donde esté comprometido el sistema inmune. En su mecanismo de acción se distinguen actividades inmunoestimulantes, antioxidantes, antiinflamatorias y antimutagénicas. En la práctica, la utilidad de las presentaciones comerciales dependerán de la presencia de un quimiotipo de alcaloide definido (como se señaló en composición química) y no de mezclas entre dos quimiotipos diferentes. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Inmunoestimulante

La actividad inmunomoduladora de la uña de gato fue observada a través de la estimulación *in vitro* de los procesos de fagocitosis, por medio de extractos alcohólicos previamente alcalinizados, tratados con etilacetato y posteriormente acidificados. Se llega a esta conclusión tras realizar el test de granulocitos (mide la actividad defensiva de los glóbulos blancos), o por técnicas de quimioluminiscencia (miden el grado de fagocitosis leucocitaria por medio de multiplicadores de la luz). La actividad fagocitaria fue comprobada al observarse una mayor proliferación de los granulocitos neutrófilos y macrófagos, a la par de una mayor producción de linfocinas (sustancias de intercomunicación linfocitaria). En ambos estudios el alcaloide *isopteropodina* demostró poseer la más alta actividad fagocítica, seguido por *isomitrafilina*, *isorincofilina* y *pteropodina* con un 50% menos de efectividad. En tanto *mitrafilina* y *rincofilina* no demostraron actividad. Se pudo observar que los efectos de estimulación fagocitaria fueron mayores en los extractos totales respecto a los alcaloides aislados, lo cual habla de una acción sinérgica entre sus constituyentes (Kreutzkamp B. & Huber C.,

1984; Wagner H. et al., 1985).

Un estudio demostró que el número de monocitos en ratas tras la administración de extractos de uña de gato, evidencia un aumento sustancial (casi un 50%) luego de una semana de tratamiento. Los granulocitos incrementaron en un 60% su poder fagocitario (medido a través del test de Brand con partículas Zimosán) en presencia de extractos al 0,01%. Bajo condiciones normales, los linfocitos T no observaron modificaciones proliferativas, pero sí bajo la presencia de antígenos, lo cual abre una puerta en la investigación de enfermedades como el sarcoma de Kaposi, candidiasis sistémica, SIDA, herpes y cáncer (Wagner H. 1992).

Estudios *in vitro* con extractos de uña de gato (valorados con 6% de alcaloides oxindólicos totales) evidenciaron una estimulación importante en la producción de las interleuquinas IL-1 e IL-6 por parte de macrófagos de ratas, de manera dosis dependiente. Dicha estimulación también pudo ser constatada con macrófagos estimulados por lipopolisacáridos (Lemaire I. et al., 1999). En un ensayo reciente realizado en conejos con estafilococcemia experimental, la administración durante 10 días de extractos acuosos de *Uncaria tomentosa* (14 cc/k/día) demostró incrementar el índice y la actividad fagocítica en relación a un grupo control (Salazar N. et al., 2000).

En Múnich, un grupo de investigadores estudiaron la actividad inmunoestimulante y el efecto biológico sobre los eritrocitos y diferentes cepas bacterianas. Para ellos, el principio activo de mayor interés estaba representado por los *alcaloides oxindólicos*, los cuales presentan un marcado efecto antiinflamatorio y citostático. Por tales hallazgos, se ha podido obtener una patente para proseguir con estos estudios. (Keplinger et al., 1985). Los glicósidos del *ácido quinóico* y los alcaloides influirían sobre la actividad macrofagocitaria, aumentando la misma y permitiendo así eliminar complejos inmunizantes determinantes de asma bronquial (López M. & Villavicencio V, 1995). Todos estos resultados han alentado el estudio sobre una posible actividad inmunoestimulante de *Uncaria tomentosa* y *U. guianensis* en SIDA, lo cual actualmente se está desarrollando en una etapa preliminar. De acuerdo con estos estudios iniciales, los extractos de uña de gato no han demostrado hasta el momento actividad inhibitoria de la replicación *in vitro* del virus H.I.V. (Salomón H., 1996).

Oncología Experimental

En cuanto a la actividad antitumoral, los resultados aún están en discusión, ya que lo más factible es que la uña de gato presente una función inmunoestimulante a través de un triple mecanismo: incrementador de la fagocitosis, antimutagénico y antioxidante celular. Dichos mecanismos (se estudiarán por separado) tendrían mayor relevancia que una acción citotóxica propiamente dicha. Se espera la realización de ensayos clínicos en humanos a efectos de verificar la gran cantidad de trabajos *in vitro* y en animales llevados a cabo hasta la fecha.

Se pudo comprobar que el conjunto de alcaloides mezclados carece de muchas propiedades farmacológicas salvo cuando se agrega el tanino *catequina* al 10%. A través de algunos ensayos se ha podido obtener *epicatequina* y 4 *prociánidas diméricas* (B1, B2, B4 y A1) que demostraron actividad inhibitoria de cultivos tumorales *in vitro*, lo cual fue confirmado posteriormente por otros investigadores (Wagner H., 1985). A iguales conclusiones llegaron investigaciones japonesas (Nagamoto N. et al., 1988).

No obstante, los extractos libres de taninos han demostrado conservar la actividad contra determinados virus *in vitro*, produciendo a su vez una inhibición de la síntesis de ADN en el sarcoma ascítico 180 y un aumento del nivel

de inmunoglobulinas en pacientes portadores de melanoma (Aquino et al., 1989). La aplicación de los principales alcaloides oxindólicos sobre cultivos celulares de leucemia (HL-60 y U-937) demostraron un efecto antiproliferativo en cada uno de ellos, a excepción de la *mitrafilina*. El efecto más potente fue el producido por *uncarina F* con una IC₅₀ = 21,7 y 29,0 $\mu\text{mol/litro}$ para HL-60 y U-937, respectivamente (Stuppner H. et al., 1993).

Estudios realizados en ratas trasplantadas con el sarcoma ascítico 180, a las cuales se les administró durante 10 días 50 mg/k de un extracto acuoso de uña de gato en su dieta, demostraron que si bien el extracto no logra detener el crecimiento del tumor, permite una mayor sobrevida (28-30 días) respecto al grupo control (16-18 días). (Negrón Ballarte L. & Rodrigo Rocha G., 2000). Otros extractos han demostrado un efecto antiproliferativo en cultivos de células de cáncer de mama (MCF7), evidenciando una actividad inhibitoria del 90% en concentración de 100 mg/ml (Riva L. et al., 2001).

Estudios realizados en Alemania comprobaron que un grupo de pacientes tratados con quimioterapia, citostáticos y *Uncaria tomentosa* en forma conjunta, presentaban mejor pronóstico clínico, en relación a otro grupo de enfermos que sólo habían recibido quimioterapia y citostáticos. También se pudo observar que la administración de extractos con uña de gato mejoran los efectos adversos provocados por quimioterápicos o AZT, en especial los concernientes a la aparición de náuseas y caída del pelo (Diehl I. 1993).

Se ha demostrado que ciertas bacterias de la microflora intestinal humana liberan péptidos inmunomoduladores que actuarían como reconstituyentes de la función celular inmune a nivel del tejido linfático en ratas inmunosuprimidas (Pulvever G. 1990). Cuando por diversos procesos (mal uso de antibióticos, malnutrición, estrés, parasitosis, enfermedad de Crohn, procesos autoinmunes, etc) se altera esta flora, existiría un mayor riesgo tanto a nivel oncogénico (Panwalker A. 1988) como a nivel inflamatorio (Rooney P. 1990). En este sentido, la *U. tomentosa* parece corregir dichas alteraciones en la flora intestinal, incluso combatiendo parasitosis rebeldes del tipo de *Blastocystis hominis*, *Giardiasis*, *Entamoebas*, etc (Davis B. 1996).

El extracto etanólico de *pteropodina* no ha demostrado tener actividad antitumoral en diferentes ensayos sobre cultivos de líneas celulares neoplásicas (Obregón Vilches L., 1994). En tanto, el extracto acuoso de uña de gato han demostrado disminuir la leucopenia inducida por quimioterapia en ratas (Sheng Y. et al., 2000). Cabe señalar que la *uncarina D* exhibió una débil citotoxicidad en cultivos tumorales de melanoma SK, tumor de Burkitt 549 y carcinoma de ovario SK-3 con una IC₅₀ valorada entre 30-40 $\mu\text{g/ml}$; en tanto la *uncarina C* demostró también una débil citotoxicidad contra el carcinoma ovárico SK-3 con una IC₅₀ de 37 $\mu\text{g/ml}$ (Muhammad I. et al., 2001).

Actividad Antimutagénica

Es de tener en cuenta que en la génesis de los procesos tumorales, la acción mutagénica de las formas activas del oxígeno y de los radicales libres han demostrado estar involucradas. De esta manera, la actividad antimutagénica presente en las sustancias naturales con propiedades antioxidantes ha generado una nueva línea de investigación en oncología. Se pudo observar que diferentes extractos de uña de gato producen una reducción importante en la aparición de sustancias mutagénicas, tanto *in vitro* como en individuos fumadores, los cuales utilizaron durante el ensayo la decocción de la corteza por vía oral, durante un período de tiempo determinado. Es sabido que en la orina de los fumadores se encuentran sustancias mutagénicas, las

cuales no existen en la orina de los no fumadores. Es así que luego de quince días de administración del producto a individuos fumadores, no se pudieron detectar sustancias mutagénicas en sus orinas (Rizzi R., 1992).

Los extractos de *U. tomentosa* demostraron tener una acción protectora contra la fotomutagénesis inducida por 8-MOP (8-metoxi-psoraleno) en combinación con U.V.A., sobre diferentes cepas de *Salmonella typhimurium*, de acuerdo al método propuesto por Ames. Al parecer, dicha acción se vincula con los glicósidos del ácido quinóico, flavonoides y taninos los cuales brindan una acción antimutagénica a partir de su efecto antioxidante (Rizzi R. et al. 1993). De igual modo, el extracto liofilizado de corteza de *Uncaria tomentosa* demostró inhibir en un 45% la mutagénesis de *Salmonella typhimurium* TA-102 inducida por 7,12 dimetilbenzantraceno (Ching J. et al., 2000). Asimismo, dicho extracto presentó en ratones efecto antimutagénico sobre cáncer de piel inducido por dimetilbenzantraceno y promovido por acetato de tetradecanoilforbol (Barreto S. et al., 2000).

Actividad Antiinflamatoria

Los compuestos glucósidos y triterpénicos del ácido quinóico, como así también los alcaloides pentacíclicos, han demostrado poseer actividad antiinflamatoria (medido por pletismografía), en el test de edema plantar en ratas bajo inducción por carragenina (1%). (Senatore A. et al., 1989; Aquino R. et al., 1991; Rojas P. et al., 2000). Entre los mecanismos de acción propuestos figura la actividad inhibitoria sobre el factor TNF- α , sobre la prostaglandina E2 y la actividad antioxidante (Sandoval M. et al., 2000; Piscocya J. et al., 2001). En cambio, la acción inhibitoria del extracto hidroalcohólico sobre las vías de la COX1 y COX2 han resultado débiles (Aguilar J. et al., 2002). Por su parte, la procianidina *cinchonina* presente en la corteza ha demostrado *in vitro* inhibir la enzima 5-lipooxigenasa, lo cual sinergizaría la actividad antiinflamatoria de los otros componentes (Wirth C. et al., 1997). También demostró dicha actividad la combinación (2:1) del extracto acuoso atomizado de *Bixa orellana* y *Uncaria tomentosa* (Arroyo J. & Li E., 1999).

Coincidiendo con los trabajos iniciales realizados en Alemania por H. Wagner, se ha informado a través de experiencias en animales, que la infusión de la planta entera muestra notables efectos antiinflamatorios (Iaccarino F., 1988). Un ensayo realizado sobre 135 perros y gatos a lo largo de 4 años utilizando extractos acuosos de uña de gato, lograron reducir el dolor por osteoartritis e inflamaciones alérgicas dérmicas en animales añosos (Ruíz H., 1994). La administración a ratas de un extracto hidroalcohólico (1:1) de corteza de uña de gato, en concentración de 100 mg/k, no demostró reducir el edema plantar inducido por carragenina ni el edema inducido por aceite de crotón. Para los autores, esto indica una actividad antiinflamatoria selectiva de acuerdo a la fracción que se ensaye y la dosis empleada, que en el último caso (100 mg/k) parece resultar insuficiente (Klinar B. et al., 2000). Por el contrario, un estudio similar posterior utilizando el mismo extracto y modelo de inflamación, pudo hallar actividad antiinflamatoria, la cual resultó de mayor potencia ($p < 0,05$) que la proporcionada por el extracto acuoso (Aguilar J. et al., 2002).

De los tests antiinflamatorios realizados, el glicósido n° 7 del ácido quinóico resultó ser el más activo componente antiinflamatorio, de acuerdo con ensayos comparativos frente a indometacina y placebo. La reducción del edema resultó algo menor al logrado por indometacina, pero alcanzando igualmente un 69% de efectividad. Con referencia a la fracción esteroidea, también presentó actividad antiinflamatoria estando relacionada con la presencia de los compuestos β -sitosterol (60% de la fracción esteroídica), *campsterol* y *estigmasterol*. De

todos ellos el β -sitosterol resultó ser el compuesto más activo, cuya acción sería tanto antiinflamatoria como antipirética (Gupta M. et al. 1980; Senatore A. et al., 1989).

En dos estudios piloto, doble ciego, se evaluó la eficacia de un extracto micropulverizado de uña de gato (600 mg/día) en pacientes con artritis reumatoidea, reumatismo extraarticular y osteoartritis. Los resultados preliminares han arrojado mejorías clínicamente significativas en el grupo *Uncaria* respecto a los grupos placebo (Castañeda O. et al., 1997; Pérez C. et al., 1997). Se ha llevado a cabo otro ensayo clínico con pacientes afectados de artrosis de rodilla, donde se evaluó la eficacia de extractos secos de *Uncaria tomentosa* y *U. guianensis*, con resultados clínicamente significativos respecto a un grupo placebo, no existiendo diferencias de potencia de acción entre ambas especies (Piscocya J. et al., 2001).

En el caso específico de pacientes con artritis reumatoidea medicados con sulfosalazina o hidrocloroquina, un reciente ensayo clínico, randomizado, a doble ciego y controlado con placebo, demostró que la adición del extracto purificado de un quimiotipo pentacíclico de *U. tomentosa* proporcionaba un discreto alivio (no significativo) del dolor articular, luego de 52 semanas de tratamiento (Mur E. et al., 2002).

Actividad Antioxidante

Estudios *in vitro* utilizando quimioluminiscencia iniciada por t-butilhidroperóxido, determinaron que los extractos metanólicos e hidroalcohólicos de la corteza y raíz de *U. tomentosa* presentan compuestos que intervendrían en la reducción de la lipoperoxidación y la formación de radicales libres derivados del daño producido por intoxicación con etanol, tetracloruro de carbono o carragenina sobre moléculas de DNA. En el caso del extracto hidroalcohólico, la actividad antioxidante fue un 318% mayor a la evidenciada por la vitamina C (Desmarchelier C. et al 1996; Klinar B. et al., 2000).

En un ensayo con células epiteliales y macrófagos sometidos a estrés oxidativo con peroxinitrito, la adición de un extracto acuoso de uña de gato logra detener la desfragmentación del ADN sin afectar la viabilidad celular (Sandoval M. et al., 1997). De igual modo, en un reciente estudio efectuado en humanos voluntarios, la administración de un extracto acuoso de uña de gato durante 8 semanas consecutivas (dosis de 250-350 mg/día) demostró reducir el daño sobre ADN producido por inducción de peróxido de hidrógeno en dosis standard, respecto a un grupo control que recibió placebo (Sheng Y. et al., 2001).

A nivel viral, los compuestos glucosídicos y triterpénicos del ácido quinóico (constituyentes no alcaloides presentes en la corteza), han demostrado poseer acción inhibitoria sobre dos ARN-virus: el virus de la estomatitis vesicular (VSV) y la cepa 1B del género rinovirus. Los compuestos glucosídicos (6 en total) demostraron efecto antiviral únicamente contra el virus VSV. No se ha podido establecer la relación entre el número de residuos de azúcar y la actividad antiviral (Iaccarino F. 1988; Aquino R. et al 1991).

Paralelamente fueron ensayados tres glucósidos de *Guettarda platypoda* (Rubiácea del Brasil) la cual también demostró actividad antiviral contra el virus VSV. En ambos casos, la actividad estaría relacionada con la presencia del 27-carboxilo libre presente en las dos especies. En cuanto a la acción antiviral contra el VSV, los compuestos de más alta polaridad serían los más activos, en especial contra las formas encapsuladas de los virus ARN (Pizza C. et al 1992).

Otros

La *mitrafilina* ha demostrado actividad diurética en ratas (Gorman M. et al., 1964). En ensayos experimentales realizados en animales de laboratorio, la *rincofilina* demostró poseer actividad depresora débil del sistema nervioso central (Tanti-

vata P., 1979) e hipotensora arterial (Chang R. et al 1980). También evidenció actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria, bloqueando la formación de MDA (malonil-dialdehído) con la consiguiente liberación del factor 4 plaquetario (Jin R. et al., 1991; Chang Xun C. et al., 1992).

Los extractos totales de *Uncaria tomentosa* demostraron efectos antiulcerogénicos en ratas sometidas a estrés (Costa M., 1989). La acción estimulante uterina y antipirética observada experimentalmente, sería atributo de la *isorrincofilina*; mientras que la *hirsutina* sería responsable de los efectos gangliobloqueantes, hipotensores, antiarrítmicos, inhibidores de la contracción de la musculatura estriada e incrementadores del tono parasimpático (Harada M. et al., 1974; Kawazone S., 1991). Como ya fuera señalado, aquellos alcaloides de estructura oxindólica tetracíclica como la *rincofilina* e *isorincofilina*, presentan actividad sobre S.N.C. y pueden antagonizar los efectos de los alcaloides oxindólicos pentacíclicos (Reinhard K., 1997).

En una prueba de supervivencia a infección generalizada en ratones infectados con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA), la administración posterior de un extracto acuoso de la corteza desecada de *Uncaria tomentosa* en dosis de 800 mg, determinó un aumento del tiempo de supervivencia de los animales, lo cual sugiere una actividad parcialmente inhibitoria del extracto frente a la toxina-1 responsable del shock tóxico por MRSA, siendo su mecanismo de acción aún desconocido (Lazo de la Vega R. et al., 2000).

La administración de un extracto hidroalcohólico (1:1) de corteza de *Uncaria tomentosa* (100 mg/k) demostró en ratones efectos analgésicos en el test de formalina y al disminuir el número de contorsiones inducidas por ácido acético (Klinar B. et al., 2000). Por otra parte, la administración a ratas de un extracto acuoso liofilizado de la corteza de *Uncaria tomentosa* por vía oral durante tres semanas en diferentes concentraciones (4,5-9-45 y 90 mg/k) demostró un discreto efecto diurético (con excreción mayor de cloro, seguida de sodio y ahorro de potasio), incremento en los niveles circulantes de estradiol, prolactina (sólo con las dosis de 45 y 90 mg/k) y leucocitos segmentados; acompañado de una disminución en los niveles de testosterona, glucosa (45 mg/k), linfocitos, colesterol y triglicéridos (4,5-9 mg/k). En tanto los niveles de fosfatasa alcalina, transaminasas y creatinina no observaron modificaciones en ninguna de las concentraciones, lo cual indica que el extracto no afecta la funcionalidad hepática o renal (Obregón Vilches L. & Arroyo A., 2000).

La administración de los alcaloides aislados y purificados de la corteza de uña de gato demostraron efectos relajantes del músculo liso intestinal y uterino de ratas albinas (León E. & Arroyo J., 2000). La administración a ratas del extracto hidroalcohólico de la corteza (100 mg/k) demostró reducir el edema inducido por dextrán en un 34% durante los primeros 30 minutos de haber sido administrado, frente al 63,5% que demostró la difenhidramina, lo cual explica una probable acción antihistamínica (Klinar B. et al., 2000).

Experimentalmente se pudo comprobar en ratas sometidas a intoxicación por tetracloruro de carbono, que la administración de 200 mg/k de extractos de uña de gato producen un incremento en la apoptosis de los hepatocitos injuriados (Díaz M. et al., 2000). Finalmente, la administración de alcaloides totales de uña de gato administrados por vía i.p (10-20 mg/k) demostró mejorar la memoria en cerebro de ratas con disfunciones del sistema colinérgico. En esta actividad antiamnésica estaría probablemente implicado el sistema glutaminérgico (Mohamed A. et al., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Humanos: A dosis usuales, los extractos de uña de gato son bien tolerados. Ocasionalmente se han

verificado episodios de fiebre, constipación o diarrea que aparecen durante la primera semana de toma y ceden ante la suspensión de la medicación. El exceso de cocción de los taninos puede resultar tóxico. En altas dosis se han reportado dos casos de síntomas pancreáticos y alteraciones del nervio óptico (Gotuzzo E. et al., 1992). En varios estudios clínicos efectuados sobre pacientes y voluntarios sanos, la administración oral de extractos secos y acuosos de uña de gato (100-350 mg/día) no produjo síntomas adversos o tóxicos (Piscoya J. et al., 2001; Sheng Y. et al., 2001; Lamm S. et al., 2001). De acuerdo con los ensayos en humanos, en animales y por el uso tradicional, la probabilidad que pueda ocurrir algún episodio agudo de intoxicación por *uña de gato* es muy baja, debido a que se necesitarían importantes cantidades de la misma a ser ingeridas en un día.

Estudios en Animales - In Vitro: Altas dosis de extractos de uña de gato han demostrado efectos anticonceptivos en animales de laboratorio (Keplinger K. 1982). La administración a ratones por vía intraperitoneal de 2 a 5 g/k del extracto acuoso durante 18 días no produjo alteraciones orgánicas ni comportamientos anormales en los animales.

En ese sentido el extracto acuoso de uña de gato tampoco demostró toxicidad en los ensayos biológicos sobre las bacterias *Photobacterium phosphoreum* y *Salmonella typhimurium* o sobre células ováricas de hámsters chinos (Santa María A. et al., 1997).

Estudios realizados tanto en Alemania como en Perú demostraron que *U. tomentosa* no es tóxica ni mutagénica. La DL50 en ratones del extracto seco de corteza de uña de gato fue calculada en 162 mg/k. (Rizzi et al., 1993). Por otra parte, la DL50 de dos extractos estandarizados de corteza con 3% y 5% de alcaloides oxindólicos, fue de 14.263 mg/k y 10.799 mg/k, respectivamente, lo cual es un fiel indicador de su baja toxicidad (Capcha R. et al., 2000). Otro estudio de toxicidad aguda llevado a cabo con el extracto acuoso liofilizado de la corteza, arrojó una DL50 aproximada a los 15.000 mg/k, lo cual también refleja una muy baja toxicidad (Obregón Vilches L. & Arroyo A., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Se desaconseja su uso durante el embarazo, lactancia y en niños menores de seis años. También en portadores de trasplantes debido a una mayor probabilidad de rechazo. Se preconiza esperar un año luego de la toma del producto antes de aceptar un trasplante. También se recomienda no administrar uña de gato dos días antes y dos días después de la aplicación de quimioterapia, debido a su fuerte efecto inmunoestimulante el cual puede acarrear síntomas desagradables para el paciente. Esto también se observa con otros tratamientos que utilizan proteínas externas, derivados de timo, inmunoglobulinas, vacunas, hormonoterapia con péptidos hormonales, etc. Tampoco se recomienda en pacientes hemofílicos que reciben crioprecipitados de plasma sanguíneo fresco (Alonso J., 1998; McCaleb R. et al., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los alcaloides de la uña de gato no se solubilizan correctamente en presencia de baja acidez estomacal, pudiendo por ello potenciar los fármacos H2-antagonistas. En virtud de ello, se desaconseja su toma junto a la de preparados antiácidos. También se desaconseja su empleo en administración simultánea de ciclosporina u otros fármacos inmunosupresores. Como ya fuera señalado, se han observado efectos adversos cuando se suministran conjuntamente proteínas exógenas inyectables (tratamientos celulares, hormonales, etc). (Alonso J., 1998; McCaleb R. et al. 2000). Se ha constatado actividad inhibitoria *in vitro* de los extractos etanólicos

de *U. tomentosa* sobre el sistema citocromal P450-3A4, pudiendo interferir con determinados medicamentos que se ingerían simultáneamente (Budzinski J. et al., 2000).

ADULTERANTES

Existen tres variedades de *Uncaria tomentosa* que exteriormente presentan muy pocas diferencias entre sí. Sólo se notan al observar el color de la corteza recién cortada, el color de la raíz y la disposición o encorvamiento de la uña. Debido a la gran cantidad de adulteraciones registradas hasta la fecha (una de ellas produjo un grave cuadro de intoxicación en Texas por reemplazo ilegal con *Acacia greggii*) se debe recurrir a laboratorios confiables antes de su compra. Con referencia a si la corteza interna es mejor que la externa, se ha podido observar en quienes recolectan y procesan el material, que por lo general elaboran un polvo fino con toda la corteza (no solamente la interna que presenta mayores concentraciones de los alcaloides *isopteropodina*, *pteropodina* y *uncarina F* (Obregón Vilches L., 1995).

Se considera importante que exista al menos 0,30 a 0,90 g de dichos alcaloides por cada 100 g, lo cual debe constar en los certificados de análisis de los fabricantes. También se puede considerar apto la existencia de al menos 0,30 a 1,30 g% de alcaloides totales. Lógicamente deben coincidir el número de lote del producto que se vende con el número del lote analizado (Reinhard K., 1997).

STATUS LEGAL

La *Uncaria tomentosa* se encuentra aprobada como suplemento dietario en Estados Unidos. En Alemania y Austria se encuentra aprobado como medicamento estandarizado de prescripción médica exclusiva. Tanto *U. tomentosa* como *U. guianensis* se encuentran aprobadas para uso humano por las autoridades sanitarias de Perú y Bolivia. En Perú existen restricciones legales a la exportación de materias primas de uña de gato (D.S. n° 009-98-AG) de fecha 28 de marzo de 1999 (Li Pereyra E., 1999; García González M., 2000). En Argentina no está autorizada su comercialización como suplemento dietario.

USOS ETNOMEDICINALES

Los indios de la Amazonia peruana aún hoy utilizan la raíz y la corteza tanto en forma de infusión como en decocción, para el tratamiento de tumores, dispepsias, infecciones diversas, como anticonceptivo y en artritis. Utilizan también el líquido que fluye por los tejidos internos del tallo. Los indios Ashánikas emplean las hojas contra las alergias. Una de las formas de procesar la uña de gato es a través de la extracción del líquido que emana de su tallo, el cual se transforma en polvo y con el que posteriormente se confeccionan las pastillas. Los pobladores del valle del río Urubamba, en el Departamento de Cuzco, se han acostumbrado a beber directamente ese líquido al cual le atribuyen propiedades curativas. Como depurativo hepático (para tratar acné, eczemas o verrugas) aconsejan la toma de infusiones al 30 por mil (30 g de hojas y flores en un litro de agua), debiéndose beber tres tazas diarias entre las comidas.

También es usada popularmente la maceración en vino o pisco, tomándose una copita diaria como preventivo inmunológico. La medicina popular peruana preconiza la utilización de decocciones en casos de cáncer y en la eliminación de cálculos renales debido a su efecto diurético. Para ello recomiendan agregar 50 g de raíces ó 20 g de corteza desecadas en un litro de agua. Hervir durante 2 minutos (en el caso de las raíces) ó 5 minutos a fuego lento (en caso de la corteza). El exceso de cocción puede hacer liberar demasiados alcaloides con peligro de oxidación.

Recordar que con los taninos sucede algo similar, ya que el exceso de cocción los puede transformar en compuestos

tóxicos. Un dato interesante es el hecho de que en condiciones geográficas de altura, el tiempo de ebullición suele ser más largo que a nivel del mar. Una vez enfriado el preparado, se cuela y se toma a razón de tres tazas diarias. Si el gusto es muy amargo (usualmente lo es) se pueden añadir unas gotas de leche a la decocción. Los tratamientos se realizan durante aproximadamente dos semanas, apareciendo los resultados hacia el cuarto o quinto día de iniciado el tratamiento. En caso de dolores artríticos, se requerirían alrededor de tres meses de tratamiento continuo para su erradicación total (lógicamente dependiendo del grado de afección articular).

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Al 2% (corteza). Se administran 3-4 tazas diarias.

Tintura: Relación 1:10, en alcohol de 70°. Se administran 25-40 gotas, 2-3 veces al día.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Se administra a razón de 25 gotas, tres veces por día.

Polvo de Corteza: 2-4 g diarios.

CURIOSIDADES

Actualmente la uña de gato está protegida en Perú respecto a su recolección y comercialización por entidades no autorizadas por el gobierno. Se han realizado en la Universidad «La Agraria» de Perú más de 40 clonaciones exitosas con esta planta debido al estado de alerta sobre una virtual extinción, de proseguir la actual depredación a la que está sometida.

ESPECIES EMPARENTADAS

***Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel.:** Así denominada al haber sido descrita por primera vez en las Guayanas, en el año 1775. El botánico Aublet la bautizó en primera instancia con el nombre de *Ouroparia guianensis*, pero en 1789 Schreber le asigna su denominación científica actual. El área de distribución de esta especie es bastante amplia, extendiéndose desde Perú y Guayana hasta Bolivia, Colombia y Ecuador. Popularmente se la conoce como *uña de gato*, *uña de gavilán*, *garabato colorado*, *ancayacu*, *unganagui*, *tamborbuasca*, siendo a menudo confundida con *Uncaria tomentosa* (Lock de Ugaz O., 1995).

Debemos recordar que *U. tomentosa* crece mayoritariamente en zonas elevadas, entre los 600-2.500 metros; en cambio *U. guianensis* suele crecer en tierras bastante bajas. La forma recurvada de sus espinas, la falta de pilosidad en el envés de sus hojas, las diferentes disposiciones y formas de sus hojas, semillas, inflorescencias y frutos, representan las diferencias más importantes que la distinguen de *U. tomentosa* (Zeballos Pollito P. et al., 2000).

Su contenido en alcaloides es similar al de *U. tomentosa*: *pteropodina*, *isopteropodina*, *especiofilina*, *uncarina F*, *rincosfilina*. También se han identificado: *prociánidinas* diméricas (A1, B1, B2, B4), *compuestos fenólicos* y *glucósidos del ácido quinóico*. La presencia del alcaloide *rincosfilina* fue descubierta en esta especie en el año 1952 por Raymond Hamet años antes que se descubriese en *U. tomentosa*. Hamet comunicó de inmediato a la Academia de Ciencias de París su descubrimiento. Sin embargo, ese alcaloide ya había sido aislado en Japón en 1928 por los investigadores Kondo, Fukuda y Tomita a partir de la especie *Uncaria rhynchophylla* (Alonso J., 1998).

Entre sus usos populares destacan indicaciones antitumorales, antidiabéticas, antirreumáticas y hepatoprotectoras en casos de cirrosis. La decocción se prepara en base a dos cucharadas de la planta en 1,5 litros de agua, haciendo hervir durante 30 minutos. Luego dejar enfriar y tomar medio vaso 3 veces al día antes de las comidas (Gupta M., 1995). Se han descubierto en esta especie propiedades antioxidantes *in vitro*; y antiinflamatorias comprobadas clínicamente en pacientes con osteoartritis de rodilla (Piscoya J. et

al., 2001). De acuerdo con modelos *in vitro* y en animales la actividad antiinflamatoria y antioxidante de *U. guinensis* ha resultado ser mayor a la demostrada por *U. tomentosa*, siendo las mismas independientes de la presencia de alcaloides oxindólicos y pentacíclicos (Sandoval M. et al., 2002).

***Uncaria rhynchophylla* Jacks:** De esta especie originaria de China y Japón se han aislado los alcaloides *rincofilina* (aislada por primera vez en 1928), *cadambina*, *rincopina*, *dibidrocadambina*, *isodibidro-cadambina*, *akuamigina*, *estrictosamida*, *hirsutina*, *corinoxaina*, etc. También sería una fuente rica en *rutina*. Los extractos metanólicos preparados a partir de las espinas o ganchos de esta especie, han demostrado poseer un muy buen efecto hipotensor arterial en ratas, siendo ello atributo de la acción conjunta de los alcaloides. Los componentes más activos en cuanto al efecto antihipertensivo, resultarían ser

los alcaloides *dibidrocadambina* e *isodibidro-cadambina*, los cuales actuarían inhibiendo a la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II (Hansen K. et al 1995).

Popularmente es utilizada en cuadros hipertensivos (15-30 g en decocción), trastornos nerviosos, hemiplejías, cefaleas, hipertensión arterial, artritis, hepatitis y convulsiones infantiles (Chin W. & Keng H., 1990; Lin C. et al., 1992). Es importante señalar que del total de alcaloides presentes en la «uña» o «gancho», el 97 % corresponden a oxindol-alcaloides, mientras que en la raíz el 96% están conformados por indol-alcaloides. Por su parte, la corteza de las partes aéreas contiene una equitativa proporción entre ambos tipos de alcaloides (Lin C. & Kan W., 1990). Un reciente ensayo en ratas demostró el efecto neuroprotector del extracto metanólico (100-1000 mg/k/i.p.) en isquemias cerebrales experimentales (Suk K. et al., 2002).

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar J, Rojas P, Marcelo A, Plaza A, Bauer R, Reiningger E, Klaas C., Merfort I.: Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae). *J Ethnopharmacol* 81(2):271-6 (2002).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Aquino R.; De Feo V.; De Simone F.; Pizzia C. and Cirino G.: Plant metabolites: New compounds and antiinflammatory activity of *Uncaria tomentosa*. *J. Nat. Prod.* 54 (2): 453-459 (1991).
- Arroyo J. y Li E.: Estudio farmacológico y tóxico de la asociación (2:1) del extracto acuoso atomizado de la corteza de *Uncaria tomentosa* (Willd) D.C. y de las hojas de *Bixa orellana*. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales Chile '99. 23-26 de octubre. El Canelo de Nos, Chile. (1999).
- Barreto S.; Ordemar J. y Rodríguez N.: Efecto antimutagénico de *Uncaria tomentosa* en cáncer de piel inducido por dimetilbenzantraceno y promovido por acetato de tetradecanoilforbol en ratones. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P-154. 27-30 de noviembre (2000).
- Budzinski J.; Foster B.; Vandenhoeck S. and Arnason J.: An in vitro evaluation of human cytochrome P450-3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytotherapy*. 7 (4): 273-82 (2000).
- Capcha R.; Rojas P.; Aguilar J.: Toxicidad aguda (DL50) para dos extractos estandarizados de *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C. y un extracto de *Lepidium meyenii* rico en glucosinolatos. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Abstract P-159. Lima, Perú. 27-30 de noviembre. (2000).
- Castañeda O.; León G.; León D.; Calvo A.; Castillo S.; Chávez J.; Escalante J., et al.: Uña de gato vs. placebo en artritis reumatoide. Conferencia. Simposio de Uncarias. INMETRA. Ministerio de Salud. Perú. (1997).
- Chang R.; Li M.; Li Y.: Hipotensive activity on alkaloid from *Uncaria Tomentosa*. *Nat. Med. J. China*. 58: 408. CA 92, 191363 (1980).
- Chang Xun C. et al.: Inhibitory effect of rhynchophylline on platelet aggregation and thrombolysis. *Acta Pharm. Sinica*. 13 (2): 126-130. (1992).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions Pte. Ltd. Malaysia. (1990).
- Ching J.; Ordemar P. and Rodríguez N.: Efecto de *Uncaria tomentosa* en la mutagénesis de *Salmonella typhimurium* inducida por 7,12 dimetilbenzantraceno con activación metabólica in vitro. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Abstract P-127. Lima, Perú. 27-30 de setiembre (2000).
- Davis B: *Una hierba del nuevo mundo: Uncaria tomentosa*. *Rev. Medicina Holística*. N° 42 (1996).
- Desmarchelier C.; Mongelli E.; Llesuy S.; Coussio J. y Ciccía G.: Evaluation of the in vitro antioxidant capacity in extracts of *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Díaz M.; Limo J. and Rodríguez N.: Efecto de *Uncaria tomentosa* sobre la apoptosis en la injuria hepática aguda inducida por tetracloruro de carbono en ratas albinas. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P-138. 27-30 de noviembre (2000).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED. (2000).
- Gotuzzo E.; Rojas R.; Lock de Ugaz O. y Campos P.: Eficacia de *Uncaria tomentosa* en el tratamiento de pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Proyecto CONCYTEC-UPCH-PUCP. Lima. (1992).
- Gupta M. et al.: *Antiinflammatory and antipyretic activities of beta-sitosterol*. *Planta Med* 39: 157 (1980).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. 1ª Ed. CYTED, Colombia. (1995).
- Hansen K.; Nyman U.; Wagner Smith U.; Adersen A. et al.: In vitro screening of traditional medicines for antihypertensive effect based on inhibition of the angiotensin converting enzyme. *J. Ethnopharmacol*. 48: 43-51 (1995).
- Harada M.; Ozaky Y.: Alkaloid components of *Uncaria tomentosa*. *Chem. Pharm. Bull.* 27: 1372 (1974).
- Hemingway S.; Phillipson J.: Alkaloids from *Uncaria Tomentosa*. *J. Pharmacol* 26: 113 (1974).
- Horie S. et al.: Effects of hirsutine, an antihypertensive indole alkaloid from *Uncaria rhynchophylla*, on intracellular calcium in rat thoracic aorta. *Life Sciences*. 50 (7): 491-8 (1992).
- Huber C.: Influencia de los extractos de *Uncaria tomentosa* en algunas funciones linfocíticas, en la fagocitosis de los granulocitos y en el crecimiento in vitro de tumores hematopoyéticos humanos. Dep. de Inmunobiología Clínica de la Clínica Universitaria de Innsbruck, Austria. Tesis traducida por INFA. (1985).
- Iaccarino F.: Nuevos glucósidos ácidos de la *Uncaria tomentosa*. IIº Congreso Internacional Medicina Tradicional Lima, Perú. (1988).
- Jin R. et al.: Effect of rhynchophylline on platelet aggregation and experimental thrombolysis. *Acta Pharmacol. Sinica*. 13 (2): 126-130. (1992).
- Kawazoe S. et al.: Method of harvesting the crude drug based on distribution of alkaloids in the hook and in the stem with hook of *Uncaria rhynchophylla*. *Planta Med*. 8. 41-49. (1991).
- Keplinger K.: Cytostatic, contraceptive and antiinflammatory agent from *Uncaria tomentosa* roots. Patent PCT Int. Appl. WO-82 Vol.1: 130 (1982).
- Keplinger K.; Schaber E. y Scheidel F.: Crecimiento de diferentes cepas bacterianas bajo la influencia del extracto HCL-ácido de *Uncaria tomentosa*. Traducción del INFA. (1985).
- Kitajima M.; Hashimoto K.; Yokoya M.; Takayama H.; Aimi N. and Sakai S.: A new gluco indole alkaloid, 3,4-dehydro-5-carboxystricostidine, from Peruvian *Uncaria tomentosa*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 48 (10): 1410-2 (2000).
- Klinar B. S.; Chang C.; Lapa A.: Actividad analgésica, antihistamínica y antioxidante de *Uncaria tomentosa* (Willd) D.C. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P- 146. 27-30 de noviembre (2000).
- Kreuzkamp B.: Componentes de bajo P.M. con efecto inmunostimulador en la *Uncaria tomentosa*, *Oenobaka* y otras drogas. Tesis. Instituto de Biología Farmacéutica de la Universidad de Munich. (1984).
- Kreuzkamp B. et al.: Die alkaloid van *Uncaria tomentosa* and ihre phagozytosesteigernde wirkung. *Planta Med*. 5: 419-423 (1985).
- Lazo de la Vega R.; Pino Figueroa A.: Efecto de *Uncaria tomentosa* en la peritonitis inducida por *Staphylococcus aureus* metilciclino resistente en ratones. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Abstract P-164. Lima, Perú. 27-30 de noviembre. (2000).
- Lemaire I.; Assinew V.; Cano P.; Awang D. and Arrason G.: Stimulation of interleukin-1 and -6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria tomentosa*. *J. Ethnopharmacol*. 64 (2): 109-15 (1999).
- León E. y Arroyo J.: Actividad de los alcaloides de *Uncaria tomentosa* sobre el músculo liso intestinal y uterino. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Abstract P-165. Lima, Perú. 27-30 de noviembre. (2000).
- Li Pereyra E.: *Reglamentación de Fitofármacos y Plantas Medicinales en Perú*. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile 99. Abstract P-18. El Canelo de Nos. Chile. (1999).
- Lin C. and Kan W.: Medicinal plants used for the treatment of hepatitis in Taiwan. *Am. J. Chinese Med.* 18: 35-43. (1990).
- Lin C.; Lin J. and Chiu H.: Studies on folk medicine from Taiwan: the anti-inflammatory and liver-protective effect. *Amer. J. Chinese Med.* 20 (1): 37-50. (1992).
- Lock de Ugaz O.: Revisión del Género *Uncaria* (*Uncaria tomentosa* y *U. guianensis*). Las uñas de gato. Pontificia Univ. Católica del Perú. Lima, Perú. *Rev. Química* 9 (1): 49-61 (1995).
- Montenegro S.; Delle Monache F.; Ferrari F.; Marini-Bettolo G.: Alkaloids and procyanidins of an *Uncaria sp.* from Perú. *Il Farmaco*. 31 (7): 527-535 (1976).
- Mohamed A.; Matsumoto K.; Tabata K.; Takayama H.; Kitajima M. and Watanabe H.: Effects of *Uncaria tomentosa* total alkaloid and its components on experimental amnesia in mice: elucidation using the passive avoidance test. *J. Pharm. Pharmacol.* 52 (12): 1553-61 (2000).
- Muhammad I.; Dunbar D.; Khan R.; Ganzer M. and Khan I.: Investigation of una de gato I. 7-deoxyloganic acid and 15N NMR spectroscopic studies on pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. *Phytochemistry*. 57 (5): 781-5 (2001).
- Mur E, Hartig F, Eibl G, Schirmer M.: Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 29 (4): 678-81 (2002).
- Nagamoto N.; Noguchi H.; Itokawa A. et al.: Alcaloides oxindólicos estimulantes de la fagocitosis. *Planta Med*. 54: 305 (1988).
- Negrón Ballarte L.; Gordillo Rocha G.: Acción antitumoral del extracto acuoso de *Uncaria tomentosa* sobre el sarcoma 180 inducido en ratones. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P-166. 27-30 de noviembre (2000).
- Obregón Vilches L.: Uña de Gato. Género *Uncaria*. Estudios botánicos, químicos y farmacológicos de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*. Inst. de Fitorapia Americano. 3ª Ed. (1995).
- Obregón Vilches L. y Arroyo A.: Efecto de *Uncaria tomentosa* sobre los índices de hormonas sexuales, glucemia y lípidos. Evaluación de toxicidad aguda y subcrónica. 1º Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P-166. 27-30 de noviembre (2000).
- Panwalker A.: Unusual infections associated with colorectal cancer. *Rev. Infectol. Dia*. 10 (34): 364 (1988).
- Pérez C.; Calvo F.; Silicani A.; Romero F.; Visaga M.; Calvo A. y Berrocal A.: Evaluación de *Uncaria tomentosa* en reumatismo extraarticular y osteoartritis. Conferencia. Simposio de Uncarias. INMETRA. Ministerio de Salud. Lima, Perú. (1997).
- Piscocoya J.; Rodríguez Z.; Bustamante S.; Okuhama N.; Miller M. and Sandoval

M.: Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm. Res.* 50 (9): 442-8 (2001).

- Pizzi C.; Aquino R.; D'Agostino M.: Triterpenoides da planta medicinal peruana. Primer Congreso Italo-Americano de Medicina Tradicional Andina "Antonio Raymondi". Salerno, Italia. (1992).

- Pulverer G.: Bacterias of human physiological microflora liberate immunomodulation peptides. *Zbl. Bacteriol.* 272: 467-476 (1990).

- Reinhard K. *Uncaria tomentosa* (Willd) DC (cat's claw) oder Katzenkralle. *Zeitschrift für Phytotherapie.* 18: 112-21 (1997).

- Riva L., Coradini D., Di Fronzo G., De Feo V., De Tommasi N., De Simone F., Pizzi C.: The antiproliferative effects of *Uncaria tomentosa* extracts and fractions on the growth of breast cancer cell line. *Anticancer Res.* 21(4A):2457-61 (2001).

- Rizzi R. et al.: *Uncaria tomentosa* and its extracts: in vitro and in vivo mutagenicity study. Primer Congreso Italo-Peruano de Etnomedicina. Vietri. Italia. (1992).

- Rizzi R.; Re F.; Bianchi A.; De Feo V.; De Simone F.; Bianchi L. and Stivala L.: Mutagenic and antimutagenic activities of *Uncaria tomentosa* and its extracts. *J. Ethnopharmacol.* 38: 63-77 (1993).

- Rojas P.; Capcha R.; De la Cruz W.; Aguilar J.: Actividad antiinflamatoria de dos extractos de uña de gato con diferen-

tes concentraciones de alcaloides pentacíclicos y tetracíclicos, y un extracto liofilizado. 1° Congreso Internacional FITO 2000. Abstract P-160. Lima, Perú. 27-30 de noviembre (2000).

- Rooney P.: A short review of the relationship between intestinal permeability and inflammatory joint diseases. *Clin Experim. Rheumatol.* 8: 75-83 (1990).

- Rosell A.: Monografía: Uña de Gato: *Uncaria tomentosa* (W) DC. *Fitomédica*. España. N° 4. (1996).

- Ruiz H.: Experiencia con el empleo de *Uncaria tomentosa* en clínica veterinaria. Conferencia. Seminario Internacional de Uña de gato. Ginebra, Suiza. 30-31 de mayo (1994).

- Salazar N.; Sánchez C. y Rodríguez N.: Efectos de *Uncaria tomentosa* sobre el índice fagocítico y la supervivencia en conejos con estafilococcemia inducida. 1° Congreso FITO 2000. Abstract P-124. Lima, Perú. 27-30 de setiembre (2000).

- Salomon H.: *Comunicación personal a C. Desmarchelier*. (1996).

- Sandoval M.; Ronzio R.; Muanza D.: Protection from peroxynitrite-induced apoptosis by plant derived antioxidants. Abstract. 16° International Congress of Nutrition. National Research Council. Canada. (1997).

- Sandoval M.; Charbonnet R.; Okuhama N.; Roberts J.; Krenova Z. and Trentacosti A.: Cat's claw inhibits TNF-alpha production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Radic Biol.*

Med. 29 (1): 71-8 (2000).

- Sandoval M., Okuhama N., Zhang X., Condezo L., Lao J., Angeles F., Musah R., Bobrowski P., Miller M.: Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine* 9(4):325-37 (2002).

- Santa María A.; López A.; Díaz M. et al.: Evaluation of the toxicity of *Uncaria tomentosa* by bioassays in vitro. *J. Ethnopharmacol.* 57: 183-7 (1997).

- Senatore A.; Cataldo A.; Iaccarino F. and Elberti M.: Phytochemical and Biological Research on *Uncaria tomentosa*. *Boll. Soc. Ital. Biol.* 65 (6): 517-520 (1989).

- Sheng Y.; Pero R. and Wagner H.: Treatment of chemotherapy-induced leukopenia in a rat model with aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *Phytomedicine.* 7 (2): 137-43 (2000).

- Sheng Y.; Li L.; Holmgren K. and Pero W.: DNA repair enhancement of aqueous extracts of *Uncaria tomentosa* in a human volunteer study. *Phytomedicine.* 8 (4): 275-82 (2001).

- Siu-Cheong C. and Ning Hon.: *Chinese Medicinal Herbs of Hong Kong.* 3: 164-5 (1993).

- Stuppner H.; Sturn S.; Geisen G.; Zillian U. and Konwalinka G.: A differential sensitivity of oxindole alkaloids to normal and leukemic cell lines. *Planta Med.* 59 (Suppl.): 583-A (1993).

- Suk K.; Kim S.; Leem K.; Kim Y.; Park S.; Hur J.; Back J.; Lee K.; Zheng H. and Kim H.: Neuroprotection by methanol extract of *Uncaria rhynchophylla* against global cerebral ischemia in rats. *Life Sciences.* 70 (21): 2467-80 (2002).

- Wagner H.; Kreutzkamp B. and Jurcic K.: The alkaloids of *Uncaria tomentosa* and their phagocytosis increasing effect. *Planta Med.* 51: 419-23 (1985).

- Wagner H.: *New antiinflammatory and immunostimulatory plant drugs from South America*. Primer Congreso Italo-Peruano de Medicina Tradicional Andina. Salerno, Italia. (1992).

- Wirth C.; Wagner H.: Pharmacologically active procyanidines from the bark of *Uncaria tomentosa*. *Phytomedicine.* 4 (3): 265-6 (1997).

- Zeballos Pollito P.; Lombardi Indacochea I. y Bernal H.: Agrotecnología para el cultivo de uña de gato o bejuco de agua. En: *Fundamentos de Agrotecnología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Martínez J.; Bernal Y. y Cáceres A. (Ed). CYTED. Convenio Andrés Bello. (2000).

- Zúñiga Quiroz J. et al.: Nuevos aspectos en el estudio agronómico y fitoquímico de las dos especies peruanas del género *Uncaria*: *Uncaria tomentosa* (Willd.) y *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel. 1° Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P-211. 27-30 de noviembre (2000).

V VALERIANA



NOMBRE CIENTÍFICO

Valeriana officinalis L. Sinonimias: Se citan 5 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: valeriana, hierba de los gatos.

Portugués: valeriana, baldriana, erva-dos-gatos, erva-de-são-jorge.

Inglés: valerian

Otros: valeriana (Italiano), Baldrian (Alemania), valériane (Francés).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de una planta perteneciente a la familia de las Vale-

rianáceas, caracterizada por presentar una altura de alrededor de un metro (máximo 1,50 metros); raíz con 8 a 15 raicillas divergentes de coloración parda en el exterior y blanquecina en el interior, que al secarse, deja un olor desagradable característico; hojas enfrentadas dispuestas de a pares (6 a 10) con bordes aserrados y estípulas que conforman una roseta basal. El sabor de las mismas es sumamente amargo. Las flores, pequeñas y muy numerosas, presentan un color rosado pálido o rojizo, con corola tubulosa. El fruto es seco, con una sola semilla que mide alrededor de 3 mm.

HÁBITAT

Del género *Valeriana* se han identificado alrededor de 250 especies distribuidas en todo el mundo, la mayoría en la zona cordillerana de América. *Valeriana officinalis* es originaria de Europa y oeste asiático, crece en prados bajos y arenosos, lugares húmedos y sombreados, bosques, tierras cercanas a los arroyos y zonas montañosas hasta los 2.000 metros de altura. Se cultiva en varios países como ser: Bélgica, Holanda y Alemania.

PARTE UTILIZADA

La raíz. Conviene recolectarla a partir de ejemplares que ya hayan cumplido dos años de edad, especialmente en la época de verano-otoño. El fuerte y característico aroma de la raíz se debe al ácido *isovalérico* el cual está presente en pequeñas cantidades y se forma por ruptura de los *valepotriatos* (Schulz V. et al., 2001). Según la RFE (España) la droga entera debe contener como mínimo 5 ml/k de aceite esencial y la droga cortada no menos de 3 ml/k, calculado en ambos casos respecto a droga desecada, y como mínimo un 0,17% de ácidos sesquiterpénicos, expresados en ácido *valerénico* y calculado respecto a droga desecada (Vanaclocha B. et al., 2003).

HISTORIA

Su nombre deriva del latín, *valere*, que significa «estar saludable». Desde antiguo se conocen las propiedades sedativas de la valeriana, figurando en el libro de Dioscórides, quien apa-

rentemente trató su epilepsia con esta planta. Los españoles solían emplearla para la «excitación nerviosa de la mujer». Incluso un viejo adagio catalán haciendo referencia a ello dice: «...*Si quieres tener a la mujer sana, dadle raíz de valeriana...*». Plinio la recomendaba además para los espasmos de la faringe. El propio Galeno veneró sus virtudes y la denominó *Phu* (voz onomatopéyica de rechazo por el olor desagradable de su raíz). En 1567 es citada por Fabius Colonna en su obra *Phytobasanos*, como remedio para la epilepsia. A partir del siglo XVI se hizo extensivo su uso en pacientes epilépticos y también como febrífugo en épocas de escasez de quinina.

En 1912 Chevalier describe la actividad sedante de la raíz, atribuyéndole la misma al aceite esencial. Figuró en la Farmacopea Norteamericana desde 1820 a 1942, y en *National Formulary* desde 1942-1950. Durante la Segunda Guerra Mundial la valeriana fue utilizada para aliviar la tensión nerviosa originada por los bombardeos, explosiones y demás desastres bélicos. Los chinos la han empleado no solo con función sedante sino también como coadyuvante de los estados gripales y reumáticos. En 1944 Ukita aísla el primer ácido volátil de la especie japonesa *V. officinalis* var. *latifolia*. En 1957 ya se habían aislado 12 monoterpenos y 17 sesquiterpenos. Los *iridoides* fueron aislados en la década del '60 por P. Thies atribuyéndole a estos compuestos la actividad sedante. La experimentación posterior confirmó científicamente la propiedad sedante atribuida a esta especie.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

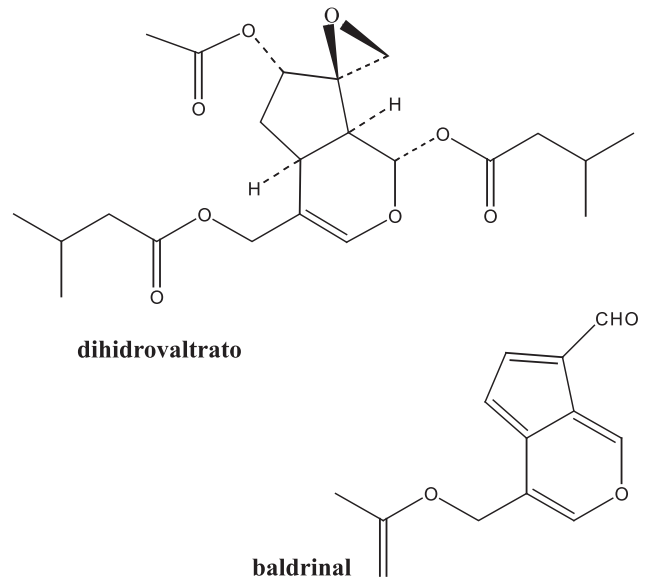
Áceite esencial (0,5-1%): Compuesto por monoterpenos (canfeno, α -pineno), sesquiterpenos (azuleno, β -cariofileno, α , β , γ , δ -valeno), monoterpenoles (borneol, geraniol, α -terpineol), ésteres terpénicos (acetato, butirato, formiato e isovalerianato de bornilo, acetyl-mirtenol), sesquiterpenonas (valerenal, valeranonona, valerenona, faurinona) y sesquiterpenos ácidos (ácido valerianico = ácido valerénico, ácido isovalerénico, ácido acetoxivalerénico). El acetato y el isovalerianato de bornilo son los principales constituyentes. El éster del ácido valerianico se saponifica al desecarse la planta, transformándose en ácido isovalerianico, confiriéndole el olor desagradable que aparece luego de ser arrancada la raíz.

Iridoides (0,5 y 2%): Conocidos como valepotriatos se dividen en:

- Diénicos: valtrato (0,1-0,5%), isovaltrato, homovaltrato, acevaltrato, valeclorina, 7-epideacetil-isovaltrato.
- Monoénicos: dihidrovaltrato, isovaleroxi-HO-dihidrovaltrato, deoxidodidrovaltrato, homodeoxido-dihidrovaltrato y homodihidrovaltrato.

Los iridoides son compuestos frágiles y en la desecación pueden sufrir transformaciones (baldrinal, homobaldrinal, etc). Los primeros tres iridoides aislados (de *Valeriana wallichii*) se denominaron: valtrato 8a, acevaltrato 8b y didrovaltrato 9a. Idénticos componentes fueron aislados de *Centranthus ruber*. En la idea de darles un nombre en común se los designó como valepotriatos. La mayor concentración de valepotriatos se encuentra en la raíz, aunque se han hallado ínfimas concentraciones en otros sectores de las plantas. Por ejemplo, en el caso de *Valeriana kilimandascharica* su tenor principal se ubica en las hojas. De las diferentes especies de valerianas, la que mayor concentración en iridoides presenta es *Valeriana thalictroides* (14,5%) seguidas por *V. mexicana* (7%), *V. kilimandascharica* (5%), *V. wallichii* (3,0%) y *V. officinalis* (1,2%). En el caso de *Centranthus ruber*, su concentración es ínfima, alcanzando el 0,1% (Becker H., 1984).

Alcaloides (0,01-0,05%): actinidina, valerianina = 8-metoxi-actinidina, chatinina, valerina, naftiridimetilcetona 18, valtroxal, α -metilpirrolilcetona, dipiridimetilcetona y epoxidibutirato.



Otros: ácidos fenólicos (ácidos cafeico y clorogénico), flavonoides, lignanos (pinoresinol- β -glucósido, pinoresinol-di- β -glucósido, hidroxipinoresinol, masoniresinol- β -glucósido, β -glucosil-olivilo, berchenol- β -glucósido) taninos, agua (66-80%), glúcidos (almidón, glucosa, sacarosa), minerales (manganeso, calcio, potasio), lipasas, oxidasas, valerido (glucósido), colina (3%), tocoferol (flores), aminoácidos libres (33,2 mmol/k) conformados principalmente por arginina (45%), ácido- γ -aminobutírico, glicina (15%), alanina (6%), asparagina (4,5%) y triptofano (1,3%).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La actividad terapéutica de la raíz de *Valeriana officinalis* se corresponde fundamentalmente con dos aspectos: antiespasmódico y sedante. Evidentemente el segundo es el más valorado a la hora de decidirse por su utilización clínica, existiendo un sinergismo entre los valepotriatos, alcaloides y el aceite esencial, aunque aún falta aclarar algunos aspectos del mecanismo íntimo de acción. No hay que descartar su actividad anticonvulsivante, poco valorada por los médicos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Sedante

Varias experiencias realizadas con diferentes extractos de raíz de valeriana en ratones y ratas determinaron prolongación del sueño barbitúrico, disminución en los reflejos, sedación y disminución de la actividad locomotriz, medido a través de tests de actividad espontánea. (Rosecrans J. et al. 1961; Campbell D. et al., 1967; Leuschner J. et al., 1993). A su vez, la administración del extracto etanólico de la raíz a ratones en una simple dosis intraperitoneal de 100 mg/k, demostró ejercer efectos anticonvulsivantes bajo inducción con picrotoxina (Hiller K. et al., 1996).

Con el aislamiento de los *valepotriatos* se creyó estar en presencia de los principios activos responsables de la actividad sedante de la valeriana. Los primeros estudios confirmaron dicho efecto en ratones, en dosis de 31 mg/k. En gatos, demostraron disminución de la ansiedad y agresividad. El electroencefalograma de gatos reveló que actuarían en el cuerpo amigdalino, evidenciándose en el trazado una actividad de ondas β reducida y una actividad τ y δ aumentada (Mirnov V., 1966). Por su parte, una fracción específica de *valepotriato* denominada Vpt2 exhibió actividad tranquilizante, miorrelajante central y efecto anticonvulsivante en conejos, ratas y gatos (Petkov V., 1979). La adición de áci-

dos volátiles demostró experimentalmente incrementar el efecto depresor de los *valepotriatos* (Riedel et al., 1982).

La administración de metabolitos de los *valepotriatos* (como *baldrinal 10a*, *valtroxal 19* y *homobaldrinal 10b*) por vía intraperitoneal (100 mg/k), evidenció poseer prácticamente el mismo efecto sobre la motilidad de las ratas que administrando *valepotriatos* solos (Schneider G. et al., 1982; Veith J. et al., 1986). Sin embargo, la gran inestabilidad que presentan los *valepotriatos* hace que no estén presentes en las formulaciones convencionales como tinturas o infusiones, las cuales de alguna manera también demuestran efectos sedantes. De ahí que no podría explicarse dicha actividad sin la concurrencia de otros principios activos, ya sea componentes del aceite esencial o productos de descomposición de los propios *valepotriatos* (Cañigüeral S. et al., 1998).

De esta manera se puso el foco de atención en componentes del aceite esencial. Al respecto, la *valeriana* demostró comportarse como modulador del sueño e incluso participa de cambios en la liberación de neurotransmisores, disminuyendo los niveles de 5-HO-triptamina y noradrenalina en cerebros de conejos (Arora R & Arora C., 1963). El ácido *valeriánico-5a* sería el compuesto más importante del aceite esencial en cuanto a la función depresora central, de acuerdo con estudios comparativos frente a diazepam, clorpromazina y pentobarbital (Houghton P., 1988). Las dosis requeridas de ácido *valeriánico-5a* para lograr dicho efecto son consideradas altas: 100 mg/k por vía intraperitoneal en ratones. Ha de tenerse en cuenta que una dosis de 400 mg/k provoca en el animal espasmos musculares, convulsiones y hasta la muerte (Hendricks H. et al., 1985).

A través de estudios cromatográficos se pudo constatar que el ácido *valeriánico* no está presente en muchos miembros de la familia Valerianáceas, tales como *Valeriana wallichii*, *V. edulis*, etc. que también presentan efecto sedante. Por tal motivo, es considerado junto al ácido *acetoxivaleriánico*, sustancia marcadora de identidad para *V. officinalis*. La composición de su aceite en otras valerianas, llevó a poner también en duda la actividad farmacológica de los ácidos volátiles. Por otro lado, estudios en animales determinaron que el alcaloide α -*metilpirrilcetona* presenta efectos hipnóticos leves (Broncano J. et al., 1984) y el lignano β -*glucosil-olivilo* presenta afinidad sobre receptores de adenosina A1 relacionados también con la actividad inductora del sueño (Schumacher B. et al., 2002; Muller C. et al., 2002).

De esta manera quedó firme el criterio que el conjunto de principios activos (aceite esencial, iridoides o sus productos de descomposición y secundariamente los alcaloides) serían los responsables del efecto sedante de la valeriana, sin descartar la participación de algún otro compuesto que no haya sido aún identificado (Hikino H. et al., 1980; Kriegsteiln J. & Grusla D., 1988; Schultz H. et al., 1994; Marder M. et al., 2001).

Hecha esta aclaración, quedaba por saber cuál era el mecanismo de acción del fitocomplejo de la raíz. Se ha comprobado en gatos (a través de estudios electrofisiológicos efectuados en cortex y subcortex) que la administración de extractos de la raíz de valeriana provoca efectos inhibitorios en los impulsos que llegan al área del hipocampo, de manera similar al provocado por las benzodiazepinas. Por otro lado, experiencias realizadas en cerebro de ratas, demostraron que la administración de los extractos acuoso e hidroalcohólico de *V. officinalis* evidencian una gran afinidad por los receptores GABA-A (mecanismo de tipo benzodiazepínico), no hallándose curiosamente ningún componente químico emparentado con sesquiterpenos ni con *valepotriatos* en esa unión (Riedel E. et al., 1982; Meninni T. et al., 1993).

Se deberá recordar que las benzodiazepinas se unen a re-

ceptores específicos cerebrales para el ácido gammaaminobutírico (GABA), el cual es un neurotransmisor inhibitorio de la conducción del impulso nervioso en el S.N.C. Estos receptores se denominan GABA-A y están conformados por cinco subunidades proteicas organizadas de manera tal que delimitan un canal que atraviesa la membrana celular, permitiendo el pasaje de iones cloruro al interior de la célula. Cuando el GABA se une al receptor GABA-A, el canal se abre y permite la entrada de cloruros. Cuando ingresa una benzodiazepina al receptor, lo hace en un sitio diferente al perteneciente al GABA, incrementando la acción de este ácido, lo que permite un mayor pasaje de cloruros al interior celular. Este aumento de pasaje genera una diferencia de potencial eléctrico entre el interior y exterior celular, que termina frenando el impulso nervioso (Santos M. et al., 1994; Marder M. et al., 2001).

Diferentes estudios bioquímicos han documentado que el ácido *valeriánico-5a* inhibe el sistema enzimático responsable del catabolismo central del GABA (Riedel E. et al., 1982). Por otra parte extractos totales de valeriana así como alcoholes, *valepotriatos* y cetonas sesquiterpénicas son capaces de producir un significativo desplazamiento del fluorodiazepam en cerebro aislado de cobayos (Hözl J. & Godau P., 1989). De igual modo el extracto total de la raíz de *V. officinalis* demostró interactuar con otros componentes presinápticos de neuronas GABAérgicas al producir una inhibición débil de la unión del 3H-flunitrazepam a los receptores benzodiazepínicos (Medina J. et al., 1989; Ortiz J. et al., 1999). Otro estudio confirmó la afinidad del extracto acuoso e hidroalcohólico de valeriana con receptores benzodiazepínicos centrales y con receptores de adenosina (Balduini W., 1989; Muller C., 2001).

En este sentido, se ha comprobado que las plantas que actúan sobre receptores GABA-A (manzanilla, pasiflora, valeriana) presentan dos tipos de sustancias capaces de tal asociación: unas que no son reconocidas por anticuerpos específicos antibenzodiazepínicos, mientras que las otras sí lo son, lo cual indica que estas últimas debían contener estructuras muy similares a las benzodiazepinas (Gerhard U. et al., 1991). Las sustancias no reconocidas por anticuerpos pertenecían a la manzanilla y la pasionaria, comprobándose que se trata de flavonoides (*apigenina* para la manzanilla y *resina* para la pasionaria), las cuales no están presentes en *Valeriana officinalis*, salvo en el caso de *V. wallichii* donde se aisló el flavonoide *6-metilapigenina*, con una afinidad al receptor GABA-A cercana a 0,5 micromolar. Habría otra sustancia en esta especie (aún no identificada) con una afinidad de 1 micromolar (Paladini A., 1996; Marder M. et al., 2001; Wasowski C. et al., 2002).

Una investigación determinó la influencia del extracto acuoso de la raíz de valeriana sobre la captación y liberación del neurotransmisor GABA en sinaptosomas (terminales nerviosas) aislados de corteza cerebral de ratas. Se comprobó que el extracto de valeriana inhibe la captación y estimula la liberación del 3H-GABA, por inversión del transportador GABA. Ello explica el aumento en la concentración de GABA en el espacio sináptico, intensificando su actividad farmacológica. En este accionar no intervendría el ácido *valeriánico* (Santos M. et al., 1994).

Asimismo, se ha observado que las fracciones lipofílicas provenientes de extractos hidroalcohólicos totales de *Valeriana officinalis* también han demostrado afinidad por los receptores barbitúricos de igual manera que el *dihidrovaltrato* con los receptores benzodiazepínicos periféricos (Morazzoni P. & Bombardelli E., 1995). Tanto el aceite de la raíz como los compuestos volátiles purificados (*baldrinal*, *borneol*, *isoborneol*, *acetato de bornilo* y *acetato de isobornilo*) son empleados en técnicas de aromaterapia, provocando en

animales efectos sedativos tras su inhalación (Buchbauer G. et al., 1992). Los efectos sedativos esperados en cuanto a potencia farmacológica son menores respecto a las benzodiazepinas y otros compuestos similares (Gerhard U. et al., 1991; Leuschner J. et al., 1993). No obstante, varias experiencias demostraron que la raíz de *V. officinalis* es excelente como inductor del sueño en pacientes vírgenes de cualquier otro tratamiento. Un ensayo clínico doble ciego *versus* placebo en humanos (128 pacientes voluntarios) evidenció que la administración de un extracto acuoso liofilizado de raíz de valeriana, en dosis de 400 mg/día, provoca una disminución en el tiempo requerido para conciliar el sueño (respecto a idéntico grupo con placebo), menor cantidad de movimientos en la cama y sin el clásico «hangover» matinal, como los aportados por otros psicofármacos (Leathwood P. & Chauffard F., 1982).

En otros 2 estudios efectuados a doble ciego sobre 8 pacientes con insomnio moderado y 10 pacientes sin insomnio, la administración entre 450-900 mg del extracto acuoso liofilizado de raíz de valeriana demostró un descenso significativo en la latencia del sueño en ambos grupos (Leathwood P. et al., 1985; Balderer G. & Borbely A., 1985). Los efectos beneficiosos de extractos de raíz de valeriana (600 mg/día) fueron confirmados en otro estudio doble ciego que abarcó 121 pacientes con insomnio, evidenciándose luego de 4 semanas de tratamiento una mejor calidad de sueño respecto al placebo, superándolo en un 50% (Vorbach E. et al., 1996). En un reciente ensayo clínico efectuado en niños con déficit intelectual y que padecían insomnio, el extracto de valeriana demostró mejorías clínicamente significativas respecto al grupo control (Francis A. & Dempster R., 2002).

De igual modo han resultado efectivas otras valerianas, como es el caso de *Valeriana edulis* (*valeriana mexicana*), la cual a través de un estudio clínico cruzado, randomizado, a doble ciego, sobre 20 pacientes con insomnio, se pudo constatar que tanto la administración de 450 mg de extracto seco de *V. edulis* como de *V. officinalis*, incrementan significativamente la fase REM del sueño, mejorando significativamente la calidad y cantidad del mismo (Herrera Arellano A. et al., 2001). Asimismo, se pudo comprobar la utilidad de los extractos de valeriana en pacientes que habían dejado o interrumpido su tratamiento con benzodiazepinas para conciliar el sueño (Poyares D. et al., 2002).

En casos de insomnio no orgánico ni psiquiátrico, el suministro de extractos secos de raíz de valeriana evidenció una calidad de sueño comparable al oxazepam, de acuerdo a lo observado en dos ensayos clínicos, randomizados, a doble ciego, efectuado durante 28-42 días consecutivos (Dorn M., 2000; Ziegler G. et al., 2002). En cambio, en pacientes añosos los extractos de valeriana demostraron una actividad sedante y conciliadora del sueño inferior a 15-30 mg de temazepam (Glass J. et al., 2003). Por otra parte, la administración de un extracto estandarizado de *Valeriana officinalis* (Cirkused®) en dosis oral de 400 mg/día produjo un interesante efecto pre-anestésico reduciendo la ansiedad de pacientes que iban a ser sometidos a una intervención quirúrgica (Dosta Herrera J. et al., 2001).

La combinación de valeriana con otras drogas vegetales como ser lúpulo (*Humulus lupulus*), ha demostrado efectos sinérgicos entre sí, mejorando la calidad del sueño en pacientes con insomnio de origen no psiquiátrico ni crónico (Muller Limmroth W., 1977; Schmitz M. & Jackel M., 1998). Un estudio doble ciego realizado sobre 100 pacientes reveló la superioridad de una combinación de valeriana e hipérico (*Hypericum perforatum*) sobre diazepam, en lo atinente al control o manejo de cuadros ansiosos (Panijel M., 1985). Esta última combinación también demostró efectos

beneficiosos comparables a amitriptilina (75 mg/día) como terapia antidepresiva, a través de un ensayo clínico a doble ciego durante 6 semanas de tratamiento (Kniebel R. & Burchar J., 1988; Schmitz M. & Jackel M., 1998).

La valeriana forma parte de un selecto grupo de hierbas empleadas en pacientes con historia de abuso a psicofármacos y alcohol. De acuerdo con resultados preliminares, la administración de extractos secos de la raíz en combinación con drogas vegetales ansiolíticas, antidepresivas y adaptógenas (*Piper methysticum*, *Passiflora incarnata*, *Hypericum perforatum*, *Withania somnifera* y *Schisandra sinensis*) ha evidenciado respuestas satisfactorias (Rasmussen P., 1997). En un estudio clínico multicéntrico a doble ciego *versus* placebo, la administración a voluntarios sanos de una combinación con extracto seco 5:1 de raíz de *Valeriana officinalis* (120 mg) y extracto seco (5:1) de *Melissa officinalis* (80 mg), en dosis de 3 tomas diarias durante 1 mes de tratamiento, demostró una mejor calidad de sueño (33%) en relación al placebo (9%). La tolerabilidad fue considerada muy buena (Cerny A. & Schmid K., 1999). Por otra parte la combinación de extractos de raíz de valeriana con extractos de kava (*Piper methysticum*) demostraron mejorar la calidad del sueño en pacientes con insomnio producido por situaciones de estrés (Wheatley D., 2001).

Actividad Espasmolítica

Al igual que lo sucedido con la actividad sedante, inicialmente no estaba claro cuáles eran los compuestos responsables de la actividad espasmolítica. Las primeras evidencias en ensayos sobre ileon aislado de ratas hacían presumir que el efecto espasmolítico era debido solo a la presencia de ácido valerénico en el aceite esencial (Stoll A., 1957). Estudios posteriores *in vivo* sobre ileon de cobayo indicaban una mayor incidencia espasmolítica en los iridoides, entre ellos el *valtrato*, *didrovaltrato*, *valtrato 8a*, *isovaltrato 8c* y *didrovaltrato 9a*, junto con la *valeranona* del aceite esencial (Wagner H. et al., 1980). El efecto relajante muscular no estaría mediado por la interacción con receptores colinérgicos o adrenérgicos, sino que sería consecuencia de un efecto musculotrófico directo comparable al producido por la papaverina (Hazelhoff et al., 1982).

Actividad Antimicrobiana - Insecticida

El *isovaltrato* demostró actividad *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* (CIM= 500 µg/ml) y contra a *Mycobacterium sp* (CIM=100 µg/ml). El alcaloide *valerina* resultó activo *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus* (CIM=400 µg/ml) mientras que el *valtrato* resultó activo en cultivos de *Mycobacterium sp* (CIM=200 µg/ml). (Bérdy J. et al., 1982). El extracto alcohólico de las flores (500 mg/ml) demostró actividad antimicótica *in vitro* frente a *Fusarium oxysporum*. En cambio, resultó inactivo frente a *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Botrytis cinerea*, *Candida albicans*, *Penicillium digitatum*, *Saccharomyces pastorianus*, *Thyrophus nigricans* y *Trichophytum mentagrophytes* (Guerin J. et al., 1985). El extracto etanólico de la raíz demostró capacidad repelente frente al insecto *Trogoderma granarium*, lo cual se debería a la presencia de los alcaloides *chatinina* y *valerina* (Grange J. & Davey R., 1990). La raíz de valeriana ha resultado inactiva *in vitro* frente a los gérmenes *Salmonella typhi*, *S. dysenteriae*, *S. enteritidis* y *S. fletcherii* (Cáceres A. et al., 1990) y frente a *Mycobacterium tuberculosis* H37R (Grange J. & Davey R., 1990).

Actividad Cardiovascular

Una fracción específica de *valepotriato* denominada *Vpt2* ha exhibido actividad vasodilatadora coronaria y acción antiarrítmica en conejos, ratas y gatos (Petkov V., 1979). Algunos estudios han revelado que tanto la valeriana como el *espino albar* tendrían a nivel cardiovascular, acción batmotropa ne-

gativa. Por otra parte los ácidos volátiles *valerenal* y *ácido valerénico* también tendrían actividad hipotensora arterial (Arora R. & Arora K., 1963; Duraffourd C. et al., 1987). En un estudio efectuado en China, la administración de la fracción volátil de *Valeriana officinalis* var. *latifolia*, demostró mejorar los cuadros anginosos de pacientes con trastornos coronarios, tanto en la duración del episodio como en la frecuencia de nuevos ataques. A nivel plasmático se observó también un descenso de lípidos circulantes (Yang G. & Wang W., 1994).

Otros

Los extractos totales de la raíz de valeriana administrados por vía oral a lo largo de 3-4 semanas de tratamiento han reducido síntomas e incluso úlceras gástricas en voluntarios y empleados de oficina sujetos a excesos de tareas y situaciones de estrés (Móser, 1981; Kohlen R. & Oswald W., 1988; Cropley M. et al., 2002). Otros estudios en animales determinaron que el alcaloide *a-metilpirrilketona* presenta acción anestésica y antitérmica (Broncano J. et al., 1984). La inactivación *in vitro* en el sistema del complemento ha sido reportada debido a los *valepotriatos* (Van Meer J., 1984). El extracto acuoso de la raíz administrado a ratones con diabetes experimental no produjo efectos hipoglucémicos (Pérez R. et al., 1984). En un ensayo clínico randomizado, controlado con aceite de pino, la adición de aceite de valeriana en el agua de baño de pacientes con fibromialgia (12 sobre un total de 30), demostró efectos beneficiosos relajatorios sumado a un mejor descanso nocturno (Ammer K. & Melnizky P., 1999).

Es importante señalar que el *valtrato* y el *dibidrovaltrato*, *in vitro*, han demostrado efectos citotóxicos sobre hepatomas y tumores ascíticos (Bounthanh et al., 1981; Houghton P., 1988). Para lograr esta actividad debe darse un contacto directo con el tejido tumoral, ejerciéndose la acción sobre los grupos tiol de las enzimas, induciendo cambios fundamentalmente sobre la síntesis proteica y de ADN (Keochanthala C. et al., 1990). Finalmente, los polisacáridos pectínicos presentes en la raíz de valeriana demostraron poseer efectos inmunomoduladores frente a timocitos de ratas e inmunoestimulantes en células de médula ósea (Ebringerova A. et al., 2003).

FARMACOCINÉTICA

Luego de una administración oral de extractos de valeriana en ratones, los *valepotriatos* *valtrato* e *isovaltrato* han demostrado poseer una pobre absorción gastrointestinal. Sólo un 2% es degradado a *baldrinal*. En contraste, el producto de degradación *homobaldrinal* es absorbido relativamente bien tras su suministro oral a ratones. Aproximadamente un 71% de la dosis administrada es obtenida en orina en forma de *baldrinal*-glucoronido. El *dibidrovaltrato* administrado a ratones en forma oral, intraduodenal o intravenosa, es absorbido en intestino sin sufrir modificaciones. Posteriormente en gran parte es convertido en un producto de degradación polimérico (Wagner H. & Jurcic K., 1980; De Smet P., 1997).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Estudios en Animales: La DL50 del extracto de la raíz por vía intraperitoneal en ratón fue calculada en 30 mg/k y en ratas 15 mg/k. La DL10 fue calculada en 18,6 mg/k en ratas. La DL50 del *valtrato* en ratones por vía intraperitoneal fue de 64 mg/k. La DL50 del *isovaltrato* por vía intraperitoneal en ratón fue de 30 mg/k y en ratas de 15 mg/k. La DL50 del *didrovaltrato* por vía intraperitoneal en ratón fue de 125 mg/k y en ratas de 25 mg/k. La DL50 del *acevaltrato* por vía intraperitoneal en ratones alcanzó 150 mg/k (Hazelhoff B., 1984). Estudios en ratones y ratas determinaron una DL50 para la *valeranonona* de 3 g/k. El suministro oral de *valtrato*, *didrovaltrato* y *acevaltrato* no produjo señales de

toxicidad aguda en dosis de hasta 4.600 mg/k (Von Eickstedt K. & Rahman S., 1969). La administración de dosis superiores a 30 g diarios de tintura de valeriana puede dar alteraciones similares a un síndrome cerebeloso de acuerdo con experiencias en ratas (S.I.P.F., 1985).

La administración del extracto alcohólico de raíz de valeriana a ratas (300-600 mg/k) bajo suministro intraperitoneal durante 30-45 días, no evidenció alteraciones en el peso, parámetros hematológicos ni trastornos del crecimiento (Rosecrans J. et al., 1961; Fehri B. et al., 1991). El *ácido valerénico* inyectado intraperitonealmente en ratones induce la aparición de calambres en dosis de 150-200 mg/k. En dosis de 400 mg/k produjo intensos cuadros convulsivos, lo que hace presuponer que dosis superiores serían letales (Hendriks H. et al., 1984).

La administración del extracto etanólico (1,6 ml/k) por vía oral a conejas y ratas preñadas no presentó actividad teratogénica ni embriotóxica. Tampoco evidenció actividad inhibidora de la ovulación en ratas (Leslie G. & Salmon G., 1979). El suministro de *valepotriatos* a ratas hembras gestantes y no gestantes no produjo alteraciones del ciclo estrogénico, ni trastornos en la fertilidad como así tampoco fetotoxicidad. Las altas dosis demostraron sólo retrasos en la osificación de ratas recién nacidas (Tufik S. et al., 1994).

La administración de una mezcla de *valtrato/isovaltrato* (60:40) y *dibidrovaltrato*, *baldrinal* y *homobaldrinal* demostró genotoxicidad en el test de *Salmonella typhimurium* TA-100 y en dos cepas de *Escherichia coli*. Este efecto sólo pudo ser demostrado por activación metabólica en los *valepotriatos*, en cambio en los productos de degradación, el efecto mutagénico fue observado ya sea con o sin activación metabólica (Von der Hude W. et al., 1986). Los productos de degradación *baldrinal* y *homobaldrinal* resultaron mutagénicos sobre *Salmonella* TA-98 y TA-100. Asimismo resultaron genotóxicos en el SOS-cromotest (Bounthanh C. et al., 1981; Von der Hude W. et al., 1986). La vía intraperitoneal de administración a ratas provocó en algunos casos hipotermia, lo cual desapareció tras el reemplazo por vía oral (Tufik S. et al., 1994; Andreatini R. & Leite J., 1994).

Estudios en Humanos: La toma de extractos orales de valeriana son por lo general bien tolerados, no habiéndose reportado efectos adversos ni hepatotóxicos en las dosis usuales (Chan T. et al., 1995; De Smet P. et al., 1997; Schulz V. et al., 2001; Hadley S. et al., 2003). De acuerdo con algunos ensayos mutagénicos positivos de los *valepotriatos* observados en animales, se preferirán presentaciones que no contengan estos compuestos, en casos de tener que prescribirse extractos de valeriana durante períodos prolongados de tiempo (De Smet P., 1997). De los reportes de adversidad citados a través de un ensayo clínico con 61 pacientes, lo más destacado fueron 2 episodios de cefalea y 1 episodio de embotamiento matinal (Vorbach E. et al., 1996).

Algunos efectos indeseables se han observado con la administración muy prolongada o bien con dosis altas (mayores a 5 g diarios): pirosis, diarreas, cefaleas, vértigos, acúfenos y acentuada depresión central. Las mismas desaparecen tras suspender el tratamiento. Se ha reportado un caso de intento de suicidio por parte de una mujer que había ingerido entre 40 y 50 cápsulas de un producto comercial norteamericano que contenía 470 mg de valeriana por cápsula. Luego de 30 minutos, la paciente experimentó fatiga, cólicos abdominales, opresión pectoral, temblores y midriasis. El cuadro se resolvió a las 24 horas, sin dejar secuelas (Willey L. 1995).

Cuando se toma por vía oral un extracto de valeriana inmediatamente antes de acostarse para inducir el sueño,

puede aparecer cierto estado de intranquilidad inicial, por lo que se recomienda su toma una hora antes de la cena (Alonso J., 1998). Debido a su acción sobre SNC, no se recomienda el uso prolongado ya que para algunos autores, puede provocar dependencia (discutido), aunque en comparación con las benzodiazepinas clásicas, sería mínima. Teniendo en cuenta los resultados observados en los ensayos clínicos se deduce que el efecto óptimo de la valeriana para mejorar la calidad del sueño se consiguen a partir de las 2-4 semanas de uso continuo. Esta aparente lentitud de acción no sería una desventaja ya que las acciones o resultados rápidos (como el de las benzodiazepinas) están relacionados generalmente con una mayor adicción o dependencia futura (Schulz V. et al., 1997).

Se ha registrado un caso de taquicardia, disnea, oliguria y delirio asociado al cese en la toma de extractos de valeriana. Analizado el caso, se comprobó que el paciente era de alto riesgo cardíaco (medicado con digoxina, furosemida, benazepril, lovastatina, aspirina, ibuprofeno, etc) y era consumidor entre 530 mg a 2 g diarios de extractos de valeriana durante muchos años (Garges H. et al., 1998). Se ha documentado un episodio de manía aguda y psicosis en una mujer de 23 años sin antecedentes psiquiátricos que estaba consumiendo altas dosis de un producto compuesto por extracto seco de *valeriana e hipericina*. El discontinuar el producto y tratarse con olanzapina permitió una remisión completa del cuadro (Guzelcan Y. et al., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El suministro de *valepotriatos* junto con bebidas alcohólicas evidenció menores efectos tóxicos que con las benzodiazepinas. No obstante, conviene no mezclar valeriana con alcohol ni con drogas depresoras centrales. La administración del extracto etanólico de raíz de valeriana demostró prolongar en ratones la actividad anestésica del tiopental. Habrá de tenerse en cuenta que componentes del aceite esencial de valeriana incrementan el sueño barbitúrico en ratones (Von Eickstedt, 1969; Hiller K. et al., 1996; De Smet P. et al., 1997). Se ha documentado el efecto sinergizante entre la raíz de valeriana con *Piper methysticum* e *Hypericum perforatum* (Spinella M., 2002).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo y lactancia (por su aceite esencial). No tomar junto a otros depresores del sistema nervioso central por posible potenciación de efectos. No administrar a niños menores de 3 años (ESCOPE, 1997). Según la monografía de la OMS, no se aconseja su suministro a niños menores de 12 años.(OMS, 2000).

ADULTERANTES

Se dan por la incorporación de raíces de valerianas no oficiales e incluso por raíces de otras familias, como ser las Apiáceas. Por ejemplo, la ausencia de *dibidrovaltrato* en la raíz es característica de *Centranthus ruber* (*valeriana roja*). El reconocimiento cromatográfico de *ácido valerianico* es característico de la raíz de *V. officinalis* (Cañigueral S. et al., 1998).

STATUS LEGAL

La raíz de *Valeriana officinalis* se encuentra inscrita en varias Farmacopeas: Alemania (DAB, 1997), Argentina (6ª Ed.), Austria (ÖAB, 1981), Brasil (Fasc. 1, 1996), Egipto, Europea (4a.), España (2ª), República Checa, ESCOP (Fasc. 4º, 1997), Francia (10ª Ed), Gran Bretaña, Grecia, Hungría (7ª Ed.), India (*Valeriana wallichii*), Inglaterra, Italia (10ª Ed., 2001), Japón (*Valeriana sauriei*), Holanda, México (*Valeriana edulis*), Noruega, Rumania, Ex-Rusia (10ª Ed.), Suiza (7ª

Ed.), USA (N.F., USP) y ex-Yugoslavia, entre otras (Newall C. et al., 1996).

La raíz y el rizoma han sido reconocidos para uso medicinal humano por las autoridades sanitarias de Bolivia, Colombia y Venezuela (García González M., 2000). Extractos de la raíz figuran como suplemento dietario en Estados Unidos y Argentina, estando autorizados para uso medicinal por la Comisión E de Alemania (Blumenthal M. et al., 2000; ANMAT 2001). Existe una monografía de raíz de valeriana elaborada por la OMS (2001).

USOS MEDICINALES

Los extractos de raíz de valeriana se emplean en medicina para facilitar el sueño en casos de insomnio no orgánico, y para el abordaje de trastornos de ansiedad. Los efectos no suelen ser inmediatos y en ocasiones se requieren 2-3 semanas para obtener resultados similares a tratamientos con psicofármacos, con la apreciable ventaja de no producir dependencia ni efectos adversos importantes. Cuando se prescriba valeriana para combatir el insomnio, es recomendable administrar una dosis a media tarde y, de ser necesario, una segunda dosis 1-2 horas antes de dormir. La valeriana demostró no producir embotamiento matinal ni alterar los reflejos. No obstante, se recomienda precaución a la hora de manejar vehículos o trabajar con maquinarias que impliquen concentración intelectual.

Existen en el comercio varias presentaciones de raíz de valeriana (polvo, extractos secos, tinturas). Algunos son de venta libre y otros se expenden bajo receta. En muchos casos suele asociarse a extractos de melisa, lúpulo o pasionaria. De acuerdo con la ESCOP se recomiendan 2-3 g de droga (dosis única) en infusión, o dosis equivalentes de extractos secos, ó 1-3 ml de tintura (1:5, etanol 70% v/v). La prescripción a niños menores de 12 años queda bajo la exclusiva decisión profesional (Vanaclocha B. & Cañigueral S., 2003).

USOS ETNOMEDICINALES

La raíz de valeriana se emplea generalmente en forma de tintura, debido al desagradable sabor de la infusión. No obstante, si se desea esta última opción, se toman 150 g. de la raíz fresca, se tritura y machaca hasta dejar la muestra bien trozada. Luego se coloca en un frasco con agua, dejando reposar toda la noche. A la mañana siguiente se filtra, estando así listo para ser dosificado a razón de 2-3 tazas por día. Como el sabor es amargo, suelen agregarse algunas gotas de anís, pepermint o menta, y endulzando si se desea con miel. También agregando otras plantas sedantes como el *toronjil* o el *tilo*. Su uso más extendido es como sedante, inductor del sueño, antiespasmódico y anticonvulsivante.

En caso de contracturas musculares se utiliza la tintura o decocto en forma de fricción sobre la zona afectada. Las preparaciones en forma de tisana presentan ligera acción diurética. Agregándole a la misma *regaliz* e *bisopo* (expectorantes) son muy útiles en casos de tos. En presencia de palpitations nerviosas suele prescribirse la combinación de tres tinturas madre (*passiflora*, *valeriana* y *crataegus*: aa csp 125 ml). En Marruecos la valeriana forma parte de una fórmula para combatir el vitiligo en forma de crema, junto con *azafrán*, *sulfato de cobre* y *grasa de cabra*. Mezclando la raíz de valeriana con aceite de oliva y dejándola un tiempo en reposo, se aplica en casos de papeiras en el oído del lado enfermo y por vía externa, friccionando sobre el área afectada.

En el noreste de México emplean infusiones de valeriana (solas o con hojas de lechuga) para combatir el alcoholismo y la drogadicción. También junto a hojas de lechuga, se preparan infusiones para combatir migrañas y neuralgias. La

infusión de la raíz se recomienda como emenagogo, antiespasmódico y antiepiléptico. En todos los casos advierten no exceder la medida de 25-30 g de raíz diarios.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Adultos y niños mayores de 12 años: 1-3 g de la raíz seca.

Maceración: 10-20 g de raíz por litro de agua. Dejar en contacto 12 horas en agua fría.

Extracto Seco: Relación 5:1, dosis: 300-1.200 mg/día repartidos en 2-3 tomas.

Tintura: Relación 1:5 en etanol 70% v/v (máximo). Se recomiendan 50-100 gotas, 1-3 veces al día. La naturaleza tipo éster de los *valepotriatos* le confiere cierta debilidad estructural, observándose una hidrólisis parcial de los mismos tras períodos prolongados de almacenaje lo que puede determinar una menor respuesta terapéutica.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Se administran 50-100 gotas, 1-3 veces al día. En el caso de extractos fluidos para jarabe (1 g= 35 gotas), recomiendan 2-10 g/día.

Aceite Esencial: 2-4 gotas, 1-3 veces al día.

Polvo: Desechado o estabilizado, preferentemente obtenido

por críoextracción. Se elabora en cápsulas.

Uso Externo: Durante algunos años se empleó el cocimiento de raíces de valeriana (5%) en uso tópico para tratar úlceras de piel. Agregado al baño de inmersión tendría un efecto relajatorio.

OTROS USOS

El sabor amargo que las hojas de valeriana le proporcionan al tabaco, es aprovechado en algunas curas o tratamientos antitabaco, incorporándolas en los cigarrillos.

CURIOSIDADES

El olor desagradable que desprende la raíz luego de ser arrancada, resulta muy atractivo para los gatos (remeda a orina de gatos), de ahí que se justifique su denominación de «hierba de los gatos». En ese sentido, una revisión del famoso cuento del «Flautista de Hamelín» indica que en realidad el flautista logró erradicar la ciudad de ratas no con el sonido de su flauta sino arrojando trozos de raíz de valeriana por los principales senderos, lo que para las ratas, era presencia de felinos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Ammer K. and Melnizky P.: Medicinal baths for treatment of generalized fibromyalgia. *Forsch. Komplementarmed.* 6 (2): 80-5 (1999).
- Andreatini R. and Leite J.: Effect of valepotriates on the behavior of rats in the elevated plus-maze during diazepam withdrawal. *Eur. J. Pharmacol.* 260 (2-3): 233-5 (1994).
- ANMAT. Disposición n° 1637. Anexo 1. Suplementos Dietarios. Boletín Oficial N° 29.621. Abril 3 (2001).
- Arora R. and Arora C.: Hypotensive and tranquilizing activity of jatamansone (valeranolone) a sesquiterpene from *Nardostachys jatamansi* DC. *Pharmacology of Oriental Plants. Pergamon.* Chen & Murkaj Ed. (1963).
- Balderer G. and Borbely A.: Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology.* 87: 406-409 (1985).
- Balduini W. and Cattabeni F.: *Valeriana officinalis* L. *Med. Sci. Res.* 17: 639 (1989).
- Becker H.: *Valerian: Botany, Chemistry and Pharmacology. Report on the Heidelberg Conference.* Ost. Apoth. Ztg. 39: 41. (1984).
- Bérdy J.; Aszaló A.; Bostian M.; McNitt K.: *CRC Handbook of Antibiotic Compounds.* CRC Press. Boca Raton, Florida. (1982).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs.* American Botanical Council. U.S.A. (2000).
- Bounthab C.; Bergmann C.; Beck J.; Haag Berrugier M. and Anton R.: Valepotriates, a new class of cytotoxic and antitumor agents. *Planta Méd* 41: 21-28 (1981).
- Broncano J.; Fernández M.; Rebuella M. y Carrasco L.: Étude de l'effet sur le centre du sommeil de différents extraits obtenus de *Valeriana montana*. *Plant. Méd. Phytother* 18 (3): 175-80 (1984).
- Buchbauer G.; Jäger W.; Jirovetz L.; Mayer F. and Dietrich H.: Wirkungen von Baldrianöl, Borneol, Isoborneol, Borneylacetat und Isoborneylacetat auf die Mobilität von Versuchstieren (Mäusen) nach inhalation. *Pharmazie.* 47: 620-2 (1992).
- Cáceres A.; Figueroa L.; Taracena A.; Samayoa B.: Plants used in Guatemala for the treatment of respiratory diseases. II. Evaluation of activity of 16 plants against Gram-positive bacteria. *J. Ethnopharmacol.* 39: 77-82 (1990).
- Campbell D. and Richter W.: An observational method estimating toxicity and drug actions in mice applied to 68 reference drugs. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 25: 345-363. (1967).
- Cerny A. and Schmid K.: Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers. A double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Fitoterapia.* 70 (3): 221-8 (1999).
- Chan T. and Tang C.: Poisoning due to an over the counter hypnotic "Sleep-Qik". *Chinese University of Hong Kong. Medline (R) (1995).*
- Croyley M., Cave Z., Ellis J., Middleton R.: Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. *Phytother Res* 16 (1): 23-7 (2002).
- De Smet P.; Keller K.; Hänsel R. and Chandler F.: *Adverse Effects of Herbal Drugs.* III. Springer-Verlag. (1997).
- Dorn M.: Efficacy and tolerability of Baldrian vs. oxazepam in non-organic and non-psychiatric insomniacs. A randomised, double-blind, clinical. *Comparative study.* *Forsch. Komplementarmed. Klass Naturheilkd.* 7 (2): 79-84 (2000).
- Dosta Herrera J.; Calleja Alvarez J.; Calzada Grijalva J.; Castellanos Olivares A. y González Ortega A.: Utilidad de la *Valeriana officinalis* como medicación ansiolítica. Estudio preliminar en un modelo clínico de ansiedad. 5ª Simposio Internacional de Fitofármacos. Abstract P-69. Guadalajara, México. Setiembre. (2001).
- Duraffourd C., d'Hervicourt L., Lapraz J.: Afecciones Cardiovasculares. Cuadernos de Fitoterapia Clínica. Ed. Masson. pp. 6-19 (1989).
- Ebringerova A.; Kardosova A.; Hromadkova Z. and Hribalova V.: Mitogenic and comitogenic activities of polysaccharides from some European herbaceous plants. *Fitoterapia.* 74 (1-2): 52-61 (2003).
- ESCOP: *Valerianae radix. Monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascicule 4º.* Exeter. U.K. (1997).
- Febrí B.; Aiache J.; Boukef K.; Memmi A. and Hizaoui B.: *Valeriana officinalis* et *Crataegus oxyacantha*. Toxicité par administrations répétées et investigations pharmacologiques. *J. Pharm. Bel.* 46: 165-76 (1991).
- Font Quer, Pio: *El Discóides Renovado.* Pp: 758-760. Edit. Labor. 7a. Edición. (1981).
- Francis A., Dempster R.: Effect of valerian, *Valeriana edulis*, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: randomised trial. *Phytomedicine* 9 (4): 273-9 (2002).
- Foster S.: *Valerian: Research Reviews.* *HerbalGram* 36: 16. (1996).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales.* Cáceres A. (Ed.). CYTED, Colombia (2000)..
- Garges H.; Varia I.; Doraiswamy P.: Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal. *JAMA.* 280 (18): 1566-7 (1998).
- Gerhard U.; Hobi V.; Koehler R. et al.: Acute sedative effect of a herbal relaxation tablet as compared to that of bromazepam. *Schweiz Rundsch. Praxis.* 80 (52): 1-481/6. (1991).
- Glass J.; Sproule B.; Herrmann N.; Streiner D.; Busto U.: Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine and valerian in healthy elderly subjects. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23 (3): 260-8 (2003).
- Grange J. and Davey R.: Detection of anti-tuberculous activity in plant extracts. *J. Appl. Bacteriol.* 68: 587-91 (1990).
- Grainge M. and Ahmed S.: *Handbook of Plant with Pest Control Properties.* New York. John Wiley & Son. Pp. 470. (1988).
- Guerin J.; Réveillere H.: Antifungal activity of plant extracts used in therapy. II. Study of 40 plants extracts against 9 fungi species. *Ann. Pharm. Fr.* 43: 77-81 (1985).
- Guzelcan Y.; Scholte W.; Assies J. and Becker H.: Mania during the use of a combination preparation with St. John's wort. *Ned. Tijdschr. geneesk.* 145 (4=): 1943-5 (2001).
- Hadley S.; Petry J.: *Valerian.* *Ann. Fam. Physician.* 67 (8): 1755-8 (2003).
- Hazelhoff B.; Malingre T.; Meijer C.: Antispasmodic effects of *Valeriana* Compounds: An in vivo and in vitro study on the guinea pig ileum. *Arch. Int.Pharmacodyn.* 257: 274-287 (1982).
- Hendricks H, Bos R.; Woerdenbag H.; Koster A.: Central nervous depressant activity of valerianic acid in the mouse. *Planta Med* 28-31 (1984).
- Herrera Arellano A.; Luna Villegas G.; Cuevas Uriostequi M.; Alvarez L.; Vargas Pineda G.; Zamilpa Alvarez A. and Tortoriello J.: Polysomnographic evaluation of the hypnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia. *Planta Med.* 67 (8): 695-9 (2001).
- Hikiño H.; Hikiño Y.; Kobinata H.; Aizawa A.; Kono C. and Ohizumi Y.: Study on the efficacy of oriental drugs. Sedative properties of *Valeriana* roots. *Shoyakugaku Zasshi* 34: 19-24 (1980).
- Hiller K. and Zetler G.: *Neuropharmacological studies on ethanol extracts of Valeriana officinalis* L. Behavioural and anticonvulsant properties. *Phytother. Res.* 10: 145-51 (1996).
- Hölzl J. and Godau P.: Receptor binding studies with *Valeriana officinalis* on the benzodiazepine receptor. *Planta Med.* 55: 642 (1989).
- Houghton P.: *The Biological Activity of Valerian and Related Plants.* *J. Ethnopharmacol* 22: 121-142 (1988).
- Kochanthala C.; Haag M.; Beck J. et al.: Effects of thiol compounds versus the cytotoxicity of valepotriates on cultured hepatoma cells. *Planta Med.* 56 (2):190-2. (1990).
- Kniebel R. and Burchard J.: The treatment of depressive moods in medical practice. *Zeitschrift Allgemeiner Medizin.* 64: 689-96 (1988).
- Kohnen R. and Oswald W.: The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social conditions. *Pharmacopsychiatry* 21 (6): 447 (1988).
- Kriegerstein J. and Grusla D.: *Zentraldämpfende Inhaltsstoffe im Baldrian.* *Dtsch Apoth. Ztg.* 128: 2041-3 (1988).
- Lapke C.; Nündel M.; Wendel G.; Schilcher J. and Riedel E.: Concentration of free amino acids in herbal drugs. *Planta Med.* 59: A-627 (1993).
- Leathwood P.; Chauffard F.; Heck E. et al.: Aqueous extract of valerian root improves sleep quality in man. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 17: 65-71 (1982).
- Leathwood P. and Chauffard E.: Aqueous extract of valerian in latency to fall asleep. *Planta Med* 54: 144-148 (1985).
- Leslie G. and Salmon G.: Repeated dose toxicity studies and reproductive studies on nine bio-stratgh herbal remedies. *Swiss Med.* 1: 1-3 (1979).
- Leuschner J.; Müller J.; Rudmann M.: Characterisation of the central nervous depressant activity of a commercial available valerian root extract. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 43 (1): 638-41 (1993).
- Marder M.; Wasowski C. y Paladini A.: Las plantas productoras de drogas farmacéuticas. *Ciencia Hoy.* 65 (11: 12-19 (2001).
- Martindale: *The Extra Pharmacology* 29ª. *Bismuth Toxicologia Clínica.* 4ª. Ed. Cap.49, pp. 294 (1993).
- Medina J.; Peua C.; Levi de Stein M.; Wolfmann C. and Paladini A.: *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 165: 547 (1989).
- Mennini T., Bernasconi P.; Bombardelli E. et al.: In vitro: study on the interaction of extracts and pure compounds from *Valeriana officinalis*

roots with GABA, benzodiazepinic and barbiturate receptors. *Fitoterapia* 54 (4): 291-300 (1993).

- Mikell J., Ganzera M, Khan I.: Analysis of sesquiterpenes in *Valeriana officinalis* by capillary electrophoresis. *Pharmazie* 56(12):946-8 (2001).

- Morazzoni P and Bombardelli E.: Traditional use and recent evaluation of activity. *Fitoterapia* 66 (2): 99-111 (1995).

- Möser L.: ¿Arzneimittel bei stress am steuer?. *Deutsche Apotheker Zeitung* 121: 2651-54 (1981).

- Muller C.: A1 adenosine receptors and their ligands: overview and recent developments. *Pharmacology* 56 (1-2): 77-80 (2001).

- Muller C., Schumacher B., Brattstrom A., Abourashed E., Koetter U.: Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 71(16):1939-49 (2002).

- Müller-Limmroth W.; Ehrenstein W.: Untersuchungen über die Wirkung von Seda-Kneipp auf den Schlaf schlafgestörter Menschen. *Med. Klin.* 72: 1119-25 (1977).

- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press. London.* (1996).

- OMS: *Valerianae radix. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Tomo I. Pp. 267-76. Ginebra.* (2000).

- Ortiz J.; Nieves Natal J. and Chávez P.: Effects of *Valeriana officinalis* extracts on 3H-flunitrazepam binding, synaptosomal 3H-GABA uptake, and hippocampal 3H-GABA release. *Neurochem. Res.* 24 (11): 1373-8 (1999).

- Paladini A.: Como se descubre o inventa un medicamento. *Ciencia Hoy.* 6 (34): 32-43 (1996).

- Paladini A.: Estudios bioquímicos y farmacológicos sobre valeriana. VII^o Simposio Argentino de Farmacobotánica. Comodoro Rivadavia, Chubut. Abstract P-24. 8-11 de abril. (2001).

- Panjel M.: Die behandlung mittelschwerer angstzustände. *Therapiewoche.* 41: 4659-68 (1985).

- Pérez R.; Ocegueda Z.; Muñoz J.; Ávila J.; Morrow W.: A study of the hypoglycemic effect of some Mexican plants. *J. Ethnopharmacol.* 12: 253-62 (1984).

- Peris J.; Stübting G. and Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada. Edit. MICOF. Col. Farmac. Valencia.* (1995).

- Petkov V.: Plants with hypotensive, antiatheromatous and coronarodilating action. *Am. J. Chin. Med.* 52: 179-83 (1986).

- Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: Extractos naturales de plantas medicinales. *Escuela de Medicina Juan N. Corpas. Fondo Editorial Universitario. Colombia.* (1988).

- Poyares D., Guilleminault C., Ohayon M., Tufik S.: Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26 (3): 539-45 (2002).

- Rasmussen P.: A role for phytotherapy in the treatment of benzodiazepine and opiate drug withdrawal. Part I. *Eur. J. Herbal Med.* 3 (1): 11 (1997).

- Riedel E.; Hansel R. and Ebrke G.: Hemmung des gamma-aminobuttersäureabbaus durch Valerensäurederivate. *Planta Med.* 46: 219-220 (1982).

- Rombi M. et Lecomte A.: *Tratado de Fitomedicina. Edit. Medicinas Complementarias, Madrid.* (1992).

- Rosecrans J.; Defoo J. and Youngken H.: Pharmacological investigation of certain *Valeriana officinalis* L. extracts. *J. Pharm. Sci.* 50: 240-244 (1961).

- Santos M.; Ferreira F.; Cunha A.; Carvalho A.; Ribeiro C. and Macedo T.: Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract: involvement of the GABA carrier. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 327 (2): 220-31 (1994).

- Schmidt M. and Jackel M.: Comparative study for assessing quality of life of patients with exogenous sleep disorders treated with a hops-valerian preparation and a benzodiazepine drug. *Wien Med. Wochenschr.* 148 (13): 291-8 (1998).

- Schneider G. and Willems M.: Weitere Erkenntnisse über die abbauprodukte der Valpotriate aus *Centranthus ruber* L. *Archiv der Pharmazie.* 312: 555-556 (1982).

- Schulz V.; Stolz C. and Müller J.: The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry.* 27 (4): 147-51 (1994).

- Schulz V.; Hübnner W. and Ploch M.: Clinical trials with phyto-psychopharmacological agents. *Phytomedicine.* 4 (4): 379-87 (1997).

- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: *Rational Phytotherapy.* Pp. 87-97. Springer-Verlag. (2001).

- Schumacher B., Scholle S., Holz J., Khudeir N., Hess S., Muller C.: Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A(1) adenosine receptors. *J Nat Prod* 65(10):1479-85 (2002).

- SIFP: *Extrait total de Valeriane. Laboratoire Vaillant Defesne, Departement d'Information Scientifique.* (1985).

- Spinella M.: The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines. *Altern. Med. Rev.* 7 (2): 130-7 (2002).

- Stoll A.; Seebeck E. and Stauffacher D.: New investigations on Valerian. *Schweizerische Apotheker Zeitung.* 95: 115-120 (1957).

- Talou J., Alvarez, et al.: Cultivos de raíces transformadas. *Dominguezia* 11: 1 (1994).

- Tufik S.; Fujita K.; Ventura Seabra M. y Lobo L.: Effects of a prolonged administration of valpotriates in rats on the mothers and their offspring. *J.Ethnopharmacol.* 41: 39-44 (1994).

- Vanaclocha B. y Cañigueral Folcará S.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. 4^a. Ed. Masson Ed. España.* (2003).

- Van Meer J.: Plantaardige stoffen met een effect op het complementsysteem. *Pharm. Week.* 119: 836 (1984).

- Veith J.; Schneider G.; Lemmer B. and Willems M.: Einfluss einiger abbauprodukte von Valpotriaten auf die motilität licht dunkel synchronisierter mause. *Planta Med.* 26: 179-183 (1986).

- Von Eickstedt K.: Die beeinflussung der alkohol wirkung durch valpotriate. *Arzneimittelforschung* 19: 995-7 (1969).

- Vorbach E.; Görtelmeyer R.; Brüning J.: Therapy for insomnia: efficacy and tolerability of a valerian preparation. *Psychopharmakotherapie* 3 (3): 109-115 (1996).

- Wagner H.; Jurcic K. and Schaettle R.: In vitro and in vivo metabolism of didrovaltrate. *Planta Med.* 38: 366-376 (1980).

- Wasowski C.; Wolfjan C.; Viola H.; Marder M.; Paladini A. y Medina J.: Ligandos para el receptor benzodiazepínico central en valerianas nativas de Argentina. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. II Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Fitocímica. Uruguay. (1996).

- Wasowski C., Marder M., Viola H., Medina JH, Paladini AC.: Isolation and identification of 6-methylapigenin, a competitive ligand for the brain GABA(A) receptors, from *Valeriana wallichii*. *Planta Med* 68 (10): 934-6 (2002).

- Wheatley D.: Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. *Phytother. Res.* 15 (6): 549-51 (2001).

- Willey L.: Valerian overdose: A case report. *Vet. Human Toxicol.* 37 (4):364-365 (1995).

- Yang G. and Wang W.: Clinical studies on the treatment of coronary heart disease with *Valeriana officinalis* var. *latifolia*. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Zhi.* 14 (9): 540-2 (1994).

- Ziegler G.; Ploch M.; Miettinen Baumann A.; Collet W.: Efficacy and tolerability of valerian extract LI156 compared with oxacepam in the treatment of non-organic insomnia. A randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur. J. Med. Res.* 7 (11): 480-6 (2002).

VARA DE ORO



NOMBRE CIENTÍFICO
Solidago virgaurea L.

NOMBRES POPULARES

Español: vara de oro, virgaurea, vara amarilla, romerillo amarillo.

Portugués: verga-de-ouro, arnica-do-Brasil, erva-lancêta, espiga-de-ouro.

Inglés: golden rod, common goldenrod.

Otros: verga d'oro (Italiano), Goldruten, Edelwund (Alemán), verge d'or, solidage (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

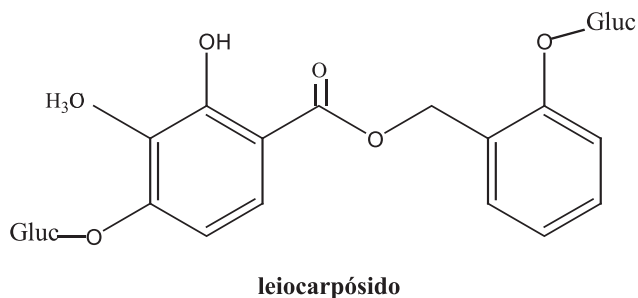
Se trata de una planta herbácea, vivaz, perteneciente a la familia de las Compuestas (Asteráceas), caracterizada por presentar una altura cercana al metro; rizoma nudoso, tallo erguido cilíndrico de color rojizo, con estrías longitudinales y pocas ramificaciones; hojas alternas, pubescentes, de unos 8 cm de largo por 3 de ancho, las inferiores ovales, con pecíolo alargado y borde aserrado, las superiores son más estrechas, a menudo dentadas, con pecíolo corto y tendencia a ser sésiles. Las inflorescencias están conformadas por racimos de flores ordenadas en panículas terminales, de color amarillo. La época de floración ocurre desde finales del verano hasta mediados de otoño. El fruto es un aquenio de forma redondeada y color amarillento.

HÁBITAT

El género está compuesto por unas 10 especies de perennes, repartidas a lo largo del hemisferio norte principalmente. Oriunda de Europa, norte de África y Asia, la vara de oro está ampliamente difundida en todo el mundo. En Sudamérica tiene amplia distribución. Crece espontánea en suelos preferentemente no calcáreos, en prados, claros de bosque, llanuras y montañas hasta 2.800 metros de altura. También se cultiva como ornamental de floración tardía.

PARTE UTILIZADA

Sumidad florida o parte aérea desecada. La recolección debe efectuarse durante la floración. La monografía de la *German Standard License* exige para la droga seca un tenor no inferior del 1,5% en flavonoides, calculados como rutina.



HISTORIA

Esta planta ha sido empleada por las distintas comunidades europeas desde muy antiguo, especialmente como especie diurética y desinfectante de heridas. El nombre genérico *Solidago* deriva del latín *Solidare* = «unir», «completar», en alusión a la capacidad curativa o solidificadora sobre heridas. En los siglos XVI y XVII los italianos la conocían como *erba pagana* y los alemanes como *Consolida saracenia*. La variedad *Solidago odora* figuró en la Farmacopea de Estados Unidos entre 1820 y 1882. En 1902 fue introducida por Clarke en la medicina homeopática.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavonoides (1,4%): rutina (principal), quercetina, quercitrina, isoquercitrina, astragalina, hiperósido, nicotiflorina, heterósidos del kaempferol, ramnetina e isoramnetina.

Saponinas (2-4%): virgaurea-saponina 1, 2 y 3 (derivadas del ácido poligaláico).

Heterósidos fenólicos bidesmosídicos: leiocarpósido (0,08-0,48%) y virgaureósido A (0,01-0,14%).

Otros: taninos catéquicos (10-15%), inulina, trazas de aceite esencial (0,12-0,50%, con β -cadineno como componente principal), polisacáridos mucilaginosos, diterpenos libres y esterificados del grupo del ciclerodano, ácidos orgánicos (ácidos cítrico y oxálico), antocianósidos (cianidina-3-diglucósido, micocianina), ácidos fenólicos (ácido cafeico, ácido clorogénico e isoclorogénico).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades de la vara de oro están centradas en su capacidad antiinflamatoria y diurética. Algunos ensayos promisorios en oncología experimental han abierto las posibilidades de nuevas aplicaciones para esta especie. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Analgésica - Antiinflamatoria

Las saponinas de vara de oro han demostrado en ratas, a través del test de edema plantar por inducción de carragenina, una actividad antiinflamatoria comparable a la de *escina* (Jacker H. et al., 1982). El *leiocarpósido* en diferentes ensayos en ratas ha evidenciado poseer acción antiinflamatoria y analgésica comparable al diclofenac, alcohol salicílico e indometacina (Metzner J. et al., 1984; El Ghazaly A. et al., 1992; Von Kruedener S. et al., 1995). Se ha evaluado la actividad analgésica y antiinflamatoria en modelos de edema plantar en ratas bajo inducción de carragenina y dextrán, con un producto comercial denominado Phytodolor® el cual está compuesto por extractos de *Solidago virgaurea* (inflorescencias), *Populus tremula* (hojas y corteza) y *Fraxinus excelsior* (hojas y corteza). Los resultados obtenidos expresaron una eficacia similar a la de indometacina, siendo responsables de los mismos los principios activos fenilglucósidos, saponinas triterpénicas y cumarinas componentes de las tres especies, las cuales actúan inhibiendo las enzimas ciclooxigenasa, lipooxigenasa y hialuronidasa,

disminuyendo la permeabilidad vascular. También se observó actividad antipirética y una inhibición de la enzima dihidrofolato-reductasa, de manera similar a la producida por antiinflamatorios sintéticos no esteroides. El producto, a su vez, evidenció mejor tolerancia y menores efectos colaterales que indometacina (Arens Corell M. & Okpanyi S., 1990; Strehl E. et al., 1995).

Los estudios clínicos efectuados con esta combinación herbal determinaron una buena respuesta en casos de artritis reumatoidea y osteoartritis, con una potencia farmacológica similar a la terapia con antiinflamatorios no esteroides, aunque con un 50% menos de efectos adversos (Klein Galczinsky C., 1999). Estudios recientes *in vitro* confirmaron que los extractos de vara de oro se unen a receptores neuropeptídicos implicados en la mediación del dolor en S.N.C. de mamíferos, tales como bradiquinina, neuroquinina y un péptido relacionado con el gen de la calcitonina (Sampson J. et al., 2000).

Actividad Diurética

La actividad diurética de la vara de oro ha demostrado ser de tipo acuárética, actuando por mayor flujo sanguíneo al glomérulo, sin alterar el intercambio de iones sodio o potasio (Blumenthal M. et al., 2000). En ese sentido el *leiocarpósido* en pruebas realizadas en ratas (25 mg/k, vía i.p.) ha evidenciado poseer acción diurética, la cual estaría reforzada por la presencia de flavonoides y saponinas. Cuando se administra a ratas la fracción flavónica por vía oral, se ha observado un aumento del volumen urinario nocturno (57-88%) junto con un incremento en la excreción de calcio con la orina (Chodera A. et al., 1991; El Ghazaly A. et al., 1992).

Otros

Los extractos totales de la planta administrados en forma intravenosa, demostraron poseer un efecto protector de la piel frente a exposiciones prolongadas de rayos X, probablemente debido a la acción conjunta de flavonoides y saponinas por reducción de la permeabilidad capilar (Wagner H., 1966). Se ha observado acción espermicida *in vitro* de las saponinas, probablemente derivadas de la β -*amirina* con el C-28 carboxílico (Setty B. et al., 1976). Extractos desprovistos de saponinas han demostrado actividad hipotensora arterial en perros normotensos, y actividad sedante en ratas (Rácz Kotilla E. & Rácz G., 1978). Los *ácidos fenólicos* han desarrollado a lo largo de varias experiencias, actividad antiséptica (lo que explica su uso en la antigüedad en la aplicación de la droga vegetal sobre heridas) reforzado por la acción astringente y antiinflamatoria de los *taninos* (Paris R. & Moyse H., 1980).

También se ha señalado actividad antifúngica *in vitro* frente a *Candida albicans* y *Cryptococcus sp.*, debido probablemente a la presencia de cadenas carbohidratadas en los glucósidos, los cuales tienen una particular influencia sobre el crecimiento y sobrevivencia de estos hongos. Los glucósidos monodesmosídicos y bidesmosídicos del *ácido poligaláico* demostraron poseer los principales efectos fungicidas (Bader G. et al., 1990). A nivel antibacteriano los extractos etanólico y metanólico obtenidos de plantas de vara de oro micropropagadas, demostraron una moderada actividad inhibitoria *in vitro* frente a gérmenes Gram positivos y negativos (Thiem B. & Goslinska O., 2002).

El producto Phytodolor® demostró en ensayos frente a modelos reactivos de generación de radicales libres (lipooxigenasa, diaforasa y xantina-oxidasa), propiedades antioxidantes (Meyer B. & Elstner E., 1990; Schempp H. et al., 2000). Al respecto, la fracción flavónica de *Solidago chilensis* (especie Sudamericana muy emparentada) también

demonstró propiedades antioxidantes *in vitro*, debido principalmente a la presencia de quercetina en el 52% del extracto (Barra C. et al., 1997).

Por su parte, las saponinas evidenciaron actividad venotónica y vasoprotectora en ratas (efecto vitamínico P) de manera similar a la *escina*. Una de las saponinas (*virgaurea*) demostró *in vivo* actividad antitumoral en modelos experimentales de sarcoma y fibrosarcoma. Se presume que la actividad citotóxica de las saponinas esté en relación a su índice hemolítico. En tanto, el conjunto de saponinas de la vara de oro evidenció, a través de un ensayo de quimioluminiscencia, actividad estimulante de la producción de macrófagos en médula ósea de cobayos y una posterior inducción de la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa (Bader G. et al., 1996; Plohmann B. et al., 1997). Recientemente, se pudo aislar de las hojas un compuesto hidrosoluble de PM 40.000 con actividad citotóxica *in vitro* frente a varias líneas celulares malignas humanas: mama (MDA435), próstata (PC3), pulmón a células pequeñas (H520) y melanoma (C8161). Para evaluar la actividad *in vivo* se recurrió al modelo de cáncer de próstata de ratas AT6.1 y SCID, observándose reducción importante del tamaño de los tumores luego de la administración s.c ó i.p. de la fracción aislada (5 mg/k) cada 3 días (Gross S. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las infusiones o tinturas de vara de oro son por lo general bien toleradas. La presencia de saponinas en los extractos orales puede provocar malestar gástrico e irritación en mucosas. Hasta el momento no se pudieron obtener estudios mutagénicos o teratogénicos con esta especie. Se ha señalado un caso de asma alérgico debido a componentes del polen de esta especie (Fetrow C. & Avila J., 2001).

CONTRAINDICACIONES

La actividad diurética de la vara de oro puede alterar o comprometer el curso de enfermedades crónicas renales y edemas por insuficiencia cardíaca y renal (Brinker F., 1998). Su seguridad en el embarazo y lactancia no ha sido suficientemente establecida.

ADULTERANTES

Puede sustituirse por las sumidades floridas de *Solidago gigantea* Aiton, conocida como *plumero amarillo*, y con *Solidago canadensis* L. (ambas norteamericanas). Estas plantas adulterantes por ejemplo, no contienen *leiocarpósido*, principio diurético y antiinflamatorio, ni tampoco los derivados del *ácido poligalácico* con actividad antimicótica. En cambio contienen un mayor contenido en saponinas y flavonoides (Cañigüeral S. et al., 1998). La Real Farmacopea Española admite también como droga a *S. gigantea* y a *S. canadensis*, ya sea sus variedades como híbridos.

STATUS LEGAL

La planta se encuentra aprobada por la Comisión E de Monografías de Alemania, indicándose como diurética en casos de inflamaciones, edemas (no de origen renal o cardíaco) y arenillas en vías urinarias. Se encuentra registrada oficialmente en las Farmacopeas de Alemania (DAB, 1997)

y Gran Bretaña (BHP, 1996). A su vez figura una monografía en el fascículo II de la ESCOP (Blumenthal M. et al., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente es utilizada en casos de reumatismo, gota, eczemas, enfermedades de la piel, hipertensión arterial, bronquitis, infecciones del árbol urinario y como depurativo orgánico general. La tintura puede prepararse artesanalmente con 100 g de flores por litro de alcohol de 60°, dejando en maceración durante 10-15 días antes de filtrar y tomar.

En casos de disentería infantil se prepara un jarabe en base a 50 g de flores en medio litro de agua, se hierve durante 10 minutos, se deja reposar medio día, se cuele y vuelve a calentar (sin llegar a hervir) para finalmente diluir 500 g de azúcar, dejando reducir hasta que llegue a la densidad deseada. Se prescriben dos cucharadas de postre lejos de las comidas. También puede prepararse un macerado en una proporción de 40 g/l a ser aplicado externamente en forma de cataplasmas. La vía externa es quizás la más empleada, por lo que se suelen preparar ungüentos farmacéuticos en muchas boticas. Si bien la planta es abundante en taninos, existen muy pocos reportes de uso popular en caso de diarrea.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Recomendación ESCOP: 3-4 g cada 150 ml de agua, administrando 2-3 tazas diarias.

Decocción: En base a 20-30 g/l, a través de un corto hervor de 1-3 minutos. Luego se deja reposar unos diez minutos y se cuele. Se administran 2-3 tazas diarias, según la afección.

Extracto Fluido: Relación 1:1. Se administran 30-50 gotas, 1-3 veces al día.

Polvo: 300 mg/cápsula. Se administran 1-2 cápsulas, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, se administra a razón de 25-35 gotas 2-3 veces por día.

OTROS USOS

Muchos herboristas recomiendan incluir la vara de oro en preparaciones de hierbas amargas para enmascarar el sabor (Fetrow C. & Avila J., 2001).

ESPECIES RELACIONADAS

***Solidago chilensis* Mey. (*Solidago microglosa* DC. var. *linaerifolia*):** Especie natural de Chile, la cual se emplea como anticefalálgico, a partir de la decocción de la raíz. Por extensión con la especie europea, se utiliza también con fines similares a aquella. Se le conocen varios nombres populares: *buga*, *chilecito*, *marcela de campo*, *romerillo dorado*, etc. (Marzocca A., 1997).

***Solidago virgaurea* var. *megapotamica* (DC):** Conocida como *yerba de Santa María* o *yuyo de San Juan*, se le atribuyen propiedades vulnerarias y antigonorreicas. (Marzocca A., 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- Arens Corell M. and Okpanyi S.: *Anti-inflammatory and analgesic actions of a model anti-rheumatic phytotherapeutic fixed combination drug: Phytodolor®*. *Planta Med* 56: 656 (1990).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción. Colegio de Farmacéuticos de Vizcaya. 3ª Edición. Ed. Masson S.A. Barcelona. (1998).*
- Bader G. et al. *The antifungal action of polygalic acid glycosides. Pharmazie. 45 (8): 618-20 (1990).*
- Bader G.; Plohm B.; Hiller K. and Franz G.: *Cytotoxicity of triterpenoid saponins. Part. I. Activities against tumor cells in vitro and hemolytic index. Pharmazie. 51 (6): 414-7 (1996).*
- Barra C.; Cesio M.; Dellacasa E.; Ferrando L. et al.: *Propiedades antioxidantes de flavonoides de Solidago chilensis L. WOCMAP II. IIº Congreso Mundial de Plantas Medicinales y Aromáticas. Abstract P-408 (2). Mendoza, Argentina. Noviembre 15-20 (1997).*
- Battlori Fabrega L.: *Plantas Medicinales y Drogas Vegetales: Vara de Oro. Farmacia Profesional. Marzo (1993).*
- Blumenthal M.; Brinckmann J. and Goldberg A.: *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council. USA. (2000).*
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions. Eclectic Medical Publications. 2ª Ed. Sandy, Oregon (1998).*
- Choderu A.; Dabrowska K.; Sloderbach A.; Skrzypczak L.; Budzianowski J.: *Effect of flavonoid fractions of Solidago virgaurea on diuresis and levels of electrolytes. Acta Pol. Pharm. 48 (5-6): 35-7 (1991).*
- El Ghazaly A.; Khayyal M.; Okpanyi S. and Arens-Corell M.: *Study of the anti-inflammatory activity of Populus tremula, Solidago virgaurea and Fraxinus excelsior. Arzneimitteelforschung. 42 (3): 333-6 (1992).*
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines. 2nd. Ed. Springhouse. USA (2001).*
- Gross S.; Goodarzi G.; Watabe M.; Bandyopadhyay S.; Pai S.; Watabe K.: *Antineoplastic activity of Solidago virgaurea on prostatic tumor cells in an SCID mouse model. Nutr. Cancer. 43 (1): 76-81 (2002).*
- Hiller K.; Genzel S.; Murach M. and Franke P.: *Knowledge of saponins of genus Solidago. I. Saponins of Solidago virgaurea L. Pharmazie. 30 (3): 188-90 (1975).*
- Inose Y.; Miyase T. and Ueno A.: *Studies on the constituents of Solidago virga-urea L. Structural elucidation of saponins in the herb. Chem. Pharm. Bull. 39: 2037 (1991).*
- Jaeger H.; Voigt G. and Hiller K. *Pharmazie. 37: 380 (1982).*
- Klein Galczinsky C.: *Pharmacological and clinical effectiveness of a fixed phytogetic combination trembling Populus tremula, Solidago virgaurea and Fraxinus excelsior in mild to moderate rheumatic complaints. Wien Med. Wochenschr. 149 (8-10): 248-53 (1999).*
- Knauter S. and Pohloudek Fabini R.: *Contents of etheric oil of the roots of Solidago virgaurea L. XIX. Microanalytics of etheric oils. Pharmazie. 24 (7): 409-11 (1969).*
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina, Indígenas y Exóticas. Orientación Gráfica Editora. Buenos Aires (1997).*
- Metzner J.; Hirschelmann R. and Hiller K.: *Antiphlogistic and analgesic effects of leucoposide, a phenolic bisglucoside of Solidago virgaurea L. Pharmazie. 39 (12): 869-70 (1984).*
- Meyer B. and Elstner E.: *Antioxidative properties of leaf extracts from Populus, Fraxinus and Solidago as components of the anti-inflammatory plant drug Phytodolor®. Planta Med. 56: 666 (1990).*
- Muñoz Centeno L.: *Vara de Oro. Aspectos botánicos y terapéuticos. Rev. Fitoterapia (España). 3 (1): 35-42 (2003).*
- Paris R. and Moysse H.: *Traité de Matière Médicale. Tomo II. Pp. 334. Masson Ed. Paris. (1981).*
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada. Colegio de Farmacéuticos de Valencia. 1a. Ed. (1995).*
- Plohm B.; Bader G.; Hiller K. and Franz G.: *Immunomodulatory and antitumoral effects of triterpenoid saponins. Pharmazie. 52 (12): 953-7 (1997).*
- Rácz-Kotilla E. y Rácz G. *Planta Med. 33: 300 (1978).*
- Sampson J.; Phillipson J.; Bowery N.; O'Neill M.; Houston J. and Lewis J.: *Ethnomedically selected plants as source of potential analgesic compounds: indication of in vitro biological activity in receptor binding assays. Phytother. Res. 14 (1): 24-9 (2000).*
- Schempp H.; Weiser D. and Elstner E.: *Biochemical model reactions indicative of inflammatory processes. Activities of extracts from Fraxinus excelsior, Solidago virgaurea and Populus tremula. Arzneimitteelforschung 50 (4): 362-72 (2000).*
- Setty B. et al. *Contraception. 14: 571-4 (1976).*
- Skrzypczakowa L.: *Flavonoids in the herb Solidago virgaurea L. II. Separation and identification of further flavanol derivatives. Acta Pol. Pharm. 19: 481-90 (1962).*
- Strehl E.; Schneider W. and Elstner E.: *Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from Fraxinus excelsior, Populus tremula and Solidago virgaurea. Arzneimitteelforschung 45 (2): 172-3 (1995).*
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería. Edit. Omega. Barcelona. España. (1981).*
- Thiem B.; Wesolowska M.; Skrzypczak L. and Budzianowski J.: *Phenolic compounds in two Solidago species from in vitro culture. Acta Pol. Pharm. 58 (4): 277-81 (2001).*
- Thiem B. and Goslinska O.: *Antimicrobial activity of Solidago virgaurea L. from in vitro cultures. Fitoterapia. 73 (6): 514-16 (2002).*
- Von Kruedener S.; Schneider W. and Elstner E.: *A combination of Populus tremula, Solidago virgaurea and Fraxinus excelsior as an anti-inflammatory and antirheumatic drug. A short review. Arzneimitteelforschung 45 (2): 169-71 (1995).*
- Wagner H.: *On the pharmacology of a Solidago extract-containing venous drug. Arzneimitteelforschung 16: 859-66 (1966).*

VERBENA



NOMBRE CIENTÍFICO

Verbena officinalis L.

Sinonimia: *V. setosa* M. Martens & Galeotti

NOMBRES POPULARES

Español: verbena, berbena, verbena macho, hierba de los hechizos.

Portugués: verbena.

Inglés: vervain, blue vervain.

Otros: Eisen, Tauben (Alemán), verbeine (Francés), verbena (Italiano)

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perenne perteneciente a la familia de las Verbenáceas, caracterizada por presentar una altura entre 35-80 cm; tallos cuadrangulares rígidos y ásperos; escasa ramificación; hojas opuestas, escasas, pecioladas y lanceoladas, de hasta 6 cm de largo. Las flores son pequeñas, reunidas en espigas alargadas y delgadas, color lila, con cáliz

dividido en 4-5 dientes y una corola ligeramente bilabiada, haciendo su aparición desde el verano hasta finales de otoño. El fruto es un esquizocarpo pequeño, de color marrón, dividible en cuatro núculas

HÁBITAT

El género está compuesto por unas 250 especies de hierbas anuales perennes, distribuidas en regiones templadas y tropicales. *Verbena officinalis* es originaria de la zona mediterránea, presentando en la actualidad una distribución cosmopolita. Crece en los bordes de caminos, praderas secas, taludes, baldíos o suelos ricos, hasta una altura cercana a los 1.500 metros. En Estados Unidos crece *Verbena hastata* L. (*verbena americana*) muy empleada medicinalmente en el centro y oeste de ese país.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las sumidades floridas. Su sabor es amargo y áspero.

HISTORIA

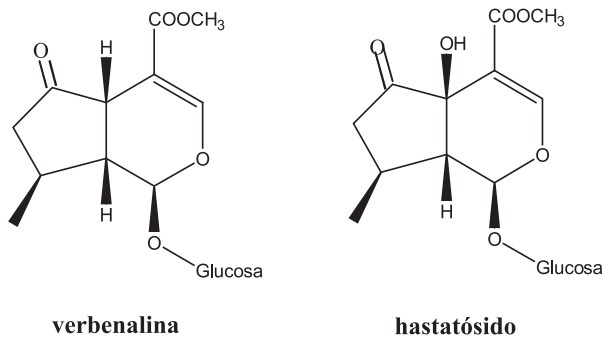
La verbena, junto a otro grupo de plantas entre las que destaca la *betónica*, estuvo muy relacionada con la brujería y la magia por los pueblos antiguos celtas y germanos de Europa. Ya los romanos y griegos la conocían con los nombres de *herba sacra* ó *herba veneris*, creyendo que el tenerla en las casas era señal de buen agüero. Los romanos para refrendar sus escritos daban un golpe al texto con la verbena, para darle mayor autoridad. En la Edad Media solía ser común bañarse en aguas que contenían ejemplares de verbena, en la creencia que con ese acto podían vislumbrar el futuro o cumplir sus deseos. La verbena formó parte de varias pociones amorosas y de otras que protegían contra los malos espíritus. Su aura protectora hizo que en Asturias se popularice un refrán que dice: «...el que coja una verbena la mañana de San Juan, no le picará culebra ni bicho que le haga mal».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Heterósidos Iridoides (0,2-0,5%): verbenalósido (verbenalina), el cual por hidrólisis da verbenalol, hastatósido, verbenina (aucubina), verbascósido, eukuvósido. El contenido es máximo antes de la floración y aumenta a los tres años de permanencia en cultivo.

Flavonoides: luteolina-7-diglucoronido como principal componente.

Otros: mucílago, principios amargos (posiblemente constituidos por los mismos iridoides), saponinas, alcaloides (indefinidos), vitamina K, ácido tánico y aceite esencial (geraniol, limoneno, verbenona). De los extractos eterpetrólico y clorofórmico se han aislado β -sitosterol, ácido ursólico, ácido oleanólico, ácido 3-epiursólico, ácido 3-epioleanólico y triterpenoides derivados de los ácidos oleanólico y ursólico.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las principales actividades de la verbena están centradas en su capacidad antiespasmódica, galactogoga y antiinflamatoria. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Sistema Nervioso - Espasmólisis

El *verbascósido* demostró propiedades agonistas de la actividad antitemblor de la levodopa (Bever O, 1986). La *aucubina* en pequeñas dosis, ha demostrado actividad agonista sobre terminales nerviosas simpáticas, mientras que en altas dosis actúa como antagonista (Duke J., 1987). El *verbenalol* ha demostrado experimentalmente efecto sedante. La actividad espasmolítica de esta especie fue confirmada en un ensayo clínico a doble ciego sobre 68 niños con cólicos intestinales, a quienes se les suministró una combinación herbal conteniendo *Verbena officinalis*, *Foeniculum vulgare*, *Glycyrrhiza glabra* y *Melissa officinalis* (Weizman Z. et al., 1993).

Otros

Los taninos le proporcionan propiedades astringentes y el mucílago una acción emoliente y antiinflamatoria local (Inouye H. et al., 1974) El *verbenalol* le confiere a esta planta propiedades parasimpaticomiméticas diversas, proporcionando un efecto estimulante de secreciones enzimáticas digestivas, acelerador del peristaltismo intestinal y reductor de la fuerza de contracción y frecuencia cardíaca. Por su parte, la *verbenalina* provoca contracciones en útero aislado de ratas (Sakai S., 1963; Farnsworth N., 1975; Arteché García A. et al., 1998). Al *verbascósido* se le atribuyen propiedades antihipertensivas y analgésicas (Bever O, 1986).

Los heterósidos iridoides presentan efectos diuréticos (suaves), laxantes (suaves) y galactagogos, los cuales han sido demostrados en animales de laboratorio. En la actividad galactagoga, la *aucubina* sería el principio activo responsable. A esta sustancia se le atribuye una acción luteinizante a partir de la inhibición del efecto de las gonadotropinas sobre el

lóbulo posterior de la glándula pituitaria (Bever O., 1986). A nivel endocrinológico, los extractos acuosos de verbena demostraron no presentar acción antitiroidea ni antigonadotrópica en concentración de 1 mg/ml, al no interactuar con receptores de la tirotrófina bovina ni con los receptores hCG de la gonadotropina (Auf'mkok M. et al., 1984).

A nivel respiratorio la *verbenalina* demostró poseer efectos antitusivos (Gui C., 1985). Estudios en ratas que evaluaron la capacidad antilitiásica urinaria de la verbena, demostraron que la probable utilidad de esta hierba se deba a la acción desinfectante de las saponinas, sumado a una acción solvente sobre núcleos úricos heterogéneos que presenta la infusión (Grases F. et al., 1994). Finalmente, los extractos clorofórmico, eterpetrólico y metanólico de las sumidaeas floridas de verbena evidenciaron actividad antiinflamatoria en el test de inflamación plantar en ratas bajo inducción con carragenina. De los tres extractos, el clorofórmico resultó ser el más eficaz (Deepak M. & Handa S., 2000).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No se han reportado hasta la fecha en las dosis recomendadas. Muy altas dosis de *verbenalina* pueden provocar parálisis en SNC, estados convulsivos y estuporosos en animales (Duke J., 1987). La administración de una infusión al 10% por vía oral a ratas, en dosis de 1-5 g/k, no provocó la muerte de ningún animal (Saravia A., 1992). Se han reportado muy pocos casos de dermatitis de contacto (Del Pozo M. et al., 1994; Potter P. et al., 1995).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El *verbascósido* demostró propiedades agonistas de la actividad antitemblor de la levodopa (Bever O, 1986). Dosis altas de verbena pueden interferir con la acción de drogas antihipertensivas (Newall C. et al., 1996). Su contenido en vitamina K puede interferir con la actividad de drogas anticoagulantes (Argento A. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo (extractos de los frutos de verbena producen contracciones suaves del músculo uterino). La actividad galactogoga de la verbena puede interferir con la lactancia normal (Bever O., 1986)..

STATUS LEGAL

La verbena se encuentra registrada en Europa como suplemento o aditamento alimenticio, en la categoría de saborizantes (N2). La FDA norteamericana la considera hierba de seguridad aún no definida, admitiéndola como saborizante en bebidas alcohólicas (Duke J., 1987; McGuffin M. et al., 1997). La monografía de verbena figura en la Farmacopea Herbal británica (1983). La planta no está aprobada por la Comisión E de Monografías de Alemania (Blumenthal M., 1998). La parte aérea de esta especie está aprobada para uso humano por los Ministerios de Sanidad de Bolivia, Colombia y España (García González M., 2000).

Usos Etnomedicinales

Los usos populares le confieren a esta planta varios empleos: astringente, diurética, eliminadora de cálculos urinarios, reguladora del ciclo menstrual, galactogoga, antiespasmódica, sedante, digestiva, favorecedora del parto y antirreumática. Tradicionalmente se le han atribuido propiedades beneficiosas en casos de histeria, melancolía, colecistitis, fiebre e influenza. En casos de dolores reumáticos y cialgias, suele prepararse una cataplasma con el cocimiento de un puñado de hojas y flores frescas en un poco de vinagre. Luego de la evaporación, se coloca el contenido sobre una tela y se aplica caliente sobre la zona afectada.

En casos de jaquecas, afecciones digestivas o renales, se hace hervir durante 30-45 minutos, 100 g de hojas, flores y raíces de verbena. Luego de filtrado el líquido, se toman 2-3 tazas diarias. Ese contenido puede ser utilizado en forma de gárgaras, en casos de anginas o amigdalitis, o aplicado directamente sobre zonas inflamadas de piel, forúnculos, etc. En casos de diarrea se prepara en India un jugo con la expresión de las hojas, a razón de 2-5 ml por toma. La infusión de la hierba fresca se emplea en casos de fiebre y malaria. Este último uso también le es conferido en China.

En pequeñas dosis la verbena se recomienda como amargo aperitivo. En Marruecos utilizan la infusión de las partes aéreas para tratar vómitos y gastritis. En las comunidades aldeanas de Cuzco (Perú), se utiliza el producto de la planta entera hervida, entre otras cosas, para lavar la cara y tratar la cefalea producida en los excesos del consumo de alcohol de caña. En el noroeste argentino se emplea la infusión preparada a partir de las hojas y endulzada con miel para calmar dolores postraumáticos y combatir anginas y fiebre.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 1 cucharada de postre por taza. Infundir unos 10 minutos. Tomar 3 tazas diarias.

Extracto Fluido (Estabilizado): Relación 1:1. Se administran 30-50 gotas, 1-3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, se administran 35-45 gotas, 3 veces al día.

Uso Externo: La infusión (5%) en forma de lavados oculares; o la decocción (50 g/l) en forma de compresas o inhalaciones.

CURIOSIDADES

En la época del emperador romano Theodosius (siglo IV a. C.) la verbena era empleada en el tratamiento de tumores o enfermedades terminales. Para ello cortaban un ejemplar en dos partes. Una mitad era colgada en el cuello del paciente y la otra mitad (con la raíz) era colocada sobre brasas. Se creía que el tumor o dolencia desaparecería cuando la raíz era quemada o achicharrada totalmente por el fuego.

En Galicia emplean sus hojas para detectar en los niños el llamado «mal de aire» o de envidia.

VARIETADES

***Verbena litoralis* H.B.K. (*Verbena bonariensis* L.) (*Verbena brasiliensis* Vell):** Esta variedad americana (en especial de América Central y del Sur) es muy similar a *Verbena officinalis*, siendo sus usos populares prácticamente los mismos. En Argentina se la conoce como *verbena* o *yerba del acero*, ubicándose en la zona del parque mesopotámico, parque chaqueño, estepa pampeana o como maleza en diversos cultivos. Se usa popularmente en forma de decocción en caso de dolencias hepáticas y, externamente, en heridas gangrenadas (Ratera E. y Ratera M., 1980).

En Costa Rica se emplea la infusión como cicatrizante de heridas y antifebril, mientras que los tallos floridos se emplean en forma de lavativas para estimular el crecimiento capilar. En Honduras se emplea la infusión en

casos de cólicos estomacales, mientras que en Guatemala se utiliza la decocción de la planta entera en casos de influenza y fiebre (Ocampo R. et al., 1995). En Colombia se recomienda como antiinfecciosa y antiinflamatoria, con notoria selectividad sobre el tracto digestivo (Piñeros Corpas J., 1988).

Entre sus principios activos se han identificado los glucósidos iridoidales *verbenalina* (presente en toda la planta; por hidrólisis con emulsina produce glucosa y *verbenalol*), *bastatosido* y *brasósido*, así como el fenilpropanoide *verbascósido* ((Duke J., 1987; Germosén Robineau L., 1995). Se tendrá en cuenta que parte de la *verbenalina* se pierde durante el proceso de desecado. El aceite esencial contiene *citral*, *geraniol*, *limoneno*, β -*mirreno*, *alcoholes terpénicos* y *verbenona*. Estudios preliminares determinaron la capacidad antioxidante que presentan los extractos etanólicos de algunos miembros de la familia Verbenáceas, tales como *Verbena litoralis*, *Vitex polygama* y *Lantana trifolia* (Mensor L. et al., 1997).

La decocción de 10-20 g de la planta seca en 200 cc de agua es utilizada como medicina antifebril y antidiarreica en los hospitales de Bogotá (Colombia). En hospitales de Chile se ha ensayado exitosamente en pacientes con infecciones uterinas; mientras que en hospitales de Miami la infusión ha sido probada con éxito como coadyuvante en casos de hipertensión arterial (Morton J., 1981). Un estudio clínico llevado a cabo en Colombia con 199 pacientes con infecciones intestinales provocadas por gérmenes Gram (-), arrojó 46% de respuesta excelente (superior comparativamente al tratamiento antibiótico convencional), 47% de resultado bueno (equivalente al tratamiento antibiótico convencional), 2% de resultado regular (inferior al esperado con antibióticos) y 0,5% de resultado nulo (Piñeros Corpas J. et al., 1988).

La decocción de las hojas y ramas en concentración de 62,5 mg/ml no reportó actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger* (Anesini C. & Pérez C., 1993) ni frente a *Salmonella typhi* (Pérez C. & Anesini C., 1994). En cambio, se encontró una moderada actividad inhibitoria de los glucósidos iridoidales frente a *Bacillus subtilis* y *Klebsiella pneumoniae* (Stermitz F. & Castro O., 1996). La administración oral a ratas de una infusión de hojas al 10% no evidenció actividad antiespasmódica (Saravia A., 1992).

A efectos de determinar una eventual toxicidad de la infusión, se administró la misma en distintas concentraciones a la ración alimentaria diaria de ratones albinos, en un plazo de 6 meses. Los animales fueron observados durante 8 meses subsiguientes a la experiencia, no comprobándose reacciones de cambios conductuales, ni lesiones histopatológicas tanto micro como macroscópicas. La dosis máxima tolerada en estos animales (> 25 g/k) tampoco produjo cambios o alteraciones de importancia (Herrera J., 1992). Altas dosis (500 mg/k) de β -*mirreno* (componente del aceite esencial) pueden producir alteraciones esqueléticas fetales en ratas preñadas (Paumgartten F. et al., 1998). En cambio se han reportado algunos casos de timpanismo en conejos, y diarrea y muerte en pequeños animales de campo que consumieron esta hierba (Rojas C. & Nicho J., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Anesini C. and Pérez C.: *Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity*. J. Ethnopharmacol. 39 (2): 119-128 (1993).
- Anónimo: *Contenido en Verbenalina en hojas de Verbena cultivada en Iltundain (Navarra)*. Fitomedica. 1: 7. (1996).

- Argento A.; Tiraferrri E. and Marzaloni M.: *Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction*. Ann. Ital. Med. Int. 15 (2): 139-43 (2000).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Colegio de Farmacéuticos de Vizcaya. Masson Ed. Barcelona. 3ª Edición. (1998).
- Auf'mköllik M.; Inghar J.; Amir S.; Winterhoff H.; Sourgens H.; Hesch R.; Inghar S.: In-

hibition by certain plant extracts of the binding and adenylate cyclase stimulatory effect of bovine thyrotropin in human thyroid membranes. Endocrinology. 15 (2): 527-34 (1984).
- Bever O.: *Medicinal plants in tropical West Africa*. Cambridge University Press. (1986).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council. U.S.A.* (1998).
- Castro C. and Anesini C.: *In vitro antibacte-*

rial activity of Argentine folk medicinal plants against Salmonella typhi. J. Ethnopharmacol. 44: 41-6 (1994).
- Chin W. and Keng H.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Deepak M. and Handa S.: *Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of Verbena officinalis*. Phytother. Res. 14 (6): 463-5 (2000).

- Del Pozo M.; Gastaminza G.; Navarro J.; Muñoz D.; Fernández E. and Fernández de Corres L.: *Allergic contact dermatitis from Verbena officinalis. Contact Dermatitis.* 31 (3): 200-1 (1994).
- Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs.* CRC Press Inc. Florida, USA (1987).
- Farnsworth N.: *Potential value of plants as sources of new antifertility agents I.* J. Pharm. Sci. 64: 535-98 (1975).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales.* Cáceres A. (Ed.). CYTED.(2000).
- Germosén Robineau L.: *Hacia una Farmacopea Caribeña.* Edic. Tramil VII. Rep. Dominicana, Enda-Caribe. (1995).
- Grases F.; Melero G.; Costa Bauza A.; Prieto R. and March J.: *Urolithiasis and phytotherapy.* Int. Urol. Nephrol. 26 (5): 507-11 (1994).
- Gui C.: *Antitussive constituents of Verbena officinalis.* Zhong Yao Tong Bao. 10 (10): 35 (1985).
- Herrera J.: *Determinación de parámetros farmacológicos usados en medicina tradicional popular en la cuenca del Caribe.* Tramil VI, Guadalupe, UAG/Enda-Caribe. (1992).
- Inouye H. et al.: *Purgative activities of iridoid glycosides.* Planta Med. 25: 285-8 (1974).
- Jamir T.; Sharma H. and Dolui A.: *Folklore medicinal plants of Nagaland, India.* Fitoterapia. 70 (4): 395-401 (1999).
- McGuffin M.; Upton R.; Hobbs C. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. U.S.A. (1997).
- Mensor L.; Leitao G.; Menezes F. and Leitao S.: *Free-radical scavenging activity of Brazilian plant extracts.* WOCMAP II^o. Abstract P-361. Mendoza, Argentina. Noviembre 10-15 (1997).
- Morton J.: *Atlas of medicinal plants of middle America.* Springfield, III. C. Thomas Publsh. Pp. 1420. (1981).
- Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press, London. (1996).
- Ocampo R.; Poveda L. y col.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas.* CYTED, UNESCO. Colombia. (1995).
- Paumgarten F.; De Carvalho R.; Souza C.; Madi K.; Chaboud I.: *Study of the effects of beta-myrcene on rat fertility and general reproductive performance.* Braz. J. Med. Biol. Res. 31 (7): 955-65 (1998).
- Pérez de Nucí A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino.* Ediciones del Sol. Bs. Aires. (1988).
- Piñeros Corpas J.; García Barriga H. y Montaña Barrera E.: *Extractos Naturales de Plantas Medicinales.* Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas, Colombia (1988).
- Potter P.; Mather S.; Lockey P.; Knottenbelt J.; Paulsen E.; Skov P. and Andersen K.: *Immediate and delayed contact hypersensitivity to verbena plants.* Contact Dermatitis. 33 (5): 343-6 (1995).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular.* Editorial Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina. (1980).
- Rojas C. y Nicó J.: *Plantas tóxicas para animales de producción en los valles de Huarasayán, Fortaleza Pativilca y Huaral-Chancay (Depto. Lima).* 1^o Congreso Internacional FITO 2000. Lima, Perú. Abstract P-185. 27-30 de setiembre (2000).
- Sakai S.: *Pharmacological actions of Verbena officinalis.* Gifu Oka Daigaku Kyo. 11 (1): 6-17 (1963).
- Saravia A.: *Estudios sobre plantas Tramil.* Tramil VI, Guadalupe, UAG/Enda-Caribe. (1992).
- Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales.* Edit. Omega. 4^o Edición. Barcelona. (1980).
- Siddiqui M. and Husain W.: *Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India.* Fitoterapia. 62 (4): 325-329. (1991).
- Stermitz F.; Castro O. y Castro Gamboa Y.: *New iridoids from the aerial part of Verbena littoralis.* Colorado State University. VIII^o Simposio Latinoamericano de Fitoquímica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería.* Edit. Omega. Barcelona. (1981).
- Umaña R.: *Estudio Fitoquímico de la parte aérea de V. littoralis HBK.* Universidad de Costa Rica. Escuela de Química. Test de Licenciatura en Química. (1990).
- Velasco Negueruela A.; Pérez Alonso M. y Esenaro Abarca G.: *Medicinal Plants from Pampallakta: an andean community in Cuzco (Perú).* Fitoterapia. 66 (3): 447-461 (1995).
- Weizman Z.; Alkerinawi S.; Goldfarb D.; Bitran C.: *Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic.* J. Pediatr. 122: 650-2 (1993).

VID



NOMBRE CIENTÍFICO

Vitis vinifera L.

NOMBRES POPULARES

Español: vid, uva

Portugués: vide, uva.

Inglés: grape o grapevine

Otros: vigne, raisin (Francés), Weinstock, Weinrebe (Alemán), vite (Italiano).

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de un tipo de enredadera leñosa perenne, perteneciente a la familia de las Vitáceas, caracterizada por presentar un tronco cuya longitud puede alcanzar los 35 metros, aunque en la etapa de poda sólo llega a medir entre 1 y 3 metros de alto. Presenta hojas circulares u ovales, delgadas, dentadas o ligeramente melladas en sus bordes, de 5-23 cm de diámetro, glabras, de color verde apagado en la cara superior y gris tomentoso en la cara inferior, caracterizadas por presentar entre 4 y 5 lóbulos. Las flores son numerosas, y se disponen en forma opuesta a las hojas, agrupándose en racimos. Los frutos son pulposos, pequeños, de 6 - 12 mm de diámetro cada uno, con formas variables: circulares, oblongos, etc. Los colores varían según el tipo de uva: verdes, rojizas, rojo-oscuras, etc. El número de semillas también varía: 2, 4 ó ausentes.

HÁBITAT

La vid es originaria de Asia menor, especialmente de la región del Mar Caspio. Luego fue introducida en Europa y más tarde en el resto de los continentes. Si bien existen más de 8.000 tipos diferentes de uvas, las mismas se pueden clasificar en dos grandes subespecies: silvestres, correspondiente a los ejemplares que crecen en forma espontánea; y viníferas, representando a los ejemplares que comúnmente se cultivan.

Las primeras crecen en sitios barrancosos, bosques húmedos y en zonas aledañas a ríos, especialmente en el sudoeste asiático y centro y sur de Europa. Los países con mayor cantidad de tierras cultivadas son Estados Unidos (California), Sudáfrica, Argentina (región de Cuyo, noroeste), Chile, Australia, Nueva Zelanda, países centroeuropeos, etc. Como se puede observar, los países tropicales no son aptos para el cultivo ya que se requiere un clima cálido y seco en verano, e inviernos templados con niveles pluviales mayores en esta estación.

PARTES UTILIZADAS

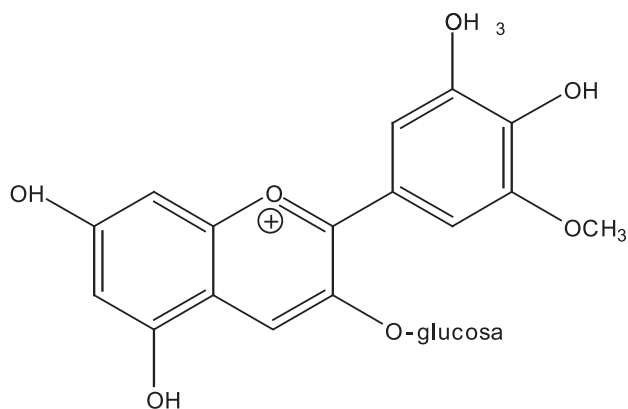
Frutos y ocasionalmente las hojas.

HISTORIA

Se trata de una de las especies más utilizadas por las antiguas civilizaciones que poblaron la Tierra. Los cultivos de vid y su producto final, el vino, ya se mencionan en jeroglíficos egipcios que datan de 2.400 años antes de Cristo, y en numerosos versículos de la Biblia (Cantar de los Cantares 8,2; Isaías 16,10; Samuel 30,11-12, etc). También existen menciones en la antigua Grecia, alrededor del año 700 a.C. La madera de la vid fue utilizada para la construcción de las columnas de los templos de la diosa Juno. De igual modo las escaleras del templo de Diana en Efeso. Hipócrates, Teofrasto, Galeno, Dioscórides y Plinio hicieron mención de sus propiedades medicinales. Por ejemplo, aseguraban que el vino rojo poseía propiedades tónicas y astringentes, mientras que el blanco sería diurético. En los siglos XVI y XVII, el cultivo y producción de uvas en Europa cobra un intenso auge. En América es introducida primeramente en México, a comienzos del siglo XVI, y en 1616 en la costa este de los Estados Unidos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Teniendo en cuenta la gran variedad de subespecies de uvas, los compuestos activos pueden variar sobretodo en la fórmula cuantitativa más que en la cualitativa. Los compuestos



malvidin-3-glucósido

responsables del color de las uvas se encuentran básicamente en los hollejos de las mismas, siendo los pigmentos y taninos (sustancias fenólicas) los más importantes. Los diferentes componentes los podemos clasificar de la siguiente manera:

Flavonoides: En los frutos y las hojas se han aislado: catequina, epicatequina, galocatequina, quercetina y sus glucósidos quercitrina e isoquercitrina (estos últimos serían responsables de la coloración amarillenta observable cuando las uvas blancas son vistas a trasluz), kaempferol, rutina y luteolina. En el hollejo de las uvas rosadas-rojas se han identificado 3 monoglucósidos de la quercetina, kaempferol y miricetina. Esta última no se encuentra en el hollejo de las uvas blancas, las cuales presentan dihidroquercetina (astilbina) y dihidrokaempferol-3-ramnósido (engeletin).

Taninos Condensados, Proantocianidinas, o Leucoantocianidinas: Son todos términos que encuadran a los derivados de los oligómeros o polímeros de la catequina y epicatequina. Abundan en las semillas y hollejos principalmente, aunque también pueden encontrarse en las hojas y raíz. Las proantocianidinas brindan el color rosado y rojo-oscuro a las uvas, destacándose el malvidin-3-glucósido; en cambio, la clorofila es la responsable de la coloración verdosa de los ejemplares inmaduros.

De las hojas se han aislado 3 elagitaninos: brevilagina-1, vitilagina e isovitilagina. La corteza es relativamente rica en sustancias fenólicas, es decir, pigmentos y taninos. Otros compuestos fenólicos pertenecen al grupo de los estilbenos, entre los que destacan viniferinas, trans-astringina, trans-piceida, *cis*-piceida, *trans*-piceatanol, palidol y fitoalexinas. Entre las fitoalexinas se destaca principalmente el resveratrol (presente también en los maníes, moras y demás frutos silvestres) con sus formas *cis* y *trans*, y el *trans*-resveratrolósido. El resveratrol es abundante en las partes leñosas de la planta, los hollejos y en el vino tinto (1,5 y 3 mg. por litro), no así en las hojas.

Ácidos Orgánicos: En las uvas abundan el ácido tartárico y el ácido málico, que en su conjunto, representan el 90% del contenido de ácidos totales. En menor medida se encuentra el ácido cítrico. Las uvas inmaduras contienen ácido oxálico. Estos ácidos junto al fumárico, succínico, glicérico y cítrico se encuentran preferentemente en las hojas. Otros ácidos fenólicos encontrados son: hidroxibenzoico, p-cumarínico, cafeico, ferúlico, protocatéquico, gálico, vainílico, siríngico y elágico.

Carbohidratos: Entre un 10-20% del peso fresco. El tenor de los mismos varía según el tipo de uva. Los principales son glucosa y fructosa. En los frutos inmaduros predomina la primera, mientras que en los maduros lo hace la segunda. En los jugos de uva se han podido aislar otros azúcares, aunque en pequeñas cantidades: galactosa, manosa, arabi-

nosa, ramnosa y ácido galacturónico. A su vez, la pulpa de la uva es rica en hemicelulosa.

Compuestos Nitrogenados: Las cantidades de iones amonio se incrementan durante la maduración de los frutos, permitiendo así la formación posterior de aminoácidos, péptidos y proteínas. Los jugos de uva (representan el 75% del peso de los frutos) al carecer de las semillas y hollejos, sólo contienen una quinta parte del total de nitrógeno. Los aminoácidos presentes en el jugo son: arginina, prolina, alanina, ácido γ -aminobutírico, ácido glutámico, ácido aspártico, treonina y serina. Los dos primeros son los principales durante el proceso de maduración de las distintas variedades de uvas. Por su parte, las semillas contienen entre un 7-10% de proteínas, siendo la leucina el principal aminoácido constituyente.

Ácidos Volátiles: Se han aislado diferentes triterpenos de distintas partes de la planta: ácido hidroxiolcanoico, α y β -amirina, taraxerol, taraxasterol, cicloartenol, ácidos ursólico y oleanólico, etc. En el hollejo se encuentran los principales compuestos responsables del aroma de las uvas. Los más abundantes se hallan en las uvas moscatel: α -terpinol, nerol, geraniol y linalolóxido.

Otros: Lípidos (ácidos grasos, sitosterol y tocoferoles), pectinas (presentes en el jugo), vitaminas (trazas de vitamina C, carotenoides, riboflavina, tiamina, piridoxina, ácido pantoténico, ácido fólico, niacina), invertasa (enzima que interviene en la formación de compuestos dulces), pectina-esterasa, peroxidasa, polifenol oxidasa y ácido ascórbico oxidasa. Las hojas son ricas en carotenoides y vitamina C (especialmente en época de floración).

Como se ha visto, la composición química de la vid suele ser muy variable y compleja. Resumiendo, podemos decir que entre los más importantes componentes se encuentran: compuestos polifenólicos del tipo de las antocianidinas (vinos rosados, rojos o tintos), catequinas, proantocianidinas y taninos. En cambio, los jugos de uva (obtenidos a partir de uva blanca principalmente) presentan una composición química similar al fruto de la vid, a excepción del contenido en fibras y grasas, las cuales abundan en las semillas y hollejos. La Farmacopea Francesa exige un mínimo de 4% de polifenoles y 0,2% de antocianósidos expresados como glucósidos del cianidol.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De todos los principios activos descubiertos en la vid, indudablemente los compuestos polifenólicos han despertado el mayor interés desde el punto de vista farmacológico. Entre ellos, las *proantocianidinas oligoméricas* tendrían un importante papel en la prevención de patologías cardiovasculares, en tanto el *resveratrol* ha demostrado interesantes propiedades hipolipemiantes, antioxidantes, antitumorales y antiinflamatorias. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados, de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antioxidante

Las *proantocianidinas* son compuestos vasoactivos con comprobada actividad antioxidante y antielastasa (Jonadet M. et al., 1983; Meunier M. et al., 1989; Ríos Cañavate J., 1995; Jayaprakasha G. et al., 2001). Estas propiedades antirradicales refuerzan los efectos antiinflamatorios y la capacidad antiproteasa del organismo. En ese sentido, han demostrado poseer propiedades captadoras de radicales superóxido e hidroxilo e inhibidoras de la peroxidación lipídica, de manera similar a como lo hacen los antocianósidos de *Vaccinium myrtillus* y *Ribes nigrum*. También ejercen un efecto inhibitorio (no competitivo) con la enzima xantina oxidasa, la cual se encuentra relacionada con la formación de aniones superóxido (Uchida S. et al., 1987; Ozaki M. et al.,

1990; Maffei Facino R. et al., 1994; Pimentel A. et al., 1999; Torres J. et al., 2002).

Las *proantocianidinas* de la vid resultaron ser más activas que los compuestos antioxidantes del *Gingko Biloba*, vitamina E (1.000 veces más), vitamina C (575% más eficaz), β -caroteno (575% más eficaz) y taninos condensados de *Cupressus sempervirens*. (Bagchi D. et al., 1997; Alonso J., 1998). Estudios realizados en cultivos de hepatocitos demostraron que las proantocianidinas de la vid reducen la fragmentación del ADN por estrés oxidativo en un 47%, comparado al 36% de la vitamina E, 12% de la vitamina C y 10% del β -caroteno. Similares resultados se observaron en tejido cerebral, con una protección del daño oxidativo neuronal del 48%, respecto al 31%, 14% y 11% de las vitaminas E, C y β -caroteno, respectivamente (Bagchi M. et al., 1998).

Los compuestos fenólicos hallados en el vino rosado-rojo demostraron inhibir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de acuerdo con estudios experimentales realizados en humanos (Frankel E. et al., 1993) e *in vitro* (Zou J. et al., 2000). En un ensayo clínico, el efecto del vino tinto sobre la pared arterial fue analizado en 17 voluntarios, la mitad de los cuales consumieron 400 ml/día a lo largo de dos semanas (la otra mitad recibió vino blanco en igual dosis). Se evaluó la oxidación a través del ensayo de ácido tiobarbitúrico, el cual permite medir los peróxidos lipídicos y dienos conjugados en las fracciones LDL de los voluntarios. El estudio finalmente determinó que aquellos que habían tomado vino tinto tenían una protección mayor frente al factor oxidativo, lo cual descarta el rol del etanol en los resultados obtenidos y demuestra que las semillas presentes en la fermentación del vino tinto contienen elementos responsables de la acción antioxidante, entre ellos el *resveratrol* (Fuhrman B. et al., 1995; Zou J. et al., 2000; Filip V. et al., 2003). Otro ensayo clínico en humanos sanos determinó el poder antioxidante de la vid tras la administración de un extracto de *proantocianidinas* extraídas de las semillas (110 mg/día). Al cabo de 30 días se pudo observar en los eritrocitos un incremento de α -tocoferol y de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares (Simionetti P. et al., 2002).

Actividad Cardiovascular

Un dato que llamó la atención de la comunidad científica en este último tiempo, estaba ligado a la menor incidencia de accidentes cardiovasculares en Francia respecto a otros pueblos del mundo desarrollado, a pesar de mantener una dieta rica en grasas saturadas (paradoja francesa). Investigando en forma más exhaustiva, se pudo determinar que gran parte de la población francesa era consumidora de vino, lo cual llevó a pensar que en la vid existirían sustancias con cualidades protectoras (Hertog M. et al., 1995; Knet P. et al., 1996).

Las *proantocianidinas* están particularmente indicadas en todo tipo de trastorno o insuficiencia circulatoria en donde la pared endotelial pueda correr riesgos de efracción. La acción vasoprotectora de las *proantocianidinas*, se basa en su actividad a nivel de la capa íntima de los vasos fijándose a los glucosaminoglicanos, estabilizando así las fibras de colágeno, creando puentes entre las cadenas polipeptídicas y reduciendo de esta manera la permeabilidad capilar. Esta actividad vasoprotectora fue ensayada y comprobada en ensayos clínicos con pacientes con nefropatía a través del método de dinamometría capilar (Lagrue G. et al., 1981); y por varios modelos experimentales a través de inyecciones intradérmicas de histamina, bradiquinina (Barbier A. et al., 1988) y colagenasa (Robert E. et al., 1990).

Las *proantocianidinas* demostraron inhibir, *in vitro*, a la enzima convertidora de angiotensina I. En efecto, la ad-

ministración i.v. de 5 mg/k de *proantocianidinas in vivo* a conejos, logra efectos reductores de la presión arterial a través de la inhibición en el pasaje de angiotensina I en II. (Meunier M. et al., 1989). Dosis de 200 mg/ml en conejos, permiten mejorar la contractilidad cardíaca en condiciones de isquemia, a la vez que impide la aparición de arritmias en dichas condiciones (Maffei Facino R. et al., 1994). Un estudio doble ciego que abarcó 50 pacientes portadores de insuficiencia venosa crónica, de los cuales la mitad recibió *proantocianidinas* en una dosis de 150 mg diarios a lo largo de un mes (la otra mitad recibió diosmina 450 mg/día), permitió observar una mejoría subjetiva de síntomas asociados (parestias, dolor) y una mejoría objetiva relacionado al factor estético en ambos grupos, pero con resultados más marcados en aquellos que habían recibido *proantocianidinas* (Delacroix P., 1981).

En otro estudio se pudo determinar que dosis orales de 150 mg. diarios de *proantocianidinas* permiten incrementar el tono venoso, medido por pletismografía gaseosa, en pacientes con venas varicosas dilatadas (Roger R. & Schmidt C., 1981). Asimismo, se ha comprobado que las *proantocianidinas* junto a *rutósidos* y extractos de *Centella asiatica*, son muy útiles en la resolución de linfedemas (Coget J., 1988). Respecto al *resveratrol*, se comprobó en ratas expuestas experimentalmente a infarto cerebral (por oclusión de la arteria cerebral media), una acción neuroprotectora observada a través de una disminución del tamaño del área infartada, determinada por sus actividades antioxidantes, vasodilatadoras y antiagregantes (Huang S. et al., 2001).

Oncología Experimental

Las *proantocianidinas* tendrían efectos antimutagénicos, en parte derivados de su actividad antioxidante (Wall M., 1992). Esto último, daría las bases para su utilización como quimiopreventivo en las enfermedades crónicas degenerativas. Por otra parte, el *ácido elágico* demostró actividad facilitadora de la eliminación compuestos carcinogénicos del organismo por medio de una activación *in vitro* del sistema glutatión hepático (Hayatsu H. et al., 1988; Edwards D., 1988). De acuerdo con un estudio realizado sobre tumores de piel en ratones, el *resveratrol* tendría propiedades antitumorales a partir de su acción antiinflamatoria, la cual estaría ligada a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas vía ciclooxigenasa (Jang M. et al., 1997). En ese sentido, el *trans-resveratrol* demostró inhibir en un 50% la vía de la ciclooxigenasa 1 (COX-1), mientras que en la vía de la COX-2 demostró una IC₅₀ = 32,2 microM. (Waffo Tegu P. et al., 2001). Recientes investigaciones sugieren que las prostaglandinas se encuentran implicadas en la respuesta citotóxica y/o citoprotectora de células tumorales radiosensibilizadas (Zoberi I. et al., 2002).

Los estilbenoides *trans-astringina* y *trans-piceatanol* presentaron un 68,8 y 76,9% (respectivamente) de inhibición en la tumorigénesis inducida por 7,12-dimetilbenzantraceno sobre glándula mamaria de ratón. En tanto, el *trans-resveratrol* mostró la mayor capacidad antitumoral con un 87,5% de efectividad (Waffo Tegu P. et al., 2001). La aplicación en piel de ratones de cremas con extractos de *V. vinifera* (5 - 10 mg/k) una hora antes de la aplicación de acetato de tetradecanoil-forbol (conocido promotor tumoral) redujo significativamente la aparición de tumores respecto al grupo placebo (Torres J. et al., 2002).

Otros estudios fueron llevados a cabo a lo largo de 18 semanas sobre 120 roedores. La mitad recibió productos antracénicos sobre la piel cada 2 semanas, produciendo la aparición de cáncer de piel en el 40% de los ejemplares. El otro grupo también recibió la misma mezcla, pero previamente habían sido pincelados con tintura de *resveratrol*,

lo cual permitió que el 88% de los ratones no desarrollara cáncer de piel (Pezzutto J., 1997). El *resveratrol* demostró en bajas concentraciones efectos inhibitorios en la proliferación de cultivos de queratinocitos humanos. En cambio en altas dosis resultó citotóxico (Holian O. & Walter R., 2001).

Por otra parte el *resveratrol* evidenció efectos apoptóticos sobre cultivos de células de cáncer colónico, de forma independiente al supresor tumoral p53 (Mahyar Roemer M. et al., 2001), a la vez que demostró prevenir el daño al ADN en cultivos celulares *in vitro* y en células espermáticas de ratones bajo inducción de carcinógenos como el benzopireno del humo del tabaco (Revel A. et al., 2001; Win W. et al., 2002).

Actividad Antiaterogénica - Hipolipemiente

En un modelo experimental de hipercolesterolemia en conejos, el suministro de 50 mg/k diarios de proantocianidinas por vía oral, durante diez semanas, evidenció una reducción del colesterol adherido a la capa de elastina de la arteria aorta (Wegrowski J., 1984). Por otra parte, las *proantocianidinas* demostraron experimentalmente elevar la cantidad de lipoproteínas de alta densidad (HDL), con disminución de la agregación plaquetaria (Seigneur M. et al., 1990). El *resveratrol* también ha sido señalado como agente hipolipemiente de acuerdo con experiencias hechas en animales (Siemann E. et al., 1992).

Área Oftalmológica

Las *proantocianidinas* han demostrado mejorar la agudeza y fatiga visual, así como la visión nocturna, en dosis de 200-300 mg/diarios durante cinco semanas, en un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo, realizado en 75 pacientes con trastornos visuales ocasionados por monitores de computadoras (Fusi L. et al., 1990). En 91 pacientes con miopía de diferentes grados, dosis de 300 mg/día de *proantocianidinas* durante un mes mostraron mejoras significativas de acuerdo a la observación de incrementos de las curvas adaptométricas y subjetivamente en síntomas relacionados (Moriconi S. et al., 1988). En pruebas en ratas con retinopatías de diversa etiología, la administración de extractos de vid valorados en *proantocianidinas oligoméricas* ha arrojado resultados positivos, especialmente debido a la actividad antioxidante (Ohia S. et al., 1994).

Área Dermatológica

Las *proantocianidinas* pueden incluirse dentro de los tratamientos cosmético-medicinales indicados para el abordaje de pieles envejecidas o deterioradas por acción de agentes externos deletéreos: rayos UV, radicales libres, factores climáticos adversos, etc. Su efecto antioxidante contribuiría enormemente a detener dicho deterioro. Se ha observado que las *proantocianidinas* pueden inhibir varios grupos enzimáticos, tales como elastasas, colagenasas, hialuronidasas y β -glucuronidasas. (Masquelier J., 1990). Todas estas enzimas intervienen en la constitución de la matriz extracelular de la piel y en el recambio de los principales componentes estructurales de la matriz extravascular de colágeno, elastina y ácido hialurónico (Maffei Facino R. et al., 1994).

Actividad Antimicrobiana

Un estudio *in vitro* realizado en Francia, determinó la actividad antiviral de los extractos de vid roja contra el agente herpético HSV-1 (Girre L. et al., 1990). Las *fitoalexinas*, sustancias fenólicas derivadas del grupo estilbeno, se han reconocido como compuestos antimicrobianos que defenderían la planta, junto al *resveratrol* y la *viniferina*, del ataque de determinados gérmenes fitopatógenos: *Botrytis cinerea*,

Plasmopara viticola, *Uncinola necator* como así también de las radiaciones UV (Hegnauer R., 1990). Otra sustancia similar, el *pterostilbeno*, es un compuesto antifúngico producido por la planta en sus hojas durante la infección de *Plasmopara viticola* en cultivos del tipo Cavernet-Sauvignon (Langcake P. et al., 1979). A nivel micótico, el *resveratrol* ha demostrado *in vitro* actividad inhibitoria frente a *Aspergillus niger* y *Penicillium expansum* (Filip V. et al., 2003).

Otros

El *resveratrol* ha sido señalado como agente antiinflamatorio (por inhibición de la enzima ciclooxigenasa-2), analgésico (contrarresta el dolor producido por inyección de carragenina en patas de ratas) y antiagregante plaquetario (Siemann E. et al., 1992; Gentili M. et al., 2001; Wang Z. et al., 2002). En ensayos *in vitro* el *resveratrol* ha demostrado inhibir la secreción granulocitaria y enzimática (actividad antielastasa) bajo inducción de formilmetionil-fenilalanina (Nardi M., 2000). Además demostró *in vitro* un efecto inmunomodulador, ya que en bajas concentraciones incrementa la producción de linfocitos CD4 y CD8 y en altas los suprime (Falchetti R. et al., 2001). La administración de *resveratrol* por intubación gástrica a ratas (5 mg/100 g/día) redujo la proteinuria, hipoalbuminemia e hiperlipidemia observadas en casos de glomerulonefritis (Nihei T. et al., 2001).

Extractos de semillas de uva administradas por vía oral a 51 humanos a lo largo de 4 semanas previas a la llegada de la estación invernal, no resultaron efectivas como terapia preventiva en cuadros de rinitis alérgica estacional (Bernstein D., 2001). Un reciente ensayo experimental realizado en células sometidas a injuria por H₂O₂ demostró que la fracción neutral de un extracto liofilizado de *Vitis vinifera* ejerce efectos citoprotectores, no así la fracción ácida. Entre los compuestos citoprotectores (fundamentalmente por su actividad antioxidante) figuran: *quercetina*, *miricetina*, *epicatequina*, *catequina*, *kaempferol* e *isorramnetina* (Echeverry C. et al., 2003).

FARMACOCINÉTICA

Los primeros ensayos para determinar la biodisponibilidad de las *proantocianidinas* fue realizado con marcadores radioisotópicos del tipo Carbono 14. Luego de una dosis oral en ratas se determinó que la absorción gastrointestinal de las *proantocianidinas* es rápida, con un pico máximo a los 45 minutos. Los tejidos que mayor capacidad de captación demostraron fueron aquellos ricos en glicosaminoglicanos como el existente en la paredes vasculares. La vida media fue estimada en 5 horas. El 70% de la dosis administrada es eliminada en las primeras 24 hs: 6% por vía respiratoria; 20% por orina; 45% por materia fecal. La eliminación biliar tarda aproximadamente 11 horas, ocupando alrededor del 14% de la dosis administrada. (Masquelier J. et al., 1979).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Las *proantocianidinas* fueron testeadas en diferentes pruebas de toxicidad aguda y crónica, demostrando una alta seguridad. La DL₅₀ fue calculada en ratas y cobayos en 4.000 mg/k. La administración oral de 60 mg/k diarios de *proantocianidinas* durante seis meses a ratas y durante doce meses a perros no produjo efectos tóxicos, teratogénicos ni mutagénicos (Bertelli A., 1982).

CONTRAINDICACIONES

A pesar de que estudios realizados en animales no demostraron potencialidad teratogénica, por precaución no deberá suministrarse extractos secos de proantocianidinas a personas embarazadas ni en mujeres que amamenten.

STATUS LEGAL

Los frutos de *Vitis vinifera* se encuentran mencionadas en varias Farmacopeas, como la Británica y la Norteamericana entre otras. Extractos de la semilla de vid se encuentran en la categoría de suplemento dietario en Estados Unidos. Las hojas están autorizadas para uso medicinal por los Ministerios de Sanidad de Bolivia y Colombia (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

En Europa suele emplearse popularmente la savia proveniente de las ramas jóvenes de *Vitis vinifera* contra inflamaciones dérmicas y oculares. Las hojas, debido a sus propiedades astringentes y hemostáticas, son empleadas en casos de diarrea, hemorragias y várices. También el jugo de las uvas verdes goza de propiedades astringentes. Por su parte, las uvas pasas presentarían propiedades demulcentes, refrescantes, dulcificantes, laxantes y eupépticas, actuando en casos de sed, tos con expectoración, constipación y trastornos hepáticos.

En la forma alimentaria tradicional, las uvas son empleadas popularmente en las curas de enfermedades reumáticas, renales, cardíacas y metabólicas (gota). De igual manera se emplea el aceite de las semillas, en forma de cucharadas soperas. En Cuba se emplea la decocción de las hojas frescas o secas para estimular la función hepática y el metabolismo general. También se usa como laxante y coadyuvante en tratamientos de obesidad. La fruta madura y seca se considera pectoral, mientras que el zumo tendría un efecto laxante, tónico y diurético.

El aceite extraído de las semillas de uva se ha reportado en el sur de África como laxante, antiácido, colagogo y cicatrizante de heridas y úlceras. En cambio, las uvas rosadas se han considerado durante siglos como excelente remedio contra el escorbuto. En la región sudafricana del Trasvaal, se prepara un jarabe de uvas contra la difteria. En Marruecos emplean la decocción de las hojas o del racimo entero en casos de hemorroides. Con las pasas de uva elaboran un jarabe empleado en casos de bronquitis.

En Medicina Ayurvédica las uvas blancas son consideradas laxantes, diuréticas, afrodisíacas, antiasmáticas, colagogas, descongestivas oculares y antifebriles. En el Líbano, se recomienda en niños con deficiencia de vitamina C y/o anemia, la ingesta de hojas jóvenes de la vid. En tanto, el vino es ingerido por los adultos como analgésico. En China, la raíz es empleada internamente como antiemética, diurética y galactogoga; mientras que por uso externo es utilizada en

el tratamiento de escrofulodermias. En China las uvas son consideradas como tónicas, diuréticas y antilitiásicas.

FORMAS GALÉNICAS

Un dato importante es el inherente a la forma galénica de administración. Los extractos crudos contienen no sólo una alta cantidad de oligómeros de procianidina (es decir, una larga secuencia de polímeros que contienen 2, 3 o 4 monómeros unidos), sino también moléculas de bajo peso molecular unidas a los monómeros que carecerían de efectos biológicos. Por lo tanto, se han creado técnicas de purificación y enriquecimiento de *procianidinas* que carecen de dichos monómeros, permitiendo así una mayor actividad que el extracto crudo (Frangi E. et al., 1996).

Infusión: A partir de las hojas, a razón de una cucharadita de postre por taza. Luego de infundir unos diez minutos se prescriben 3 tazas diarias, preferentemente después de las comidas.

Extracto fluido: Relación 1:1, se prescriben 50 gotas, 1-4 veces al día.

Tintura: Relación 1:5, se administran 50-100 gotas, 1-3 veces al día.

Extracto seco: Relación (5:1) en base a 100- 300 mg, 1-3 veces al día. Existen en los comercios cápsulas conteniendo *proantocianidinas* oligoméricas y flavonoides monómeros obtenidos de las semillas de *Vitis vinifera*, en dosis de 50 mg por unidad, administrándose a razón de 50 -300 mg diarios. Suelen estandarizarse en un 95% o más de polifenoles, y 12% o más de catequinas.

Uso externo: Se emplea la infusión de las hojas a razón de una cucharada de postre por taza. Se infunde unos 15 minutos y se aplica el contenido en forma de lavados, colirios o baños oculares. La decocción de las hojas (60-80 g/litro), tras un hervor de 15 minutos, puede ser aplicada en forma de pediluvios (baños de pies). Esta técnica es muy empleada en Oriente para tratar sintomatología dependiente de várices, alternando preferentemente la temperatura (baños calientes y fríos).

CURIOSIDADES

A la luz de los conocimientos actuales acerca de la función de las *antocianidinas* y su utilidad en problemas de microcirculación (como ocurre a nivel oftalmológico), sorprende saber que hace miles de años los antiguos chinos ya utilizaban el zumo de las uvas en forma de lavajes en casos de disminución de agudeza visual, maculopatías o fotofobia.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico-Técnica de La Habana. Cuba. (1993).
- Alam A., Khan N., Sharma S., Saleem M., Sultana S.: *Chemopreventive effect of Vitis vinifera extract on 12-O-tetradecanoyl-13-phorbol-acetate-induced cutaneous oxidative stress and tumor promotion in murine skin*. *Pharmacol. Res* 46(6):557-564 (2002).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas*. Buenos Aires. ISIS Ed. (1998).
- Alonso J.: *Monografía de Ginkgo biloba*. *Rev. Fitoterapia*. 2 (1): 19-25 (1998).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. 3ª Ed. Masson S. A. (1998).
- Bagchi D.: *Oxygen free radical scavenging abilities of Activin, a grape seed proanthocyanidin extract and vitamins C and E in vitro*. *Res. Corm. Molec. Pathol. Pharmacol.* 95 (2): 179-89 (1997).
- Bagchi D.; Krohn R.; Garg J. et al.: *Comparative in vitro and in vivo free radical scavenging abilities of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants*. *EASEB* 11 (3): A 582 (1997).
- Bagchi M.; Balmoori J.; Bagchi D. et al.: *Protective effects of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract on smokeless tobacco-induced oxidative stress and apoptotic cell death in human oral keratinocytes*. 4th. Annual Meeting of the Oxygen Society. November 22. San Francisco, C.A. (1998).
- Barbier A.; Maffrand J.; Savi P.; Unkovic J. and Vilain P.: *Endotelon et unité circulatoire*. J. Libbey Edic. Paris-London. Pp. 31-40. (1988).
- Bernstein D.: *Grapeseed extract no better than placebo in treatment of seasonal allergic rhinitis*. *Bernstein Clinical Research Center*. Cincinnati, Ohio. Reuters Health. March 25 (2001).
- Bertelli A.: *Relazione farmaco-tossicologica*. Instituto di Farmacologia Università degli Studi di Pisa. Indena S. P. A. (Data on file). (1982).
- Bombardelli E. and Morazzoni P.: *Vitis vinifera L.: a review*. *Fitoterapia*. 66 (4): 291-317 (1995).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Chin W. and Hsuang K.: *Chinese Medicinal Herbs*. Times Editions. Kuala Lumpur, Malaysia. (1990).
- Coget J.: *Lipbedema: a natural treatment*. *Pblébiologie*. 41: 359 (1988).
- Dean K.: *Plant Patents*. *Herbalgram*. 37: 18. (1996).
- Delacroix P.: *Vitis vinifera*. *Reviste Medicin*. 27: 1793 (1981).
- Edwards D.: *Elagic acid and carcinogenesis*. *Science News*. 133: 216 (1988).
- Falchetti R.; Fuggetta M.; Lanzilli G.; Tricarico M.; Ravagnan G.: *Effects of resveratrol on human immune cell function*. *Life Scie*. 70 (1): 81-96 (2001).
- Filip V.; Plockova M.; Smidrkal J.; Spieckova Z.; Melzoch K. and Schmidt S.: *Resveratrol and its antioxidant and antimicrobial effectiveness*. *Food Chem*. 83 (4): 585-93 (2003).
- Frangi E. et al.: *Process for preparing grape-seed extracts in procyanidin oligomers*. *Tecnofarmaci S. p. A. and Indena S. p. A. (Milan, Italy) US. Patent 5.484.594*. January 15. (1996).
- Echeverry C.; Blasina F.; Arredondo F.; Ferreira M.; Abin J.; Vázquez Y.; Aspilaga A.; Leighton F.; Dajas F.: *The natural fraction of red wine protects PC12 cells against H2O2 induced cell death*. *FeSBE 2003 - XVIIIº Reunión Anual de la Fed. Soc. Biol. Experimental, Brasil* (2003).
- Frankel E.; Kanner J.; German J.; Parks E. and Kinsella J.: *The Lancet*. 341: 454 (1993).
- Fuhrman B.; Lavy A. and Arivram M.: *Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low density lipoprotein to lipid peroxidation*. *Am. J. Clin. Nutr.* 61: 549-54 (1995).
- Fusi L.; Czimeg F.; Pesce F. et al.: *Effects of procyanidolic oligomers from Vitis vinifera in subjects working at video-display units*. *Ann. Otolmol. Clin. Ocul.* 116: 575 (1990).
- Gabetta B.; Fuzgati N.; Griffini A.; Lolla E.; Pace R.; Ruffilli T. and Peterlongo F.: *Characterization of proanthocyanidins from grape seeds*. *Fitoterapia*. 71 (2): 162-75 (2000).

- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales. CYTED. Colombia. (2000).
- Gentilli M.; Maguít J.; Bouaziz H.; Fletcher D.; Casper R.; Benhamou D. and Savouret J.: Resveratrol decreases hyperalgesia induced by carragenan in the rat hind paw. *Life Sci.* 68 (11): 1317-21 (2001).
- Girre L.; Amoros M.; Kajj Kamb M.; Baril F. et Simões C.: Læ pouvoir antihépatique in vitro des feuilles de vigne rouge (*Vitis vinifera*). *Fitoterapia.* 61 (3): 201-203 (1990).
- Hayatsu H.; Arimoto S. And Negishi T.: *Mutation Res.* 202: 429 (1988).
- Hegnauer R.: *Chenotaxonomie der Pflanzen.* Band 9, Birkhäuser Verlag, Basel, pp. 754-762. (1990).
- Hertog M.; Kromhout D.; Aravanis C. et al.: Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch. Int. Med.* 155: 637-42 (1995).
- Hohian O. and Walter R.: Resveratrol inhibits the proliferation of normal human keratinocytes in vitro. *J. Cell. Biochem.* 81 (S36): 55-62 (2001).
- Huang S.; Tsai M.; Chih C.; Hung L. and Tsai S.: Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sci.* 69 (9): 1057-65 (2001).
- Jang M. et al.: Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science.* 275: 218-20 (1997).
- Jayaprakasha G.; Singh R. and Sakariab K.: Antioxidant activity of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models in vitro. *Food Chemistry.* 73 (3): 285-90 (2001).
- Jonadet M.; Meunier M.; Bastide J. and Bastide P.: *J. Pharmacol. Belgique.* 38:41 (1983).
- Knekt P. et al.: Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: A cohort study. *British Med. J.* 312: 481-2 (1996).
- Lagrue G.; Olivier Martin F.; Grillot A.: A study of the effects of procyanidol oligomers on capillary resistance in hypertension and in certain nephropathies. *Semaine des Hoitaux de Paris.* 57 (33-6): 1399-401 (1981).
- Langcake P.; Cornford C. and Pryce R.: *Phytochemistry.* 18: 1025 (1979).
- Maffei Facino R.; Carini M.; Aldini G.; Bombardelli E.; Morazzoni P. and Morelli R.: Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*: as a mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittelforschung.* 44:592-601 (1994).
- Mahyar Roemer M.; Katsen A.; Mestres P. and Roemer K.: Resveratrol induces colon tumor cells apoptosis independently of p53 and precedes by epithelial differentiation, mitochondrial proliferation and membrane potential collapse. *Int. J. Cancer.* 94 (5): 615-22 (2001).
- Masquelier J.; Michaud J.; Laparra J and Dumond M.: *Bull. Soc. Pharmac. Bordeaux.* 118: 95 (1979).
- Masquelier J.: Procyanidolic oligomers (leucocyanidines). *Parfumes, Cosmetics, Arômes.* 95: 89-97 (1990).
- Meunier M.; Duroux E. and Bastide P.: *Plant medicinal et Phytothérapie.* 23: 267 (1989).
- Nardi M.: Test preliminare di inibizione della secrezione granulocitaria di elastasi da parte del resveratrol. *Acta Phytotherapeutica.* 3 (2): 68-71 (2000).
- Nibe T.; Miura Y. and Yagasaki K.: Inhibitory effect of resveratrol on proteinuria, hypoalbuminemia and hyperlipidemia in nephritic rats. *Life Sci.* 68 (25): 2845-52 (2001).
- Ohia S. et al.: Age-related oxidative damage in Long-Evans rat retina. *Res. Commun. Molec. Pathol. Pharmacol.* 85 (1): 21-31 (1994).
- Ozaki M.; Uchida S.; Furukawa K.; Akashi T.; Niwa M.; Nonaka G. and Nishioka Y.: Flavonoids in Biology and Medicine III. *Nat. Univ. Singapore. N.P. Das. Current Issues Flavonoid Res.* 259-265 (1990).
- Pegguto J.: *Report. Dep. Quim. Medic. And Pharmacol. Illinois University.* (1997).
- Pimentel A.; Aguilera F. y Letelier M.: Efecto de *Vitis vinifera* sobre microsomas de bigado de rata sometidos a estrés oxidativo. 3º Congreso Internacional de Plantas Medicinales. Chile '99. Abstract P-79. 23-26 de octubre. Chile. (1999).
- Revel A.; Raanani H.; Younglai E.; Xu J.; Han R.; Savouret J. and Casper R.: Resveratrol, a natural aryl hydrocarbon receptor antagonist, protects sperm from DNA damage and apoptosis caused by benzo (a) pyrene. *Reprod. Toxicol.* 15 (5): 479-86 (2001).
- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación. Natura Medicatrix.* 37: 80-85 (1995).
- Robert L.; Godeau G.; Gavignet-Jeannin C.; Gronit N.; Six C. and Robert A.: *Pathol. Biol.* 38: 608 (1990).
- Royer R. and Schmidt C.: *Seminaire Hóp. Paris.* 57: 2009 (1981).
- Seigneur M.; Bonnet J.; Dorian B.; Benchimol D.; Drouillet F.; Gouverneur G.; Larrue J. et al. *J. Appl. Cardiol.* 5: 215 (1990).
- Siemann E. and Creasy L. *Am. J. Enol. Vitic.* 43: 49-52 (1992).
- Simonetti P., Ciappellano S., Gardana C., Bramati L., Pietta P.: Procyanidins from *Vitis vinifera* seeds: in vivo effects on oxidative stress. *J. Agric Food Chem* 50(21):6217-21 (2002).
- Uchida S.; Edamatsu R.; Hiramatsu M.; Mori A.; Nonaka G.; Nishioka I.; Niwa M. and Ozaki M.: *Medic. Science Res.* 15: 831-7 (1987).
- Waffo-Tegu P., Hawthorne M., Cuendet M., Merillon J., Kinghorn A., Pezzuto J., Mehta R.: Potential cancer-chemopreventive activities of wine stilbenoids and flavans extracted from grape (*Vitis vinifera*) cell cultures. *Nutr Cancer* 40 (2):173-9 (2001).
- Wall M.: Antimutagenic effect of antocyanidins from *Vitis vinifera*. *J. Natural Prod* 55: 1561-3 (1992).
- Wang Z.; Huang Y.; Zou J.; Cao K.; Xu Y. and Wu J.: Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int. J. Mol. Med.* 9 (1): 77-9 (2002).
- Wegrowski J.; Robert A. and Moczar M.: *Biochem. Pharmacol.* 33: 3491-4. (1984).
- Win W.; Cao Z.; Peng X.; Trush M. and Li Y.: Different effects of genistein and resveratrol on oxidative DNA damage in vitro. *Mutation Res.* 513 (1-2): 113-20 (2002).
- Zoberi I.; Bradbury C.; Curry H.; Bisht K.; Goswami P.; Roti Roti J. and Gius D.: Radiosensitizing and anti-proliferative effects of resveratrol in two human cervical tumor cell lines. *Cancer Lett.* 175 (2): 165-73 (2002).
- Zou J.; Huang Y.; Chen Q.; Wei E.; Cao K.; Wu J.: Effects of resveratrol on oxidative modification of human low density lipoprotein. *Chin. Med. J. (Engl).* 113 (2): 99-102 (2000).

VINCA



NOMBRE CIENTÍFICO

Catharanthus roseus (L.) G. Don.

Sinonimias: Se han citado 47 para esta especie, entre ellas *Vinca rosea* L. y *Lochnera rosea* Reichb.

NOMBRES POPULARES

Español: vinca, vinca rosa, vinca mayor, pervinca tropical, flor del sapo, vicaria (Cuba), isabelita (Perú).

Portugués: pervinca maior, boa-noite

Inglés: rose periwinkle, bigleaf periwinkle.

Otros: pervenche tropicale (Francés), pervinca (Italiano), Kleines Immergrün (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un pequeño arbusto rastrero perenne perteneciente a la familia de las Apocináceas, caracterizado por presentar una altura que oscila entre 40 y 80 cm, consistencia leñosa en la base; tallos alargados; hojas de color verde oscuro brillante, aovadas, cortamente pecioladas, agudas, con una longitud cercana a los 4 cm. Las flores están conformadas por cinco pétalos y presentan distintas

tonalidades: violetas, rosadas, blancas y blancas con centro rojizo. Aparecen desde mediados de primavera hasta mediados del verano. Las variedades cultivadas presentan a menudo pequeñas manchas. El fruto es cilíndrico, compuesto por 2 folículos dehiscentes con 24 a 33 semillas negras por folículo.

HÁBITAT

Originaria de África (isla de Madagascar), donde se cultiva a escala comercial, la vinca tiene una distribución amplia en las regiones tropicales y subtropicales del planeta. El género contiene sólo 6 especies. En Argentina ha desarrollado bastante bien a tal punto que en la provincia de Misiones se ha convertido en una especie silvestre. El mercado comercial está monopolizado por Estados Unidos, seguido de los países del este europeo.

PARTE UTILIZADA

La droga vegetal está constituida por las hojas. La escasa cantidad de alcaloides presentes en la planta hace que la extracción resulte muy cara, por lo que en la actualidad se obtienen de cultivos de células y órganos de la planta. Por medio de ingeniería genética también se han logrado sintetizar. Por ejemplo, con un kilo de hojas de vinca se puede producir sólo 400 mg de *vinblastina* ó 10 mg de *vincristina*, de ahí el mayor precio de esta última droga en el mercado farmacéutico.

HISTORIA

Existen algunas referencias que aseguran que la vinca proveniría de las regiones tropicales de América. Su nombre deriva del latín *vincere* = «ligar», debido a que los vástagos rastreros largos de esta planta servían para hacer coronas. Investigaciones llevadas a cabo desde 1955 permitieron aislar alrededor de 60 alcaloides, de los cuales la *vinblastina* (aislada en 1958) y la *vincristina* (aislada en 1960) son los más importantes desde el punto de vista medicinal. Los campesinos negros de Jamaica la utilizaban con mucha frecuencia como anti-diabética.

Esto hizo que a partir de 1957 se realizaran investigaciones en Estados Unidos y Canadá, las que en un primer momento resultaron negativas, pero gracias a un hecho fortuito, permitieron llegar a descubrir sus virtudes antitumorales. En cuanto a la comercialización farmacéutica de la vinca, las multimillonarias ventas de *vinblastina* y *vincristina* promovieron amplios debates acerca de los derechos de explotación de una especie, atento que Madagascar (país de origen de donde se obtuvieron las muestras y se realizaron los ensayos) nunca obtuvo ganancias. A partir de ello, y para no repetir esta triste experiencia, se realizan convenios de coparticipación entre países proveedores de materia prima y países que industrializan la misma.

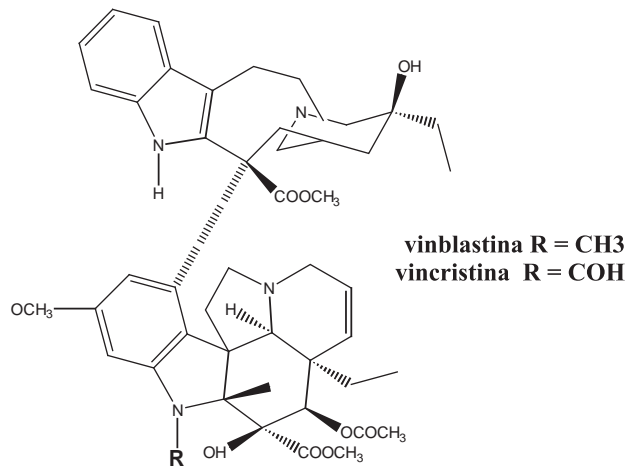
COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides (0,07-1%): Se han aislado alrededor de 70, estando presentes en hojas, tallos y raíces. La mayoría derivan del indol y del dihidroindol. Los alcaloides de la vinca se clasifican en dos grupos:

- **Monómeros:** Presentes también en diferentes Apocináceas. Los principales son: catarantina (con núcleo indólico) y vindolina (con núcleo indolina); y en menor medida isovindolina, ajmalicina (raíz), serpentina (reserpina), aparcina, akuanidina, lochnerina, alstonina, amotina, pleurosina, raubasina, roseadina, roseamina, tetrahidroalstonina, vindolinina y vindolicina.

- **Dímeros:** Específicos de esta planta: vincristina y vinblastina (vincalucoblastina).

Otros: pigmentos flavónicos y antociánicos, ácido pirocatéquico (compuesto fenólico), un glucoalcaloide (vincósido) que sería un precursor en la biosíntesis de otros alcaloides.



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los alcaloides de la vinca se emplean fundamentalmente en terapia oncológica. En esta área no constituyen un fito-medicamento, sino se tratan de especialidades medicinales. Otra área interesante de actividad es la relacionada con su probada acción hipoglucemiante. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antitumoral

Los primeros trabajos en el campo oncológico fueron realizados en 1958, en la Universidad de Ontario, por R. Noble y C. Beer quienes administraron el extracto alcohólico de las hojas a ratas, constatando una disminución en la cantidad de glóbulos blancos en sangre. Este hecho dio lugar a que se ensayara en modelos de leucemia experimental como paso siguiente, observándose el mismo fenómeno. A través de estos estudios, se pudo determinar que el alcaloide *vinblastina* respondía satisfactoriamente en casos

de linfoma de Hodgkin y tumores sólidos experimentales (Noble R., 1990). Posteriormente, el Dr. G. Suoboda, de la compañía farmacéutica Eli Lilly, demostró que un extracto conteniendo *vinblastina* lograba inhibir el crecimiento de cultivos de leucemia P-1534. A partir de este estudio, se pudo aislar un segundo alcaloide, denominado *vincristina*, el cual también fue ensayado en leucemias linfocitarias, mal de Hodgkin y diversos cánceres infantiles, como el tumor de Wilms (Pesce E., 1996). Estos alcaloides dímeros caracterizan por formar complejos con la tubulina, interfiriendo en el ensamblaje de los microtúbulos, lo cual produce la detención de las mitosis celulares en estado de metafase, con la imposibilidad de separar correctamente los cromosomas, dañando así las fibras del huso mitótico de manera similar a la *colchicina* o *podofilotoxina*. Debe recordarse que los husos mitóticos están conformados por proteínas como la tubulina, la cual es un componente clave en la conformación de los microtúbulos celulares (Goodman L. & Gilman A., 1986; Page C. et al., 1998; Villar del Fresno A., 1999).

En células tumorales del carcinoma ascítico de Ehrlich, los alcaloides de la vinca demostraron inhibir la síntesis de ácidos nucleicos, en especial del ARN (al actuar sobre el ARN de transferencia), responsable de la síntesis de proteínas celulares (Duke J. et al., 1982). Con referencia a los otros alcaloides, se pudo observar que la *pleurosina* presenta una marcada actividad inhibitoria en cultivos de melanoma B-16, en tanto la *roseadina* al igual que el anterior, demostró una significativa actividad inhibitoria en modelos *in vivo* de leucemia linfocítica P-388 (El Sayed A. et al., 1983). Por su parte, el alcaloide indólico *amotina* ha exhibido *in vitro*, una actividad antileucémica significativa, superior a la demostrada por *vinblastina*. Los efectos adversos, tras su suministro en animales, resultaron algo menores a dicho alcaloide (Sedakova L. et al., 1987).

El *sulfato de vinblastina* es empleado en ciertos tipos de tumores, como el linfoma de Hodgkin, alcanzando en muchas ocasiones remisiones completas. Por su parte el *sulfato de vincristina* ha demostrado ejercer un muy buen control en casos de leucemia aguda linfoblástica y en reticulosarcomas, los cuales no alcanzaban una buena respuesta con otras terapias. Una de las combinaciones que mayores resultados ha dado en el tratamiento del mal de Hodgkin es conocida con la sigla MOPP (Mostaza nitrogenada, Vincristina = Oncovin®, Pracarbazina y Prednisona) la cual ha logrado remisiones de hasta un 70% de casos (Neuss N., 1990). A su vez, la *vincristina* demostró experimentalmente actividad antiangiogénica, habiéndose ensayado con éxito en un tumor vascular torácico en una niña de 3 meses de edad (Moore J. et al., 2001).

Últimamente la *vincristina* y *vinblastina* han sido incorporadas en el tratamiento de tumores sólidos tales como carcinomas de mama, testículo, pulmón y cuello uterino, con singular éxito. La forma de administración es por vía intravenosa exclusivamente ya que pueden provocar necrosis tisulares. Sin embargo, existen una serie de tumores que han demostrado ser refractarios al tratamiento (Kavallaris M. et al., 2001). A raíz de ello, nuevos compuestos se han desarrollando por hemisíntesis a partir de la *vinblastina*. Se trata de *hidroximetil* y *dinitro-derivados*, los cuales evidencian interesantes actividades citotóxicas *in vitro* (Robbers J., 1997; Bolcskei H. et al., 1998; Kuklinski C., 2000).

Entre los compuestos hemisintéticos desarrollados, el más destacado es la *vinorelbina*, la cual ha sido ensayada clínicamente en pacientes con enfermedad de Hodgkin, cáncer de mama metastásico, carcinoma prostático (andrógeno-independiente) y carcinomas de pulmón y ovario (Long T. et al., 2001; Oudard S. et al., 2001). Junto al cisplatino también fue ensayada en pacientes con adenocarcinoma

de endometrio avanzado o metastásico (Gebbia V. et al., 2001). Sin embargo, ya han aparecido algunas líneas celulares uterinas resistentes a la *vinorelbina* (Takara K. et al., 2002). Otro derivado semisintético: *vinflunina*, ha demostrado una interesante actividad citotóxica y antiangiogénica *in vitro* en casos de cáncer de pulmón a células pequeñas y adenocarcinoma renal, superando en algunos casos a la *vinorelbina*. (Kruczynski A. & Hill B., 2001).

Actividad Hipoglucemiante

Esta actividad fue aprovechada y verificada por parte de la población diabética de Filipinas durante la Segunda Guerra Mundial, ante la falta de insulina que padecían las islas. En tal sentido, se preparaban tisanas en base a las hojas de vinca en concordancia a las costumbres de algunas comunidades indígenas asiáticas, comprobándose al finalizar la guerra que los índices de morbilidad no habían aumentando. Este hábito se extendió con singular éxito a Natal (Sudáfrica), Australia, Vietnam e Inglaterra, donde algunos laboratorios lanzaron productos (Cowinka®, Vinculin®) en forma de tisana con fines hipoglucemiantes exclusivamente (Handa S. et al., 1989).

Con referencia a los alcaloides monómeros (en especial la *akuaniidina*), se ha comprobado experimentalmente que ejercen efectos hipoglucemiantes, observados a través de un aumento en la captación de glucosa por parte de los tejidos (Zakaria M. & Mohd M., 1994). En modelos de diabetes bajo inducción con estreptozotocina, la actividad hipoglucemiante de las hojas de vinca resultó ser algo menor a la evidenciada por *Azadirachta indica* y superior a *Gymnema sylvestre* y *Ocimum sanctum*. Esta actividad no fue observada en ratas normoglucémicas, como así tampoco se demostró que afectara la síntesis de insulina (Swanston Flatt S. et al., 1989; Chattopadhyay R., 1999). Un trabajo reciente demostró que la administración del extracto etanólico de hojas de vinca, en dosis de 500 mg/k/día durante 1 semana de tratamiento a conejos aloxanzados, produce una reducción significativa de la glucemia (Kar A. et al., 2003).

Un ensayo realizado con el extracto diclorometano/metanólico (1:1) de las hojas y ramas de vinca (500 mg/k) administrado por vía oral durante 7-14 días, evidenció efectos hipoglucemiantes en ratas diabéticas bajo inducción de estreptozotocina. La actividad hipoglucemiante fue del 48,6% hacia el 7° día y del 57,6% hacia el día 15. La actividad enzimática (glucosa 6-fosfato-dehidrogenasa, succinato dehidrogenasa y malato-dehidrogenasa) disminuida en hígado de animales diabéticos, se vio incrementada y normalizada luego del tratamiento con el extracto hacia el 7° día. Estos resultados indican un incremento en la metabolización de la glucosa en las ratas tratadas. A su vez, los altos niveles de lipoperóxidos indicativos de estrés oxidativo, fueron normalizados en el grupo tratado con el extracto (Singh S. et al., 2001). Resultados similares fueron observados con el extracto acuoso de hojas y flores en ratas albinas diabéticas bajo inducción con aloxano, comprobándose en el mecanismo de acción una actividad directa sobre células β -pancreáticas, sumado a un efecto regenerativo celular (Ghosh S. & Suryawanshi S., 2001).

Otros Estudios microbiológicos determinaron que el alcaloide *vindolinina* presenta actividad bacteriostática frente a *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*; en tanto el alcaloide *apariquina* (en concentración del 2-3%) presentó actividad antifúngica *in vitro* (Rojas Hernández N. & Cuellar Cuellar A., 1976; Rojas Hernández N. & Díaz Pérez C., 1977). En relación a la *vincristina*, la misma se ha estudiado *in vitro* desde el punto de vista homeopático, observándose que dosis entre 5-30 μ g/100 g (equivalentes a 50-300 partes por billón)

promueve la formación de anticuerpos. Sin embargo, dosis mayores la reducen (Wagner H. et al., 1985). También se ha comprobado en ensayos *in vitro*, que los alcaloides *vincristina* y *vinblastina* estimulan la fagocitosis celular (Duke J., 1991).

La administración de extractos de las hojas de vinca por vía oral a ratas durante tiempo prolongado produjo necrosis testicular, hialinización de los túbulos seminíferos y de las células de Sertoli. A su vez, se observó un importante descenso en los niveles de glucógeno y fructosa en los tejidos reproductivos, todo lo cual confirma las propiedades antifértiles de la vinca (Mathur R. & Chaudan S., 1985). A nivel agrícola, diferentes extractos de vinca han demostrado un 88% de actividad inhibitoria frente a *Pestalotiopsis mangiferae*, uno de los agentes patógenos destructores de cultivos de *Mangifera indica* (Rai M., 1996).

Los extractos acuoso y metanólico de la raíz de la vinca exhiben una acción hipotensora arterial (probablemente debida a los alcaloides *reserpina* y *ajmalicina*), lo que ha motivado su ensayo en modelos experimentales de arterioesclerosis, a efectos de verificar cambios en los niveles lipídicos. Al respecto, luego de tres semanas de administración oral a ratas, se pudo constatar una reducción significativa en los niveles séricos de colesterol total, triglicéridos y LDL colesterol, a la vez que las tasas de HDL colesterol se incrementaron. Los mejores resultados fueron observados con el extracto metanólico (Mukherjee B. et al., 1995; Noumi E. et al., 1999). Estudios *in vitro* que comparaban la actividad antioxidante de varios extractos herbales, determinaron que la vinca presenta uno de los mayores índices de absorbancia de radicales libres, lo cual estaría en relación a la presencia de compuestos fenólicos principalmente (Zheng W. & Wang S., 2001).

FARMACOCINÉTICA

Dentro del organismo, tanto la *vinblastina* como la *vincristina* se unen a proteínas plasmáticas, especialmente ligadas a plaquetas y en menor medida a los leucocitos y eritrocitos. La vida media de la *vincristina* es de aproximadamente 2,5 horas; mientras que la de la *vinblastina* oscila entre 1 y 20 horas, dependiendo de su depuración plasmática ya que muestra un patrón multifásico (Owells R. et al., 1977). Ambos alcaloides son metabolizados en hígado, pero únicamente la *vinblastina* es transformada en un derivado biológicamente activo: la *desacetilvinblastina* o *vindesina* (introducida en el mercado farmacéutico como derivado semisintético). Luego de su excreción biliar, un 15% de la dosis administrada es detectada intacta en orina y cerca de un 10% en las heces (Bender R. et al., 1977).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La planta en infusión por lo general es bien tolerada. Los casos de toxicidad están referidos principalmente a los preparados farmacéuticos antitumorales elaborados con sus alcaloides. La *vinblastina* debido a su acción citotóxica, puede producir depresión de la médula ósea, leucopenia o granulocitopenia, entre otros. Estos efectos son menos frecuentes con la *vincristina* la que, por el contrario, puede producir trombocitopenia y alopecia (esta última reversible aún durante la continuación del tratamiento). Ninguna de las dos drogas produce anemia. La menor toxicidad de la *vincristina* hace que se la incluya en las terapias combinadas con otros agentes antineoplásicos mielosupresores (Goodman L. & Gilman A., 1986; Flórez J., 1998).

Ambos alcaloides pueden producir náuseas, vómitos y diarreas al ser administrados por vía intravenosa. Al segundo o tercer día de tratamiento con *vinblastina* puede aparecer un estado depresivo en el paciente, que en algunos casos puede requerir tratamiento. Por su parte, la *vincristina* puede

provocar polineuritis con atrofia muscular y constipación severa (por alteración del sistema nervioso autónomo). Este hecho es poco frecuente con la *vinblastina*, aunque por lo general se observa como consecuencia de dosis elevadas o tratamientos muy prolongados (Robbers J. et al., 1997).

Debe tenerse en cuenta que algunas células tumorales producen una resistencia cruzada a la acción de los alcaloides de la vinca, como así también hacia la *epipodofilotoxina*, *doxorubicina* y *colchicina*. Sin embargo, algunos informes dan cuenta que ciertos antagonistas del calcio, como el verapamilo, pueden revertir la resistencia a la *vincristina* y a la *doxorubicina*. Asimismo, la mutación en la tubulina puede causar resistencia a estos alcaloides. Los pacientes que se hacen resistentes a uno de los alcaloides de la vinca, suelen responder bien al otro, lo cual probablemente refleje más bien una diferencia en la dosificación que una verdadera resistencia cruzada. Cuando estas drogas deban administrarse por vía intravenosa, se tomarán recaudos para evitar la extravasación sanguínea, la cual puede provocar irritación y estados inflamatorios (Villar del Fresno A., 1999; Kuklinski C., 2000).

Alcaloide	Alopecia	Mielosupresión	Neurotoxicidad	Daños por extravasado
Vincristina	++	----	++++	++++
Vinblastina	+++	++++	+++	++++
Vindesina	+++	+++	++	++++
Vinorelbina	++	++	+	++++

Estudios de toxicidad comparativa entre alcaloides de la vinca (Page C. et al., 1998)

CONTRAINDICACIONES

Embarazo (los alcaloides de la vinca son teratogénicos) y leucopenia severa. En forma de tisanas no se han reportado contraindicaciones (Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *bromelaina* (presente en *Ananas comosus*) incrementa el efecto de *vincristina*, debido a una probable actividad fibrinolítica y antitumoral demostrada tanto *in vitro* como en ensayos en humanos (Taussig S. & Batkin S., 1988; Brinker F., 1998).

STATUS LEGAL

Las hojas de vinca se encuentran aprobadas por el Ministerio de Sanidad de Cuba para uso humano (García González M., 2000). Los alcaloides purificados y sintetizados constituyen una especialidad medicinal.

USOS MEDICINALES

La *vinblastina* se emplea en forma de sulfato y se comercializa en ampollas, debiéndose guardar en refrigerador debido a la alta inestabilidad de la droga. Es de particular utilidad en el tratamiento del mal de Hodgkin (generalmente combinada a otros fármacos), linfomas linfocíticos e histiocíticos y en coriocarcinomas. Junto con cisplatino y bleomicina, configura el régimen de elección para el tratamiento de cáncer de testículo no seminomatoso diseminado. La *vincristina* se emplea también como sulfato en forma de ampollas, siendo de capital importancia en el abordaje de leucemias agudas en niños (junto con prednisona, producen remisiones completas hasta en un 90% de casos).

La inclusión de asparaginasa o daunorubicina prolonga remisiones libres de enfermedad. Combinada con otras drogas, se emplea además en linfomas, sarcomas y algunos carcinomas. En el caso de linfoma de Hodgkin avanzado,

se emplea el régimen MOPP (mecloroetamina, vincristina = Oncovin®, procarbazona y prednisona). La *vindesina* es un derivado semisintético de la *vinblastina* (se obtiene por desacetilación y aminación del carboxilo) siendo empleada en algunos cánceres refractarios a otros tratamientos, como ser cáncer de esófago metastásico o cáncer de mama avanzado. Otro derivado semisintético de la *vinblastina*, conocido como *vinorelbina*, se ha introducido en los tratamientos de cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas, ya sea como monodroga o combinado con cisplatino (Robbers J. et al., 1997; Villar del Fresno A., 1999; Kuklinski C., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

Entre los usos populares de la vinca cuentan especialmente los destinados al control de la diabetes por parte de las comunidades indígenas asiáticas (India, Filipinas, Vietnam) y del Brasil. También es empleada en el tratamiento de hemorragias, cicatrización de heridas, inflamaciones oculares, dolor de garganta, picaduras de avispas, tratamiento de enfermedades nerviosas y cardiovasculares. En Camerún emplean la decocción de la raíz para tratar la hipertensión arterial.

En Sudamérica emplean el cocimiento de las hojas para evitar la lactancia y en uso externo para estimular la circulación sanguínea en piernas. En Tobago se emplea la infusión de la planta entera a razón de 3 tazas diarias para tratar problemas de tiroides. En Cuba se prepara una maceración acuosa de las flores blancas para realizar lavados y fomentos en afecciones oculares y heridas en piel. En Malasia es empleada la decocción de la raíz como febrífugo y antidisentérico. En China se emplea la planta entera como regulador de la presión sanguínea y de los ciclos menstruales en la mujer. También la raíz como vermífuga y las hojas como antidiarreicas.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Las hojas al 2-3%. Tomar 2-3 tazas diarias.

CURIOSIDADES

La actividad antitumoral de esta especie resultó provenir de un hallazgo casual, ya que los compuestos activos fueron aislados durante una investigación acerca de las propiedades hipoglucemiantes de esta especie. En el estudio se observó aparte de la verificación de cambios en los niveles de glucemia, una disminución en la cantidad de glóbulos blancos. Fue costumbre durante muchos años entre los nativos de la isla de Madagascar, colocar guirnaldas de vinca sobre el cuello de los condenados a muerte.

ESPECIES RELACIONADAS

Vinca minor L.: Se trata de una planta perenne, conocida como *vincapervinca*, *vinca menor*, *lesser periwinkle* (inglés) o *petit pervench* (francés), que caracteriza por presentar una altura inferior al metro, y por presentar tallos postrados, hojas aovadas-pedunculadas y flores solitarias de color azul pálido. Es originaria de Europa, creciendo silvestre en bosques arcillosos y calcáreos, con buen drenaje, hasta los 1.200 metros de alto. Entre sus principios activos destacan: alcaloides indólicos en una proporción del 0,5% (*vincamina*, *epivincamina*, *eburnamonina*, *vincadiformina*, *vincadina*, *vincina*, *minovincina*, *pubescina* y *vinina*), taninos, flavonoides (*rutovincina*), ácidos orgánicos (*ácidos ursólico*, *cafeico* y *p-hidroxibenzoico*), sales minerales (*calcio*, *magnesio*, *manganeso* y *potasio*), fitosterol, vitamina C, robinósido (flores) y caucho. Su principal alcaloide *vincamina*, se hemisintetiza a partir del alcaloide *tabernosina* proveniente de una Apocinácea africana conocida como *voacanga* (Cabezón Martín C., 1997).

Otros productos comerciales derivan de estructuras aná-

logas como es el caso de la *vinpocetina* (Cavinton®), un etiléster sintético procedente de la *apovincamina* que ha demostrado buenos resultados en casos de accidente cerebrovascular agudo (Feigin V. et al., 2001), en el abordaje de mujeres con síntomas climatéricos asociados a hiperlipidemia (Kolarov G. et al., 2001) y como antioxidante en dosis terapéuticas (Horvath B. et al., 2002).

Del total de alcaloides, la *vincamina* representa el 10-15%, siendo el principal responsable de la acción vasodilatadora cerebral, logrando aumentar el flujo circulatorio en un 20%. A ello se suma un incremento en el consumo de oxígeno y glucosa, cuando se administra en forma i.v., de acuerdo con diversas experiencias realizadas en animales y humanos, logrando además disminuir la isquemia local inducida por oclusión de la arteria cerebral en gatos (Cook P. & James I., 1981; Döpke W., 1981).

El conjunto de alcaloides ejerce una acción simpaticolítica, espasmolítica, hipotensora, vasodilatadora cerebral y coronaria, analgésica y protectora capilar, incluso superior a la ejercida por los *rutósidos*. (Bianco A. et al., 1984). En el mecanismo íntimo de acción se ha observado un incremento en la glucólisis aerobia, lo cual produce una mayor producción de ATP, con disminución del edema astrocitario, favoreciendo



así el restablecimiento de las conexiones neuronales, lo que conlleva a aumentar la producción de CO₂, arrojando como resultado final una vasodilatación (Peris J. et al., 1995).

La actividad circulatoria cerebral contraindicaría su uso en caso de tumores encefálicos. Dosis muy altas pueden provocar hipotensión arterial (Gruenwald J., 1998). La *vincamina* presenta escasa biodisponibilidad, lo cual hace que se comercialicen fórmulas con liberación y acción prolongada (microgránulos o comprimidos multicapa). También se suele asociar a protectores capilares o antirradicales libres (Emara L. et al., 2000). Un informe dio cuenta de su utilidad como preventivo en casos de epilepsia (Dutov A. et al., 2001).

Los usos etnomedicinales emplean tanto las hojas como la planta entera en flor, en casos de hipertensión arterial, diabetes (en África), diarrea, sedante y cicatrizante por vía externa. El uso popular aconseja la decocción de las hojas en una proporción de una cucharada de postre por taza, tras un hervor de dos minutos, dosificándose entre dos y cuatro tazas diarias. El extracto fluido (1:1) a razón de 30-50 gotas, 1-3 veces al día. En extracto seco (5:1) se administran 0,3-2 g/día (Arteche García A. et al., 1998).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Edit. Científico-Técnica de La Habana. Cuba. (1993).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina. Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1999).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia. Vademecum de Prescripción*. Masson S. A. 3ª Ed. (1998).
- Bender R.; Castle M.; Margileth D. and Oliverio D.: *The pharmacokinetics of vincristine in man*. Clin. Pharm. Ther. 22: 430-38 (1977).
- Bianco A.; Guiso M. y Passacantili P.: *Iridoid and phenylpropanoid glycosides from new sources*. J. Nat. Prod. 47: 901-2. (1984).
- Bolskei H.; Szantay C. (jr), Mak M.; Balazs M. and Szantay C.: *New antitumor derivatives of vinblastine*. Acta Pharm. Hung. 68 (2): 87-93 (1998).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Sandy, Oregon. (1998).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de plantas medicinales según la medicina tradicional marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Chattopadhyay R.: *A comparative evaluation of some blood sugar lowering agents of plant origin*. J. Ethnopharmacol. 67 (3): 367-72 (1999).
- Cuellar A y Lürincz C.: *Acción microbiológica inhibitoria de varios extractos de Catharanthus roseus (L.) G.D. que crecen en Cuba. Aislamiento y caracterización de vinblastina y vlenrosina, dos alcaloides con propiedades citostáticas*. Rev. Cubana de Farmacia. 9 (3):183-199 (1975).
- Döpke W.: *The eburnamine-vincamine alkaloids*. In: *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*. RGA. Rodrigo Ed., New York, Academic Press. 20: 297-332. (1981).
- Duke J.; Foreward A. and Hartwell J.: *Plants used against cancer. A survey*. Lawrence, Kansas. (1982).
- Duke J.: *Hierbas con potencial anti-Sida. Medicina Holística*. 28: 39-42. (1991).
- Duke J.: *The Role of Medicinal Plants in Health Care in India*. In: *Medicinal Resources of the Tropical Forest*, USA. (1996).
- Dutov A.; Gol'tranitsa V.; Temnikova I. and Fedotova A.: *Cavinton® in epilepsy treatment and prevention*. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S S Korsakova. 101 (11): 59-61 (2001).
- El-Sayed A.; Handy G. and Cordell G.: *Catharanthus alkaloids. XXXVIII. Confirming structural evidence and antineoplastic activity of the bisindole alkaloids leuroisine-N'-b-oxide (pleurosine), roseadine and vindoline from Catharanthus roseus*. J. Nat. Prod. 46 (4): 517-27 (1983).
- Emara L.; El-Menshawi B. and Estefan M.: *In vitro, in vivo correlation and comparative bioavailability of vincamine in prolonged-release preparations*. Drug. Dev. Ind. Pharm. 26 (3): 243-51 (2000).
- García González M.: *Legislación Iberoamericana sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed.). CYTED. (2000).
- Gebbia V.; Testa A.; Borsellino N.; Ferrera P.; Tirrito M. and Palmieri S.: *Cisplatin and vinorelbine in advanced and/or metastatic adenocarcinoma of the endometrium: a new highly active chemotherapeutic regimen*. Ann. Oncol. 12 (6): 767-72 (2001).
- Ghosh S. and Suryavanshi S.: *Effect of Vinca rosea extracts in treatment of alloxan diabetes in male albino rats*. Indian J. Exp. Biol. 39 (8): 748-59 (2001).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 7ª Edic. Edit. Panamericana. (1986).
- Gob S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular Diseases*. Pelanduk Public. Kuala Lumpur, Malaysia. (1995).
- Feigin V.; Doronin B.; Popova T.; Gribacheva E.; Tchervov D.: *Vinpocetine treatment* - Kar A.; Chondary B. and Bandyopadhyaya N.: *Comparative evaluation of hypoglycemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats*. J. Ethnopharmacol. 84 (1): 105-8 (2003).
- Kavallaris M.; Verrills N. and Hill B.: *Anticancer therapy with novel tubulin-interacting drugs*. Drug Resist. Updat. 4 (6): 392-401 (2001).
- Kolarov G.; Orbetsova M.; Nalbanski B.; Kamenov Z.; Georgiev S.; Filipov E.; Petrova I.; Marinov B. and Georgiev G.: *Complex effects of Cavinton® on climatic symptoms*. Akush Ginekol. (Sofia). 42 (2): 37-41 (2001).
- Kuklinski C.: *Farmacognosia*. Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Kruczynski A. and Hill B.: *Vinflumine, the latest Vinca alkaloid in clinical development. A review of its preclinical anticancer properties*. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 40 (2): 159-73 (2001).
- Long T.; Twillman R.; Cathers Schiffman T. and O'Donell T.: *Treatment of vinorelbine-associated tumor pain*. Am. J. Clin. Oncol. 24 (4): 414-5 (2001).
- Marles R. and Farnsworth N.: *Antidiabetic drugs and their active constituents*. Phytomedicine. 2 (2): 137-189. (1995).
- Moore J.; Lee M.; Garzon M.; Soffer S.; Kim E.; Saouaf R.; Del Toro G.; Yamashiro D. and Kandel J.: *Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine*. J. Pediatr. Surg. 36 (8): 1273-6 (2001).
- Mukherjee B.; Sarkar A.; Kulkarni S. and Chatterjee M.: *Hypolipidemic activity of Catharanthus roseus leaf extracts in mice*. Fitoterapia. 66 (6): 483 (1995).
- Noble R.: *The discovery of the vinca alkaloids-chemotherapeutic agents against cancer*. Biochem. Cell. Biol. 68 (12): 1344-51 (1990).
- Noumi E.; Houngue F. and Lonsi D.: *Traditional medicines in primary health care: plants used for the treatment of hypertension in Bafia, Cameroon*. Fitoterapia. 70 (2): 134-9 (1999).
- Oundard S.; Catty A.; Humblet Y.; Beauduin M.; Suc E.; Piccart M. et al.: *Phase II study of vinorelbine in patients with androgen-independent prostate cancer*. Ann. Oncol. 12 (6): 847-52 (2001).
- Owellen R.; Hartke C. and Hains F.: *Pharmacokinetics and metabolism of vinblastine in humans*. Cancer Res. 37: 2597-2602 (1977).
- Page C.; Curtis M.; Walker M.; Sutter M. and Hoffman M.: *Farmacología Integrada*. Harcourt, USA. (1998).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fitoterapia Aplicada*. Ed. Mivoff. España (1995).
- Peixe E.: *Productos farmacéuticos de plantas medicinales*. En: *Plantas Medicinales de México*. Pp. 279-94. Univ. Autónoma Chapingo. México (1996).
- Plotkin M.: *Aprendiz de Chamán*. Edit. Emecé. Argentina. (1995). in acute ischaemic stroke: a pilot single-blind randomized clinical trial. Eur. J. Neurol. 8 (1): 81-5 (2001).
- Granda M. y Acosta L.: *Apuntes sobre el cultivo de plantas medicinales en Cuba: Catharanthus roseus (L.) G. Don. (vicaria). Cultivos Tropicales* 6 (2): 491-8. (1984).
- Gruenwald J. (Ed.): *PDR for Herbal Medicines*. 1st Ed. Medical Economic Company. USA. (1998).
- Handa S. and Chauva Maninder A.: *Hypoglycaemic plants: a review*. Fitoterapia. 60 (3): 202. (1989).
- Horvath B.; Marton Z.; Halmosi R.; Alexy T.; Szapary L.; Vekasi J.; Biro Z.; Habon T.; Kesmarky G. and Toth K.: *In vitro antioxi-dant properties of pentocifylline, piracetam and vinpocetine*. Clin. Neuropharmacol. 25 (1): 37-42 (2002).
- Rai M.: *Herbal medicines in India: retrospect and prospect*. Fitoterapia. 65 (6): 483-91 (1994).
- Rai M.: *In vitro evaluation of medicinal plant extracts against Pestalotiopsis mangiferae*. Hindustan Antibiot. Bull. 38 (1-4): 53-6 (1996).
- Robbers J.; Speedie M. and Tyler V.: *Farmacognosia e Farmacobiocología*. Edit. Premier. Brasil. (1997).
- Rojas Hernández N. and Cuellar A.: *Microbiological analysis of vindolinina (an alkaloid isolated from Catharanthus roseus) and some of its structural changes*. Rev. Cubana Med. Trop. 28 (1): 45-51 (1976).
- Rojas Hernández N. and Díaz Pérez C.: *Fungal activity of various alkaloids isolated from Catharanthus roseus G. Don*. Rev. Cubana Med. Trop. 29 (3): 147-52 (1977).
- Rombi M. and Leonete A.: *Tratado de Fitomedicina*. Ed. Medicinas Complementarias. Madrid. (1992).
- Sedakova L.; Bukharova I.; Treschbalin I. and Syrnkin A.: *Antitumor and toxic effects of amotin*. Eksp. Onkol. 9 (5): 76-7 (1987).

- Singh J.; Rao R. and Atal C.: Ajmalicine: a medicinally important alkaloid from *Catharanthus roseus*. In C. K. Atal and B. M. Kapur Ed., *Cultivation and Utilization of Medicinal Plants*. Pp. 284-87. Jammu Tawi, India, pp. 877. (1982).

- Singh S.; Vats P.; Suri S.; Shyam R.; Kumria M.; Ranganathan S. and Sridharan K.: Effect of an antidiabetic extract of *Catharanthus roseus* on enzymic activities in streptozotocin induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 76 (3): 269-77 (2001).

- Swanston Flatt S.; Day C.; Flatt P.; Gould B. and Bailey C.: Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. *Studies in normal and streptozotocin diabetic mice.* *Diabetes Res.* 10 (2): 69-73 (1989).

- Takara K.; Sakaeda T.; Yagami T.; Kobayashi H.; Ohmoto N.; Horinouchi M.; Nishiguchi K. and Okumura K.: Cytotoxic effects of 27 anticancer drugs in HeLa and MDR1-overexpressing derivative cell lines. *Biol. Pharm. Bull.* 25 (6): 771-8 (2002).

- Tausig S. and Batkin S.: Bromelain, the enzyme complex of pineapple and its clinical application. An update. *J. Ethnopharmacol.* 22: 191-203 (1988).

- Veerpoort R.: Novel approaches to the improvement of secondary metabolite production in plants or plant cell cultures. VIII° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).

- Villar del Fresno A. (Ed.): *Farmacognosia General. Edición Síntesis*. España. (1999).

- Wagner H.; Proksch A.; Vollmar A.; Krenzamp B and Bauer J.: In vitro phagocytosis stimulation by means of isolated plant compounds measured in the phagocytosis chemoluminescence model. *Planta Med.* 52:139 (1985).

- Zakaria M. and Mobd M.: Traditional Malay Medicinal Plants. Penerbit Fajar Bakti Sdn. Kuala Lumpur. (1994).

- Zheng W. and Wang S.: Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *J. Agric. Food Chem.* 49 (11): 5165-70 (2001).

W WITHANIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Withania somnifera (L.) Dunal.

Sinonimia: *W. kansuensis* Kuang & A.M.Lu.

NOMBRES POPULARES

Español: withania, oroval, beleño macho, tomatillo del diablo.

Portugués: erva moira sonífera.

Inglés: winter cherry, Indian ginseng.

Otros: ashwagandha, avarada (India), pommadureddu, spaccapietre (Italia).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una especie perteneciente a la familia de las Solanáceas, caracterizada por presentar una altura entre 50-120 cm; ramas leñosas de extremidades grisáceas cubierta de una pilosidad estrellada; hoja simples, opuestas, con peciolos de 1-2 cm con lámina elíptico-ovoide, de 10 cm de longitud; flores pequeñas verdosas o amarillentas, sésiles, de 1-1,5 cm de longitud; y frutos conformados por bayas rojizas, de 6 mm de diámetro, recogidas en un cáliz hinchado y membranoso.

HÁBITAT

El género *Withania* comprende unas 23 especies distribuidas en todo el mundo. *Withania somnifera* sería originaria del sur de África, siendo luego distribuida hacia África septentrional, región mediterránea, Europa meridional (Península Ibérica), Islas de Sicilia y Cerdeña, Egipto, Marruecos, Asia oriental, Pakistán, Sri Lanka e India. En este último país se cultiva en los alrededores de Manasa, más precisamente en la región de Madhya Pradesh.

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la raíz, la cual presenta olor típico y un sabor amargo-agrio.

HISTORIA

Esta planta ha sido vastamente empleada por la Medicina Ayurvédica desde tiempos muy antiguos, siendo recomendada como revitalizante y energizante, de ahí su mote de *ginseng de la India*. El nombre sánscrito *Ashwagandha* deriva de *ashva* = «olor» y *gandha* = «caballo», refiriéndose no sólo al aroma de su raíz similar a la orina de caballo, sino también a la vitalidad y fuerza de esos animales. Precisamente en Charaka Samitha (el texto ayurvédico más antiguo que data de unos 2.800 años) se enunciaba su uso como revitalizante e incrementador de las facultades intelectuales. La denominación de especie *somnifera* se refiere al empleo popular de las semillas como hipnóticas y sedantes. El término italiano *pommadureddu* hace referencia a su similitud con pequeños tomates.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Lactonas Esteroidales: witanólidos A-O, Q, R, T, U, Y y WS-1; dihidroxi-witadienólido, hidrox-witadienólido D, witanósidos I-VII, witaferina A, 5-hidroxi-witanólido R, witasomidienona, witaferinilo, witanina, dienólidos, trienólidos, fisagulina D, viscosalactona B, coagulina Q, witasomniferina A, witasomniferoles, sominona, sominólido. Recientemente se han desarrollado análisis cuantitativos por HPLC para la determinación de witaferina A y witadienólido D como marcadores (Ganzer M. et al., 2003).

Alcaloides (0,13-4,3%): anaferina, anahigrina, anaferina, ashwagandina, ashwagandinina, cuscohigrina, isopeletierina, pseudotropina, pseudowitanina, solasodina, somniferina, somniferinina, somnina, visamina, witanina, witaninina, withanona, withasomnina.

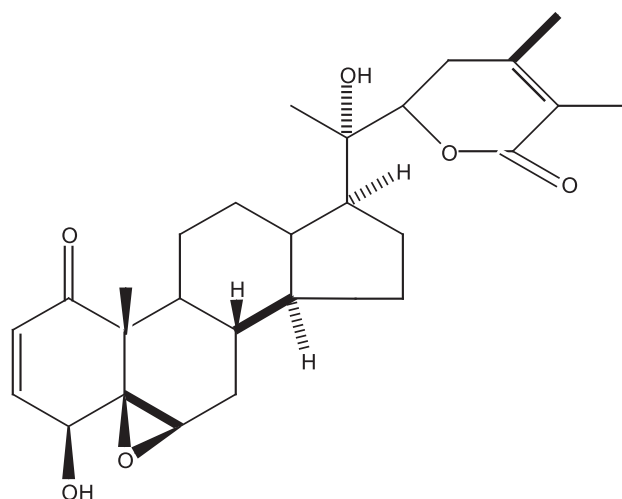
Otros: sitoindósidos VII y VII (acilesteril-glicósidos); sitoindósidos IX y X (C-27-gluowitanólidos), carbohidratos (sacrosa), aceite esencial, ácidos grasos, hierro, esteroides (β -sitosterol), hentriacontano, escopoletina, dulcitol, ácido clorogénico, ácido aspártico, glicina, tirosina, alanina, prolina, triptofano, ácido glutámico, cisteína, cistina, arginina, ornitina.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La withania forma parte de un selecto grupo de plantas consideradas adaptógenas, capaces de incrementar la resistencia no específica del organismo y el nivel de adaptación fisiológica frente a agentes externos hostiles (no microbianos) o generadores de estrés (Panossian A. et al., 1999). Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Adaptogénica

En ratas sometidas a estrés por inmovilización y frío, la administración de extractos de raíz de withania previno el



witanólido D

ascenso de glucemia, ácido láctico, urea y creatinina, típicos en estas circunstancias (Bhattacharya S. et al., 1987; Bhattacharya S. & Muruganandam A., 2003). Asimismo, el extracto de raíz de withania evidenció en ratas prevenir las úlceras gástricas por estrés y aspirina a la vez que produjo un mayor tiempo de flotación en los tests de natación forzada (Singh N. et al., 1982; Archana R. et al., 1999).

Entre los compuestos responsables de dicha actividad figuran los *sitoindósidos* presentes en la raíz, no así la *withaferrina A*. En dosis de 200/500 mg/k vía oral, los *sitoindósidos* IX y X no sólo demostraron un efecto antiestrés en ratas y ratones albinos, sino también demostraron incrementar la memoria y aprendizaje de los animales (Ghosal S. et al., 1989). Un reciente trabajo efectuado en ratas sometidas a diferentes situaciones de estrés demostró que la fracción hidrosoluble de la raíz (libre de *witanólidos*) presenta una significativa actividad adaptogénica de manera dosis dependiente (Singh B. et al., 2003).

Un estudio doble-ciego, controlado con placebo, efectuado en 141 humanos voluntarios a lo largo de un año, reveló que el grupo que había consumido polvo de la raíz de withania presentaba incrementos en la tasa de hemoglobina, melanina capilar, junto a un descenso discreto en las cifras colesterol total (Kuppurajan K. et al., 1980). Otro estudio desarrollado a lo largo de 40 días en mujeres voluntarias, demostró la superioridad del extracto de withania (500 mg/día) sobre el placebo y sobre un extracto estandarizado de *Panax ginseng*, lo cual fue constatado a través de diferentes parámetros tales como evaluaciones matemáticas y de lógica, tiempo de reacción a estímulos auditivos y visuales (Karnick C., 1991).

En un estudio realizado en ratas sometidas a estrés crónico, la administración de extractos de *glucowitanólidos* de la raíz, en dosis orales de 10-20-50 mg/k, produjo normalización en las cifras elevadas de superóxido dismutasa (SOD) y de la actividad lípido-peroxidativa observada en corteza frontal y *striatum*, a la vez que incrementaba la actividad de las enzimas catalasa y glutatión peroxidasa. Estos resultados confirman la actividad adaptogénica y antiestrés de la withania (Bhattacharya A. et al., 2001).

Actividad sobre SNC

Los primeros trabajos realizados en la década del '60 demostraron que el extracto metanólico (70%) de raíz de withania administrado a ratas (n=144) y ratones (n=220) evidenciaba una merma en los movimientos y respuestas motoras a estímulos, acompañado de disminución en el tono muscular, pereza de movimientos, retardo en la respuesta a reflejos e incapacidad para mantener el equilibrio.

Una respuesta similar e inmediata fue observada tras la administración intravenosa del extracto. Bajo administración intraperitoneal los efectos aparecieron a los 15 minutos y en la administración oral ocurrió a la hora de administrado el extracto (Malhotra C. et al., 1960). Por otra parte, un extracto seco de raíz de withania valorado en 4% de alcaloides totales, también evidenció efectos depresores en SNC de ratones, ratas, perros y monos (Malhotra C. et al., 1965). En ratas sometidas a convulsiones bajo inducción de pentilentetazol, diferentes extractos de raíz de withania demostraron efectos inhibitorios, presumiblemente por acción de los compuestos lactónicos sobre receptores GABA (Kulkarni S. et al., 1993). El incremento de receptores dopaminérgicos en cuerpo estriado provocados durante las situaciones de estrés, son suprimidos por la administración previa de raíz de withania (Saksena A. et al., 1989). Asimismo, en ratas sometidas a estrés por inmovilización durante 14 horas, la administración de extractos alcohólicos de raíz de *Withania somnifera* y de *Semecarpus anacardium* demostró reducir en un 80% el daño degenerativo observado en células pertenecientes a la región del hipocampo, comparado con un grupo de ratas control (Shukla S. et al., 2000; Jain S. et al., 2001).

Se ha comprobado experimentalmente que los extractos de withania tendrían efectos agonistas sobre receptores cerebrales colinérgicos y GABAérgicos, lo cual explicaría los beneficios que se obtienen con esta especie en trastornos de memoria y aprendizaje, a la vez que abre las puertas para futuros ensayos en enfermedad de Alzheimer (Metha A. et al., 1991; Schliebs R. et al., 1997). Experimentalmente se pudo observar que la administración oral de extractos de raíz de withania (50-200 mg/k) a ratas sometidas a shock electroconvulsivante a lo largo de 7 días, atenúa significativamente la pérdida de memoria observada en estos casos a partir del séptimo día de suministro (Dhuley J., 2001).

La administración de un vino elaborado con la raíz de withania durante 1 mes demostró en pacientes voluntarios resultados satisfactorios en el control de neurosis de ansiedad, mejorando los síntomas asociados tales como palpitations, temblores, cefaleas, anorexia, falta de concentración, fatiga e irritabilidad. La fracción alcaloide soluble en acetona de withania demostró en perros, ratas y monos, efectos sedantes y potenciadores del sueño barbitúrico (Berra J., 2000).

Estudios en ratas demostraron que la administración oral durante cinco días de *glucowitanólidos* obtenidos de la raíz, en dosis de 20-50 mg/k/día, produce efectos ansiolíticos similares al lorazepam (0,5 mg/k, i.p.) lo cual fue puesto en evidencia al disminuir los niveles de tribulina, un marcador endocóide de ansiedad, luego de una inyección previa del agente ansiogénico pentilnetetazol. Por otra parte, dicho extracto demostró a través de diferentes tests, efectos antidepressivos comparables a los evidenciados por imipramina (Bhattacharya S. et al., 2000). El extracto hidroalcohólico de la raíz de withania administrado a ratas por vía oral (1 g/k) durante 30 días previos a la oclusión experimental de la arteria media cerebral, demostró reducir los daños o lesiones hemisféricas, junto a una disminución significativa en los niveles de malondialdehído, lo cual expresa un mecanismo antioxidativo preventivo sobre focos isquémicos (Chaudhary G. et al., 2003)..

Actividad Inmunoestimulante

Extractos en polvo de withania administrados por vía intraperitoneal a ratones, han demostrado propiedades inmunoestimulantes, generando una significativa movilización e incremento en la actividad fagocitaria de macrófagos peritoneales, como así también un incremento en la celularidad de médula ósea y en la actividad de enzimas lisosomales

(Dahanukar S. & Tatthe U., 1997; Davis L. & Kuttan G., 2000). A su vez, el extracto metanólico de la raíz demostró incrementar la producción de óxido nítrico por parte de macrófagos J774 (Iuvone T. et al., 2003).

En dicha actividad se destaca la presencia de dos glucósidos witanolídicos: *sitoindósidos IX y X*, en cambio la *witaferina A*, por separado, demostró efectos inmunosupresores (Ghosal S. et al., 1989). La actividad inmunoestimulante fue puesta de manifiesto en varias experiencias animales, como por ejemplo, en ratas con aspergilosis (Dhuley J., 1998b). A su vez, los extractos de raíz de *withania* demostraron corregir en ratas la quimiotaxis macrofágica disminuida en presencia del agente carcinogénico ochratoxina A. Asimismo demostró actuar regulando los niveles de interleukina-1 y del factor de necrosis tumoral (Dhoney J., 1997).

En monos sometidos a intoxicación por azatioprima, prednisolona y ciclofosfamida, la administración de extractos de *withania* redujeron la mielosupresión inducida por dichos fármacos. A su vez, se constató un incremento del peso, y en sangre un aumento en la concentración de hemoglobina, del número total de eritrocitos, leucocitos y plaquetas (Ziauddin M. et al., 1996). En ratas sometidas a toxicidad por cisplatino, se pudieron constatar efectos inmunoestimulantes en los lotes de animales que recibieron extractos de *withania* (Rege N. et al., 1999).

Actividad Antiinflamatoria

Estudios en ratas con edema plantar bajo inducción de carragenina y granuloma por torunda de algodón, evidenciaron la actividad antiinflamatoria de los extractos en polvo de la raíz de *withania*, a través de una disminución en la síntesis de glucosaminoglicanos en el área lesional y por un descenso de α -2-macroglobulina, una proteína que aumenta sus niveles considerablemente en dichos procesos (Sharma A. et al., 1980; Sadique J., 1987; Al Hindawi M. et al., 1992). No se descarta además, una actividad supresora sobre linfocitos T (Ríos Cañavate J., 1994). La administración a largo plazo de extractos de *withania* a ratas con artritis, evidenció mejorías en los movimientos de los animales y en el grado de lesiones articulares degenerativas observadas por rayos X (Handa S. et al., 1992).

En un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo, el suministro por vía oral de extractos de raíz de *withania* combinados con minerales, evidenció mejorías clínicamente significativas en el control del dolor e inflamación de pacientes con osteoartritis de diferente grado y localización, lo cual fue medido a través del score internacional de discapacidad de Ritchie (Kulkarni R. et al., 1991). Resultados satisfactorios fueron observados en pacientes con artritis reumatoidea y parálisis residual por poliomielitis, combinando aceites para aplicación externa y extractos por vía interna de *withania* (Ramachandram P. et al., 1996).

Actividad Antioxidante

Estudios realizados en conejos demostraron el efecto antioxidante de extractos de raíz de *withania*, al prevenir la peroxidación lipídica inducida por estrés (Dhuley J., 1998a). Entre los compuestos responsables se cita a los glucowitanolídicos *sitoindósidos VII, VIII, IX y X*, y a la *witaferina A*. Cabe destacar que la actividad antioxidante de esta especie juega un papel muy importante en los procesos inflamatorios, inmunológicos y cognitivos (Bhattacharya S. et al., 1997a). Incluso tendría ingerencia en la acción hipoglucemiante observada en ratas con diabetes experimental, debido al efecto antioxidativo sobre islotes de Langerhans por incremento en la actividad de la enzima superóxido dismutasa (Bhattacharya S. et al., 1997b).

La actividad antioxidante de los *sitoindósidos* de *Withania*

somnifera (10-50 mg/k) también fue puesta de manifiesto al reducir la toxicidad hepática (peroxidación lipídica) provocada por altas dosis de hierro (30 mg/k, i.p.) administradas previamente en ratas (Bhattacharya A. et al., 2000). Por otra parte, la administración de un extracto de raíz de *withania* en dosis de 20 mg/k/animal, por vía intraperitoneal, redujo el efecto papilomogénico del dimetil-benzantraceno (DMBA), observándose un incremento (a nivel de hígado y piel) de la actividad de enzimas antioxidantes tales como glutatión-S-transferasa, catalasa, glutatión-peroxidasa, etc, lo cual redujo significativamente la formación de peróxidos lipídicos (Davis L. & Kuttan G., 2001). De acuerdo con un estudio efectuado en ratas, la actividad antioxidante de los *witanolídicos* de la raíz jugaría un papel muy importante en la reducción de las manifestaciones extrapiramidales producidas por haloperidol (Naidu P. et al., 2003).

Oncología Experimental

El extracto hidroalcohólico de la raíz de *Withania somnifera* evidenció una actividad inhibitoria en el crecimiento del sarcoma 180 trasplantado en ratones (Divi P. et al., 1992). A su vez, dicho extracto (400 mg/k/día) administrado por vía oral, demostró en ratones actividad quimiopreventiva frente al 20-metilcolantreno, una sustancia inductora de fibrosarcomas. El mecanismo de acción está centrado en la capacidad antioxidante y detoxificante del extracto (Prakash J. et al., 2001). La administración de extractos en polvo y acuosos de *withania* a ratas, demostró reducir la toxicidad (especialmente leucopenia) inducida por radioterapia (Kuttan G., 1996), ciclofosfamida (Davis L., 2000) y paclitaxel (Gupta Y. et al., 2001).

También pudo comprobarse que la *withania* aumenta la sensibilidad de diferentes tipos de células cancerosas a la terapia radiante, lo cual estaría relacionado principalmente a la presencia de *witaferina A* (Devi P. et al., 1995; Sharad A. et al., 1996; Ganasoundari A. et al., 1997). Un reciente trabajo demostró la actividad inhibitoria de los *witanolídicos* presentes en las hojas (en especial la *witaferina A* y *viscosalactona B*) sobre cultivos de células de cáncer de pulmón (NCI-H460), cáncer de colon (HCT-116) y cáncer de mama (MCF-7). (Jayaprakasam B. et al., 2003).

Otros

La administración de extractos de raíz de *withania* (4% de alcaloides totales) en íleon aislado de ratas y conejos demostró, a bajas dosis, efecto espasmódico (reducida por sulfato de atropina y abolida por tartrato de pentolinium). En cambio a altas dosis, el efecto fue relajante y espasmolítico, de potencia más baja que la papaverina (Malhotra C. et al., 1965).

La administración del extracto de *withania* por vía oral a ratones durante un mes produjo efectos anabólicos evidenciados por incremento del peso corporal en los animales (Singh N. et al., 1982). Otros estudios en ratones demostraron que los extractos de *withania* reducen la tolerancia al efecto analgésico de la morfina, y disminuyen los efectos del síndrome de abstinencia a dicha droga (Kulkarni S. et al., 1997). A nivel antimicrobiano, el extracto metanólico de la planta entera produjo inhibición *in vitro* sobre cultivos de *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. El área de inhibición fue comparativamente similar a ampicilina, en concentración de 20 μ g/ml, y a neomicina, en concentración de 40 μ g/ml. Dicho extracto metanólico demostró mayor efecto antimicrobiano que los extractos clorofórmico, hexánico y acuoso (Ahmad I. et al., 1998; El Egami A. et al., 1998).

El suministro por vía oral a ratones hembra del extracto de raíz de *withania* (1,4 g/k) durante 20 días consecutivos produjo incremento en la concentración plasmática de la

hormona tiroxina (T4), pero sin afectar los niveles de triiodotironina (T3). (Panda S. & Kar A., 1999). En un estudio efectuado en 12 pacientes voluntarios con hipercolesterolemia y diabetes tipo II (de grado moderado en ambos casos), la administración oral de polvo de la raíz de withania durante 1 mes, demostró disminuir significativamente los niveles de colesterol total, LDL y VLDL-colesterol, triglicéridos y glucosa en sangre, a la vez que se observó un significativo incremento en el volumen de excreción urinario y de eliminación de sodio (Andallu B. & Radhika B., 2000).

El suministro de extractos de withania a ratas que previamente recibieron estrofantina-K, evidenció incrementar el contenido de glucógeno y la duración de la contracción en miocardio. El tiempo de coagulación se observó alargado, aún a los 7 días de haberse suministrado el preparado (Dhuley J., 2000). El pretratamiento con extractos acuosos de withania demostró un débil efecto clastogénico en ratas que habían recibido previamente colchicina, reduciendo el número de aberraciones cromosómicas incrementadas en dichas condiciones (Ghoshal S. et al., 2001). Por su parte, el *witanósido VI* y la *witaferina A*, demostraron atenuar la taquifilaxia por clonidina en fleón aislado de cobayo estimulado eléctricamente (Matsuda H. et al., 2001).

Un estudio realizado en ratas macho jóvenes, demostró que la administración de una combinación herbal conteniendo *Withania somnifera* y *Cynomorium coccineum* produce efectos espermatogénicos en túbulos seminíferos, probablemente debido a un efecto de tipo testosterónico. En cambio sobre ratas hembras jóvenes, dicha combinación demostró elevar el peso corporal de los animales, pero sin provocar cambios en el peso de los ovarios ni en la foliculogénesis (Al Qarawi A. et al., 2000; Abdel-Magied E. et al., 2001). En un screening de sustancias potencialmente indicadas para el control de obesidad y diabetes, el extracto seco de withania no generó efectos inhibitorios *in vitro* sobre la actividad de la enzima α -amilasa, lo cual la invalida en futuros ensayos sobre ambas patologías (Prashanth D. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis adecuadas, los diferentes extractos de withania son bien tolerados en humanos. El suministro de 500 mg diarios de un extracto en polvo de withania por vía oral a lo largo de 40 días, no produjo efectos adversos o indeseables en voluntarios sanos (Karnik C., 1991; Mishra L. et al., 2000). En un estudio de toxicidad aguda por vía oral en ratas, la DL_{50} del extracto en polvo de withania fue calculada en 1750 ± 41 mg/k, lo cual señala un bajo índice de toxicidad (Singh N., 1982). Otro estudio de toxicidad aguda efectuado esta vez con *sitoindósidos* (500 a 5.000 mg/k) *per os* en ratas, demostró un bajo índice de toxicidad, calculándose la DL_{50} por vía i.p. para los *sitoindósidos VII* y *VIII* en 1.076 ± 78 mg/k. y en 1564 ± 92 mg/k, respectivamente (Bhattacharya S. et al., 1987). La administración *per os* de *sitoindósidos IX* y *X* en dosis de 1.000 mg/k no produjo muertes en los animales, siendo la DL_{50} para dichos compuestos por vía i.p. de 518 ± 34 mg/k y 808 ± 68 mg/k, respectivamente (Ghosal S. et al., 1989).

Estudios de toxicidad aguda (24 hs) y subaguda (30 días) efectuados con extractos alcohólicos de raíz de withania administrados por vía intraperitoneal en ratas, demostraron la seguridad del preparado (no hubo muertes de animales), en dosis de hasta 1.100 mg/k. Sin embargo, ligeros incrementos de 100 mg/k por vez, demostraron incrementar el índice de mortalidad de los animales. Con 1.200 mg/k murieron 5 sobre 15 animales, en tanto con 1.500 mg/k la mortalidad fue del 100%. Los estudios de toxicidad subaguda con dosis de 100 mg/k aplicados reiteradamente a los animales, no produjo muertes. En cambio se observó una

significativa reducción del peso del bazo, timo y glándulas adrenales (Sharada A. et al., 1993).

La administración de altas dosis de extractos en polvo de raíz de withania en ratas por vía i.v. (750 mg/k/día) durante 15 días produjo efectos adversos importantes, tales como diarrea, pérdida de peso y muerte (Devi P. et al., 1992). Estudios de toxicidad subaguda en ratas, realizados con una combinación herbal de raíz de *Panax ginseng* y *Withania somnifera* a lo largo de 90 días, no produjo lesiones histopatológicas en los animales tratados (Aphale A. et al., 1998). Tampoco arrojó toxicidad en ratas la fracción hidrosoluble de la raíz (libre de *witanólidos*). (Singh B., 2003). En dosis de 180 mg/k por vía oral, el extracto en polvo de withania no resultó tóxico en ratas y no produjo cambios en los parámetros sanguíneos de los animales. En cambio se observó un aumento en el contenido de catecolaminas en músculo cardíaco y aorta, contrastando con un descenso de las mismas en glándula suprarrenal (Dhuley J., 2000).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo (McGuffin M. et al., 1997).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Extractos de withania pueden potenciar el efecto de sedantes y ansiolíticos (McGuffin M. et al., 1997). Experiencias en ratas demostraron que los extractos de withania reducen la actividad del diazepam y clonazepam, posiblemente por interferencia con receptores GABA-A (Kulkarni S. et al., 1998). Un reciente trabajo en ratas demostró que extractos de la raíz de withania (100-300 mg/k) disminuyen las manifestaciones extrapiramidales provocadas por haloperidol, posiblemente a través de la actividad antioxidante de los *witanólidos* (Naidu P. et al., 2003).

STATUS LEGAL

Una monografía de esta especie se encuentra publicada en la Farmacopea Herbaria Norteamericana (Upton R., 2000) y en la Farmacopea Ayurvédica de la India. En esta última se indica en casos de artritis y como tónica y afrodisíaca. La droga requiere no menos de un 2% de alcaloides totales. En Estados Unidos la raíz se encuentra aprobada como suplemento dietario (Upton R., 2000). En México la Ley General de Salud no permite el registro como infusión o suplemento dietario de whitania (ANIPRON, 2001).

ADULTERANTES

En ocasiones es sustituida por la raíz de *Withania coagulans* (Upton R., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

En la India, además de emplearse como adaptógeno, energizante y revitalizante, la raíz se indica en casos de lepra, reumatismo, ansiedad, trastornos intestinales, impotencia sexual y enfermedades mentales o psicósomáticas. También se emplea para estabilizar el feto en mujeres embarazadas debilitadas (ver Contraindicaciones), como así también para estimular el sistema hormonal materno. Dentro del contexto de la Medicina Ayurvédica, la withania pacifica o armoniza los tipos *Vata* y *Kapha*, en tanto desequilibra o agrava a *Pitta*. Las semillas se emplean como sedantes e hipnóticas. Las hojas son recomendadas en casos de asma, bronquitis, procesos inflamatorios diversos, adenitis tuberculosa, leucodermias y como antitumoral (en aplicación externa).

En el norte de la India, la etnia Sotho emplea la infusión de la raíz como laxante, antisifilítico y en casos de enfriamiento. En tanto, con la corteza elaboran tisanas antiasmáticas, y con las hojas un ungüento que facilita la cicatriza-

ción de heridas y llagas. Las etnias Xhosa y Pedi preparan una decocción con las hojas en agua y grasa, obteniendo así un preparado indicado en asma y bronquitis. Los Swato elaboran una tisana con las hojas y raíces, indicándolas en infecciones cutáneas. Los Massaos aplican el jugo de las hojas en conjuntivitis. En África la raíz tiene empleo como antidiarreica, antiemética y antirreumática. En Italia se recomienda para eliminar cálculos urinarios.

FORMAS GALÉNICAS

Existen en India formulaciones orales líquidas conocidas como Ashwagandharista y Balashwandharista, en base a la

raíz de withania. Se preparan fermentando alcohol a partir de otras sustancias naturales, y se recomiendan como *rasayanas*, o sea, productos para el rejuvenecimiento (Berra J., 2000).

Decocción: 20-30 g/litro de leche. Se administran 2 tazas diarias.

Extracto Seco Estandarizado: 300 mg de raíz, con estandarización de 4,5 mg de *withanolídeos*.

Polvo: Es la forma tradicional de consumo (se conoce como *Ashwagandha choorna*), administrándose 1-5 g, 2 veces al día en un poco de leche tibia y ghee (mantequilla clarificada). Para mejorar el gusto se agrega canela y azúcar negra.

Vino: Se administran 20-30 ml, 2 veces al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel Magied E.; Abdel Rahman H. and Harraz F.: The effect of aqueous extracts of *Cynomorium cocineum* and *Withania somnifera* on testicular development in immature Wistar rats. *J. Ethnopharmacol.* 75 (1): 1-4 (2001).
- Ahmad I.; Mehmood Z. and Mobammad F.: Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties. *J. Ethnopharmacol.* 62: 183-93 (1998).
- Al-Hindawi M.; Al-Khafaji S.; Abdul Nabi M.: Antigranuloma activity of Iraqi *Withania somnifera*. *J. Ethnopharmacol.* 37 (2): 113-6 (1992).
- Al Qarawi A.; Abdel Rahman H.; El Badry A.; Harraz F.; Razig N. and Abdel Magied E.: The effect of extracts of *Cynomorium cocineum* and *Withania somnifera* on gonadotrophins and ovarian follicles of immature Wistar rats. *Phytother. Res.* 14 (4): 288-90 (2000).
- Andalub B.; Radhika B.: Hypoglycemic, diuretic and hypcholesterolemic effect of winter cherry (*Withania somnifera*, Dunal) root. *Indian J. Exp. Biol.* 38 (6):607-9 (2000).
- ANIPRON. Asociación Nacional de la Industria de Productos Naturales A.C. México. Boletín Informativo. N° 3. Agosto (2001).
- Aphale A.; Chhibba A.; Kumbhakarna N.; Mateenuddin M.; Dabat S.: Subacute toxicity study of the combination of Panax ginseng and *Withania somnifera* in rats. A safety assessment. *J. Physiol. Pharmacol.* 42 (2): 299-302 (1998).
- Archana R.; Navasivayam A.: Antistressor effect of *Withania somnifera*. *J. Ethnopharmacol.* 64 (1): 91-3 (1999).
- Ashana R.; Raina M.: *Ashwagandha* (*Withania somnifera*): Chemical and Pharmacological Activity. *Indian Drugs.* 26: 199-205 (1989).
- Atal C. et al.: *Pharmacognosy and Phytochemistry of Withania somnifera*. CCRIMH. New York. (1975).
- Begum V. and Sadique J.: Effect of *Withania somnifera* on glycosaminoglycan synthesis in carrageenin-induced air pouch granuloma. *J. Biochem. Med. Metabol. Biol.* 38 (3): 272-7 (1987).
- Berra J.: *Plantas Medicinales de la India. Withania somnifera Dunal (Ashwagandha)*. *Fitociencia.* 3 (1): 20-2 (2000).
- Bhargava K.; Daas M.; Gupta G. and Gupta M.: Study on central neurotransmitters in stress induced gastric ulceration in albino rats. *Br. J. Pharmacol.* 68: 765 (1980).
- Bhattacharya A.; Ramanathan M.; Ghosal S.; Bhattacharya SK.: Effect of *Withania somnifera* glycoethanolides on iron-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother. Res.* 14 (7):568-70 (2000).
- Bathacharya A.; Ghosal S. and Bhattacharya S.: Anti-oxidant effect of *Withania somnifera* glycoethanolides in chronic footsbock stress-induced perturbations of oxidative free radical scavenging enzymes and lipid peroxidation in rat frontal cortex and striatum. *J. Ethnopharmacol.* 74 (1): 1-6 (2001).
- Bhattacharya S.; Goel R.; Kaur R.; Ghosal S.: Antistress activity of sitoindosides VII and VIII. New acylsterylglucosides from *Withania somnifera*. *Phytother. Res.* 1 (1): 32-37 (1987).
- Bhattacharya S.; Satyan K.; Ghosal S.: Antioxidant activity of glycoethanolides from *Withania somnifera*. *Indian J. Exp. Biol.* 35 (3): 236-9 (1997a).
- Bhattacharya S.; Satyan K.; Chakrabarti A.: Effect of Trasina, an Ayurvedic herbal formulation, on pancreatic islet superoxide dismutase activity in hyperglycaemic rats. *J. Exp. Biol.* 35 (3): 297-9 (1997b).
- Bhattacharya S.; Bhattacharya A.; Sairam K.; Ghosal S.: Anxiolytic-antidepressant activity of *Withania somnifera* glycoethanolides: an experimental study. *Phytomedicine* 7 (6):463-9 (2000).
- Bhattacharya S. and Muruganandam A.: Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: an experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75 (3): 547-55 (2003).
- Chaudhary G.; Sharma U.; Jagannathan N. and Gupta Y.: Evaluation of *Withania somnifera* in a middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 30 (5-6): 399-404 (2003).
- Dabanukar S. and Thatte U.: Current status of Ayurveda in phytomedicine. *Phytomedicine.* 4 (4): 359-68 (1997).
- Davis L.; Kuttan G.: Effect of *Withania somnifera* on cyclophosphamide-induced urotoxicity. *Cancer Lett.* 148 (1): 9-17 (2000).
- Davis L.; Kuttan G.: Immunomodulatory activity of *Withania somnifera*. *J. Ethnopharmacol.* 71 (1-2):193-200 (2000).
- Devi P.; Sharada A.; Solomon F.; Kamath M.: In vivo growth inhibitory effect of *Withania somnifera* on a transplantable mouse tumor Sarcoma 180. *Indian J. Exp. Biol.* 30: 169-72 (1992).
- Devi P.; Sharada A.; Solomon F.: In vivo growth inhibitory and radiosensitizing effects of withaferin A on mouse Ehrlich ascites carcinoma. *Cancer Lett.* 950 (1-2): 189-93 (1995).
- Dhuley J.: Effect of some Indian herbs on macrophage functions in ocratoxin A treated mice. *J. Ethnopharmacol.* 58 (1): 15-20 (1997).
- Dhuley J.: Effect of ashwagandha on lipid peroxidation in stress-induced animals. *J. Ethnopharmacol.* 60 (2): 173-8 (1998a).
- Dhuley J.: Therapeutic efficacy of Ashwagandha against experimental aspergillosis in mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 20 (1): 191-8 (1998b).
- Dhuley J.: Adaptogenic and cardioprotective action of ashwagandha in rats and frogs. *J. Ethnopharmacol.* 70 (1): 57-63 (2000).
- Dhuley J.: Nootropic-like effect of ashwagandha (*Withania somnifera* L.) in mice. *Phytother. Res.* 15 (6):524-8 (2001).
- El Egami A.; Al Maghoul A.; Omer M. and El Tobami M.: Sudanese plants used in folkloric medicine: screening for antibacterial activity. Part. VIII. *Fitoterapia.* 69 (4): 369-73 (1998).
- Ganasoundari A.; Zare S. and Devi P.: Modification of bone marrow radiosensitivity by medicinal plant extracts. *Br. J. Radiol.* 70 (834): 599-602 (1997).
- Ganzera M.; Choudhary M.; Khan I.: Quantitative HPLC analysis of withanolides in *Withania somnifera*. *Fitoterapia.* 74 (1-2): 68-76 (2003).
- Ghosal S.; Bhattacharya S.; Chaddopadhyay U.: Immunomodulatory and CNS effects of sitoindosides IX and X, two glycoethanolides from *Withania somnifera*. *Phytother. Res.* 3 (5): 201-5 (1989).
- Ghosal S.; Mukhopadhyay M. J.; Mukherjee A.: Clastogenic effects of dietary supplement-Spirulina alga, and some medicinal plant products from *Boswellia serrata*, *Withania somnifera* on mice. *Indian J. Exp. Biol.* 39 (10):1068-70 (2001).
- Gupta Y.; Sharma S.; Rai K.; Katiyar C.: Reversal of paclitaxel induced neutropenia by *Withania somnifera* in mice. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 45 (2):253-7 (2001).
- Handa S.; Chawla A. and Sharma A.: Plants with antiinflammatory activity. *Fitoterapia.* 63 (1): 3-31 (1992).
- Inuvone T.; Espósito G.; Capasso F. and Izzo A.: Induction of nitric oxide synthase expression by *Withania somnifera* in macrophages. *Life Sci.* 72 (14): 1617-25 (2003).
- Jain S.; Shukla S.; Sharma K.; Bhatnagar M.: Neuroprotective effects of *Withania somnifera* Dunn. in hippocampal sub-regions of female albino rat. *Phytother. Res.* 15 (6):544-8 (2001).
- Jayaprakasam B.; Zhang Y.; Seeram N. and Nair M.: Growth inhibition of human cell lines by withanolides from *Withania somnifera* leaves. *Life Sci.* 74 (1): 125-32 (2003).
- Karnick C.: A double-blind, placebo-controlled clinical study on the effects of *Withania somnifera* and Panax ginseng extracts on psychomotor performance in healthy Indian volunteers. *Indian Med.* 3 (2): 1-5 (1991).
- Kulkarni R.; Parki P.; Jog V.; Gandage S. and Patwardhan B.: Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J. Ethnopharmacol.* 33 (1-2): 915 (1991).
- Kulkarni S.; Sharma A.; Verma A.; Ticku M.: GABA-receptor-mediated anticonvulsive action of *Withania somnifera* root extract. *Indian Drugs.* 30: 305-12 (1993).
- Kulkarni S.; Ninan I.: Inhibition of morphine tolerance and dependence by *Withania somnifera* in mice. *J. Ethnopharmacol.* 57 (3): 213-7 (1997).
- Kulkarni S.; George B. and Mathur R.: Protective effect of *Withania somnifera* root extract on electrographic activity in a lithium-pilocarpine model of status epilepticus. *Phytother. Res.* 12: 451-3 (1998).
- Kappurajan K.; Rajagopalan S.; Sitararam R.; Rajagopalan V.; Janaki K.; Revathi R. and Venkataraghavan S.: Effect of *Withania somnifera* on the process of aging in human volunteers. *J. Res. Ayurveda Siddha.* 1: 247-58 (1980).
- Kuttan G.: Use of *Withania somnifera* as an adjuvant during radiation therapy. *Indian J. Exp. Biol.* 34 (9): 854-6 (1996).
- Malhotra C.; Das P. and Dhalla S.: Studies on withania ashwagandha. Part I. Effect of total extract on central nervous system and smooth muscles. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 4: 35-48 (1960).
- Malhotra C.; Mehta V.; Prasad K. and Das P.: Studies on withania ashwagandha, Kaul. Part IV. The effect of total alkaloids on the smooth muscles. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 9 (1): 9-15 (1965).
- Matsuda H.; Murakami T.; Kishi A.; Yoshikawa M.: Structures of withanosides I, II, III, IV, V, VI, and VII, new withanolide glycosides, from the roots of Indian *Withania somnifera* Dunal and inhibitory activity for tachyphylaxis to clonidine in isolated guinea-pig ileum. *Bioorg. Med. Chem.* 9 (6):1499-507 (2001).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Mearelli F.: *Withania*, un tónico moderno de la tradición ayurvédica. *Fitomédica.* 22: 3441 (1999).
- Metha A.; Binkley P.; Gandhi S. and Ticku M.: Pharmacological effects of *Withania somnifera* root extract on GABA-A receptor complex. *Indian J. Med. Res.* 94: 3125 (1991).
- Mishra L.; Singh B.; Dagenais S.: Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. *Altern. Med. Rev.* 5 (4):334-46 (2000).
- Naidu P.; Singh A. and Kulkarni S.: Effect of *Withania somnifera* root extract on haloperidol-induced orofacial dyskinesia: possible mechanism of action. *J. Med. Food.* 6 (2): 107-14 (2003).
- Panda S. and Kar A.: *Withania somnifera* and *Bauhinia purpurea* in the regulation of circulating thyroid hormone concentrations in female mice. *J. Ethnopharmacol.* 67 (2): 233-9 (1999).
- Panossian A.; Wikman G. and Wagner H.: Plant adaptogens. III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. *Phytomedicine.* 6 (4): 287-300 (1999).
- Prakash J.; Gupta S.; Kochupillai V.; Singh N.; Gupta Y.; Joshi S.: Chemopreventive activity of *Withania somnifera* in experimentally induced fibrosarcoma tumours in Swiss albino mice. *Phytother. Res.* 15 (3):240-4 (2001).
- Prashanth D.; Padmaja R. and Samiulla D.: Effect of certain plant extracts on alpha-amylase activity. *Fitoterapia.* 72 (2): 179-181 (2001).
- Ramachandram P.; Vijayaraj N.; Madhavikutty J.: Management of post residual paralysis with Balaswagandha Lakeshadi Taila and Shashtikasali Pinda Sweda. *J. Res. Ayurveda Siddha.* 17 (3-4): 113-25 (1996).
- Regge N.; Thatte U.; Dabanukar S.: Adaptogenic properties of six rasayana herbs used in Ayurvedic Medicine. *Phytother. Res.* 13 (4): 275-91 (1999).
- Ríos Cañavate J.: *Fitoterapia de la Inflamación*. *Natura Medicatrix.* 37: 80-85 (1994).
- Saksena A.; Singh S.; Dixit K.; Singh N.; Seth K.; Seth P. and Gupta G.: *Planta Med.* 55 (1): 95 (1989).
- Schliebs R.; Liebmann A.; Bhattacharya S.; Kumar A.; Ghosal S. and Bgjl V.: Systemic administration of defined extracts from *Withania somnifera* and Shilajit differentially effects cholinergic but not glutamatergic and GABA-Aer-

gic markers in rat brain. *Neurochem. Int.* 20 (2): 181-90 (1997).
 - Sharad A., Solomon E. and Uma Devi P.: Toxicity of *Withania somnifera* root extract in rats and mice. *Indian J. Pharmacogn.* 31 (3): 205-12 (1993).
 - Sharad A., Solomon F.; Devi P.; Udapa N. and Srinivasan K.: Antitumor and radiosensitizing effects of withafrin A on mouse Ehrlich ascites carcinoma in vivo. *Acta Oncol.* 35 (1): 95-100 (1996).

- Sharma A.; Singh R.: Screening of any inflammatory activity of certain indigenous drugs on carrageen induced hindpaw oedema. *Bull Med-Etobotan Res.* 11 (2): 262-71 (1980).
 - Shukla S, Jain S, Sharma K, Bhatnagar M.: Stress induced neuron degeneration and protective effects of *Semecarpus anacardium* Linn. and *Withania somnifera* Dunn. in hippocampus of albino rats: an ultrastructural study. *Indian J Exp Biol* 38 (10):1007-13 (2000).

- Singh B.; Chandan B. and Gupta D.: Adaptogenic activity of a novel withanolide-free aqueous fraction from the roots of *Withania somnifera* Dunn. (Part II). *Phytother. Res.* 17 (5): 531-6 (2003).
 - Singh N.; Nath R.; Lata A.; Singh A. Kohli S. and Bhargava K.: *Withania somnifera* a rejuvenating herbal drug which enhances survival during stress. *Indian J. Crude Drug Res.* 20 (1): 29-35 (1982).

- Upton R (Ed): *American Herbal Pharmacopeia and Therapeutic Compendium. Ashwagandha Root: Withania somnifera.* U.S.A. April (2000).
 - Wagner H.; Nörr H.; Winterhoff H.: *Plant Adaptogens. Phytomedicine.* 1: 63-76 (1994).
 - Ziauddin M.; Phansalkar N.; Patki P.; Dinanay S. and Patwardhan B.: *Studies on the immunomodulatory effects of Ashwagandha.* *J. Ethnopharmacol.* 50 (2): 69-76 (1996).

Y YACÓN



van esta planta. Perú es el principal cultivador de yacón con aproximadamente 1400 acres. Hoy se comercializa también en San Pablo (Brasil), Tailandia y en Japón.

HISTORIA

Los primeros ejemplares observados fueron hallados en las selvas de las laderas orientales de los Andes, en la región correspondiente al sur de Perú y norte de Bolivia. En Argentina fueron halladas raíces como restos arqueológicos, en la cultura Candelaria (Salta), la cual tuvo vital importancia en el noroeste argentino entre los años 1-1.000 d.C. El padre Bernabé Cobo refería en 1653 «... cómense crudas por frutas y tienen muy buen sabor, y mucho mejor si se pasan al sol. Es maravillosa fruta para embarcarla porque dura mucho tiempo». En 1857 Wedell en su descripción del yacón, hacía referencia al buen sabor de sus raíces. También fue mencionada en París por Rodrigo de Triana, a la cual llamó *jiquimilla*. En Salta existe una localidad conocida como Yacones, lo cual es índice de su importancia regional. Merced a sus propiedades nutritivas e hipoglucemiantes, la planta fue introduciéndose en varios mercados, entre ellos el de Nueva Zelanda y Japón.

PARTE UTILIZADA

Principalmente la raíz y en menor medida las hojas y tallos.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Fructanos: Según el grado de polimerización (GP) de la molécula En el yacón predominan los oligofructanos (60-70%) con un GP relativamente bajo (entre 2-10), siendo las uniones entre las moléculas similares a la inulina. De ello se deduce que la glucosa cuenta con una posición inicial y las unidades de fructosa se unen entre sí por sus carbonos C1-C2 respectivamente, en toda la longitud de la cadena.

Otros: aminoácidos (principalmente L-triptofano), inulina (trazas), compuestos fenólicos en las hojas y tubérculos (principalmente ácido clorogénico, cafeico y ferúlico), flavonoides (quercetina, en tubérculos), proteínas (17% en hojas y 11% en tallos), pequeñas cantidades de fibra, vitaminas y minerales (raíz), lactonas sesquiterpénicas (hojas): melampólido-derivados, sonchifolina, uvedalina, eniadrina y fluctuanina

Cada 1000 g. de peso fresco de la raíz contiene: Materia seca 115 g; carbohidratos totales 88 g (glucosa 3,4 g; fructosa 8,5 g; sacarosa 14 g; fructanos 62 g); fibras 3,6 g; lípidos 224 mg; valor calórico 174 kcal.; calcio 87 mg; fósforo 240 mg y potasio 2,28 mg. (Hermann M. et al., 1999).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

El yacón es una de las especies americanas más estudiadas en los últimos quince años. Destacan sus propiedades nutricionales e hipoglucemiantes. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Aporte Nutricional

La raíz de yacón se comporta como elemento de reserva

NOMBRE CIENTÍFICO

Smallanthus sonchifolius (Poepp.) H. Rob.
 Sinonimia: *Polymnia sonchifolia* Poepp.; *Polymnia edulis* Wedd.

NOMBRES POPULARES

Español: yacón (Perú, Bolivia, Argentina), aricoma (Bolivia), jiquima (Ecuador).

Portugués: yacon

Inglés: yacon.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta perene perteneciente a la familia Asteráceas (Compuestas) caracterizada por alcanzar una altura de 1,5-3 m; raíces adventicias almacenadoras de 25 cm de largo y 10 cm de diámetro, que se originan a partir de rizomas cortos, engrosados y a menudo ramificados. El tallo es cilíndrico o subangular, ramificándose con el tiempo; hojas inferiores aovadas o hastadas, auriculadas en la base; hojas superiores oval-lanceoladas; inflorescencias determinadas por capítulos terminales ordenados en cimas, amarillo-anaranjados, con flores liguladas (las más externas), dentadas y pistiladas, funcionalmente femeninas, y flores interiores estaminadas, funcionalmente masculinas. El fruto es pequeño, seco, uniseminado e indehisciente, de color púrpura al inicio coloración marrón oscuro a negruzco en la madurez.

HÁBITAT

La planta es originaria de la región andina correspondiente al sur de Perú, norte de Bolivia y noroeste de Argentina (Salta y Jujuy). Precisamente en esta última región existen pequeños emprendimientos y huertas familiares que culti-

de polisacáridos no estructurales, en especial *fructanos*. Casi un tercio de las plantas con flores almacenan *fructanos*, en forma aislada o junto con almidón (Kortsarz A. & Grau A., 2000). Estos *fructanos* son polímeros de fructosa con una glucosa en su molécula. El grado de polimerización depende del número de *fructanos* por molécula, pudiendo variar también la ubicación de la molécula de glucosa (Itaya N. et al., 1999).

Los *fructanos* al llegar a intestino no son degradados enzimáticamente (al no poderse romper las uniones glucosídicas de su estructura). El hecho de no ser digeridos implica que no sean utilizados como fuente de energía. Al no contener almidón y el hecho de poseer un sabor similar a la sacarosa (aunque de menor poder endulzante), son por ello considerados como edulcorantes naturales hipocalóricos, aptos para su inclusión en la dieta de pacientes diabéticos. Cuando las raíces son expuestas al sol, ocasionalmente se les practica un método conocido como «chocokaska», que hace que los *fructanos* se descompongan liberando glucosa y fructosa, lo cual incrementa el poder endulzante y paralelamente el calórico (Kortsarz A. & Grau A., 2000).

A diferencia del azúcar común, los *fructanos* no son cariogénicos, lo que evita la formación de ácidos y glucanos insolubles por parte de *Streptococcus mutans*. A nivel intestinal, los *fructanos* demostraron estimular el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en colon, evitando el desarrollo de enterobacterias responsables de cuadros diarreicos. Al respecto, tanto *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum* como *Bifidobacterium bifidum* demostraron poseer capacidad para fermentar los fructooligosacáridos de la raíz de yacón. Los dos primeros evidenciaron utilizar completamente las moléculas de l-kestosa, mientras *B. bifidum* fue capaz de utilizar tanto moléculas de l-kestosa como aquellas con un alto grado de polimerización (Pedreschi R. et al., 2003). Por otra parte, los *fructanos* demostraron favorecer la absorción de iones como el calcio, magnesio, hierro y fósforo (Grau A. et al., 2003).

Actividad Hipoglucemiante

En ratas normoglucémicas, la administración (vía intragástrica e intraperitoneal) de la decocción (10%) de hojas de yacón produce un significativo descenso de la glucosa en sangre. En cambio, el mismo extracto por idénticas vías, no demostró efecto hipoglucemiante en ratas diabéticas (por estreptozotocina). El suministro de la decocción de las hojas (2%) durante 30 días a ratas diabéticas (por estreptozotocina) demostró propiedades hipoglucemiantes significativas, observándose una mayor tasa de insulina en sangre, mejoría de los parámetros renales y mejoría en el

peso corporal de los animales, luego de su administración (Aybar M. et al. 2001).

Actividad Antioxidante

El aminoácido *L-triptofano* demostró ejercer efectos protectores frente al daño oxidativo de diferentes radicales libres causados por estrés e isquemia en mucosa gástrica de ratones (Yan X. et al., 1999). Los compuestos fenólicos presentes en hojas y tubérculos también demostraron poseer actividad antioxidante *in vitro* frente a los radicales 1,1-difenil-2-picrilhidracilo (DPPH) y xantina-superóxido (Simonovska B. et al., 2003; Valentova K. et al., 2003).

Otros

Los resultados sobre descensos de lípidos en humanos no han sido del todo satisfactorios (Anderson H. et al., 2001). Las lactonas sesquiterpénicas *fluctuanina*, *enbidrina*, *wedalina*, *sonchifolina* y aquellas derivadas del *melampólido*, demostraron actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus subtilis* y *Pyricularia oryzae*. Frente a *Bacillus subtilis*, la *fluctuanina* demostró el mayor poder inhibitorio (Lin F. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No han sido documentados hasta la fecha.

CONTRAINDICACIONES

No se han reportado hasta la fecha. Ante la falta de estudios que indiquen inocuidad de los extractos de yacón, se evitará su administración durante el embarazo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En virtud del efecto hipoglucemiante observado en animales, se sugiere consultar con el médico la posibilidad de combinar extractos de yacón junto a drogas hipoglucemiantes.

ADULTERANTES

Más que adulteraciones, pueden existir confusiones con la especie *Smallanthus macroscyphus*, conocido como *yacón del campo*. Presenta raíz tuberosa más pequeña con un rendimiento nutricional menor (Kortsarz A. & Grau A., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

En Brasil las hojas deshidratadas, trituradas y preparadas en forma de infusión, se emplean popularmente como hipoglucemiantes.

OTROS USOS

El yacón se utiliza como edulcorante y saborizante en alimentos, en especial en yogures probióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aybar M.; Sánchez Riera A.; Grau A.; Sánchez S.: Hypoglycemic effect of the water extract of *Smallanthus sonchifolius* (yacón) leaves in normal and diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 74 (2):125-32 (2001).
- Grau A.; Kortsarz A. y Cuenca M.: El yacón (*Smallanthus sonchifolius*) un cultivo con propiedades nutraceuticas, dietéticas e hipoglucemiantes. Potencial y perspectivas. Panel. IV Encuentro Regional de Plantas Medicinales del NOA. Horco Molle, Tucumán. (2003).
- Hermann M.; Freire C.; Pazos C.: Compositional diversity of the yacón storage root CIP Program Report 1997-8. Lima, Perú. Pp. 425-32 (1999).
- Itaya N.; Figueiredo Ribeiro R. and Buckneridge M.: Synthesis of fructans by fructosyltransferase from tuberous roots of *Viguiera discolor*. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 32 (4): 435-42 (1999).
- Kortsarz A. y Grau A.: Monografía de Yacón. *Rev. Fitociencia.* 3 (2): 21-4 (2000).
- Lin F.; Hasegawa M.; Kodama O.: Purification and identification of antimicrobial sesquiterpene lactones from *Smallanthus sonchifolius* leaves. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 67 (10): 2154-9 (2003).
- Pedreschi R.; Campos D.; Noratto G.; Chirinos R. and Cisneros Zevallos L.: Fermentation of fructooligosaccharides by *Lactobacillus acidophilus*, *L. brevis*; *L. gosseni*; *B. plantarum* and *B. bifidum*. *Annual Meeting & Food Expo West. Anaheim, California. Abstract* 84-9 (2002).
- Pedreschi R.; Campos D.; Noratto G.; Chirinos R.; Cisneros Zevallos L.: Andean yacón root (*Smallanthus sonchifolius*) fructooligosaccharides as a potential novel source of prebiotics. *J. Agric. Food Chem.* 51 (18): 5278-84 (2003).
- Simonovska B.; Vovk I.; Andresek S.; Valentova K.; Ulrichova J.: Investigation of phenolic acids in yacón (*Smallanthus sonchifolius*) leaves and tubers. *J. Chromatogr. A.* 1016 (1): 89-98 (2003).
- Takenaka M.; Yan X.; Ono H.; Yoshida M.; Nagata T. and Nakanishi T.: Caffeic acid derivatives in the roots of yacón (*Smallanthus sonchifolius*). *J. Agric. Food Chem.* 51 (3): 793-6 (2003).
- Valentova K.; Crak L.; Muck A.; Ulrichova J.; Simanek V.: Antioxidant activity of extracts from the leaves of *Smallanthus sonchifolius*. *Eur. J. Nutr.* 42 (1): 61-6 (2003).
- Yan X.; Suzuki M.; Ohnishi Kameyama M.; Sada Y.; Nakanishi T.; Nagata T.: Extraction and identification of antioxidants in the roots of yacón (*Smallanthus sonchifolius*). *J. Agric. Food. Chem.* 47 (11): 4711-3 (1999).

YERBA CARNICERA



NOMBRE CIENTÍFICO

Conyza bonariensis (L.) Cronquist.

Sinonimia: Se citan 52 para esta especie, entre ellas *Erigeron bonariensis* L.

NOMBRES POPULARES

Español: yerba carnícera, carnícera, rama negra, vena-dillo (Colombia).

Portugués: carniceira.

Inglés: asthmaweed, little horseweed, hairy fleabane, fleabane.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba anual, perteneciente a la familia de las Compuestas, caracterizada por presentar una altura cercana al metro; tallos erguidos pubescentes provistos de numerosas hojas, escasamente ramificados hacia el ápice; hojas basales en roseta, oblongo-lanceoladas de hasta 12 cm de longitud; hojas caulinares lanceoladas, de 8 cm de largo por 3-7 mm de ancho; capítulos florales numerosos, ovoidales, de hasta 7 mm de diámetro, dispuestos en cimas corimbiformes, provisto de flores dimorfas, las marginales pistiladas (femeninas) y las del disco hermafroditas. Frutos en aquenios de 2 mm de largo, comprimidos y truncados.

HÁBITAT

La yerba carnícera es oriunda de Sudamérica (Argentina, Uruguay, Chile, Bolivia, Paraguay y sur de Brasil); crece frecuentemente sobre tierras cultivadas, suelos modificados, jardines y orillas de caminos, formando parte de la flora ruderal. Florece entre fines de la primavera y principios del verano. Actualmente tiene una distribución en casi todos los continentes.

PARTES UTILIZADAS

Planta entera.

HISTORIA

Existen muy pocas referencias con respecto al uso por grupos nativos de esta especie. Por lo general fue empleada en la cuenca del Río de la Plata y sur de Brasil con fines digestivos, antivenéreos y antidiarreicos. La palabra *Conyza* provendría del griego *kónops*, que significa «mosquito», en alusión a aquellas especies que repelen insectos. En tanto *bonariensis* haría mención a la zona de influencia (Buenos Aires) donde habita la planta. Otros autores alegan que podría deberse a Bonaire (una isla del Caribe próxima a Venezuela) en donde se conocieron los primeros ejemplares. El término inglés *flax leaf* hace referencia al parecido de

sus hojas con las del lino, en tanto *fleabane* (inglés) significa «pulguera».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Ácidos fenólicos: ácido clorogénico, ácido cafeico, ácido neoclorogénico, ácido 3,4-dicafeoilquínico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido 4,5-dicafeoilquínico.

Flavonoides: 7-O-glucósido de apigenina, 7-O-rutinósido de luteolina, 7-O-glucósido de luteolina, escopoletina, quercetrina, isoquercetina, pendulina, patuletrina, quercetina-3-glucósido, quercetina-3-O-ramnósido, quercetina-3-O-galactósido.

Otros: heterósidos cardiotónicos (cardenólidos, bufadienólidos), cinarina, crisoeriol, acetina, esteroides, taninos, cumarinas, aceite esencial (rico en limoneno), antraquinonas, lactonas sesquiterpénicas (damsina, coronopilina, 3-HO-damsina, ambrosina, cumanina y odoratina).

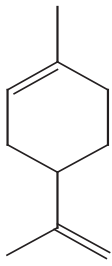
ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios en humanos con esta especie. Por lo tanto se hará una reseña de estudios *in vitro* y en animales. El extracto acuoso elaborado con las hojas demostró las siguientes actividades: anticolinérgica (sobre músculo recto abdominal en ratas), inotrópica positiva (sobre corazón de conejos) y antibacteriana (Gautier E. y Gerber F., 1959; Fernández J. et al., 1996). El extracto clorofórmico de las hojas administrado a ratas por vía intraperitoneal, demostró actividad cardiotónica y depresora del S.N.C (Gupta M., 1995).

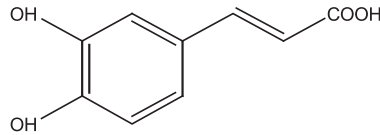
Las lactonas sesquiterpénicas *coronopilina*, *damsina*, *3-HO-damsina* y *ambrosina*, aisladas también de varias especies del género *Ambrosia*, han demostrado actividad antitumoral *in vitro* (Hirotsugu Y. et al., 1973). Extractos elaborados con las hojas secas de yerba carnícera revelaron una fuerte actividad antimicótica, en especial algunos componentes del aceite esencial frente a *Aspergillus flavus* (Dubey N. et al., 1982; Singh S. et al., 1984). A su vez, el aceite esencial evidenció propiedades antibacterianas y antifúngicas *in vitro* frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger* (Nyanyiwa M. & Gundidza M., 1999). En cambio, el aceite no resultó activo frente a *Cladosporium cucumericum* (Bashir Ahmad C. et al., 2001). Por su parte, el extracto hidroalcohólico de las hojas de yerba carnícera, en concentraciones de 50 mg/ml, demostró poseer actividad inhibitoria frente al virus X5-CL3 (Wachsman M. et al., 1988).

Tanto el 7-O-glucósido de apigenina como la luteolina y la quercetina demostraron propiedades antiinflamatorias y antitumorales en modelos animales. Por su parte, la quercetrina demostró propiedades antiespasmódicas, diuréticas, vasopresoras y viricidas (Duke J., 1985). Los ácidos fenólicos le proporcionan a esta especie actividad colerética, colagoga y antitumoral *in vitro*, en tanto los componentes del aceite esencial (rico en limoneno) coadyuvan en brindar una actividad eupéptica y carminativa (Villar del Fresno Á., 1999; Kuklinsky C., 2000). Los glucósidos *takakina-8-O-glucuronido* y el ácido *siríngico* (obtenidos por fraccionamiento del extracto metanólico de *Conyza bonariensis*) demostraron *in vitro*, efectos inhibitorios débiles sobre la actividad enzimática de la xantina-oxidasa (Kong L. et al., 2001).

Finalmente, el aceite esencial de yerba carnícera evidenció propiedades antiinflamatorias en ratas, en el modelo de pleuresía inducido por zimosán (500 µg/cavidad) y lipopolisacáridos (250 ng/cavidad). En ese sentido, el limoneno (principal componente del aceite esencial) demostró inhibir la producción de óxido nítrico en dosis inferiores a la dosis tóxica del mismo, a la vez que ejerció un significativo efecto inhibitorio de la producción de IL-4 y γ -interferón (Souza M. et al., 2003).



Limoneno



Ácido caféico

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

En las dosis usuales no ha revelado reacciones adversas. Se ha documentado dermatitis de contacto por empleo externo de esta especie (Sertoli A. et al., 1978). La yerba carniceira puede resultar tóxica para el ganado (Ragonese A. & Milano V., 1984). La ingesta de hojas frescas de la especie emparentada *Conyza coulteri* Gray, a lo largo de tres días en dosis equivalentes al 3% del peso corporal del animal, puede resultar fatal en ovinos (González Stuart A., 1989). El aceite esencial extraído con solvente éter-petrólicico demostró toxicidad en el test de *Artemia salina*, no así el aceite esencial obtenido con solvente diclorometánico (Bashir Ahmad C. et al., 2001). Hasta el momento no se han realizado estudios teratogénicos.

CONTRAINDICACIONES

No se ha documentado hasta la fecha. En vista de la ausencia de estudios que avalen la inocuidad de esta especie du-

rante el embarazo y lactancia, se recomienda no administrar extractos de yerba carniceira en dichas circunstancias.

STATUS LEGAL

La planta no figura en ninguna farmacopea. Sólo *Conyza canadensis* (especie emparentada) figuró en la Farmacopea Norteamericana (USP) entre 1836-1916 (Bown D., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

La infusión es empleada en Argentina como febrífuga, antihelmíntica, insecticida, antirreumática, antidiarreica, antiulcerosa gástrica, pectoral, diurética, como protectora hepática, contra las enfermedades venéreas y en infecciones urinarias. La raíz en infusión se bebe como bebida refrescante. Para problemas digestivos se suele asociar con regaliz y genciana. En Uruguay se utiliza la infusión de los tallos, hojas y flores como hepatoprotector, diurético, anti-dientérico, antiulceroso, uricosúrico y contra la gonorrea. Externamente se emplean cataplasmas con las hojas frescas como desinfectante de heridas. En Brasil también emplean la infusión o decocción de las hojas, por vía interna, en casos de hemorroides y como vermífugo.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1%. Tomar 2-3 tazas diarias.

CURIOSIDADES

En Tanzania es muy común trozar la planta y esparcirla sobre el pezón de mujeres que se encuentran en lactancia, para incentivar la succión de sus bebés.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Bashir Ahmad Chaudhry, Khalid Hussain Janbaz, Muhammad Uzair and Abdul Subhan Ejaz: Biological studies of *Conyza* and *Euphorbia* species. Babauddin Zakariya University, Multan, Pakistan. J. Research (Science). 12 (1): 85-8 (2001).
- Bown D.: Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos. Edit. Grijalbo. (1998).
- Brandão M.: Plantas danbinas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais. Ciência das Plantas Danbinas. 1 (2): 3-10. Londrina, Brasil. (1993).
- Broussalis A.; Van Baren C.; Muschiatti C. y Coussio J.: Compuestos polifenólicos aislados de *Conyza bonariensis*. Rev. Latinoamericana de Química. 19 (3): 141-3 (1988).
- Dubey N.; Dixit S. and Bhargava K.: Evaluation of leaf extracts of higher plants against some storage fungi. Indian J. Botany. 5 (1): 20-2 (1982).
- Duke J.: Handbook of Medicinal Herbs. Ed. CRC Press. Pp. 571-4 (1985).
- Fernández J.; Olano I.; Vázquez A.; Ferrreira F.; Bassagoda M.; Vero S.; Soubes M. y Cerdeiras M.: Actividad Antimicrobiana de Plantas Medicinales Uruguayas III. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
- Fusco M.; Ruiz R.; Sosa A. y Ruiz S.: Identificación de flavonoides en *Conyza bonariensis* (L.). WOCMAP IIº. Mendoza, Argentina. Abstract P-146 (1997).
- Fusco M.; de Ruiz R. y Ruiz S.: Flavonoides y lactonas sesquiterpénicas de *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Asteraceae). Acta Farm. Bonaerense. 18 (4): 295-8 (1999).
- Gautier E. and Gerber F.: Investigación de la Actividad Antibacteriana de Plantas de Córdoba. Boletín de la Soc. Argentina Botánica. 8 (1): 1-8 (1959).
- González Stuart A.: Plantas Tóxicas para el Ganado. Edit. Limusa. (1989).
- Gupta M. (Ed): 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED. Colombia. (1995).
- Hirotsuke Y.; Mabry T. and Timmermann B.: Sesquiterpene lactones, chemistry, NMR and distribution. University of Tokyo. (1973).
- Kong L.; Abliz Z.; Zhou C.; Li L.; Cheng C. and Tan R.: Glycosides and xanthine oxidase inhibitors from *Conyza bonariensis*. Phytochemistry. 58 (4): 645-51 (2001).
- Kuklinsky C.: Farmacognosia. Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Labitte H.; Hurrel J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Halona P. y Mehlreter K.: Plantas Medicinales Rioplatenses. Literature of Latin America. Bs. Aires. (1998).
- Marzocca A.: Vademecum de Malezas Medicinales. Edit. Orientación Gráfica. Bs. Aires. (1997).
- Nyanywa M. and Gundidza M.: Antimicrobial activity of essential oil from *Ageratum conyzoides*, *Plectranthus ecklonii*, *Conyza scabuta* and *Conyza bonariensis*. Dep. Pharmacy. University of Zimbabwe. Website. (1999).
- Ragonese A. and Milano V.: Vegetales y sustancias tóxicas de la Flora Argentina. Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería. Kugler W. (Ed.). Acme, Buenos Aires. (1984).
- Sertoli A.; Fabbri P.; Campolmi P. and Panconesi E.: Allergic contact dermatitis to *Salvia officinalis*, *Inula viscosa* and *Conyza bonariensis*. Contact Dermatitis. 4 (5): 314-5 (1978).
- Silva G.; Siqueira N. and Alice C.: Constituintes do óleo essencial de *Erigeron bonariensis*. Tribuna Farmac. Curitiba. 53 (1): 37-9 (1985).
- Singh S.; Dube N.; Tripathi S.; Singh S. K.: Fungi toxicity of some essential oils against *Aspergillus flavus*. Indian Perfum. 28 (3-4): 164-6 (1984).
- Souza M.; Siani A.; Ramos F.; Menezes de Lima O. and Henriques M.: Evaluation of anti-inflammatory activity of essential oils from two Asteraceae species. Pharmazie. 58 (8): 582-6 (2003).
- Villar del Fresno A.: Farmacognosia General. Edit. Síntesis. España. (1999).
- Wachsmann M.; Coto E. and Martino V.: Search for antiviral activity in higher plant extracts. Fitoterapia. 59 (5): 422-4 (1988).

YERBA DEL BICHO



NOMBRE CIENTÍFICO

Polygonum punctatum Ell. Sinonimias: Se han citado 43 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: yerba del bicho, catay, yerba picante, penacho de campo, duraznillo.

Portugués: erva de bicho, capitiçova, pimenta d'agua.

Inglés: smartweed.

Otras: caatai (Guaraní).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual, perteneciente a la familia de las Poligonáceas, caracterizada por presentar una altura de hasta 1,5 metros; nudos basales radicales y tallo con vaina circular característica en los nudos conocida como *ocrea*; hojas simples, alternas, glabras, lanceoladas o linear-lanceoladas, de 3,5-12 cm de largo, con puntuaciones glandulosas. Las flores, pequeñas, son de color blanco o rosado, estando agrupadas en espigas de 15 cm de largo. Florece a fines de verano y en el otoño. El fruto es un aquenio ovoide, trigonal, de unos 4 mm de largo.

Se conocen también con el nombre de yerba del bicho a *Polygonum stelligerum* Cham. (conocido en Paraguay, Argentina y Uruguay como *catay amargo*), a *Polygonum acuminatum* Kunth (*catay grande* en los mismos países), *Polygonum persicaria* (*persicaria*) y *Polygonum hydropiperoides* (*pimienta de agua*).

HÁBITAT

Especie originaria de la América tropical y subtropical. Crece en suelos arenosos a lo largo de márgenes de curso de agua, borde de arroyos, desagües, zanjas, etc.

PARTE UTILIZADA

La parte aérea y ocasionalmente la planta entera. Las hojas caracterizan por tener sabor picante al ser masticadas debido a la presencia de un aldehído.

HISTORIA

El nombre genérico *Polygonum* proviene del griego *polys* = «muchos» y *gony* = «nudo», aludiendo a los nudos conspicuos de los tallos. En tanto, *acre* hace referencia al sabor picante de sus hojas. La voz guaraní con la que se denomina a esta especie (*caatai*), se descompone en dos vocablos: *ca'a* = «yerba» y *tai* = «picante», en alusión al sabor de sus hojas cuando son masticadas. Esta planta, según Eduardo Estrella, era cultivada en la región andina en la época prehispánica como condimento y especia.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Taninos condensados: Casi un 18% de la planta seca.

Flavonoides: rutina, quercitina, kaempferol, isoramnetina, etc. (en las partes aéreas).

Otros: Se ha detectado la presencia de grupos fenólicos libres, triterpenoides, compuestos esteroidales, cardenóidos, leucoantocianidinas, ácido ascórbico (en la hoja), oxalato de calcio (en la hoja), saponinas (trazas) y aceite esencial (partes aéreas y raíz), resinas (raíz) y peroxidases (tallos).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

De esta especie resaltan sus cualidades astringentes y antiinflamatorias. Hasta el momento no se han realizado estudios en humanos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Analgésica, Antiinflamatoria y Antipirética

Estudios llevados a cabo en Brasil con *Polygonum punctatum* obtuvieron resultados diversos. La decocción de la planta entera desecada, administrada a ratas por intubación gástrica en dosis de 600 mg/k, no reportó actividad analgésica. En cambio, sí demostró dicha actividad el extracto hidroalcohólico (1:1) en dosis de 300 mg/k, así como actividad antihistamínica en dosis de 100 mg/k. Al duplicar la dosis analgésica, el extracto volvió a ser inactivo como analgésico y también como antipirético (Oliveira Simoes C. et al., 1989).

La administración intraperitoneal de este extracto hidroalcohólico demostró ausencia de actividad analgésica en ambas concentraciones (300-600 mg/k), pero sí antipirética en la dosis de 600 mg/k. En el ensayo de edema plantar bajo inducción por carragenina, la decocción de la planta entera desecada, como así también el extracto hidroalcohólico (1:1) administrado a ratas por intubación gástrica, demostró actividad antiinflamatoria en dosis de 300 mg/k en ambos casos. Cuando la decocción y el extracto fueron elevados a 600 mg/k, demostraron ser inactivos (Oliveira Simoes C. et al., 1989). En otros ensayos *in vitro*, el aldehído sesquiterpénico *poligodial* también demostró propiedades antiinflamatorias y analgésicas (De Almeida Alves T. et al., 2001).

Actividad Antimicrobiana

El extracto clorofórmico de la parte aérea demostró moderada actividad frente a *Cladosporium cucumerinum* y *Candida albicans*, en tanto los extractos acuoso y metanólico se mostraron inactivos en ambos casos (Rahalison L. et al., 1993). Del extracto diclorometánico de las partes aéreas se aisló el aldehído *poligodial*, el cual demostró actividad fungitóxica frente a *Cladosporium sphaerospermum* (De Almeida Alves T. et al., 2001).

El extracto acuoso de *P. punctatum* demostró *in vitro* actividad antiherpética al 50% de la dosis efectiva ED₅₀ en un rango entre 39-169 µg/ml. Asimismo, demostró actividad antiviral contra el virus sincicial respiratorio (VSR) con una ED₅₀ entre 78-120 µg/ml. En cambio, no demostró ser activo frente al adenovirus serotipo 7 (Kott V. et al., 1999). Otros estudios *in vitro* determinaron una actividad antibacteriana frente a gérmenes Gram (+) y (-) en diferentes extractos de esta especie (Penna C. et al., 2001).

Otros

El extracto acuoso de la parte aérea administrado i.p. a cobayos ha demostrado actividad hemostática (Joachimovits R., 1959). El extracto hidroalcohólico (1:1) de la planta entera, suministrado a ratones machos en dosis de 125 mg/k/i.p., ha evidenciado actividad diurética a las 4 horas de su administración. El mismo extracto administrado a perros (50 mg/k/i.v.), mostró ejercer actividad hipotensora arterial (Bhakuni O. et al., 1969). La actividad antidiarreica y antihemorroidal demostrada popularmente por la infusión de las partes aéreas, se debe a la presencia de taninos y fla-

vonoides (*rutina*). Dicho infusión demostró incrementar la absorción de agua en diferentes segmentos del intestino de ratas (Duarte M. et al., 1994; Almeida C. et al., 1995).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La yerba del bicho es una especie que se recomienda emplear principalmente por vía externa antes que por vía oral. No obstante, debido a la naturaleza de sus constituyentes, puede generar reacciones irritativas a nivel de piel y mucosas (Brinker F., 1998). El alto contenido en oxalatos de calcio presente en esta planta resulta peligroso para el consumo humano y del ganado (Lewis W., 1977).

Se ha reportado un caso de depresión de las funciones cognitivas y de los movimientos físicos en un lactante, tras beber la infusión de yerba del bicho (Pronczuk J. & Laborde A., 1987). La DL₅₀ de los extractos acuoso, metanólico y bencénico de la planta entera administrados a ratas por vía oral, arrojaron guarismos mayores a 1 g/k. Administrados por vía intraperitoneal arrojaron las siguientes cifras: 0,285 mg/k (e.a.), 1 g/k (e.m.) y 0,245 g/k (e.b.). (Dinari H., 1978). La DL₅₀ de la decocción de la planta entera y del extracto hidroalcohólico (1:1), suministrados a ratas por vía i.p. fue mayor de 6.000 mg/k (Oliveira Simoes C. et al., 1989).

El extracto metanólico de la planta entera en una concentración de 50 µg/ml no evidenció citotoxicidad en cultivos de células humanas (Bhakuni O. et al., 1969). El extracto hexánico de las hojas exhibió una fuerte actividad tóxica en el bioensayo de *Artemia salina* con una LC₅₀ = 16.4 µg/ml. (Martins D., 1997). El extracto acuoso de partes aéreas, obtenido por decocción de 15 minutos con agua destilada, en concentraciones de 10%, 20% y 40%, no demostró genotoxicidad en el test de *Allium cepa* (Galarza J. et al., 2003).

CONTRAINDICACIONES

Si bien los ensayos de laboratorio en animales han arrojado una baja toxicidad, no se aconseja la toma de extractos o tisanas de yerba del bicho por vía oral, debido a la presencia de algunos componentes tóxicos: oxalatos, taninos en alta concentración, etc. (Itten B. et al., 1999). No administrar en casos de litiasis renal o vesicular, embarazo y lactancia (Alves D., 1999). Las aplicaciones externas no presentan contraindicaciones siempre y cuando no se practiquen sobre heridas abiertas de piel, por peligro de pasaje de los compuestos tóxicos a sangre (Wade A., 1978).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En uso oral esta especie puede interferir con la absorción de vitamina K. (Brinker F., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

En medicina popular emplean la infusión de las hojas o la decocción de la planta entera por vía interna como antirreumática, antidisentérica, anticonceptiva, para tratar hemorroides y como antidiarreica. Las hojas en compresas externas como vulneraria, rubefaciente y antiséptica. En Argentina se emplea la planta entera como abortiva (generalmente en altas dosis), diurética, astringente, antidisentérica, emenagoga y analgésica (odontalgias). Por vía externa se aplica en casos de sarna, llagas, úlceras crónicas y dermatosis.

En Paraguay se emplea por vía interna como regulador de la fertilidad, antiartrítico, vomitivo (decocto de la raíz) y por vía externa en leishmaniasis, úlceras de piel, hemorroides (baños de asiento), gangrena y sarna. En Brasil es muy empleada en casos de neumonía, diarreas, parásitos y artritis. Por vía externa en erisipela, hemorroides, gingivitis y dermatosis. En Bolivia, la etnia guaraní isoceña emplea la hoja machacada para ser aplicada en pieles parasitadas.

FORMAS GALÉNICAS

Uso Tópico: Compresas con la infusión o la decocción (al 5%).

Infusión o decocción*: Al 1%. 150-500 ml diarios.

Tintura*: Al 20%. 5-30 ml diarios.

* Tomas internas sugeridas por la Prefectura Municipal de Curitiba, Secretaría Municipal de la Salud. Planta Saude. Brasil (1994).

OTROS USOS

La yerba del bicho es considerada planta ictiotóxica, siendo por ello utilizada como artilugio de pesca por algunos habitantes de Colombia. En Brasil, Paraguay y Guatemala la emplean también como insecticida, debido a la presencia del sesquiterpeno *poligodial* (González Torres D., 1986). Existen referencias de su empleo en Brasil para refinar el azúcar y como planta melífera (Martins E. et al., 1995). En Colombia, el extracto acuoso de *Polygonum hidropiperoides* (especie muy emparentada) es empleado con éxito para combatir garrapatas en aplicación externa (Echeverri F. et al., 1996).

CURIOSIDADES

Una leyenda narra lo ocurrido con un oficial argentino herido durante la Guerra contra el Paraguay, al cual le iban a amputar una pierna gangrenada. La noche anterior, un paisano amigo le colocó cataplasmas de yerba del bicho durante toda la noche. Al día siguiente, el cirujano ya presto a intervenir, observó con sorpresa que la gangrena había cedido y la pierna se encontraba en vías de curación.

BIBLIOGRAFÍA

- Almeida C. et al.: *Analysis of antidiarrhoeic effect of plants used in popular medicine*. Rev. Saude Publica. 29 (6): 428-33 (1995).
- Alves D.: *Plantas Medicinales Tóxicas para la Gestación y Amamantamiento*. Fitociencia. 2 (3): 12-13 (1999).
- Bandoni A.: *Survey of Argentine Medicinal Plants. Folklore and Phytochemical Screening*. II. Econ. Bot. 30 (2): 161 (1976).
- Bhakuni O.; Dhar M.L.; Dhar M.M.; Dhawan B. and Mehrotra B.: *Screening of Indian plants for biological activity*. Part II. Indian J. Exp. Biol. 7: 250-262 (1969).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publication. U.S.A. (1998).
- Dayst D.; Dellacasa E.; Ferreira F.; Menéndez P.; Moyna P. and Vázquez A.: *Phytochemical Screening of Uruguayan Medicinal Plants*. Fitoterapia. 62 (6): 519-21 (1991).
- Dinari H.: *Napralert. Datos no Publicados*. (1978).
- Duarte M. et al.: *Avaliação química de tres espécies de Polygonum*. Resumo de Temas Livres nº 141. XIIIº Simposio de Plantas Mediciniais do Brasil. (1994).
- Echeverri F.; Alzate F.; Torres F.; Quiñones W.; Cardona G.; Roldán J. y Archbold R.: *Componentes de Polygonum hidropiper y actividad contra garrapatas*. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Uruguay. (1996).
- Estrella E.: *Plantas Alimenticias Prehispánicas*. 1º Simposio Ecuatoriano de Etnobotánica y Botánica Económica. Quito. (1991).
- Galarza J.; Bargardi S.; Kramer F.: *Extractos crudos de Polygonum punctatum Elliot y su actividad genotóxica*. Jornadas de Investigación Científico-Tecnológicas. Posadas, Misiones. 29-30-31 de Octubre. (2003).
- González Torres D.: *Catálogo de plantas medicinales, alimenticias y útiles usadas en Paraguay*. Asunción, Paraguay. (1986).
- Gupta M. (Ed): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1995).
- Itten B.; Vicente C.; Argain A. y Merlo R.: *El Caaitai (Polygonum punctatum)*. Raíces. 10 (21): 17-23 (1999).
- Joachimovits R.: *Pharmacological study of the antihemorrhagic action of Polygonum acre*. Med. Cir. Farm. 1259: 216 (1959).
- Kott V.; Barbini L.; Cruanes M.; Muñoz J.; Vivot E.; Cruanes J.; Martino V. et al.: *Antitumor activity in Argentine medicinal plants*. J. Ethnopharmacol. 64 (1): 79-84 (1999).
- Labitte H.; Hurrel J.; Belgrano M.; Jankowski L.; Halouna P. y Mehlreter K.: *Plantas Medicinales Rioplatenses*. I.O.L.A. Edit. Buenos Aires, Argentina. (1998).
- Lewis W.; Elin Lewis M.: *Medicinal botany plants affecting man's health*. J. Wiley & Sons. Pp. 34 (1977).
- Martins D.: *Bioactive plants extracts used in the South America traditional medicine*. WOC-MAP IIº. Abstract P-181. Mendoza, Argentina. 10-15 November. (1997).
- Martins E. et al.: *Plantas Mediciniais*. Univ. De Viosa, Minas Gerais (Brasil). Pp. 117-8 (1995).
- Oliveira Simoes C.; Ribeiro do Vale R.; Poli A.; Nicolau M and Zanin M.: *Pharmacological investigation on Polygonum punctatum (Polygonum acre) extracts*. Part I. Tests in vivo. J. Pharmacol. Belg. 44 (4): 275-84 (1989).
- Penna C.; Marino S.; Vivot E.; Cruanes M.; De Muñoz D.; Cruanes J.; Ferraro G.; Gutkind G. and Martino V.: *Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from Sebastiana brasiliensis*. J. Ethnopharmacol. 77 (1): 37-40 (2001).
- Pronczuk J. and Laborde A.: *Plantas silvestres y de cultivo. Riesgo de intoxicación para el hombre*. Univ. de la República. Din. Publicaciones y Ediciones. Montevideo, Uruguay. (1987).
- Rabalison L. et al.: *Screening for antifungal activity of Panamanian plants*. Int. J. Pharmacog. 31 (1): 68-76 (1993).
- Toursarkissian M.: *Plantas Medicinales de la Argentina*. Ed. Hemisferio Sur. Bs. Aires, Argentina. (1980).
- Wade A. (Ed): *Martindale. The Extra Pharmacopeia*. 27ª Ed. The Pharmaceutical Press. Pp. 219-20 (1978).

YERBA DEL LUCERO

NOMBRE CIENTÍFICO

Pluchea sagittalis (Lam.) Cabrera.

Sinonimias: Se citan 10 para esta especie, entre ellas *Conyza sagittalis* Lamarck y *Pluchea suaveolens* (Vell.) O. Kuntze.

NOMBRES POPULARES

Español: yerba del lucero, yerba lucera, lucera, quitoco, cuatrocantos, árnica.

Portugués: erva luzeira

Inglés: wingstem, camphor weed

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta herbácea, perteneciente a la familia de las Compuestas, caracterizada por presentar una altura cercana a 1-2 metros; tallo erecto, cuatrilado; hojas anchamente lanceoladas, ligeramente dentadas, alternas y decurrentes en el tallo; capítulos florales hemisféricos (como cilindros achatados) de 1 cm de diámetro, color lila o blancosadas, suaves al tacto y que se agrupan en inflorescencias corimbosas, que hacen su aparición durante el verano.

HÁBITAT

La yerba del lucero es oriunda de Sudamérica, en especial del sur de Brasil, Bolivia, Paraguay, Argentina (nordeste, noroeste y centro) y Uruguay. Crece sobre suelos bajos y húmedos, aledaños a los ríos y arroyos.

PARTE UTILIZADA

Partes aéreas, incluyendo las inflorescencias.

HISTORIA

Planta empleada por las diferentes etnias de América del Sur como digestiva, antihistérica, febrífuga y contra cualquier dolencia de origen hepático. La etnia Pilagá (provincia de Formosa, Argentina) empleaban las hojas para mezclarlas con las del tabaco y así rebajar su gusto y aumentar su volumen. La denominación *yerba del lucero* aún no tiene una explicación bien definida. Aparentemente su origen se debería a que es una planta que debe emplearse desde muy temprano, a la hora del lucero. En tanto, la denominación «cuatrocantos» se refiere a las cuatro alas que presenta el tallo.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

En las partes aéreas se han encontrado:

Compuestos polifenólicos: ésteres del ácido cafeico, ácidos clorogénico e isoclorogénico.

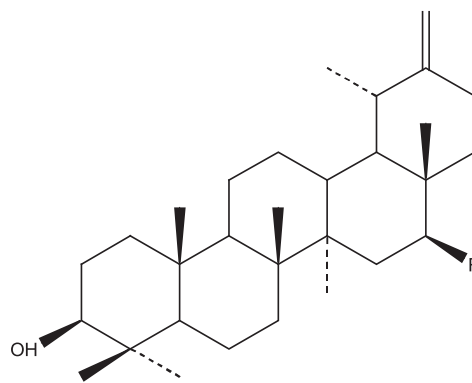
Aceite esencial (0,26-0,47%): canfeno, l-alcanfor, humuleno, α y β -pineno, d-limoneno, 1,8-cineol, p-cimeno, citronelol, acetato de bornilo, cariofileno, α -terpineol, acetato de geraniol, borneol, linalol, α -tuyeno.

Otros: taraxasterol, heterósidos flavonoides (quercetina, quercitrina, pirocatequina, trimetoxi-flavonas), centaureidina, crisofenol D, taninos, saponinas, leucoantocianidinas, esteroides, etc.

En la planta entera se han aislado: cumarinas, pirocatequina, pirocatecol, floroglucinol, pirogalol y flavonoides (quercitrina, quercetina, pirocatequina).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los primeros ensayos en animales realizados en Argentina a partir de las infusiones elaboradas con las hojas y ramas pequeñas de esta especie han demostrado actividad



Taraxasterol

colagoga y colerética (Udaondo B. et al., 1937). En ambas actividades intervendrían los compuestos polifenólicos, los cuales son muy hidrosolubles, de manera tal, que la toma de una infusión asegura la obtención de dichos efectos (Martino V. et al., 1989).

El acetato de taraxasterol (obtenido del extracto diclorometánico de yerba del lucero) demostró poseer propiedades antioxidantes *in vitro* (Bass D. et al., 1983) y actividad antiinflamatoria en el test de edema auricular por carragenina en ratas (Pérez García F. et al., 1997). En los tests inflamatorios con ácido araquidónico, se obtuvo una inhibición del 60%, mientras que en los tests de aceite de croton y de forbol-12-miristato-13-acetato, fue del 47,1% y 63,5%, respectivamente. El efecto antiinflamatorio fue considerado levemente inferior al producido por indometacina (Pérez García F. et al., 1996).

En tanto, el extracto etanólico de la raíz en concentración de 50 mg/ml, no reportó actividad antiviral frente al Herpes simplex, virus Junin XJ-CL3, virus de la polio, virus de la estomatitis vesicular y los virus Sindbis, Tacaribe y Pichinde (Coussio J. et al., 1996). No obstante, se ha podido comprobar experimentalmente que el extracto etanólico de esta planta modula la respuesta hematopoyética en presencia de infecciones por *Listeria monocytogenes*, impidiendo un descenso en la formación de macrófagos en médula ósea (Queiroz M. et al., 2000). Asimismo el mismo extracto produce un incremento significativo de la mielopoyesis en ratas con tumores transplantados de Ehrlich (Queiroz M. et al., 2001).

Tanto el extracto diclorometánico como el acuoso de esta planta, evidenciaron experimentalmente propiedades protectoras y antioxidantes en condiciones de estrés respiratorio al interactuar con la producción de proteínas específicas (hsp 72) activadas por medio de sustancias prooxidantes (Pérez García F. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

No han sido realizados hasta la fecha estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica, mutagénicos ni teratogénicos.

CONTRAINDICACIONES

No existe información hasta la fecha.

STATUS LEGAL

Esta planta se encuentra registrada en el Código Alimentario Argentino (desde el año 1988) permitiéndose su uso como aperitivo. Al respecto existe en Argentina una bebida amarga conocida como Aperitivo Lucera (C.A.A., 1988).

USOS ETNOMEDICINALES

Popularmente se cita la toma de las infusiones de los extremos del tallo que incluyen las flores (hojas y capítulos) atribuyéndoseles propiedades sedativas, colagoga, coleré-

ticas, antiespasmódicas, antiflatulentas, febrífugas y contra la gonorrea. Las hojas y ramitas en decocción se emplean para tratar tos y fiebre. La decocción en uso externo se emplea para lavar y desinfectar erupciones y heridas. También se suele agregar en el mate.

FORMAS GALÉNICAS

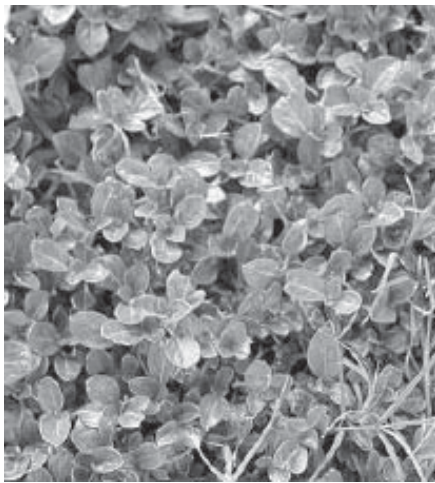
Tintura: 30 g de la planta en 100 cc de alcohol de 70°. Tomar 25-30 gotas 3 veces al día.

Infusión: 2 cucharaditas de la parte aérea triturada por taza. Tomar 2-3 tazas al día.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira E.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Editorial Fin de Siglo. Montevideo, Uruguay. (1992).
- Amorin J.: *Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico*. Rev. INFYB. Setiembre (1980).
- Bass D.; Parve J.; Dechatelet L.; Szajda P.; Seeds M. and Thomas M.: *J. Immun.* N° 130: 1910-7 (1983).
- Bohlmann T.; Zieche J.; King R. and Robinson H.: *Neue eudesmane-derivatives aus Pluchea suaveolens Vell. Phytochemistry*. 19 (5): 969-70 (1980).
- Código Alimentario Argentino. Sección 1.1.2.9 - Resolución 2071. Tomo 1. Capítulo 14, pág. 198. (1988).
- Dayte D.; Dellacassa E.; Ferreira P.; Menéndez P.; Moyna P. and Vázquez A.: *Phytochemical screening of Uruguayan medicinal plants. Fitoterapia*. 62: 6 (1991).
- Filipov A.: *La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá. Parodiaria*. 10 (1-2): 35-74 (1997).
- Freire S y Urtubey E.: *Compuestas Medicinales de la Provincia Biográfica Pampeana. Acta Farm. Bonaerense*. 18 (3): 191-9 (1999).
- Gupta M.(Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. Edit. CYTED, Colombia. (1996).
- Incupo-Cetaar: *Plantas medicinales del nordeste argentino*. Pp. 144-150. Argentina. (1998).
- Martínez Crovetto R.: *Plantas Utilizadas en Medicina en el NO de Corrientes*. Ministerio de Cultura y Educación. Fundación Miguel Lillo, Tucumán, Argentina. (1981).
- Martino V. et al.: *A new flavonoid from Pluchea sagittalis. Phytochemistry*. 15: 1086 (1976).
- Martino V.; Ferraro G.; Debenedetti S. y Coussio J.: *Compuestos polifenólicos aislados de Pluchea sagittalis. Acta Farmac. Bonaerense*. 8 (1): 3-9. (1989).
- Pérez García F.; Marín E.; Cañigual S. and Adzet T.: *Anti-inflammatory action of Pluchea sagittalis: involvement of an antioxidant mechanism. Life Sci.* 59: 2033-40 (1996).
- Pérez García F.; Marín E.; Adzet T. and Cañigual S.: *Taraxasterol acetate, an active principle from Pluchea sagittalis: effects on inflammation, free radicals and stress protein synthesis. WOCMAP II°. Abstract O - O21. Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).*
- Pérez García F.; Marín E.; Adzet T. and Cañigual S.: *Activity of plant extracts on the respiratory burst and the stress protein synthesis. Phytomedicine*. 8 (1): 31-8 (2001).
- Queiroz M.; Justo G.; Pereira da Silva F.; Muller A and Guilbon G.: *Stimulatory action of Pluchea quitoc extract on the hematopoietic response during murine listeriosis. Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 22 (4): 721-40 (2000).
- Queiroz M.; Justo G.; Valadares M.; Pereira da Silva F. and Muller A.: *Adjuvant effect of Pluchea quitoc extract on the resistance of tumor-bearing mice by modulation of the host hematopoietic response. Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 23 (2): 215-28 (2001).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la flora argentina empleadas en medicina popular*. Editorial Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina. (1980).
- Talenti E.: *Aceite esencial de Pluchea sagittalis: sus componentes. Anales Soc. Cient. Argentina*. N° 199. (1975).
- Udaondo B.; Goñalons G.; Basile A.; Zunino H. y Lacour J.: *Boletín de la Academia Nacional de Medicina*. 20: 441-58 (1937).

YERBA DEL POLLO



NOMBRE CIENTÍFICO

Alternanthera pungens Humb. et al.

Sinonimia: Se citan 33 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: yerba del pollo, yerba del pajarito, torito, quisca yuyu, tapecué (Paraguay), cepo cepo (Guatemala).

Portugués: poayá, periquitinho.

Inglés: khakiweed.

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba rastrera perenne, perteneciente a la familia de las Amarantáceas, caracterizada por presentar raíz gruesa pivotante; tallos pubescentes y ramificados; hojas enteras, opuestas, anchamente ovadas y cortamente pecioladas, de 1-5 cm de largo por 0,5-3,5 cm de ancho; flores hermafroditas dispuestas en capítulos terminales a manera de espigas, de alrededor de 2 cm de largo y hasta 8 mm de diámetro, que hacen su aparición entre el verano y el otoño. El fruto es un utrículo membranáceo, emarginado, que aparece en el verano.

HÁBITAT

El género *Alternanthera* comprende unas 170 especies de las regiones cálidas y templadas del planeta con mayoría de América. La yerba del pollo es oriunda de Sudamérica (regiones cálidas y templadas de Bolivia, Paraguay, sur de Brasil, Uruguay y Argentina), constituyendo una maleza en Europa, Asia y América tropical. En Argentina se distribuye ampliamente por las provincias del centro, noroeste y litoral. Crece preferentemente sobre suelos modificados, campos pedregosos, bordes de caminos y terrenos baldíos, siendo muy rara su aparición en cultivos.

PARTE UTILIZADA

Partes aéreas y la planta entera desecada.

HISTORIA

No existen demasiadas referencias acerca del empleo de esta especie por las etnias sudamericanas, salvo algunas escasas anotaciones relacionadas con el empleo de nativos del noroeste argentino en casos de diarreas, trastornos de dentición, «empacho» en las criaturas, y como purgante en ancianos. En 1878 Lemos hacía referencia a su empleo como antiescrufuloso; en tanto en 1882 Hieronymus señalaba propiedades diuréticas y depurativas. Martínez Crovetto menciona el uso de la infusión caliente por los indios Vilelas del Chaco para tratar la diarrea de los niños y la «frialdad del estómago».

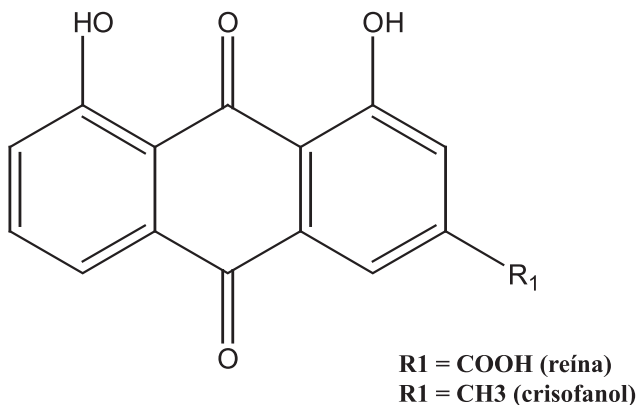
El nombre popular *yerba del pollo* se debería a la afinidad que tienen algunas aves gallináceas por esta especie, en tanto la denominación científica *Alternanthera* (del latín *alternus* = «alternar» y *anthera* = «antera») hace referencia a la alternancia de estambres y pseudoestaminodios de las flores. El nombre de especie *pungens* deriva del latín y significa «punzante», en relación a los pinches o espinas de los frutos cuando están secos. Por ello en el noroeste argentino se le denomina *quisca-yuyo*, donde *quisca* deriva del quechua *kishqa* = «espinas».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aceite esencial: Compuesto principalmente por acetato de bornilo, acetato de elemol, alcanfor, α -cimeno, α -pineno, α -terpineol, azuleno, canfeno, curcumeno, eudesmol,

limoneno, linalol, mirceno, p-cimeno, terpinoleno, tuyona, 1,8-cineol, etc.

Otros: triterpenos de tipo esteroideo (α y β -espinasterol), β -sitosterol y estigmastrol (frutos), crisofanol y reina (antraquinonas) obtenidos del extracto alcohólico de los frutos, leucoantocianidinas, alcaloides (trazas), saponina (ácido oleanólico como aglicón y ramnosa o glucosa como azúcar, preferentemente en las partes aéreas), cloruro de colina, betalainas y betaxantinas (a confirmar).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

No han sido llevado a cabo estudios clínicos en humanos con esta especie. Tampoco existen muchos estudios referidos a la actividad biológica, aunque de acuerdo a la composición química del aceite esencial, se desprende que la misma puede ser muy variada. Por ejemplo, el *azuleno* ha exhibido a través de numerosos ensayos propiedades antiinflamatorias (Duke J., 1985).

Extractos acuosos de yerba del pollo demostraron sobre intestino aislado de cobayos y conejos, una respuesta contráctil de manera dosis-dependiente, incrementando el tono muscular y la motilidad espontánea. La respuesta observada en duodeno de conejos fue similar a la producida por acetilcolina en dosis de 2 mg/ml, siendo la misma bloqueada reversiblemente por atropina. Ello hace presuponer un mecanismo de acción en donde existiría un componente del tipo de la acetilcolina o colina (ya verificado) que actuaría sobre receptores muscarínicos (García S. et al., 1995).

La presencia de *crisofanol* y *reina* en extractos del fruto producen un efecto laxante en ratas, determinado por un incremento en el número de deposiciones y en la motilidad intestinal (Ruíz R. 1996). Al respecto, extractos del fruto de yerba de pollo demostraron incrementar el peristaltismo intestinal por estimulación autonómica e incrementar la masa fecal por el efecto emulsificante de las saponinas (Calderón C., 1996).

En una prueba bajo control con furosemida (10 mg/k), la administración del extracto acuoso a un grupo de ratas, no demostró ser efectivo como diurético (García S. et al., 1995). Por otra parte, un estudio realizado en México con extractos acuosos y metanólicos de las partes aéreas de yerba del pollo, demostró actividad antidiarreica en ratas sometidas a inducción de aceite de ricino y sulfato de magnesio. Dicha actividad fue comparable a la demostrada por el extracto metanólico de *Commelina coelestis*, aunque no pudo ser constatada con los extractos hexánicos y clorofórmicos de las partes aéreas (Zavala M. et al., 1998).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La presencia de *tuyona* en el aceite esencial puede causar, a altas dosis o por uso prolongado en niños, cuadros convulsivos, insomnio, náuseas, vértigos y pesadillas (Duke J., 1985). El empleo de las partes aéreas de esta especie en niños muy pequeños, es altamente peligrosa debido a que su efecto diurético (muy enérgico en lactantes) ocasiona cuadros de deshidratación severos (Soraru S. y Bandoni A., 1987; Mutti O., 1992).

Estudios de toxicidad aguda realizados en ratones a lo largo de 15 días con el extracto acuoso liofilizado (1,09 g/k), no evidenciaron muertes, alteraciones del peso corporal, cambios en el comportamiento o conducta, ni alteraciones macroscópicas en las vísceras, luego de realizadas las necropsias (Gorzalczany S. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

Lactantes y niños menores de seis años. La presencia de *tuyona* contraindica su uso en el embarazo y lactancia.

STATUS LEGAL

Los tallos, hojas, raíz e inflorescencias desecadas de yerba del pollo se encuentran registradas por la Farmacopea Nacional Argentina (6ª Ed).

USOS ETNOMEDICINALES

La parte aérea de esta especie, bajo la forma de infusión o decocción, es empleada popularmente como diurética y emoliente, en tanto la planta entera en decocción se recomienda con fines digestivos (gastritis, disquinesia hepato-vesicular, diarreas), enfermedades cutáneas y sífilis. En el noroeste de Argentina se recomiendan las tisanas durante la cura de empachos y diarreas en los niños. En Uruguay emplean la parte aérea de la yerba del pollo como digestivo, antidiarreico, diurético y contra los problemas de dentición en los niños.

En Paraguay emplean la raíz para ser bebida como tereré en calidad de tónico y refrescante. En Brasil y Guatemala recomiendan la infusión o decocción de toda la planta por vía externa en casos de dermatitis, eczemas y urticarias. En la India emplean el jugo fresco de las hojas de una especie emparentada (*Achyranthes aspera*) como tónico y antidiarreico. En este último caso administran 5-10 ml cada 3 horas hasta que el proceso se detenga.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: Al 1%. Se administran 2 tazas diarias.

Decocción: Al 2%. Como digestivo, tomar 1 taza después de cada comida principal.

Tintura: Se prepara con 20 g en 70 ml de alcohol y 30 ml de agua. Se macera durante 7 días, agitando la preparación diariamente durante 5 minutos. Se administran 25-30 gotas, 2-3 veces al día en un poco de agua.

CURIOSIDADES

En la provincia argentina de Santiago del Estero, dentro del acervo folklórico se cree que esta especie cura la «embichadura» (heridas expuestas e infectadas con larvas en los animales), en cuyo caso el curandero realiza con un gajo de la planta tres cruces y lo cuelga sobre la herida hasta que el gajo se seque. La creencia indica que una vez seco el gajo, la «embichadura» desaparece (coincidiría con el ciclo evolutivo de las larvas que luego de unos días abandonan la herida).

BIBLIOGRAFÍA

-Alonso J.: *Plantas medicinales empleadas por los nativos del noroeste argentino*. *Fitociencia*. 2 (1): 35-7 (1998).

-Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

-Alonso Paz E.; Bassagoda M. y Ferreira J.: *Yuyos: Uso Racional de las Plantas Medicinales*. Editorial Fin de Siglo. Montevideo, Uruguay. (1993).

-Brundão M.: *Plantas danbinas. Novo enfoque: comestíveis e medicinais*. *Ciancia das Plantas Danbinas*. 1 (2): 3-10 Londrina, Brasil (1993).

-Cabrera A.: *Flora de la Provincia de Buenos Aires*. INTA. Parte III. Buenos Aires. (1967).

-Calderón C. et al.: *Constituyentes y actividad purgativa del fruto de Alternanthera pungens H.B.K.* *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 15 (3): 153-8 (1996).

-De Ruiz R.; Fusco M. and Ruiz S.: *Constituents of Alternanthera pungens*. *Fitoterapia*. 64 (1): 65 (1993).

-Dogra J.; Jha O. and Misbra A.: *Chemotaxonomy of Amaranthaceae. Study of triterpenes*. *Pl. Bioch. Journal* 4: 14-18 (1977).

-Duke J.: *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC Press, Florida. (1985).

-Filipov A.: *La farmacopea natural en los sistemas terapéuticos de los indígenas Pilagá*. *Parodiaria*. 10 (1-2): 35-74 (1997).

-García S.; Calderón C. and Fuentes L.: *Preliminary evaluation of the gastrointestinal activity*. *Fitoterapia*. 66 (4): 324-7 (1995).

-Gayathri J.; Parvathi K.; Chintapelli B.; Westhoff P. and Raghavendra A.: *Immunological characteristics of PEP carboxylase from leaves of C3-, C4- and C3-C4 intermediate species of Althernanthera: comparison with selected C3- and C4-plants*. *Indian J. Exp. Biol.* 39 (7): 643-9 (2001).

-Gorzulczany S.; Rojo A.; Rondina R.; De-benedetti S. y Acevedo C.: *Estudio de toxicidad aguda por vía oral de plantas medicinales argentinas*. *Acta Farm. Bonaerense*. 18 (3): 221-4 (1999).

-Gupta R. and Sasena V.: *Volatile constituents from the flowers of Alternanthera pungens*. *Indian Perfum.* 31 (4): 366-9 (1987).

-Gupta M. (Ed). et al.: *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED. Colombia. (1996).

-Marzocca A.: *Vademécum de Malezas Medicinales*. Ed. Orientación Gráfica Editora. Bs. Aires. (1998).

-Mutti O.: *Toxicología Vegetal*. En: *Intoxicaciones más frecuentes en Pediatría*. Ed. Héctor Maechi. (1992).

-Pérez de Nucci A.: *La Medicina Tradicional del Noroeste Argentino*. Edic. del Sol. (1988).

-Ruiz R.; Fusco M.; Rapisarda A.; Sosa A. y Ruiz S.: *Estudio fitoquímico de la Yerba del Pollo*. *Acta Farmac. Bonaerense*. 10 (1): 25-7 (1991).

-Ruiz R.; Fusco M. and Ruiz S.: *Choline (chloride): a new constituent from Alternanthera pungens*. *Fitoterapia*. 64: 95 (1993).

-Ruiz R. et al.: *Aislamiento de antraquinonas y pigmentos flavonoides en frutos de yerba de pollo (Alternanthera pungens H.B.K.)*. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 15 (1): 63-6 (1996).

-Saravia A.: *Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala*. 1er. Congreso Medic. Alternativas. La Paz, Bolivia. (1995).

-Siddiqui M. and Husain W.: *Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India*. *Fitoterapia*. 62 (4): 325-9 (1991).

-Soraru S.; Bandoni A.: *Plantas de la Medicina Popular Argentina*. Ed. Albatros. (1987).

-Zavala M.; Pérez S.; Pérez C.; Vargas R. and Pérez R.: *Antidiarrhoeal activity of Waltheria americana, Commelina colelestis and Althernanthera repens*. *J. Ethnopharmacol.* 61: 41-7 (1998).

YERBA DULCE



NOMBRE CIENTÍFICO
Stevia rebaudiana (Bertoni) Bertoni.

NOMBRES POPULARES

Español: yerba dulce, yerba dulce del Paraguay.
Portugués: estévia, azuca-caá.
Inglés: stevia
Otros: kaá hê-ê, caá ehé, kaá-jéé, tuguay he'epohá (Guaraní).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una hierba subleñosa perenne, perteneciente a las familia de las Asteráceas (Compuestas), caracterizada por presentar una altura de 30-90 cm; tallo color pardo; hojas sésiles ovoidales con bordes aserrados, las terminales agrupadas en número de 3 ó 4, midiendo 3-5 cm de longitud y 1-1,5 cm de ancho; y flores pequeñas terminales, hermafroditas, de corola tubular y pétalos blanquecinos. La floración ocurre en verano. La raíz es pivotante, siendo su tamaño equivalente a una cuarta parte del de la planta. El fruto es un aquenio con cinco vértices casi uniformes, delgados y plumosos, cuya longitud ronda los 2,5 mm. Existen en la actualidad alrededor de 150 especies, diseminadas a través de toda America.

HÁBITAT

Hierba originaria de Sudamérica, principalmente de Paraguay (costas de la sierra del Amambái y nordeste, en los límites de la frontera con Brasil), nordeste de Argentina (Misiones) y Brasil (principalmente Mato Grosso do Sul). En Paraguay destacan 14 especies tales como *Stevia amambayensis*, *S. entrerriensis* y otras, aunque la más empleada es

Stevia rebaudiana Bertoni la cual se cultiva en diversas regiones del norte de la Argentina y litoral Brasileño y Paraguay (cultivada en Asunción).

También hay referencias de empleo y pequeños cultivos en otras latitudes como Uruguay, México, Canadá, Sudoeste de Estados Unidos, China, Taiwán, Gran Bretaña, Filipinas, Israel, Thailandia y Japón. Crece entre los 300-1.200 metros snm. Su cultivo requiere suelos arenosos-humíferos con un pH de 6,5-7,5 en ausencia de salinidad, siendo la mejor época entre primavera y verano. La temperatura óptima para la germinación de las semillas debe ser superior a 20° C.

HISTORIA

Esta especie era conocida y empleada por los nativos desde épocas muy antiguas, lo cual fue documentado por los conquistadores a España, figurando en los textos del Archivo Nacional de Asunción. Su denominación vernácula *kaá-hé-é* significa en lengua guaraní «yerba dulce», siendo empleada mayormente para edulcorar el mate cocido o tratar diabetes. En 1887 los indígenas y yerbateros de la zona del Monday (Paraguay) comentan estos usos al Dr. Moisés Bertoni. En 1900 el químico paraguayo Dr. Ovidio Rebaudi publica en la *Revista de Química y Farmacia de Buenos Aires*, el primer análisis químico del principio dulce extraído de este vegetal.

Otro estudios para identificar los compuestos edulcorantes fueron realizados por Rasenack en 1908 y por Dietrich en 1909 (este último a partir de las observaciones de Bertoni). En 1921 el *esteviósido* se registra como una sustancia 300 veces más dulce que el azúcar ante la Unión Química Internacional. Durante la 2ª. Guerra Mundial, Inglaterra se interesa sobre el poder endulzante de esta especie, debido a las dificultades en la obtención de azúcar por el bloque alemán. Entre 1945 y 1965 se realizan estudios de actividad hipoglucemiante en pacientes diabéticos, realizados en el Instituto Biológico Argentino y en la Universidad Nacional de Asunción.

En 1969 el profesor Derek Banton (Premio Nobel de Química) dirige un trabajo de investigación con yerba dulce en la Academia Real de Ciencias de Londres. En 1970, el Dr. Carlos Oviedo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires expone un trabajo ratificando los efectos hipoglucemiantes de la estevia. Ese mismo año las autoridades sanitarias de Japón aprueban el empleo de la yerba dulce como edulcorante, y poco tiempo después hacen lo mismo las autoridades de Brasil (se popularizan los cultivos en la región de Maringá, estado de Paraná), Corea del Sur, Israel y China. Sin embargo, en 1993 la FDA norteamericana cuestiona la inocuidad de su empleo a pesar de los numerosos trabajos científicos que avalaban su uso.

Llama la atención que este “ataque a la estevia” surge en precisos momentos en que se cuestionaba en el mundo la inocuidad del aspartame desarrollado por el país del norte. En 1996 los japoneses consumieron 200 toneladas de *steviosido* puro, representando el 41% de su mercado edulcorante. En otras palabras, la yerba dulce reemplazó a 23 millones de kilos de azúcar en Japón. Ese mismo año la FDA la considera aditivo dietético aunque no aparece en el listado GRAS (categoría de hierbas seguras para consumo humano).

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por las hojas secas. El olor es suave, adulado al inicio de la masticación y amargo al final de la misma. La Farmacopea Brasileira (IVª Ed.) exige un mínimo de 12% de carbohidratos totales y 4% de esteviósido.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

El 42% de las hojas desecadas de la yerba dulce está compuesta por sustancias hidrosolubles.

Diterpenos glucosídicos: Derivados del filocladeno.

Esteviósido (5 % - 13 % del peso en seco): Es el principal componente de la yerba dulce, siendo soluble en agua y etanol. Su poder edulcorante es considerado entre 200 y 350 veces más dulce que el azúcar. Los ejemplares provenientes de China contienen un menor porcentaje (entre 5-6%), aunque parece ser que actualmente en Japón se han logrado porcentajes bastante mayores.

Rebaudósidos A, B, C, D, E y F: El rebaudósido A (2-4%) es el más importante, siendo aproximadamente 450 veces más dulce que la sacarosa. Se halla junto al esteviósido en las hojas, aunque en menor proporción (2 % - 3 %). Se ha demostrado que es posible transformar el esteviósido en rebaudósido A. Si bien la estructura química es muy parecida, se diferencia en el número de moles de glucosa unidos al aglicón, denominado esteviol. Este aglicón es químicamente similar al ácido 13-hidroxi-kaurenoico.

Dulcósidos A (0,4-0,7%) y B (1-2%): Los dulcósidos son estables hasta aproximadamente 200 EC, en un intervalo de pH de 3-9, siendo su solubilidad en agua muy alta (25%).

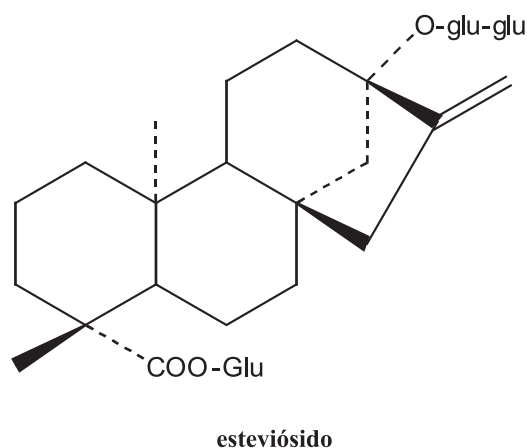
Esteviolbiósidos: Estructuralmente son idénticos al ácido 13-hidroxi-kaurenoico. Son compuestos insípidos aunque de interés desde el punto de vista de la fisiología vegetal, comprobándose que poseen una actividad biológica del tipo de la gibberelina (hormona vegetal). El esteviol-biósido se forma a partir del esteviósido en medio alcalino tras la eliminación de una molécula de glucosa. Comparativamente posee un menor poder edulcorante.

Aceite esencial: α -bergamoteno, α -pineno, α -humuleno, biciclogermaneno, alcohol bencílico, bisaboleno, borneol, β -burboneno, β -elemeno, α y γ -cadineno, calacoreno, cariofileno, carvacrol, clameneno, centaureidina, cosmosiina, germacrenos A-D y demás terpenos.

Otros: En las hojas de stevia se ha constatado la presencia de diterpenos del tipo labdano (jhanol, austroinulina, 6-O-acetil-austroinulina, esterevinas A-N); fibra, resina, provitamina A, vitamina C, esteroides (estigmasterol 45,8%, β -sitosterol 39,4% y campesterol 13,1%), fósforo, calcio, potasio, magnesio, zinc y los flavonoides rutina, apigenol y quercetósido.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Ampliamente utilizado como edulcorante, la yerba dulce también ha demostrado buenas propiedades hipoglucemiantes, lo cual la hace altamente indicada en pacientes diabéticos. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.



Actividad Hipoglucemiante

La mayor parte de los estudios se han centrado en el poder edulcorante e hipoglucemiante de esta especie. El poder edulcorante relativo de una sustancia se establece según el grado de dulcificación, determinando cuántos gramos de azúcar hay que disolver en un determinado volumen de agua para obtener el mismo sabor dulce que con un gramo de la sustancia de ensayo, en igual cantidad de mililitros de agua. De esta manera se ha determinado que el *esteviósido* tiene un poder edulcorante aproximadamente 250 veces mayor que la sacarosa (Alonso J., 1998; Geuns J., 2003).

Las hojas de *Stevia rebaudiana* pueden considerarse un importante sustituto hipocalórico del azúcar (10 hojas = 1 caloría) aunque no habría que descartar su contribución como sustancia natural hipoglucemiante (Bracht A. et al., 1985). En efecto, se llevaron a cabo varios estudios sobre esta última actividad en ratas con diabetes inducida por aloxano (Oviedo C. et al., 1971; Álvarez M. et al., 1981) y en conejos con diabetes inducida por estreptozotocina. En este último caso el suministro de un extracto acuoso de *Stevia rebaudiana* (100 g de hoja en 1 ½ litro de agua) demostró un descenso significativo de la glucemia respecto a las cifras basales (Ueda M. et al., 1983; Handa S. et al., 1989).

En un grupo de ratas sometidas a un régimen hiperhidrocarbonado, la adición de 0,5% de *esteviósido* provocó un descenso de la glucemia y de los niveles de glucógeno hepático. El efecto parece ser más marcado cuando se emplean ramas y hojas en lugar de hojas solamente (Suzuki H. et al., 1977). En otro ensayo, la administración de *esteviósido* en ratas produjo un incremento de la síntesis de glucógeno en hígado bajo condiciones gluconeogénicas (Hubler M. et al., 1994).

La administración de *esteviósido* por perfusión continua en hígado aislado de ratas durante 2 horas, no demostró hallar ningún producto de transformación incluido el *esteviol* (Ishii E. & Bracht A., 1995). El *rebaudósido A* demostró experimentalmente interferir con el metabolismo de la glucosa en adipocitos periepididimales de ratas, generando resistencia a la insulina (Costa C. et al., 2003). Recientes estudios dieron cuenta del efecto antihiper glucémico, insulínotropico y glucagonostático de *Stevia rebaudiana* en ratas con diabetes tipo II. Al respecto, las ratas fueron alimentadas con 0,025 g/k/día de *esteviósido* durante 6 semanas, observándose mejoras significativas en las curvas de tolerancia a la glucosa, como así también incrementos en el contenido de insulina en células beta-pancreáticas. La mayor producción de insulina estaría relacionada con una inducción de genes involucrados en los procesos de glucólisis (Jeppesen P. et al., 2002; Jeppesen P. et al., 2003).

Estudios en humanos demostraron que las curvas de tolerancia a la sobrecarga de glucosa postprandial resultaron ser mejores en aquellos pacientes diabéticos obesos que habían sido tratados previamente con 130-140 mg de extracto

de yerba dulce, respecto a los que habían recibido 280-300 mg del hipoglucemiante de síntesis glibenclamida. Al cabo de 6-8 horas, el porcentaje de descenso de la glucemia fue de un 35% en promedio, respecto a los niveles basales (Ibarrola N., 1996). El efecto hipoglucemiante como el incremento en la tolerancia a la glucosa también se evidenció en personas euglucémicas, durante y después de la toma de un extracto acuoso elaborado con 5 g de hojas de yerba dulce (Curi R. et al., 1986).

Actividad Antimicrobiana

Tanto el *esteviósido* como el *rebaudósido A* demostraron ejercer un efecto protector frente a gérmenes constituyentes de la placa bacteriana dental (Das S. et al., 1992). Estos diterpenos glucosídicos ya habían demostrado ser efectivos *in vitro* frente a *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa* (Takaki M. et al., 1985). También se constató un efecto bactericida en extractos acuosos fermentados de *Stevia rebaudiana* contra una amplia gama de bacterias infectantes de alimentos, incluyendo a *Escherichia coli*, causal de enteritis hemorrágicas entre otras afecciones. Dicho extracto no ha demostrado actividad bactericida sobre bífidos bacterias ni lactobacilos (Tomita T. et al., 1997). Por su parte, los *estilbiósidos* han demostrado actividad repelente frente al áfido *Schizaphis graminum* que suele invadir los cultivos de avena y sorgo (Takahashi J. et al., 1997). Finalmente, se pudo constatar que el extracto acuoso de hojas de estevia inhibe *in vitro* la replicación de cuatro serotipos de rotavirus humano (Takahashi K. et al., 2001).

Actividad Antihipertensiva

El suministro de *esteviósido* (50-100-200 mg/k/i.p.) produjo en ratas efectos hipotensores arteriales, tanto en animales normales como en hipertensos, aunque más marcado en estos últimos (Hsu Y. et al., 2002). En ratas diabéticas (tipo II), el suministro de 0,025 g/k/día de *esteviósido* a lo largo de seis semanas, demostró producir efectos hipotensores arteriales significativos, tanto sobre la presión sistólica como la diastólica (Jeppesen P. et al., 2003). La administración de *esteviósido* por vía nasogástrica (200 mg/k) produjo hipotensión arterial en perros a los 60 minutos de su administración, retornando los valores a las cifras basales a los 180 minutos. En cambio, la administración de *esteviósido* por vía endovenosa produjo un mayor y más rápido efecto hipotensor arterial, alcanzado a los 5-10 minutos de la administración (Liu J. et al., 2003).

Los resultados pudieron ser también constatados en perros con hipertensión arterial de origen renal. La falta de respuesta hipotensora tras inyección en arteria vertebral indicaría que el mecanismo hipotensor no depende del SNC. Para constatar el mecanismo de acción, se administró *esteviósido* en cultivos de músculo liso de ratas, demostrando inhibir el efecto contráctil de vasopresina y fenilefrina (Liu J. et al., 2003). De ello se deduce que la actividad hipotensora arterial del *esteviósido* está en relación a una acción inhibitoria sobre el ingreso de calcio al interior de la célula (Lee C. et al., 2001; Liu J. et al., 2003).

Otros

Por vía externa los extractos acuosos de yerba dulce han demostrado beneficios en casos de seborrea, dermatitis, eczemas e incluso algunos casos de psoriasis (Mowrey D., 1993). La administración a ratas del extracto acuoso de yerba dulce durante períodos prolongados (entre 40 y 60 días), demostró efectos diuréticos natriuréticos e hipotensores debido a vasodilatación arterial. Únicamente el grupo de ratas tratado durante 60 días presentó un incremento del flujo plasmático renal (Boeckh E., 1986; Melis M., 1995). Los estudios sobre fertilidad en ratas son controvertidos ha-

biéndose hallado en primera instancia un descenso de la misma por consumo de extractos líquidos de *Stevia rebaudiana* al 5% (Mazzei Planas G. & Kue, 1968; Portella Núñez y Pereira, 1988). Por el contrario, otros estudios no hallaron ningún tipo de cambio o descenso de la fertilidad (Oliveira Filho et al., 1989; Yodyingyud V. et al., 1991; Aritajat S. et al., 2000). A nivel digestivo, la toma de extractos de stevia generan un efecto laxante osmótico suave (Vanaclocha B. & Cañigual S., 2003). En otro orden de cosas, el *esteviósido*, los *rebaudósidos A* y *C* y el *dulcósido A*, demostraron en ratones inhibir de manera significativa el efecto inflamatorio y procarcinogénico (en piel) del acetato de 12-O-tetradecanoilforbol y del 7-12-dimetilbenzantraceno (Yasukawa K. et al., 2002).

FARMACOCINÉTICA

Estudios efectuados en ratas y en humanos coinciden en señalar que el *esteviósido*, el *rebaudósido A* o la mezcla de ambos, es eliminada totalmente del organismo a las 24 horas de una toma oral. Dichos glucosidos diterpénicos son hidrolizados a *esteviol* en intestino delgado por acción de la microflora, al cabo de 10 y 24 horas, respectivamente. En tanto, la microflora intestinal resulta incapaz de degradar el *esteviol* (Gardana C. et al., 2003; Koyama E. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Alrededor de 1.000 toneladas anuales de extracto de estevia es consumido en Japón, sin que hasta el momento se hayan denunciado efectos tóxicos por el *Japanese Food and Drug Safety Center*. Este hecho ha cobrado vital relevancia a la luz de los comentarios surgidos por el uso de otros edulcorantes de síntesis como el aspartame, que en principio no tendría el mismo margen de seguridad (Alonso J., 1998).

El *esteviósido* y demás componentes glicosídicos diterpénicos administrados por separado, han demostrado su inocuidad en ratas a partir de tests de toxicidad aguda (2 g/k) y subaguda (7% de *esteviósido* durante 50 días) de acuerdo a los diferentes trabajos publicados (Farnsworth N., 1973; Kinghorn L. & Soejarto J., 1991; Geuns J., 2003). Tampoco se han observado lesiones o alteraciones renales en ratas normo e hipertensas (Melis M., 1992). El extracto de hojas de yerba dulce (con 50% de *esteviósido*) administrado i.p. a ratas exhibió una DL₅₀ de 3,4 g/k (Kinghorn L. & Soejarto J., 1991).

El suministro del extracto acuoso de hojas de estevia a ratas macho a lo largo de 8 semanas de tratamiento no produjo alteraciones en el peso y tamaño testicular, no afectó el epidídimo ni alteró el número, motilidad y morfología de los espermatozoides. Su administración a ratas preñadas tampoco produjo fetopatías (Aritajat S. et al., 2000). El ensayo del *esteviósido* y del *esteviol* sobre *Salmonella typhimurium TA-98* y *TA-100* demostró ausencia de mutagenicidad, salvo en dosis muy altas. De igual modo no se evidenciaron alteraciones cromosómicas en cultivos linfocitarios expuestos a *esteviósidos* (Suttajit M. et al., 1993; Klongpanichpak S. et al., 1997).

Un reciente estudio dio cuenta de efectos mutagénicos del *esteviol* y sus productos oxidativos (*15-oxo-esteviol*) en cultivos de *S. typhimurium TM-677* (Terai T. et al., 2002). Estudios *in vitro* de genotoxicidad (ensayo cometa) determinaron que el *esteviol* en concentraciones de 62,5, 125, 250 y 500 µg/ml no resulta genotóxico. Iguales resultados fueron observados en estudios *in vivo* en ratas en concentraciones de 250, 500, 100 y 2.000 mg/k (Sekihashi K. et al., 2002). Hasta el momento no se han denunciado cuadros alérgicos con el consumo de esta especie, salvo por aspiración del polen en la planta fresca (Geuns J., 2003).

CONTRAINDICACIONES

No han sido documentadas hasta la fecha.

ADULTERANTES

No se conocen. Sin embargo, existieron algunos casos de hibridación con ejemplares silvestres de *Stevia entrecariensis* que invadieron cultivos de yerba dulce. *Stevia entrecariensis* caracteriza por el amargor de sus hojas (Kolb N., 2003).

STATUS LEGAL

La yerba dulce se encuentra aprobada como aditivo alimentario por el Código Alimentario de Argentina, Brasil y Paraguay. Figura en la IVª Ed. de la Farmacopea Brasileña (Henriques A., 2001). Luego de algunas discusiones (en 1991 la FDA no la consideró aditivo seguro), el 18 de setiembre de 1995 Estados Unidos aprobó la estevia como aditivo alimentario, aunque no la incluyó en el listado GRAS de hierbas seguras para consumo humano (Linsley P., 1995). Japón desde hace varios años lo emplea en la industria de alimentos de bajas calorías con singular éxito. Se han constatado 87 patentes de yerba dulce, 85 de las cuales pertenecen a Japón y 2 a USA.

USOS ETNOMEDICINALES

El poder edulcorante de las hojas y ramas de la yerba dulce hace que sea agregado a la yerba mate en las poblaciones del litoral brasileño y paraguayo. Popularmente se confeccionan saquitos de yerba dulce para la elaboración de té digestivos e hipoglucemiantes. Una vez frío, el saquito suele colocarse sobre los párpados o arrugas como elastizante de la piel. En China emplean la estevia como estimulante del apetito y menos frecuentemente como cardiotónico. Por su parte los indígenas del Paraguay suelen atribuirle a sus hojas propiedades anticonceptivas.

FORMAS GALÉNICAS

Se pueden emplear las hojas secas (obtenidas de las frescas) para la elaboración de té o para elaborar extractos líquidos. Las hojas secas pueden triturarse dando así un polvo fino que resulta entre 10-15 veces más dulce que el azúcar. En forma de extracto líquido suele presentarse como jarabe concentrado (también derivado de hojas secas) frecuentemente en una base alcohólica o acuosa. El poder edulcorante bajo esta forma tiene la siguiente equivalencia: 1 cucharada y media de stevia se corresponde a 1 taza de azúcar.

El extracto en polvo presenta un 40-95% de glucósidos dulces y se obtiene concentrando los glucósidos dulces (a partir de las hojas mediante la eliminación de la materia vegetal no deseada), obteniéndose un polvo de color blanco, que es 200 a 300 veces más dulce que la sacarosa. La calidad de este último polvo está relacionado con la pureza de los glucósidos y de la relación entre *rebaudósido A* y *esteviosido* (cuanto mayor sea el cociente, mejor es el producto).

USOS ALIMENTICIOS

La estabilidad del *esteviosido* en medio ácido y a altas temperaturas, sumado a la propiedad de no fermentar, facilita su empleo en bebidas gaseosas y jarabes. Su actividad sobre la placa bacteriana dental, hace que se adicione *esteviosido* en caramelos y gomas de mascar como sustituto del azúcar. Culinariamente la estevia es picada y agregada sobre la verdura en cocción, carnes, cereales y ensaladas. Las ramas de estevia se emplean en el proceso de añejamiento de algunas bebidas blancas (aguardiente) en el Paraguay.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Pp. 990-991 (1998).
- Alvarez M.; Bazotte R.: Efeito hipoglucemiante da *Stevia rebaudiana*. 1º Seminario Brasileiro sobre *Stevia rebaudiana*. (1981).
- Aritajat S., Kaweenat K, Manosroi J, Manosroi A.: Dominant lethal test in rats treated with some plant extracts. Southeast Asian J Trop Med Public Health 31 Suppl 1:171-3 (2000).
- Bertoni, M. L. & Kaa-be-e. Sa nature et ses propriétés. Anales Científicos Paraguayos, serie I (5): 1-14. (1905).
- Bennett R. et al.: Biosynthesis of Steviol from (-) Kaurene. Phitochemistry. 6: 1107-1110 (1967).
- Costa C. da; Costa S. da; Takada J.; Peres S. and Lima F.: Rebaudiosido A, um glicosídeo diterpénico da *Stevia rebaudiana*, causa resistência à insulina em adipócitos isolados de rato. Abstract 12.111. XVIIIª Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. FeSBE, Brasil. (2003).
- Curi R.; Alvarez M.; Bazotte R.; Bottion L.; Godoy J. y Bracht A.: Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult human. Braz. J. Med. Biol. Res. 19: 771-4 (1986).
- D'agostino M.; De Simone F.; Pizga C. and Aquino R.: Sterols in *Stevia rebaudiana* Bertoni. Boll. Soc. Ital. Sper. 60 (12): 2237-40 (1984).
- Das S.; Das A.; Murphy R. et al.: Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. Caries Res. 26: 363-6 (1992).
- Davanzo Pellegrini D.; Palazzo de Mello J.; Silveira Zuanazzi J. y Henriques A.: Análise físico-química e cromatográfica de *Stevia rebaudiana* Bertoni (Asteraceae). Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-82. Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina. 8-11 de abril (2002).
- Farnsworth N.: Current status of sugar substitutes. Cosmetics and Perfumery, 88: 27-35. (1973).
- Fujita H. et al.: Safety and utilizations of *Stevia Sweetener*. Shokuhin Kogyo, 22: 65-72. (1979).
- Fujita H.: Application in foods of *Stevia Sweetener*. New Food Ind. 21: 16-19. (1979).
- Felipe G.: *Stevia rebaudiana* Bert.: una revisión. Ciencia e Cultura. 29 (11): 1240-1248 (1977).
- Gardana C.; Simonetti P.; Canzi E.; Zanchi R. and Pietta P.: Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* human microflora. J. Agric. Food Chem. 51 (22): 6618-22 (2003).
- Geuns J.: Stevioside. Phytochemistry. 64 (5): 913-21 (2003).
- Hashimoto Y. et al.: High-performance liquid chromatographic determination of *Stevia* components on a hydrophilic packed column. J. Chromatogr 161: 403-405. (1978).
- Henriques A.: Plantas Mediciniais e a Farmacopeia Brasileira. Xº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica.
- Abstract P-16. Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina. 8-11 de abril (2001).
- Hubler M.; Bracht A.; Kelmer-Bracht A.: Influence of stevioside on hepatic glycogen levels in fasted rats. Research Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 84 (1): 111-8 (1994).
- Hsu Y., Liu J., Kao P., Lee C., Chen Y., Hsieh M., Chan P.: Antihypertensive effect of stevioside in different strains of hypertensive rats. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 65 (1):1-6 (2002).
- Ishii Inamoto E. and Bracht A.: Stevioside is not metabolized in the isolated perfused rat liver. Res. Commun. Molec. Pathol. Pharmacol. 87: 165-75 (1995).
- Jeppesen P., Gregersen S, Alstrup K., Hermansen K.: Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. Phytomedicine 9 (1):9-14 (2002).
- Jeppesen P., Gregersen S, Rolfsen S.; Jepsen M.; Colombo M.; Agger A.; Xiao J.; Kruboff M.; Orntoft T. and Hermansen K.: Antihyperglycaemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. Metabolism 52 (3): 372-8 (2003).
- Kanada N. et al.: Chemical studies on Sweet Diterpene-Glycosides of *Stevia rebaudiana*: conversion of stevioside into rebaudioside-A. Chem. Pharm. Bull. 25(9): 2466-2467 (1977).
- Khoda H. et al.: New Sweet diterpene glucosides from *Stevia rebaudiana*. Phytochemistry. 15: 981-983 (1976).
- Kingborn L. and Soejarto J.: *Stevia rebaudiana*: Sugar Alternative. Medical Plant. 32: 164-67 (1991).
- Klages A.: *Stevia rebaudiana*. Pharm. Zentr., 90: 257-259. (195 1).
- Klongpanichpak S.; Tempcharoen P.; Toskulcao C. et al.: Lack of mutagenicity of stevioside and steviol in *Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100. J. Med. Assoc. Thai. 80 (Suppl 1): S121-8 (1997).
- Kobashashi M. et al.: Dulcosides A and B, new diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana*. Phytochemistry 16: 1405-1408. (1977).
- Kolb N.; Sánchez F.; Uliana R. and Sandoval E.: Estudio químico comparativo de dos especies del género *Stevia*.
- Jornadas de Investigación Científico-Tecnológicas. Abstract P-324-5. Posadas, Misiones (Argentina). 29-31 de octubre (2003).
- Koyama E, Kitazawa K, Obori Y, Izawa O, Kakegawa K, Fujino A, Uti M.: In vitro metabolism of the glycoside sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. Food Chem Toxicol 41 (3):359-74 (2003).
- Lee C., Wong K., Liu J., Chen Y., Cheng J., Chan P.: Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. Planta Med 67(9):796-9 (2001).
- Linsley P.: Automatic detention of *Stevia* leaves, extract of *Stevia* leaves and foods containing *Stevia*. FDA Import Alert 45 (6): 9-18 (1995).
- Liu J., Kao P., Chan P, Hsu Y., Hou C., Lien G., Hsieh M., Chen Y., Cheng J.: Mechanism of the antihypertensive effect of stevioside in anesthetized dogs. Pharmacology 67 (1):14-20 (2003).
- Martínez A. J.; Bernal H. and Cáceres A.: Fundamentos de Agroecología de Cultivo de Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED, Colombia (2000).
- Martínez Guijarro J.: *Stevia rebaudiana*. Rev. Med. Complementarias. 52: 55-63 (1998).
- May J.: The many benefits of *Stevia*. Health Suppl. Retailer. Pp. 60. March (1996).
- Mazzei Planas G. and Kue J.: Contraceptive properties of *Stevia rebaudiana* B. Science New. 29: 1007 (1968).
- Mc Caleb R.: *Stevia* leaf: itoo good to be legal?. Research Briefs. Herb Research News (1993).
- McGarvey B.; Artygalle A.; Starratt A.; Xiang B.; Schroeder F.; Brandle J. and Meinwald J.: New non-glycosidic diterpenes from the leaves of *Stevia rebaudiana*. J. Nat. Prod. 66 (10): 1395-8 (2003).
- Melis M.: Stevioside effect on renal function of normal and hypertensive rats. J. Ethnopharmacol. 36: 213-7 (1992).
- Mossetig E.; Nes. J.: Estevioside II-The structure of the aglucon. Chem., 20: 884-899. (1955).
- Mitsubashi H. et al.: Studies on the cultivation of *Stevia rebaudiana*. Determination of Estevioside. Yakugaku Zasshi. 95 (1): 127-130 (1975).
- Oviedo C.; Franciani G. et al.: Acción Hipo-

glucemiante de *Stevia rebaudiana*. *Excerpt. Med.* 209-293 (1971).
 - Peterson N.: *Industry Unites to Solve the Mystery Behind FDA Ban on Stevia*. *Natural Food Merchandiser*. 1-22 (1995).
 - Sekibashi K.; Saitoh H. and Sasaki Y.: *Genotoxicity studies of stevia extract and steviol by the comet assay*. *J. Toxicol. Sci.* 27 (1): 1-8 (2002).
 - Soejarto D.; Kinghorn A. and Farnsworth N.: *Potential sweetening agents of plant origin. III. Organoleptic evaluation of Stevia leaf herbarium samples for sweetness*. *Journal of Natural Products*. 45 (5): 590-9 (1982).
 - Souza Brito Alba and Souza Brito Antonio: *Medicinal plant research in Brazil. Data from regional and national meetings*. *Medicinal Re-*

sources of the Tropical Forest. U.S.A. (1996).
 - Starratt A., Kirby C., Pocs R., Brandle J.: *Rebaudioside F, a diterpene glycoside from Stevia rebaudiana*. *Phytochemistry* 59(4):367-70 (2002).
 - Suzuki H.; Kasai T. et al.: *Influence of oral administration of stevioside on levels of blood glucose and glycogen of intact rats*. *Nippon No-gei Kagaku Kaishi*. 51: 171-3 (1977).
 - Suttajit M.; Vinitketkaumuen U.; Meevate U. and Buddhasuek D.: *Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from Stevia rebaudiana B*. *Environ. Health Perspect.* 101 (3): 53-6 (1993).
 - Takahashi J.; Boaventura M.; Hanson J. y Oliveira A.: *Stereospecific bio-hydroxylation of a steviol derivative*. *Univ. Sussex Brighton, En-*

gland. WOCMAP II, Mendoza. (1997).
 - Takahashi K, Matsuda M, Ohashi K, Taniguchi K, Nakagomi O, Abe Y, Mori S, Sato N, Okutani K, Shigeta S.: *Analysis of antiviral activity of extract from Stevia rebaudiana*. *Antiviral Res* 49 (1):15-24 (2001).
 - Takaki M.; De Campos T.; Santana G. et al.: *Antimicrobial activity in leaves extracts of Stevia rebaudiana*. *Rev. Inst. Univ. Pernambuco (Recife)*. 22: 33-9 (1985).
 - Terai T, Ren H, Mori G, Yamaguchi Y, Hayashi T.: *Mutagenicity of steviol and its oxidative derivatives in Salmonella typhimurium TM677*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 50 (7):1007-10 (2002).
 - Tomitta T; Sato N.; Arai T. et al.: *Bactericidal activity of a fermented hot-water extract*

from Stevia rebaudiana Bertonii towards enterohemorrhagic Escherichia coli o157:H7 and other food-borne pathogenic bacteria. *Microbiol. Immunol.* 41 (12): 1005-9 (1997).
 - Ueda M.; Welfort R. et al.: *Efeito do extrato aquoso da Stevia rebaudiana sobre o teste de tolerancia a glucose em rato normais adultos*. *Rev. Unimar.* 5: 111-5 (1983).
 - Yasukawa K, Kitanaka S, Seo S.: *Inhibitory effect of stevioside on tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin*. *Biol Pharm Bull* 25 (11):1488-90 (2002).
 - Yodinyud V. and Bunyawong S.: *Effect of stevioside on growth and reproduction*. *Human Reprod.* 6: 158-65 (1995).

YERBA MATE



NOMBRE CIENTÍFICO
Ilex paraguariensis A. St.- Hil.

NOMBRES POPULARES

Español: yerba mate, yerba del Paraguay, mate, té de los Jesuitas

Portugués: mate, erva-mate, congonha.

Inglés: Jesuit's tea, mate.

Otros: maté, thé du Paraguay (Francés), matè (Italiano), Mate, Yerbabaum, Paraguaytee (Alemán), ka'a (Guaraní),

ASPECTOS BOTÁNICOS

Se trata de un árbol o arbusto dioico, perteneciente a la familia de las Aquifoláceas, que puede medir entre 3 y 8 metros de alto (algunas especies pueden alcanzar los 20 metros), aunque se lo suele podar varias veces al año en los cultivos para facilitar su recolección. Las ramas son glabras, las hojas perennes, alternas, de color verde brillante ligeramente aserradas, con una longitud entre 4 y 10 centímetros; pecíolos de hasta 15 mm de largo; flores unisexuales, blanquecinas, con 4 pétalos que nacen en las axilas de las hojas, haciendo su aparición en la primavera. Los frutos (tipo drupa) son de color morado-rojizos al madurar, presentando 4-5 semillas en su interior.

HÁBITAT

De origen sudamericano (fundamentalmente en la región oriental del Paraguay, y en pequeñas zonas de Uruguay, sur de Brasil, litoral mesopotámico argentino y sur de Bolivia), la yerba mate suele crecer en territorios ligeramente bajos, húmedos, formando parte del estrato medio de algunos bosques. La recolección se realiza cuando maduran las semillas (entre diciembre y agosto). La vida promedio es de unos 70 años, siendo algo menos de la mitad su vida productiva. La primera cosecha ocurre en los primeros 3 ó 4 años, alcanzan-

do su máximo rendimiento hacia los 10-15 años.

Si bien abunda en forma silvestre, se han realizado desde 1974 distintos ensayos agronómicos en Argentina para obtener variedades mejoradas a través de mecanismos de propagación clonal y de sus progenies. Al respecto, cabe señalar que Argentina es el principal productor de yerba mate a nivel mundial, con una producción de molienda gruesa (en las provincias de Misiones y Corrientes) de 310.000 toneladas anuales (equivalen a 1.023.000 ton. de hojas verdes), de las cuales se comercializa el 75% (datos de 1999).

Brasil produce una molienda gruesa de 170.000 ton/año, Paraguay 20.000 ton/año y Paraguay 20.000 ton/año. Argentina exporta principalmente al Líbano y Siria, y en menor medida a Israel, Libia, Arabia, Egipto, Kuwait, China, Chile, Estados Unidos y Europa. Los países de la comunidad árabe importan aproximadamente el 43% de la producción, mientras que los países miembros del Mercosur importan el 41%, Chile un 4% y América del Norte y Europa poco más de 200 toneladas anuales cada uno. Cabe señalar también, dentro del contexto social-laboral de Argentina, la existencia de 12.000 trabajadores «golondrina» que cosechan con sus manos las aproximadamente 200.000 hectáreas de yerba mate que se cultivan en Corrientes y Misiones (principalmente en la localidad de Apóstoles, ubicada a unos 70 km de Posadas, capital de la provincia de Misiones).

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por la hoja, comercializándose como yerba «con o sin palo». Se denomina palo a los cabos de la hoja. En estado salvaje la hoja puede alcanzar hasta 20 cm de longitud, en cambio la hoja cultivada es cosechada cuando apenas alcanza los 5 cm. Su proceso de cultivo, producción y envasado son orgánicos, lo cual le confiere cierta prioridad en los mercados consumidores de materias primas estimulantes. La temperatura promedio correspondiente al área de crecimiento de *Ilex paraguariensis* es de alrededor de 21°C, pudiendo tolerar temperaturas mínimas de 6°C. En tanto el régimen de lluvias no debe ser inferior a 1.200 mm. anuales.

La forma en que se obtiene el producto que se vende en los comercios es la siguiente: el material (hojas y ramas del grosor de un lápiz) obtenido de la cosecha es pasado en forma rápida por el fuego (lo que se conoce como «sapecado») a efectos de descontaminar el producto de sustancias resinosas u oleaginosas e inactivar enzimas que pudieran descomponer el materia (en especial una oxidasa que oscurece el producto por liberación de ácido gálico) Este proceso se realiza a través de cilindros que giran en torno a las llamas. A continuación, se procede a tostar o secar el producto para eliminar todo vestigio de humedad que aún

hubiera quedado. Finalmente, se colocan las ramas sobre una superficie plana denominada «cancha» y se procede a una primera trituración. El material resultante se pasa a unos molinos donde se realiza una trituración más fina y se zarandeo la mezcla a efectos de eliminar el polvo y restos de pecíolos y ramitas que no se consumen.

HISTORIA

Aparentemente, el uso de la yerba mate no era conocido por la comunidad indígena en tiempos precolombinos. Se ha mencionado el hallazgo de restos arqueológicos de esta planta en las tumbas de Ancón, sobre la costa peruana, en el siglo pasado. Sin embargo, los mismos pudieron haber sido introducidos por ladrones de guacas, o en todo caso, tratarse de una especie de *Ilex* nativa de la región. En los siglos XVI y XVII su empleo se limitó al uso como emético por las comunidades indígenas. Posteriormente fue utilizado como estimulante, lo cual fue observado y practicado por los españoles, aunque destacaban los efectos perniciosos de la «yerva (sic) de Maracayú» como solían describirla en los antiguos escritos. Habida cuenta del uso estimulante conferido por los indígenas, fueron los Jesuitas quienes lograron cultivarla adecuadamente en la región, desde 1670 hasta su expulsión acaecida en 1767, quedando desde entonces estas primeras plantaciones abandonadas. Según el historiador Ruíz de Montoya: «... *Los indios guaraníes ponderaban las excelencias de la yerba mate, asegurando que alienta el trabajo, sirve de sustento, purga de flemas el estómago y despierta los sentidos. Los españoles lo tenían como probado remedio del mal de orina*». Se menciona su empleo por los soldados paraguayos en la Guerra contra la Triple Alianza, lo que les permitía pasar días enteros en medio de la fatiga, trabajando marchas forzadas, casi sin alimentos o cabalgando durante horas en medio de un clima bélico que les era totalmente adverso.

La yerba mate fue descrita como especie nueva para la Botánica, en 1822 por el francés Auguste C. de Saint Hilaire. La primera mención sobre el contenido de alcaloides de la yerba mate se realiza en 1836 gracias a los estudios de Trommdorff. En 1843 Stenhouse relaciona esos alcaloides con los hallados en el té. Finalmente, en la segunda mitad del siglo XIX, se inician las nuevas plantaciones creándose en Argentina (1897) los primeros cultivos autóctonos. Su empleo fue haciéndose cada vez más extensivo, hasta que a mediados del siglo XX llega a investigarse científicamente en Europa.

A propósito de la yerba mate, comentaba el Dr. M. Thevenard del Instituto de París: «...*El mate eleva la moral, sostiene el sistema muscular, aumenta las fuerzas, permite soportar las privaciones; en una palabra, es un coadyuvante precioso destinado a ser la bebida preferida de los trabajadores*». Mientras tanto el Dr. H. Davis de la Real Academia de París completaba: «... *El mate, en lugar de constipar como otras infusiones, facilita y excita las secreciones y la orina*». Por último, el gran escritor argentino Jorge Luis Borges se refería al hábito de pasar largas tertulias compartiendo esta infusión: « *El mate compartido mide las horas vanas*».

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Metilxantinas: Cafeína (antiguamente mateína) hasta un 2,2% en hojas jóvenes y alrededor de 0,5 % en hojas maduras (dos años de edad). En las ramas o palo, el contenido oscila también en un 0,5%. Un descenso en su concentración en productos terminados suele obedecer al incremento en la incorporación de ramas en las mezclas (no debe sobrepasar el 30%) o a largos períodos de desecado durante el procesamiento. El contenido en teobromina en material proveniente de plantas frescas es superior a la del té y diez veces menor al de cafeína. En algunos ejemplares se han

encontrado trazas de teofilina, aunque esto es discutido. Existe un trabajo que demostró la presencia de teofilina como metabolito de la cafeína en pacientes que habían tomado yerba mate en infusión durante siete días, alcanzando un tenor de 1.1 µg/ml en sangre (Pausse H. et al., 1991).

Compuestos Polifenólicos: ácidos clorogénico (10-16%), neoclorogénico, isoclorogénico, derivados del ácido cafeoilquinico (ácidos 3,4 y 3,5 dicafeoilquinicos, ácido 4,5-cafeoilquinico), ácido cafeico, taninos catéquicos (7-14%).

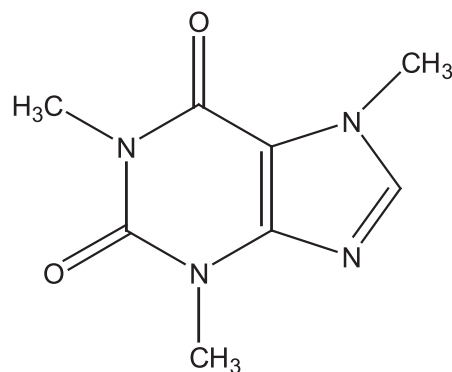
Compuestos Aromáticos: alifáticos, terpenoides, cetonas y aldehídos responsables del aroma, los cuales sufren transformaciones durante el proceso de manufactura industrial.

Compuestos Flavonoides: quercetina, quercetin-3-0-glucósido, kaempferol, rutina.

Saponinas: Alrededor de 10 matesaponinas triterpenopentacíclicas no hemolíticas. La espuma producida al cebar es debida a ellas.

Otros: ácido ursólico, trigonelina, aceite esencial (se identificaron 32 compuestos, destacando alcoholes alifáticos, aldehídos, cetonas, terpenos, hidrocarburos alifáticos, etc), α -amirina, colina, 1,2 benzopirenos, esteroides, alrededor de 15 aminoácidos, azúcares (sucrosa, rafinosa, glucosa y levulosa), alcaloides pirrolizidínicos (trazas, posiblemente en adulterantes), pequeñas cantidades de vitaminas (en especial ácido ascórbico, B1, B2, ácido nicotínico y β -caroteno) y minerales: hierro (0,05%), magnesio (0,33-0,39%), manganeso (0,14-1,3%), calcio (0,66-0,68%), cobre (0,001-0,14%), potasio (0,069-0,12%), zinc y sodio. Los frutos contienen antocianidinas tales como la cianidín-3-xilosilglucósido y cianidín-3-glucosido. Las semillas contienen los ácidos grasos: láurico, palmítico, araquidónico, esteárico, palmitoleico, oleico y linoleico.

Nota: Existen diferencias en la composición de algunas sustancias de la hoja de yerba mate, según se trate del material fresco, desecado o procesado. Por ejemplo, el ácido ascórbico en las hojas frescas se encuentra en una concentración de 104 mg/100 g, reduciéndose en el material procesado a sólo 4 mg/100 g. De igual modo sucede con los componentes volátiles. Respecto a la cafeína, la cual está en su mayor parte combinada con ácidos orgánicos, durante el desecado sufre modificaciones que hacen que se libere en la infusión una cantidad no siempre idéntica desde el punto de vista cuantitativo (Vásquez A. & Moyna P., 1986; Kawakami I. & Kobayashi A., 1991). Por ejemplo durante una ronda de mate, el contenido de cafeína va disminuyendo. Por otra parte, una infusión de mate cocido contiene unos 70 mg de cafeína, cifra esta superior a las observadas en una infusión de té (55 mg) o de café (35 mg) (Wilson E. et al., 1981).



cafeína

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La yerba mate constituye uno de los principales cultivos, junto al té, café, cola, cacao y guaraná, por los cuales el hombre se provee de materias primas (*cafeína* y pseudoalcaloides metilxantínicos) para la elaboración industrial de bebidas estimulantes. La combinación de todos sus principios activos le confieren la acción tónica, eupéptica y ligeramente diurética. Los taninos y en parte las saponinas le brindan el sabor amargo, mientras que los glicósidos son responsables de la espuma observada al cebar.

Actividad Tónica-estimulante

Está dada por la *cafeína* (*mateína*) confiriéndole un efecto bastante prolongado (entre 8 y 12 horas) comparado al del café. Esta actividad estimulante ya fue puesta en evidencia con pacientes en 1912 por Hollingworth y en 1934 por Horst. Un estudio realizado en tomadores de mate en Uruguay determinó que una persona que normalmente adquiere este hábito, ingiere al cabo de 1-3 horas, entre 80 y 120 mg. de *cafeína* (Vázquez & Moyna, 1986). Para mayores comentarios en este ítem remitirse a la monografía de *guaraná* (*Paullinia cupana*)

Actividad Termogénica - Antiobesidad

A la evidencia demostrada por el Sistema Nervioso Simpático y su neurotransmisor norepinefrina sobre el control de la termogénesis y la oxidación de grasas, se suma el papel inhibitorio demostrado *in vitro* por los compuestos polifenólicos y flavonoides presentes en la yerba mate sobre la enzima de degradación de norepinefrina (COMT=Catecol-Oxi-Metil-Transferasa). A ello habría que agregar la actividad inhibitoria de la *cafeína* sobre la fosfodiesterasa, prolongando así la vida media del cAMP en la célula e incrementando la presencia de norepinefrina (Borchardt R., 1975). En cuanto a la absorción de grasas en intestino delgado, se ha comprobado que las saponinas presentes en la yerba mate tienen la capacidad de formar complejos micelares con las sales biliares y colesterol en tracto gastrointestinal, dificultando así su absorción (Oakfull D., 1986; Ferreira F. et al., 1997).

Estudios clínicos preliminares a doble ciego no pudieron evidenciar la acción adelgazante conferida por algunas comunidades paraguayas a esta especie, arrojando resultados poco significativos con respecto al placebo (Geissler C. et al., 1986). Sin embargo, existirían algunas evidencias corroboradas en ratas sobre un efecto termogénico a partir de la combinación de metilxantinas y polifenoles, tanto en el té verde como en la yerba mate. Los primeros estudios realizados a principios de la década del '80 revelaron que la administración de 4-8 mg/k de *cafeína* a sujetos normales y obesos evidenciaban una elevación en la concentración de ácidos grasos libres en plasma con aumento del metabolismo basal (Acheson J. et al., 1980). Posteriores investigaciones revelaron que efectivamente la *cafeína* estaría involucrada en un incremento en la energía corporal y en la lipólisis (Bracco D. & Schutz Y., 1995).

La presencia de saponinas podría jugar un papel importante en el efecto antiobesidad según se desprende de lo observado con saponinas similares presentes en el té verde (*Camelia sinensis*), aunque su mecanismo de acción no estaría bien dilucidado (Sagesaka H. & Sugiura T., 1996; Martinet A. et al., 1999). En un estudio doble ciego *versus* placebo realizado en 40 mujeres y 57 hombres no obesos, la administración de un extracto liofilizado (21,4%) en agua caliente de yerba mate (totalizando 1,5 g de extracto seco) junto a una dieta rica en carbohidratos, demostró al cabo de tres horas, un efecto termogénico significativo medible a través de parámetros pre-establecidos (ritmo cardíaco,

cociente respiratorio y presión arterial). El resultado, comparado frente al placebo y a 12 productos herbales comercializados en el mercado europeo con virtuales propiedades adelgazantes, determinó que únicamente el extracto de *Ilex paraguayensis* cuenta con un potencial de actividad antiobesidad (Martinet A. et al., 1999).

En dicho estudio, el ritmo cardíaco evidenció un discreto descenso respecto a drogas termogénicas que lo aumentan como la efedrina. El cociente respiratorio mostró un descenso significativo, lo cual es índice de un aumento en la proporción de oxidación lipídica (no observado en otra especie con *cafeína* como *Paullinia cupana* = *guaraná*). La presión arterial sistólica y diastólica no observó cambios (Martinet A. et al., 1999).

En la actualidad se han popularizado algunos productos adelgazantes que combinan varias hierbas, entre ellas la yerba mate, aunque pocos son los estudios clínicos llevados a cabo con las mismas. En ese sentido, se ha podido ensayar en un estudio a doble ciego, controlado con placebo, efectuado en 47 pacientes obesos a lo largo de 45 días, una formulación en forma de cápsulas orales (3 diarias, antes de las comidas principales) que combina hojas de yerba mate, semillas de *Paullinia cupana* (*guaraná*) y hojas de *Turnera diffusa* var. *aphrodisiaca* (*damiana*). Dicha fórmula demostró disminuir el peso de manera significativa respecto al grupo placebo (5-5,5 k en promedio en 45 días), evidenciado principalmente por un enlentecimiento en el vaciado gástrico (medido por técnicas de ultrasonido), lo cual genera una sensación de plenitud o lleno a nivel estomacal que permite controlar mejor el apetito (Anderson T. & Fogh J., 2001).

Actividad Antioxidante

Diversos estudios determinaron que la yerba mate contiene flavonoides y compuestos polifenólicos, capaces de neutralizar la producción de radicales superóxido *in vitro* (Desmarchelier C. & Ciccía G., 1998; Van der Jagt T. et al., 2002; Actis Goretta L. et al., 2002; Haaf M. et al., 2002) e *in vivo* en humanos (Silva E. et al., 2003). En ese sentido, el extracto acuoso de yerba mate demostró inhibir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad bajo inducción de cobre (Gugliucci A., 1996; Silva E. et al., 2003), como así también la peroxidación lipídica enzimática y no enzimática en ratas, bajo inducción de sulfato ferroso y ascorbato, presentando una IC₅₀ de 18 µg/ml y 28 µg/ml, respectivamente (Schinella G. et al., 2000).

Otros

Su alto contenido en calcio y hierro la hacen apropiada en casos de anemia y osteoporosis, respectivamente. Con referencia al *ácido ursólico*, se han realizado algunos trabajos *in vitro* relacionados con actividad antitumoral. De acuerdo con ensayos de laboratorio, el extracto acuoso no demostró actividad antiviral contra los virus de la influenza A2, polio II y herpes tipo II (May G. et al., 1978). En tanto, el aceite esencial de la hoja mostró una actividad entre leve a moderada, frente a la bacteria cariogénica *Streptococcus mutans* (Hamada S., 1980).

Un estudio efectuado en ratas alimentadas con una dieta rica en grasas, a las cuales se les suministró posteriormente un extracto acuoso de hojas de yerba mate, demostró exhibir una menor tasa de absorción de colesterol en el tracto gastrointestinal. Ello se debería a la conocida acción de las saponinas (matesaponinas) en intestino, las cuales interactúan con el colesterol y los ácidos biliares, conformando micelas mixtas que dificultan la posterior absorción a ese nivel. Estos datos abren las puertas para un futuro estudio en humanos que pueda determinar actividad hipocolesterolemia en esta especie (Ferreira F. et al., 1997).

A nivel vascular, el extracto acuoso de hojas de *Ilex paraguariensis* demostró un efecto relajante arterial en lecho arterial mesentérico de ratas pretratadas con metoxamina, sustancia con efecto constrictor (Muccillo Baisch A. et al., 1998). La decocción de las hojas de yerba mate ejerce un efecto colerético y acelerador de los movimientos propulsivos intestinales, los cuales se atenúan o desaparecen cuando se emplean hojas de *Ilex* sustitutos o adulterantes (Gorzalczy S. et al., 2001).

En un estudio realizado en ratas con fístula biliar, la inyección endovenosa de extractos de *Ilex breviscupis* (especie sustituta comúnmente aceptada por su gran semejanza), en dosis de 250 mg/kg, demostró un aumento significativo del flujo biliar dentro de los 30 minutos de administrado el producto, lo cual certifica su actividad colerética (Filip R. et al., 1996).

EFFECTOS TÓXICOS Y/O ADVERSOS

A dosis normales por lo general no presenta. Las altas dosis (observado en los tomadores habituales de yerba mate) pueden arrojar dificultades para conciliar el sueño, colitis, excitación nerviosa, gastritis y náuseas. La dosis letal en humanos para la *cafeína* fue estimada en 10 g. Un estudio multitudinario efectuado en Uruguay arrojó 226 casos de cáncer de esófago, vinculados su mayoría con un alto consumo de yerba mate. Si bien no existen elementos suficientes para confirmar categóricamente dicha relación (7-14% de taninos, la presencia de benzopirenos y/o la alta temperatura del agua utilizada), corresponde alertar sobre un relativo riesgo en esta patología (mayor en la mujer), sobretodo si la persona consume también alcohol y tabaco (Vassallo A. et al., 1985; De Stefani E. et al., 1988; Pintos J. et al., 1994).

Por ejemplo en Paraguay, donde la yerba mate se consume fría, las incidencias de tumores esofágicos es mucho más baja que en Uruguay. A su vez, la ingesta de altas cantidades de yerba mate parece tener relación con un mayor índice de carcinomas de riñón, vejiga y pulmón (De Stefani E. et al., 1996; De Stefani E. et al., 1998). Diversos estudios indican que el extracto acuoso de yerba mate resulta genotóxico en cultivos de *Escherichia coli*, mutagénico sobre *Salmonella typhimurium* y generador de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos (Leitao A. & Braga R., 1994). De todo ello se desprende que el alto consumo de yerba mate puede ser un factor carcinogénico en tejidos de orofaringe y esófago (Fonseca C. et al., 2000).

Respecto a la presencia de alcaloides pirrolizidínicos (los cuales están comprobados como hepatotóxicos), no alcanzan el suficiente tenor como para provocar lesiones en el hígado (Mc Gee J. et al., 1976). Sin embargo, hace poco se ha reportado un caso de hepatitis tóxica atribuible a la toma frecuente de yerba mate. Con referencia a siete casos documentados por intoxicación de tipo anticolinérgico, ocurridos dos horas después de haber consumido una infusión denominada «Té de Paraguay», los estudios de las muestras arrojaron que dicho producto no contenía *I. paraguariensis* (a pesar que figuraba en el rótulo), sino una hierba sustituta contaminada con alcaloides como los que presenta la *beldonia*. (Hsu C. et al., 1995).

CONTRAINDICACIONES

El excesivo consumo de yerba mate debe ser evitado durante la etapa gestacional. En 1980, la FDA norteamericana luego de analizar múltiples estudios, no halló ninguna relación entre el consumo de *cafeína* o productos que la contengan y niños con bajo peso al nacer, acortamiento del período de gestación o malformaciones (Linn S. et al., 1982). Sin embargo, esto se contradice con estudios epidemiológicos realizados

en Uruguay con mujeres embarazadas, donde se encontró una elevada frecuencia de abortos espontáneos, bajo peso neonatal, muerte fetal y nacimientos prematuros en altas consumidoras de yerba mate (Pronczuk J. et al., 1987).

El pasaje a leche materna de la *cafeína* es mínimo, no alcanzando a provocar alteraciones en el lactante. Se recomienda no administrar yerba mate en pacientes con acidez gástrica por la presencia de aceites esenciales y *cafeína*. No obstante, el tenor de los aceites esenciales en la yerba mate es 40 veces menor al observado en el café y 500 veces menor al del té. Tampoco se aconseja dar esta infusión a niños menores de 6 años (Fetrow C. & Avila J., 2001).

STATUS LEGAL

La yerba mate se encuentra inscripta en la Farmacopea Nacional Argentina, desde su primera Edición (Amorin J., 1980), en la Farmacopea Herbaria Británica (1983-1996), Martindale (30th Ed.), *Council of Europe* (lista II), en el listado de hierbas aprobadas para uso humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania (indicado en fatiga psicofísica), en la Farmacopea Ayurvédica y en el listado de hierbas aprobadas como suplemento dietario por la FDA norteamericana. En Francia, preparados en base a las hojas de yerba mate son aceptados como coadyuvantes de tratamientos de obesidad, para combatir la astenia y como diurético (Blumenthal M. et al., 2000). El Ministerio de Sanidad de España contempla el uso medicinal de la yerba mate de acuerdo con el apartado A) número 2 de la Orden Ministerial del 3 de octubre de 1973 (García González M., 2000).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La mayoría relacionadas con la presencia de *cafeína* en las infusiones de yerba mate. Los efectos terapéuticos de la clozapina pueden alterarse cuando se administra durante los primeros 40 minutos de haber ingerido yerba mate o productos que contengan *cafeína*. Asimismo, los efectos sedativos de benzodiazepinas pueden disminuir con la toma de yerba mate. En administración conjunta con fenilpropranolamina, puede generar incrementos de la presión arterial. Su suministro conjunto con β -bloqueantes (propranolol, metoprolol) puede disminuir la actividad de estas drogas (Brinker F., 1998).

En cuanto a los niveles de litio, los mismos pueden descender en presencia de *cafeína*. La absorción y biodisponibilidad de la aspirina se incrementa en presencia de *cafeína*. Finalmente, la administración de anticonceptivos orales, cimetidina, verapamilo, disulfiram, fluconazol, metoxalen y algunos antibióticos (enoxacina, norfloxacin, ácido pipemídico) inhiben el metabolismo y/o el clearance de *cafeína*, lo cual resulta en un incremento de los efectos estimulantes de dicha metilxantina (Stockley I., 1996; Fetrow C. & Avila J., 2001).

ADULTERACIONES

Lamentablemente al igual que ocurre con otras especies, su adulteración es moneda corriente en Argentina, especialmente con otras *Ilex* provenientes de las regiones del Alto Paraná y Alto Uruguay, de ahí que se esté trabajando en preservar el germoplasma de la especie de cultivo y sus sucedáneos. Si bien este género cuenta con más de 220 representantes en Sudamérica, en la región donde la yerba mate es nativa existen no más de una docena de especies silvestres, cinco de las cuales viven en Argentina y están seriamente en peligro de extinción.

En Argentina crecen *Ilex argentina* Lillo; *I. breviscupis* Reiss. (cauna, caona, mico); *I. dumosa* Reiss. (también en Uruguay) e *I. theezans* C. Mart. (crece también en Brasil donde es conocida como *congomba*). En general se trata de especies sustitutas de *I. paraguayensis*, en regiones donde las

mismas crecen espontáneamente. En el sur de Brasil, se contabilizan especies que también se utilizan como sustitutas: *Ilex pseudobuxus* Reiss., *I. integerrima* Reiss., *I. microdonta* e *I. taubertiana* Loes. Entre todas existen diferencias en cuanto a la morfología de sus hojas y la constitución fitoquímica. En este sentido, no todas contienen metilxantinas (ej. *I. brevicuspis*) siendo *I. paraguayensis* la que demostró poseer mayor cantidad de flavonoides y cafeoil-derivados (Filip R. et al., 2001).

El problema de las adulteraciones y sustituciones no es nuevo, ya que en el caso de *Ilex paraguayensis* se remontan a épocas coloniales. Esto provoca que la yerba mate por lo general, no reúna las condiciones de control de calidad establecido por el Código Alimentario Nacional, debiéndose en tal caso realizar estudios micrográficos cuali-cuantitativos y perfiles cromatográficos adecuados que permitan identificar correctamente la especie. Sólo una de ellas ha sido aceptada en algunos casos como sustituto: la *Ilex brevicuspis* Reiss.

USOS ETNOMEDICINALES

En las zonas rurales del Paraguay se utiliza la decocción o infusión de sus hojas como adelgazante. Cuando es consumida en maceración de agua fría, constituye lo que los paraguayos denominan *tereré*, utilizado como bebida tónica, refrescante y para eliminar la sed. En cambio, cuando se lo consume en maceración caliente, se denomina *mate*. De todos modos la infusión es la forma de empleo por excelencia. La misma sirve muchas veces de vehículo para el consumo de otras plantas medicinales, lo que en la jerga popular se conoce como «mate con yuyos».

El «hábito del mate» se realiza a través de un mecanismo de infusión particular, en la cual las hojas y palos desecados y desmenuzados se colocan en un recipiente de boca angosta (ocupando hasta 3/4 de su volumen), popularmente conocido como «mate» o «porongo», agregándose agua caliente (60-80°C) sobre la superficie de la yerba. La yerba húmeda se hincha en 3-5 minutos. El contenido es en ocasiones mezclado con una cucharadita de azúcar (mate dulce) y tomado a través de una bombilla o tacuapí (Guaraní). En la época de la colonia, se empleaban cañas huecas derivadas de una especie autóctona de junco. Posteriormente se utilizaron los denominados *kokekos* (quechua) especies de filtros trenzados elaborados a partir de juncos.

Es costumbre en el Río de la Plata y Mesopotamia argentina convidar a las amistades o visitas con esta infusión, lo cual permite realizar extensas tertulias de manera ritual. Para muchos constituye el desayuno y la merienda obligados. El consumo de la yerba mate se extiende principalmente por los territorios de la Cuenca del Plata, comprendidos por Paraguay, sur de Brasil, Uruguay y Argentina. Sin embargo, no pudo traspasar estas fronteras, salvo contadas excepciones (algunas zonas de Chile, Europa y Asia, como alternativa al té chino ó hindú).

No obstante, las poblaciones inmigrantes locales han adoptado esta costumbre en su gran mayoría. Se calcula que un argentino medio consume casi 2 k de café por cada 8 k de mate anuales. En cambio, un brasileño medio consume casi 7 k. de café por 0,5 k de mate.

FORMAS GALÉNICAS

Infusión: 2 g en 150 ml de agua.

Extracto Fluido: Relación 1: 1 en 25% de alcohol. Se administran 2-4 ml, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10, a razón de 30 gotas 1-3 veces al día.

OTROS USOS

Científicos japoneses extrajeron de la yerba mate una serie de compuestos con propiedades desodorantes para la

industria cosmética, conservantes y esterilizantes para la fabricación de alimentos (Azarkevich E., 1996).

CURIOSIDADES

La reproducción silvestre de *I. paraguayensis* es a través de semillas. Sin embargo, son de muy difícil germinación. Para lograrlo necesitan pasar imperiosamente por el tubo digestivo de las aves de la zona (de la familia Turdidae).

Los cosechadores de principios del siglo XX solían encomendarse a «Caayarí», divinidad yerbatera de los indígenas Guaraníes, que mitigaba el cansancio y entregaba campos resplandecientes de oro verde, a cambio de sus almas.

Alrededor de 80 publicistas de la Worldwide Partners reunidos en Buenos Aires en 1997, consideraron a la yerba mate como uno de los cultivos autóctonos con mayor proyección exportadora para Argentina. Sin embargo, lo han recomendado para ser utilizado en forma de saquitos de té ya que la bombilla y el mate son elementos casi imposibles de ser aceptados por las costumbres de otros países.

ESPECIES RELACIONADAS

***Ilex guayusa* Loes.:** Especie nativa de las zonas selváticas y laderas orientales de la Cordillera de los Andes y bosque tropical húmedo de la Amazonia de Colombia, Brasil, Ecuador y Perú. Forma parte de la vegetación secundaria, entre los 200 y 2.000 metros s.n.m. Conocida como *guayusa* ó *yaupon bolly* (inglés), tiene cierto parecido botánico con el árbol del laurel, lo cual fue señalado en 1682 por el misionero jesuita Juan Lucero, quien había observado el empleo como estimulante y emético que hacían de él los jíbaros de la cuenca del río Marañón (Lewis W. et al., 1991).

Este arbusto alcanza a medir entre 4 y 15 metros de altura, posee hojas alternas, coriáceas y oblongas, flores pequeñas y blancas, tronco de alrededor de un metro de diámetro y frutos globosos, denticulados, de 5-8 mm de diámetro (Revilla J., 2002). Se han identificado restos arqueológicos de esta especie, correspondientes al siglo V d.C en el sepulcro de un curandero indígena de Niño Korín, en La Paz, Bolivia. Se realizaron plantaciones en época de las Misiones Jesuíticas, en el actual territorio de Colombia, con el objeto de su comercialización en la península Ibérica, lo cual sólo perduró hasta la expulsión de los Regulares de España y sus dominios, en el año 1767 (Alonso J., 1998).

Respecto a su composición química, la concentración de *cafeína* es menor y bastante variable respecto a la de *I. paraguayensis*: entre 0,1 y 1,8% (Holmstedt y Lindgren, 1972). Sólo unos pocos ejemplares han evidenciado cifras cercanas al 2,3%. En cuanto al tenor de *teobromina*, el mismo alcanza 0,12% en las hojas. Además se ha reportado la presencia de *piridoxina*, *riboflavina*, *ácido nicotínico*, *ácido ascórbico*, *colina*, *riboflavina*, *ácido clorogénico* y *ácido isobutírico* (Urrea F. & Barreras R., 1990). No han sido documentados componentes alcalóideos que puedan generar estados alucinatorios, a pesar de ser una planta utilizada como tal (De Smet P., 1985).

Su uso medicinal en la antigüedad no está muy bien establecido, aunque se piensa que pudo haber sido de tipo ritual. Estudios posteriores sugirieron su empleo como enema (en altas cantidades para alcanzar un efecto alucinatorio), emético, estimulante y también como rapé. En Perú y Bolivia se utiliza como alucinógeno en ceremonias rituales, contra las enfermedades venéreas y contra la esterilidad en las mujeres. El padre Lucero había señalado el uso que hacían de la *guayusa* los indios jíbaros, lo que les permitía estar sin dormir durante muchas noches, en la espera de estar alertas del ataque enemigo (Schulter R., 1972; Alonso J., 1998).

En Ecuador, su uso más difundido es como bebida tónica-estimulante. Algunas comunidades indígenas le atribuían dones de coraje y suerte, por lo que solían tomarla antes de

iniciar sus cacerías. Popularmente le confieren propiedades eupépticas e hipoglucemiantes (4 o 5 hojas agregadas a un litro de agua hirviendo). Este último uso se está investigando científicamente. A nivel metabólico, un ensayo en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, demostró que el suministro de extractos de guayusa retarda la aparición de hiperglucemia, reduciendo a su vez, síntomas tales como hiperfagia, polidipsia y pérdida de peso (Swanston Flatt S. et al., 1989; Schultes R., 1994).

***Ilex vomitoria* Ait.:** También conocido como *casina*, *té de las Carolinas*, *yaupon*, *apalachina* ó *té de los Apalaches*, este arbusto perennifolio es oriundo del sudeste de los Estados Unidos, sobretodo en la zona comprendida entre el río Colorado y los saltos de agua de Virginia. Existen grabados y testimonios acerca de su uso ritual por parte de los nativos timucuanos de la Florida, en territorio norteamericano. Ellos solían ingerir la infusión en recipientes que no eran

otra cosa que caracoles y procedían a vomitarla a los pocos minutos (de ahí su nomenclatura).

La composición química muestra un contenido relativamente bajo de *cafeína* (0,01 y 1,6%). Sin embargo, durante la Segunda Guerra Mundial y ante el temor que escasease el aprovisionamiento de *cafeína*, se empezó a tener muy en cuenta esta especie. El efecto emético se obtiene tras ingerir la decocción de una alta concentración del preparado, lo cual es habitual en determinados habitantes del sudeste norteamericano cuando se sienten enfermos o durante determinados actos festivos tales como la fiesta anual cerealeira. Por tales motivos, está considerada como hierba tóxica, no aconsejándose su uso medicinal (Alonso J., 1998).

***Ilex yunnanensis* L.:** Especie china cuyas hojas se emplean como bebida tónica-estimulante sobretodo en la frontera China-Tibetana. Presenta también metilxantinas, pero en menores cantidades que en *Ilex paraguariensis*.

BIBLIOGRAFÍA

- Acheson J.; Zaborska-Markiewicz B.; Pittet P.; Anantharaman K. and Jéquier E.: *Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals*. *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 989-97 (1980).
- Actis-Goretta L., Mackenzie G., Oteiza P., Fraga C.: *Comparative study on the antioxidant capacity of wines and other plant-derived beverages*. *Ann N Y Acad Sci* 957: 279-83 (2002).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Andersen T., Fogh J.: *Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients*. *J Hum Nutr Diet* 14 (3):243-50 (2001).
- Anónimo: *Topic: Mate. The Review of Natural Products*. U.S.A. February (1997).
- Ashihara H.: *Purine metabolism and the biosynthesis of caffeine in mate leaves*. *Phytochemistry*. 33: 1427-30 (1993).
- Azarkovich E.: *Misiones: Técnicos de Japón descubren usos industriales de la yerba mate*. *Diario Clarín*. pp. 62. Setiembre 2. (1996).
- Bertoni M.; Prat Kricun S.; Kanzig R. and Cattaneo P.: *Hojas frescas de Ilex paraguariensis St. Hil. III. Influencia de las distintas etapas de proceso tradicional de elaboración de yerba mate (zapicado, secado, canchado y estacionamiento) sobre la composición de la hoja fresca del cion 44/75, cosecha 1988*. *An. Asoc. Quim. Argentina* 80: 493-501 (1988).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs*. American Botanical Council, U.S.A. (2000).
- Borchardt R. and Huber J.: *Catechol-O-methyltransferase: structure-activity relationships for inhibition by flavonoids*. *J. Med. Chem.* 18: 120-2 (1975).
- Bracco D.; Schütz Y.: *Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women*. *Am. J. Physiol.* 269: 671-8 (1995).
- Brinker F.: *Herbs Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Public. U.S.A. (1998).
- Clifford M. and Ramírez Martínez J.: *Chlorogenic acids and purine alkaloids content of mate (Ilex paraguariensis)*. *Leaf and Beverage*. *Food Chem.* 35: 13-21 (1990).
- Dellacasa E. y Bandoni A.: *El mate*. *Revista de Fitoterapia*. (España) 1 (4): 269-78 (2001).
- De Stefani E.; Correa P.; Oreggia F.; Deno-Pellegrini H.; Fernández G.; Zavala D.; Carzoglio J.; Leiva J.; Fontham E. and Rivero S.: *Black tobacco, wine and mate in oropharyngeal cancer. A case control study from Uruguay*. *Ren. Epidemiol. Sante Publique*. 36 (6): 389-94 (1988).
- De Stefani E.; Fierro L.; Correa P.; Fontham E.; Ronco A.; Larrinaga M.; Balbi J.; Mendilaharsu M.: *Mate drinking and risk of lung cancer in males: a case-control study in Uruguay*. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5 (7): 515-9 (1996).
- De Stefani E.; Fierro L.; Mendilaharsu M.; Ronco A.; Larrinaga M.; Balbi J.; Alonso S. and Denco Pellegrini H.: *Meat intake, mate drinking and renal cell cancer in Uruguay: a case-control study*. *Br. J. Cancer*. 78 (9): 1239-43 (1998).
- Desmarcbelter C. and Ciccía G.: *Antioxidantes de origen vegetal*. *Ciencia Hoy*. 8 (44): 32-41 (1998).
- Ferreira F.; Güntner C.; Suárez N.; Vázquez A. y Moyna P.: *Effect of Ilex paraguariensis St. Hil saponins on cholesterol serum levels of rats*. *Fac. Química. Uruguay. WOC-MAP IIº*. Mendoza, Argentina. (1997).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines*. 2nd. Edition. Springhouse. U.S.A. (2001).
- Filip R.; Gorzalozny S.; Alonso M.; Ferraro G. y Acevedo C.: *Estudio de la actividad colérectica de especies sudamericanas del género Ilex*. *Abstract. VIIIº Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica*, Uruguay. (1996).
- Filip R., López P., Giberti G., Cossio J., Ferraro G.: *Phenolic compounds in seven South American Ilex species*. *Fitoterapia* 72 (7):774-8 (2001).
- Fonseca C.; Otto S.; Paumgarten F.; Leitao A.: *Non toxic, mutagenic and clastogenic activities of Mate-Chimarrão (Ilex paraguariensis)*. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 19 (4): 333-46 (2000).
- García Barriga H.: *Aplicabilidad de las plantas medicinales en la terapéutica moderna*. *Ren. Acad. Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. 16 (61): 79-87 (1986).
- García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. Cáceres A. (Ed). CYTED, Colombia (2000).
- Geissler C.; Horton T.: *Double blind trial of herbal slimming pill*. *Lancet* 8504: 461 (1986).
- Giberti G.: *Paralelismos entre los Ilex usuales americanos: yerba mate, guayusa y casina*. *Ciencia e Investigación*. Asoc. Argentina para el Progreso de las Ciencias. 45 (1): 38-41 (1993).
- Giberti G.: *Los parientes silvestres de la yerba mate y el problema de la adulteración*. *Dominguezia* 7 (1-2): 3-21 (1989).
- Giberti G.: *Recursos fitogenéticos relacionados con el cultivo y explotación de la yerba mate en el Cono Sur de América*. WOCMAP IIº. Mendoza, Argentina. *Abstract L-34*. Noviembre. (1997).
- Gosmann G.; Guillaume D.; Takeeta A. and Schenkel E.: *Triterpenoid saponins from Ilex paraguariensis*. *J. Nat. Products*. 58: 438-441 (1995).
- Gorzalozny S.; Filip R.; Alonso M.; Mino J.; Ferraro G. and Acevedo C.: *Choleretic effect and intestinal propulsion of mate (Ilex paraguariensis) and its substitutes or adulterants*. *J. Ethnopharmacol.* 75 (2-3): 291-4 (2001).
- Gugliucci A.: *Antioxidant effects of Ilex paraguariensis: induction of decreased oxidizability of human LDL in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 224: 338-44 (1996).
- Gupta M. (Ed.): *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*. CYTED, Colombia. (1995).
- Haaf M.; Fisch K. and Knöss W.: *Nutritional elements and antioxidative properties of mate (Ilex paraguariensis)*. 50th. Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Poster B-180. Barcelona, España. Sept. 8-12 (2002).
- Hamada S.; Slade H.: *Biology, immunology and cariogenicity of Streptococcus mutans*. *Microbiol. Rev.* 44: 331-84 (1980).
- Hsu C.; Leo P.; Shastry D.; Meggs W.; Weisman R. and Hoffman R.: *Anticholinergic poisoning associated with herbal tea*. *Arch. Intern. Med.* 155 (20): 2245-8 (1995).
- Kawakami I. and Kobayashi A.: *Volatile constituents of green mate and roasted mate*. *J. Agric. Food Chem.* 39: 1275-9 (1991).
- Kraemer K.; Takeeta A.; Schenkel E.; Gosmann G. and Guillaume D.: *Matesaponin 5, a highly polar saponin from Ilex paraguariensis*. *Phytochemistry*. 42: 1119-22 (1996).
- Leitao A. and Braga R.: *Mutagenic and genotoxic effects of mate (Ilex paraguariensis) in prokaryotic organisms*. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 27 (7): 1517-25 (1994).
- Lewis W.; Kennelly E.; Bass G.; Wedner H.; Elvin Lewis M. and Fast D.: *Ritualistic use of the holly Ilex guayusa by Amazonian Jivaro Indians*. *J. Ethnopharmacol.* 33 (1-2): 25-30 (1991).
- Linn S.; Sobonbaum S.; Monson R. et al.: *No association between coffee consumption and adverse outcomes of pregnancy*. *N. England J. Med.* 306: 141-5 (1982).
- Martinet A.; Hostettmann K. and Schütz Y.: *Thermogenic effects of commercially available plant preparations aimed at treating human obesity*. *Phytomedicine*. 6 (4): 231-8 (1999).
- Martos J.: *Director de Yerba Mate de la Provincia de Misiones*. Comunicado de prensa. (1996).
- May G.; Willuhn G.: *Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures*. *Arzneimittelforschung* 28 (1): 1-7 (1978).
- Mc Gee J. et al.: *J. Clinical Patol.* 29 (9): 788-94 (1976).
- Merrill W.: *The beloved tree: Ilex vomitoria among the Indians of the Southeast and Adjacent Regions. A Native American Tree*, pp. 40-82 (1979).
- Moreau F.: *Alcaloides y Plantas Alcaloideas*. Edit. Oikos-Tau S.A., Barcelona, España. (1973).
- Muscillo Baisch A.; Johnston K. and Paganini Stein F.: *Endothelium-dependent vasorelaxing activity of aqueous extracts of Ilex paraguariensis on mesenteric arterial bed of rats*. *J. Ethnopharmacol.* 60 (2): 133-9 (1998).
- Oakenfull D.: *Aggregation of saponins and bile acids in aqueous solution*. *Austr. J. Chem.* 39: 1671-83 (1986).
- Paroul N.; Bugo de Jesús G.; Atti Serafini L.; Moyna P. and Cancian R.: *Essential oils from two different populations of Ilex paraguariensis*. Trabajo presentado en el 1º Congreso Latinoamericano de Fitoquímica. Buenos Aires. 8-10 de mayo (2002).
- Pausse H. et al.: *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 10: 73-7. Mayo-Agosto. (1991).
- Pintos J.; Franco E.; Oliveira B.; Kowalski L.; Curado M. and Devur R.: *Mate, coffee and tea consumption and risk of cancers of the upper aerodigestive tract in southern Brazil*. *Epidemiology*. 5 (6): 583-90 (1994).
- Pronczuk J.; Laborde A.; Heubi L.; Moyna P.; Romaniello L. and Vázquez A.: *Mate drinking: another source of caffeine*. *Vet. Hum. Toxicol.* 29: 70-1 (1987).
- Revilla J.: *Apontamentos para a cosmética amazônica*. Pp. 303-4. INPA. Co-Ed. SEBRAE. Brasil. (2002).
- Rizo R.; Giberti G.; Wagner M.; Gurni A.: *Morfología y Fitoquímica de dos especies de la subsección Latxae Loes. del género Ilex (Aquifoliaceae)*. VIII Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica, Uruguay (1996).
- Sagesaka H. and Sugiyara T.: *Saponins of tea extract as antiobesity agent*. Japanese Patent: 0850.494. *Chem. Abstr.* 124: 279 (1996).
- Schenkel E.; Montaña J. and Gosman G.: *Triterpene saponins from mate, Ilex paraguariensis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 405: 47-56 (1996).
- Schinella G.; Troiani G.; Dávila V.; Buschiazzi P. and Tournier H.: *Antioxidant effects of an aqueous extract of Ilex paraguariensis*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 259: 357-60 (2000).
- Schultes R.: *Ilex guayusa from 500 A.D to the present*. *Etnológica Studier*. 32 :115-138 (1972).
- Schultes R.: *Amazonian ethnobotany and the search for new drugs*. *Ciba Found Symp.* 185: 106-12 (1994).
- Silva E.; Shirai, M.; Terao J.: *Diminuição da oxidabilidade do plasma e da LDL após ingestão do extrato aquoso de erva mate (Ilex*

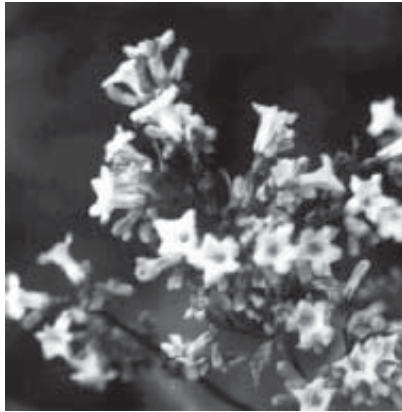
paraguariensis) - XVIII^o Reunión Anual de la Feder. Soc. Biol. Experimental. Abstract 12.111. Brasil. FeSBE (2003).
 - Spegazzini E.; Castro M.; Carpano S y Nájera M.: Excomorfología y Endomorfología foliar de *Ilex paraguariensis* Saint Hil. Yerba Mate y sus adulterantes congénericos. Abstract. VIII^o Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Montevideo, Uruguay. (1996).
 - Stockley I.: Drug Interactions. 4^a Ed. Pharmaceutical Press, London. (1996).

- Swanston Flatt S.; Day C.; Flatt P.; Gould B. and Bailey C.: Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. Diabetes Res. 190 (2): 69-73 (1989).
 - Urrea F. y Barreras R.: Remedios botánicos y modelo etnomédico en el curanderismo Ingaño-Kamsa. En: Modalidades de Curanderismo Urbano de Tradición Ingaño-Kamsa en el Suroccidente Colombiano. Secretaría de Salud, Cali, Colombia. (1990).

- Van der Jagt T.; Ghattas R.; Van der Jagt D.; Crossey M. and Glew R.: Comparison of the total antioxidant content of 30 widely used medicinal plants of New Mexico. Life Sciences. 70 (9): 1035-40 (2002).
 - Vassallo A.; Correa P.; De Stefani E.; Cendan M.; Zavala D.; Chen V.; Carzoglio J. and Deneo-Pellegrini H.: Esophageal cancer in Uruguay: a case-control study. J. Natl. Cancer Inst. 75 (6): 1005-9 (1985).
 - Vázquez A. y Moyna P.: Studies on mate

drinking. J.Ethnopharmacol. 18 (2):267-72 (1986).
 - Vera García R.; Basualdo I.; Peralta I.; de Herebía M. and Caballero S.: Minerals content of Paraguayan yerba mate (*Ilex paraguariensis*). Arch. Latinoam. Nutr. 47 (1): 77-80 (1997).
 - Wilson E.; Rondina R. y Coussio J.: Valoración de las scantinas presentes en el mate cocido al estilo rioplatense. Rev. Farmacia. 124 (5/8): 41-56 (1981).

YERBA SANTA



NOMBRE CIENTÍFICO

Eriodictyon californicum (Hook. & Arn) Torrey.

NOMBRES POPULARES

Español: yerba santa, eriodictio, hierba santa.

Portugués: bálsamo da montanha, erva santa.

Inglés: tarweed, bear's weed, mountain balm, yerba santa.

Otros: herbe sainte (Francés), santakraut (Alemán), erba santa (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un arbusto aromático siempreverde, cercano a los 2 metros de altura, perteneciente a la familia de las Hydrofiláceas, caracterizada por tener un tallo que exuda una sustancia gomosa; rizoma leñoso, hojas aserradas, alternas, de aspecto lanceolado, color verde oscuro brillante, vellozas, de apariencia barnizada y pegajosa (por la resina) en su cara superior, mientras que la cara inferior es reticulada y tomentosa. Las flores oscilan entre blancas y azuladas, con forma de apágelas.

HÁBITAT

El género *Eriodictyon* comprende ocho especies de arbustos de Estados Unidos y México. Crece entre los 1.000 y 6.000 pies de altura, en la región sudoeste de Norteamérica, desde Oregón y California hasta Sierra Nevada, Baja California y zona central de Arizona, siendo muy empleada como arbusto ornamental en parques y jardines. Actualmente se cultiva en Brasil.

PARTES UTILIZADAS

Las hojas, las cuales deberán ser recolectadas después de la floración.

HISTORIA

El nombre *yerba santa* le fue conferido por los evangelizadores españoles quienes habían observado las costumbres medicinales y ceremoniales que le otorgaban los nativos del sudoeste y norte de México a este arbusto. La deno-

minación científica proviene del griego *erion* = "veloso" y *diktwon* = "con forma reticular o de red", en alusión a la parte superior de las hojas. La tribu Atsugewi empleaba las hojas en forma de infusión para el tratamiento de afecciones respiratorias (asma, tuberculosis, neumonía), así como en casos de diarrea y vómitos. También utilizaban el jugo de la planta masticada para tratar gripe, enfriamientos y tos. En ocasiones armaban cigarros para tratar el asma o masticaban sus hojas como parte de la higiene bucal. La yerba santa era empleada en afecciones reumáticas aplicándola por vía externa junto a la goma de la especie *Grindelia robusta*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Flavononas: eriodictiol ó 5,7,4',3'-tetrahidroxiflavanona (0,23-0,60%), homoeriodictiol (3-6 % conocido también como eriodictiona), crisocriol, isobutiril-eriodictiol, naringerina, sakuranetina, pinocembrina, etc.

Flavonas: cirsimaritina, crisoecriol, hispidulina, crisina, zanteridol, ericolina, etc.

Otros: aceite volátil (trazas), ericolina (glucósido), ácido fórmico, ácido butírico, ácido acético, glicéridos de ácidos grasos, taninos, goma y una resina conteniendo triacontano, pentatriacontano, ácido cerótico, crisoecriodictiol, xantoecriodictiol, priodonol y eridonol.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La yerba santa es ampliamente empleada en Norteamérica como especie broncodilatadora y expectorante en casos de asma bronquial, siendo éstas sus principales virtudes terapéuticas. No obstante, faltan mayores evidencias clínicas y toxicológicas que permitan un uso confiable de esta especie. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Aparato Respiratorio

El *eriodictiol* se ha reportado como una sustancia expectorante, a partir de los primeros trabajos de Salle en 1951, habiéndose ensayado tanto en animales como en humanos con resultados promisorios (Hocking G., 1964; Lewis W. & Elvin Lewis M., 1977; Windholz M. et al., 1983).

Oncología Experimental

Los flavonoides de la yerba santa (en especial la *cirsimaritina* y el *crisoecriol*) han demostrado poseer, *in vitro*, una acción protectora celular frente a carcinogénesis inducida por benzo- α -pirenos en dosis de 10 mg/ml (Liu Y. et al., 1992). Por su parte, el *eriodictiol* ha demostrado *in vitro* ejercer efectos citotóxicos y antiproliferativos frente a diferentes cultivos de células tumorales humanas (Seo E. et al., 1997; Kawai S. et al., 1999). Sobre cultivos de melanoma, el *eriodictiol* evidenció reducir en forma moderada la viabilidad y proliferación celular (Martínez C. et al., 2003). Ha de tenerse en cuenta que el *eriodictiol* se encuentra presente en varias especies medicinales, tales como *Maclura tinctoria* o *Thymus broussonetii*, entre otras. Un reciente estudio demostró las

propiedades protectoras del *eriodictiol* frente a hidroperóxidos del ácido linoleico y su actividad citotóxica frente a células de feocromocitoma PC12. En dicha actividad juega un papel muy importante la propiedad antioxidante del *eriodictiol* (Sasaki N. et al., 2003).

Otros

Se piensa que al igual que sucede con especies ricas en flavononas, la yerba santa poseería propiedades antiinflamatorias, protectoras de la mucosa gástrica, antitrombóticas y vasoprotectoras (Peris J. et al., 1995). Estudios en animales revelan un discreto efecto diurético de los extractos de yerba santa (Fetrow C. & Avila J., 2001). El *eriodictiol* demostró poseer propiedades antioxidantes *in vitro* (Cioffi G. et al., 2003).

Esta sustancia presenta gran similitud estructural con la *hesperidina*, por lo que podría tener un relativo papel protector vascular. En estudios realizados sobre aorta torácica aislada de ratas, el *eriodictiol* ha demostrado ejercer efectos vasodilatadores frente a estímulos contráctiles inducidos por noradrenalina y cloruro de potasio. En su mecanismo de acción, demostró actuar bloqueando el flujo de calcio u otras enzimas subsecuentes a la activación de la proteína fosfoquinasa. (Sánchez de Rojas R. et al., 1999).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Tanto la forma de uso tópica como oral, no han reportado hasta la fecha señales de toxicidad. La Asociación Americana de Productos Herbales (USA) la ha catalogado en clase 1, es decir, como hierba segura para uso humano en uso dosis apropiadas. (McGuffin M. et al., 1997).

CONTRAINDICACIONES

No documentadas hasta la fecha. Ante la falta de datos que indiquen inocuidad de los extractos de yerba santa en embarazo y lactancia, se recomienda no prescribir esta planta en dichas condiciones (Fetrow C & Avila J., 2001).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El consumo de esta especie puede interferir con la absorción de hierro en intestino (Griffith W., 1995).

STATUS LEGAL

Esta especie figuró inscrita en la Farmacopea Norteamericana (1894-1905) y (1916-1947) y a partir de entonces forma parte del Formulario Nacional reconociéndose sus virtudes como expectorante. Figura en el listado de hierbas

aprobadas como suplemento dietario por la FDA (McCaleb R., 1993).

Usos Etnomedicinales

Los usos populares más difundidos de la yerba santa son: antiasmático, expectorante, antiséptico urinario, antiespasmódico, antifebril y antirreumático (este último vía externa). Tiene mucha importancia en la medicina tradicional del condado de Mendocino (California). Desde tiempos antiguos, los nativos norteamericanos solían preparar una infusión en base a las hojas de este arbusto (2-4 tazas diarias), para tratar problemas respiratorios, aprovechando sus virtudes expectorantes. Algunos armaban una especie de cigarro (similar al fabricado a partir algunas *Daturas*) para ser fumados por el paciente en casos de asma (1 g por unidad).

En México, ciertas comunidades lo emplean como lavaje antiséptico en casos de acné y leucorrea (en forma de duchas vaginales). También le reconocen propiedades astringentes, carminativas, febrífugas y antiespasmódicas. Las tinturas de yerba santa son empleadas especialmente en casos de infecciones urinarias.

FORMAS GALÉNICAS

Tintura: A partir de las hojas secas (relación 1:5) en alcohol 75%. Se administra en base a 20-40 gotas 2-3 veces al día.

Extracto Fluido: 1-6 g/día repartidos en 2-3 tomas. Cada gramo equivale a 37 gotas del extracto.

Jarabe: Se prepara con 10 g de extracto fluido en jarabe simple c.s.p. 100 g, administrándose 5 ml, 3 veces al día. En casos de dolores se suele agregar la goma de *Grindelia robusta* elaborándose así un jarabe o extracto fluido, a razón de 10-30 gotas 3-4 veces al día, con buenos resultados.

Uso Externo: Es común la preparación de un linimento con las hojas jóvenes, para combatir dolores reumáticos, estados febriles y rashes por hiedra venenosa.

OTROS USOS

La tintura no diluida es empleada en farmacia como corrector organoléptico de sustancias alcaloideas amargas, siendo un componente habitual en los preparados en base a quina.

USOS ALIMENTARIOS

El extracto fluido es empleado en la elaboración de alimentos y bebidas con un porcentaje máximo permitido del 0.05% (Leung A., 1996; Fetrow C. & Avila J., 2001).

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Bonn D.: *Enciclopedia de las Hierbas y sus Usos*. Edit. Grijalbo S. A. (1998).
- Cioffi G.; Morales Escobar L.; Braca A. and Tomasi N.: *Antioxidant chalcone glycosides and flavanones from Maclura (Chlorophora)*. J. Nat. Prod. 66 (8): 1061-4 (2003).
- Cottingham M.: *Herb spotlight: Yerba santa*. Medicine Circle Fall. Pp. 2-3. (1993).
- Fetrow C. and Avila J.: *Professional's Handbook of Complementary & Alternative Medicines*. 2nd. Ed. Springhouse, USA. (2001).
- Griffith W.: *The Vitamin Fact File*. Diamond Books, London. (1995).
- Hocking G.: *Eriodictyon folia*. *Quart. J. Crude Drugs Res.* 4: 552-3. (1964).
- Hyllon W.: *The Rodale Herb Book*. Rodale Press Book Division. (1974).
- Kawaii S.; Tomono Y.; Katase E.; Ogawa K. and yano M.: *Antiproliferative activity of flavonoids on several cancer cell lines*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 63 (5): 896-9 (1999).
- Leung A and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. J. Wiley & Sons Publ. (1996).
- Lewis W. and Elvin Lewis M.: *Medical Botany*. New York: J. Wiley & Sons. (1977).
- Liu Y.; Ho D. and Cassidy J.: *Isolation of potential cancer chemopreventive agents from Eriodictyon californicum*. J. Natural Products. 55 (3): 357-363. (1992).
- Martínez C.; Yañez J.; Vicente V.; Alcaraz M.; Benavente García O.; Castillo J.; Lorente J. and Lozano J.: *Effects of several polyhydroxylated flavonoids on the growth of B16F10 melanoma and Melan-a melanocyte cell lines: influence of the sequential oxidation state of the flavonoid skeleton*. *Melanoma Res.* 13 (1): 3-9 (2003).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report*. Herb Research Foundation. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. USA. (1997).
- Mindell E.: *Herb Bible*. Simon & Schuster Publish. (1992).
- Peris J.; Stübing G. and Vanaclocha B.: *Fito-terapia Aplicada*. Colegio de Farmacéuticos de Valencia. (1995).
- Sánchez de Rojas R.; Somoza B.; Ortega T.; Villar A. and Tejerina T.: *Vasodilatory effect in rat aorta of eriodictyol obtained from Satourgia obovata*. *Planta Med.* 65 (3): 234-8 (1999).
- Santillo H.: *Natural Healing with Herbs*. Hohm Press. Prescott Valley, Arizona. (1984).
- Sasaki N.; Toda T.; Kaneko T.; Baba N. and Matsuo M.: *Protective effects of flavonoids on the cytotoxicity of linoleic acid hydroperoxide toward rat pheocromocytoma PC12 cells*. *Chem Biol. Interact.* 145 (1): 101-16 (2003).
- Seo E.; Silva G.; Chai H.; Chagvedera T.; Farnsworth N.; Cordell G.; Pezzuto J. and Kinghorn A.: *Phytochemistry*. 45 (3): 509-15 (1997).
- *The Lawrence Review of Natural Products: Yerba santa*. Missouri. March (1991).
- Tierra M.: *The way of Herbs*. Pocket Books. (1990).
- Tretchikoff N. and Tretchikoff K.: *Indian Herbalogy of North America*. Merco, Ontario, Canada. (1992).
- Windholz M. et al.: *The Merck Index Edit. Tenth edition*. Rahway, N. York. Merck & Co. (1983).

YERBA TOSTADA



NOMBRE CIENTÍFICO

Boerhaavia diffusa var. *hirsuta* (Jacq.) Kuntze.

NOMBRES POPULARES

Español: yerba tostada, tutona, yerba tutón (Argentina), patagon (Martinica), mantarico, sacha verdolaga.

Portugués: erva tostao, pega-pinto, tangaraca

Inglés: hog weed, pig weed.

Otros: punarnava (India).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un hierba perenne perteneciente a la familia de las Nictagináceas, caracterizada por presentar una altura de 0,70 - 1 metro; tallos decumbentes, pelos glandulares con secreción adhesiva; hojas suborbiculares, discoloras, aovadas a romboidales, de márgenes ondulados, con una longitud de 2-5 cm; flores en cabezuelas formando cimas y agrupadas en pseudopániculas laxas, perantio rojo-purpúreo. El fruto es ovoidal y mide entre 2,5 y 3 mm., presentando semillas ovoides en su interior de color castaño claro. La floración y fructificación ocurre en verano.

HÁBITAT

La familia Nictagináceas comprende alrededor de 300 especies, muchas de ellas ornamentales como el caso de *Bounganvillea* sp. La yerba tostada se encuentra en regiones de clima tropical y subtropical. En India y Brasil es indígena, pudiéndose observar a lo largo de carreteras, bosques y en las cercanías de ciudades como San Pablo, Río de Janeiro y Minas Gerais. En Paraguay tiene una amplia distribución al igual que en Argentina, donde se extiende en la región del Noroeste, Mesopotamia, Cuyo y Río de la Plata. Puede encontrarse invadiendo cultivos de mandioca, tabaco, batata, etc. Emplea para su desarrollo suelos arenosos y removidos.

PARTE UTILIZADA

Principalmente la raíz y secundariamente la planta entera.

HISTORIA

Es una planta muy reputada en Brasil, empleándose desde antiguo para tratar problemas hepáticos, cálculos renales y como diurética. Asimismo, tiene una alta tradición de uso en Medicina Ayurvédica, en especial como antiparasitaria. Los indios Tobas (Argentina) fabricaban una bebida con esta planta para tratar la neumonía. En el siglo XVII Margrave hizo una minuciosa descripción botánica e indicó que los indígenas en Brasil empleaban la raíz como anti-

doto de los tóxicos presentes en hojas y flores. El nombre genérico fue acuñado en honor al botánico holandés Boerhaave. El nombre sánscrito con el que se conoce a esta planta (shothaghni) hace mención a sus propiedades diuréticas. Hyeronimus en 1882 señaló para esta planta propiedades diuréticas, eméticas, purgantes y como alexifármaco (contraveneno).

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides: concanvalina A, boerhavina (tallo verde) y otros.

Aminoácidos: alanina, ácido aspártico, glicina, hidroxiprolina, leucina, metionina, prolina, serina, tirosina, treonina, valina.

Otros: ácido boerhávico (tallo verde), lignanos (liriodendrina, siringaresinol- β -D-glucósido), lipopolisacáridos, esteroides (β -sitosterol, campesterol), ácido ursólico, liriodendrina, ácido esteárico, ácido heptadecílico, hipoxantina-9-1-arabinofuranósido (nucleótido purínico), flavonoides (rotenoide), etc.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La yerba tostada es una planta tradicionalmente empleada en afecciones inflamatorias, como hepatoprotectora, diurética y en trastornos del árbol urinario. Para una mejor comprensión, se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Analgésica

En cuanto a la comprobación de actividad analgésica del jugo de las hojas, su suministro a ratas (1.000 mg/k) en modelos de hiperalgesia (con ácido acético y platillo caliente), demostró una actividad antinociceptiva cercana al 50% de la obtenida con 200 mg/k de dipirone (en el test de ácido acético), y similar a morfina (evaluado como incremento del tiempo de latencia) en el test del platillo caliente. El mecanismo de acción estaría relacionado con receptores opioides a partir de principios activos presentes en el jugo de las hojas, ya que cuando se administra previamente naloxona (antagonista opiáceo), existe un bloqueo del efecto analgésico tanto de morfina como del jugo de las hojas, no ocurriendo lo mismo con la decocción de las hojas. Ni el jugo ni la decocción de las hojas evidenciaron en ratas actividad inhibitoria sobre el edema plantar bajo inducción por carragenina (Hiruma Lima C. et al., 2000).

Actividad Diurética – Antilitiásica

A mediados de la década del '50 comenzaron a realizarse las primeras investigaciones en esta área. La administración de dosis bajas (entre 10 y 300 mg/k) de extractos de raíz de *B. diffusa* produjeron un fuerte efecto diurético, en tanto dosis más altas (> 300 mg/k) generaron un efecto contrario, es decir, reducción del flujo urinario (Chowdhury A. et al., 1955). Posteriores estudios determinaron su utilidad en la eliminación de pequeños cristales y piedras del árbol urinario. Dosis bajas (10 mg/k) lograron un incremento del 100% del flujo urinario total diario en animales y humanos (Mudgal V., 1975; Mishra J. et al., 1980). El mecanismo de acción radicaría en que esta planta promueve una mayor llegada de flujo a los glomérulos renales, lo que se conoce como efecto acuareático (Hansen K. et al., 1995).

Actividad Hepatoprotectora

La yerba tostada ha demostrado poseer propiedades hepatoprotectoras de acuerdo con su uso tradicional y estudios en animales (Adamoli R. et al., 2002). El extracto alco-

hólico de la planta entera administrado oralmente demostró actividad hepatoprotectora en ratas y ratones frente a tóxicos de diversa índole como el tetracloruro de carbono. El extracto produjo un incremento en el flujo normal de bilis lo cual es indicativo de una buena actividad colerética en estas circunstancias (Mishra J. et al., 1980; Chandan B. et al., 1991).

En otro ensayo en ratas intoxicadas con tioacetamida, el extracto acuoso en dosis orales de 2 ml/k, demostró marcada protección hepática evidenciado a través de parámetros enzimáticos, siendo este efecto superior al demostrado por extractos en polvo, lo cual sugiere una mayor absorción de los extractos líquidos en tracto intestinal (Rawat A. et al., 1997).

Actividad Antiparasitaria

Existen varias referencias de su utilidad para tratar los llamados gusanos de Guinea (Guinea worms), un pequeño parásito de los trópicos que pone sus huevos debajo de la piel de humanos o ganado. La posterior transformación de larva a parásito produce esfacelación e infección del tejido subyacente. En estos casos se emplea la decocción de la raíz previamente reblandecida, colocada como emplasto sobre las heridas (Rain Tree, 2000). Asimismo ha demostrado propiedades nematocidas frente al segundo estadio juvenil de *Meloidogyne incognita* (Vijayalakshmi K. et al., 1979)

Otros

La fracción soluble en agua del extracto metanólico de la raíz de *Boerhavia diffusa* demostró actividad hipotensora arterial *in vitro* y en perros (Ramabhimaiah S. et al., 1984) por medio de inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (Hansen K. et al., 1995). El mismo extracto demostró efectos antiespasmódicos en ranas y cobayos (Dhar M. et al., 1968; Ramabhimaiah S. et al., 1984), mientras que el extracto crudo de la raíz evidenció actividad amebicida *in vivo* en ratas, e *in vitro* frente a *Entamoeba histolytica* (Sohni Y. et al., 1995). Este último extracto además, demostró actividad anticonvulsivante en ratas (Adesina S., 1979; Akah P. et al., 1993) y actividad antibacteriana frente a *Neisseria gonorrhoeae* (Aynehchi Y., 1982).

El nucleótido purínico *hipoxantina-9-L-arabinofuranósido* ha demostrado a nivel cardiovascular propiedades hipotensoras, inotropa y cronotropa negativas (Prabhakar Y. & Suresh Kumar D., 1990). En tanto los lignanos *liriodendrina* y *siringaresinol-β-D-glucósido* aislados del extracto metanólico de la raíz de *B. diffusa*, exhibieron una significativa actividad antagonista de los canales de calcio en corazón de ranas (Lami N. et al., 1991). En un ensayo realizado sobre monos hembra con dispositivos intrauterinos, la administración de extractos elaborados con la raíz de *B. diffusa* demostró una notable reducción de la inflamación tisular y en la duración del flujo menstrual. Paralelamente demostró disminuir la pérdida de hierro y de la actividad del activador de plasminógeno tisular (TPA). Esto indicaría que *B. diffusa* podría constituirse en una buena alternativa como agente antifibrinolítico y antiinflamatorio en casos de menorragias debidas a dispositivos intrauterinos (Barthwal M. & Srivastava K., 1991).

La fracción alcaloide de *B. diffusa* administrada en ratas en dosis de 25-100 mg/k, demostró inhibir significativamente a sustancias inductoras de hipersensibilidad retardada. Esta actividad se observó únicamente durante el período de post-inmunización, no así durante la pre-inmunización (Mungantwar A. et al., 1999). Estudios *in vitro* realizados con extractos elaborados con plantas ubicadas a los costados de carreteras y caminos, demostraron poseer propiedades antirradicales frente a contaminantes viales como el dióxido de sulfuro,

óxido de nitrógeno y demás agentes oxidantes (Mandal M. & Mukherji S., 2001).

Finalmente, el extracto etanólico de la raíz demostró poseer actividad inhibitoria frente a concanavalina-A, un agente proliferativo de células mononucleares de sangre periférica humana. Dicho extracto también demostró inhibir el crecimiento de células carcinomatosas humanas (eritroleucemia K562) y de roedores (linfoma EL-4). A nivel inmunológico, demostró inhibir *in vitro* la citotoxicidad de células NK, la producción de óxido nítrico en macrófagos de ratón, la IL-2 y el TNF- α . El interferón- γ intracitoplasmático y marcadores de superficie celular como CD16, CD25 y HLA-DR no fueron afectados por el extracto, todo lo cual es indicativo de un potencial efecto inmunosupresor (Mehrotra S. et al., 2002).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El extracto etanólico de *B. diffusa* administrado a ratas albinas gestantes, en una dosis diaria de 250 mg/k vía oral durante todo su período de gestación, no evidenció efectos teratogénicos, siendo el tamaño y la sobrevivencia de los fetos del mismo tenor que el grupo control (Singh A. et al., 1991). Por su parte, el extracto alcohólico de la planta entera no demostró en ratas señales de toxicidad en dosis orales por encima de 2 g/k (Chandan B. et al., 1991).

Un reciente, inició signos de toxicidad en dosis de 5.000 mg/k. En dosis de 1.000 mg/k, ninguno de los extractos demostró alterar el ciclo de sueño inducido por pentobarbital sódico administrado i.p. (Hiruma Lima C. et al., 2000).

CONTRAINDICACIONES

No hay referencias. Ante la falta de datos que acrediten su seguridad en el embarazo y lactancia, se recomienda no emplear extractos de esta especie en dichas circunstancias, hasta tanto obtener datos fidedignos de inocuidad.

USOS ETNOMEDICINALES

En Brasil es considerada como una excelente planta para tratar enfermedades hepáticas incluyendo ictericia y hepatitis. Otros usos populares tanto en India como en Brasil están referidos a actividad antihelmíntica, anticonvulsivante, antifibrinolítica, antimicrobiana, antiinflamatoria, antiespasmódica, diurética, eliminadora de cálculos, hipotensora, colagoga, laxante, galactogoga y vermífuga. En menor medida para tratar Beri Beri, albuminuria, nefritis, hemorragias durante el parto, y blenorragias.

En medicina veterinaria de la India, elaboran una pasta mezclada con vinagre para ser colocada como emplasto en casos de absesos de piel. En Argentina emplean la raíz como alimento, colagogo, diurético (al igual que los tallos foliáceos), refrescante y purgante. En Paraguay se emplea como refrescante y energizante, soliendo incorporarse las raíces machacadas en el mate tereré. En Martinica, en casos de faringitis y anginas emplean la hoja en decocción para realizar gárgaras. La decocción o el jugo de las hojas son recomendadas como analgésicas y antiinflamatorias. Existe la creencia en esta isla que el consumo de esta planta puede regenerar el tejido renal.

En Guatemala se emplea para tratar erisipela y parásitos. En Irán se le atribuyen propiedades antiflatulentas, expectorantes, antirreumáticas, diuréticas, antiblenorrágicas, orexígenas, hepatoprotectoras y antipruriginosas. En Nigeria se emplea en asma, epilepsia, como expectorante, vermífugo, febrífugo y laxante. En el oeste de África le atribuyen propiedades abortivas, afrodisíacas y antidismenorreicas.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: Dos cucharaditas por taza. Tomar media taza

de la planta entera, 1-2 veces al día.

Tintura: Relación 1:1, tomar 1-2 ml dos veces al día.

Polvos: 500-1000 mg de la planta entera en forma de tabletas o cápsulas por día.

CURIOSIDADES

Esta planta es utilizada en India como antihelmíntico entre otros usos. Se ha visto en ese país que los jabalíes comen ávidamente de ella cuando se sienten parasitados. De ahí que se la conozca también como «hierba de los cerdos».

BIBLIOGRAFÍA

- Adamoli R.; Bianchi A.; Celano A.; Fimognari C.; Genero L.; Iannaccone E. et al.: *Il libro delle terapie tradizionali e naturali contro le epatiti*. Ed. Technique Nuove. Italia (2002).
- Adesina S.: *Anticonvulsant properties of the roots of Boerhaavia diffusa*. Q. J. Crude Drug Res. 17: 84-6 (1979).
- Akab P. et al.: *Nigerian plants with anti-convulsant property*. Fitoterapia. 64 (1): 42-44 (1993).
- Ali Z.: *Folk veterinary medicine in Moradabad District (Uttar Pradesh), India*. Fitoterapia. 70: 340-7 (1999).
- Amat A. y Yajia M.: *Plantas vasculares utilizadas en la fitoterapia popular de la provincia de Misiones (Argentina)*. En: *Farmacobotánica y Farmacognosia en Argentina (1980-1998)*. Ed. Científicas Americanas. Pp. 119-52 (1998).
- Aynechi T.: *Screening of Iranian plants for antimicrobial activity*. Acta Pharm. Suecica. 19 (4): 303-8 (1982).
- Baribwal M. and Srivastava K.: *Management of IUD-associated menorrhagia in female rhesus monkeys (Macaca mulatta)*. Adn. Contracept. 7 (1): 67-76 (1991).
- Chandan B. et al.: *Boerhaavia diffusa: a study of its hepatoprotective activity*. J. Ethnopharmacol. 31 (3): 299-307 (1991).
- Choudhury A. et al.: *Boerhaavia diffusa: effect on diuresis and some renal enzymes*. Ann. Biochem. Exp. Med. 15: 119-126 (1955).
- Dhar M. et al.: *Screening of Indian plants for biological activity*. Part I. Indian J. Exp. Biol. 6: 232-47 (1968).
- Di Stasi L.; Oliveira G.; Carvalhães M.; Queiroz Jr. M.; Tien O.; Kakinami S. and Reis M.: *Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest*. Fitoterapia. 73 (1): 69-91 (2002).
- Garg S. et al.: *Proteins and free aminoacids composition of certain Indian desert plants*. Part I. Trans. Indian Soc. Desert Technol. Univ. Des. Stud. 3 (1): 31-4 (1978).
- Garg S. et al.: *A survey for alkaloids in Rajasthan desert plants*. I. Trans. Indian Soc. Desert Technol. Des. Stud. 5 (2): 62-4 (1980).
- Germosén Robineau L. (Ed): *Hacia una Farmacopea Caribeña*. Tramil IV. Santo Domingo. Enda-Caribe. (1995).
- Hansen K.; Nyman U.; Wagner Smitt U.; Adversen A.; Gudiksen L.; Sreedharan R. and Pushpangadan P.: *In vitro screening of traditional medicines for anti-hypertensive effect based on inhibition of the angiotensin converting enzyme*. J. Ethnopharmacol. 48 (1): 43-51 (1995).
- Hiruma Lima C.; Gracioso J.; Bighetti E.; Germosén Robineau L. and Souza Brito A.: *The juice of fresh leaves of Boerhaavia diffusa markedly reduces pain in mice*. J. Ethnopharmacol. 71 (1-2): 267-74 (2000).
- Lami N.; Kadota S.; Kikuchi T. and Momose Y.: *Constituents of the roots of Boerhaavia diffusa L. Identification of Ca²⁺ channel antagonistic compound from the methanol extract*. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 39 (6): 1551-5 (1991).
- Mandal M. and Mukherji S.: *A study on the activities of a few radicals scavenging enzymes present in five roadside plants*. J. Environ Biol. 22 (4): 301-5 (2001).
- Marzocca A.: *Vademecum de Malezas Medicinales de la Argentina*. Orientación Gráfica Editora. SRL. (1997).
- Mebrotra S.; Singh V.; Agarwal S.; Maurya R. and Srimal R.: *Antilymphoproliferative activity of ethanolic extract of Boerhaavia diffusa roots*. Exp. Mol. Pathol. 72 (3): 236-42 (2002).
- Mebrotra S.; Misbra K.; Maurya R.; Srimal R. and Singh V.: *Immunomodulation by ethanolic extract of Boerhaavia diffusa roots*. Int. Immunopharmacol. 2 (7): 987-96 (2002).
- Misbra J.; Singh R.: *The effect of indigenous drug Boerhaavia diffusa on kidney regeneration*. Indian J. Pharmacol. 12 (1): 59 (1980).
- Mudgal V.: *Studies on Medicinal Properties of Convolvulus pluricaulis and Boerhaavia diffusa*. Planta Med. 28: 62-3 (1975).
- Mangantivar A.; Nair A.; Shinde U.; Dikshit V.; Saraf M.; Thakur V. and Sainis K.: *Studies on the immunomodulatory effects of Boerhaavia diffusa alkaloidal fraction*. J. Ethnopharmacol. 65 (2): 125-31 (1999).
- Prabhakar Y. and Suresh Kumar D.: *A survey of cardioactive drug formulations from Ayurveda*. Fitoterapia. 61 (5): 395-415 (1990).
- Rain Tree. Database entry for Erva Tostada (Boerhaavia diffusa). (2000).
- Ramabhimai S. et al.: *Pharmacological investigations on the water soluble fraction of methanol extract of Boerhaavia diffusa root*. Indian Drugs. 21 (8): 343-4 (1984).
- Ravat A.; Mebrotra S.; Tripathi S. and Shome U.: *Hepatoprotective activity of Boerhaavia diffusa L. roots: A popular Indian ethnomedicine*. J. Ethnopharmacol. 56 (1): 61-6 (1997).
- Singh A.; Singh R.G.; Singh R.H.; Misbra N. and Singh N.: *An experimental evaluation of possible teratogenic potential in Boerhaavia diffusa in albino rats*. Planta Medica. 57 (4): 315-6 (1991).
- Sobni Y. et al.: *The antiamebic effect of a crude drug formulation of herbal extracts against Entamoeba histolytica in vitro and in vivo*. J. Ethnopharmacol. 45(1): 43-52 (1995).
- Vijayalakshmi K. et al.: *Nematicidal properties of some indigenous plant materials against second stage juveniles of Meloidogyne incognita (koffoid and white) Chitwood*. Indian J. Entomol. 41 (4): 326-31 (1979).

YOHIMBO



NOMBRE CIENTÍFICO

Pausinystalia yohimbe (Schumann) Beille.

NOMBRES POPULARES

Español: yohimbo, yohimbe.

Portugués: yohimbe.

Inglés: yohimbe, johimbe.

Otros: yohimbe (Italiano), yohimbe (Francés), yohimbe (Alemán).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de un árbol siempreverde, perteneciente a la familia de las Rubiáceas, caracterizada por presentar una altura cercana a los 25-30 metros; tronco cónico de 25-50 cm de diámetro; corteza rojiza o amarillenta; hojas oval-acuminadas, lustrosas,

de color verde oscuro, provistas de estípulas membranosas, que pueden alcanzar hasta 35 cm de largo; flores tubulares blancas o rosadas en ramilletes dispuestos en panículas de hasta 18 cm de longitud, seguidas por un fruto capsular dehiscente oblongo, conteniendo numerosas semillas aladas.

HÁBITAT

El yohimbo es originario de los bosques tropicales del África Occidental (Camerún, Gabón, Zaire y Congo). Crece silvestre sobre suelos húmedos, siendo poco resistente (tolera hasta 15°C de temperatura mínima).

PARTE UTILIZADA

La droga está constituida por la corteza.

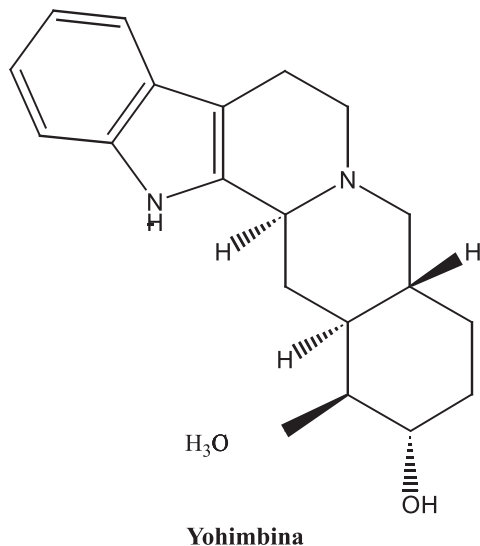
HISTORIA

La corteza de este árbol fue utilizada por los nativos africanos como estimulante sexual, febrífugo y tónico del sistema nervioso, siendo introducido en Europa hacia el año 1890. Los nativos la empleaban en forma de decocción o inhalación. La denominación científica Pausinystalia deriva de dos vocablos griegos y significa eliminador de la sonolencia, en tanto yohimbé es la denominación indígena.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Alcaloides indólicos (1-6%): El principal es la yohimbina (quebrachina o corinina) y sus isómeros: α -yohimbina, β -yohimbina, γ -yohimbina, epi- α -yohimbina, aloyohimbina y pseudoyohimbina; corinantina (rauhimbina), corinanteína, dihidrocorinanteína, isorauhimbina, ajmalicina. La yohimbina representa el 15% del total de alcaloides hallados.

Otros: taninos catéquicos, materias minerales (1-2%) y agua (8-10%).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Con el alcaloide *yohimbina* se han realizado trabajos *in vitro*, en animales y en humanos, pero muy pocos trabajos se han hecho con la droga vegetal, es decir, la corteza. Las principales acciones del yohimbo están relacionadas con el efecto de la *yohimbina*, obtenida también de *Aspidosperma quebracho blanco* y de *Rauwolfia serpentina*, presentando un efecto simpaticolítico, antagonizando (de manera reversible) la acción de la adrenalina por bloqueo α -2-adrenérgico. El isómero *corinantina* presenta una gran selectividad como antagonista α -1. Para una mejor comprensión se dividirán las acciones reportadas para esta especie según la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Sexual

Su principal alcaloide *yohimbina*, presenta un efecto simpaticolítico por bloqueo α -2 adrenérgico, lo cual provoca vasodilatación, en especial a nivel pélvico y genital, con aumento en la liberación de óxido nítrico. Esta acción, reforzada por excitación refleja a nivel de la región sacra medular, provocaría un probable efecto afrodisíaco por incremento en la irrigación de los órganos genitales (Godman & Gilman A., 1986; Goh S. et al., 1995; Morales A., 2000; De Tejada I. et al., 2000; Sperling H. et al., 2002). En ratas, los extractos de la corteza de yohimbo han demostrado estimular la actividad mitótica de los espermatozoides, lo cual produce un aumento en la espermatogénesis del orden del 35-40%. Esto ha hecho que sea utilizado sobretodo en medicina veterinaria, para aumentar la reproducción de animales (Kuncheva L. et al., 1981).

Algunos estudios demostraron que la *yohimbina* provoca un incremento en los niveles de noradrenalina en los cuerpos cavernosos penianos de ratas (Smith E. et al., 1978; Morales A. et al., 1981; Koskinen I. et al., 1991). No obstante, las inyecciones locales de *yohimbina* no se han popularizado (no alcanzan a producir erecciones), siendo más aceptadas las de *papaverina* en estos casos (Gilbert H. et al., 1991). Algunos autores consideran que el mecanismo de acción sobre la actividad eréctil no sea periférico ya que el subtipo de receptores adrenérgicos dominantes en los cuerpos cavernosos es α -1 (90%) siendo sólo del 10% la cantidad de receptores α -2. (Mazza O. & Zeller F., 1998).

Al ser la *yohimbina* un antagonista adrenérgico selectivo α -2-presináptico, no interfiere sobre las terminaciones α -1-postsinápticas, incrementando de esa manera la liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas. Podría actuar así sobre varios receptores involucrados en el mecanismo de erección (colinérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos).

La acción bloqueante α -2-adrenérgica es 45 veces mayor en receptores presinápticos que en post-sinápticos. Es muy probable que la activación de las vías simpáticas centrales sea necesaria para lograr el efecto de la *yohimbina* (Mazza O. & Zeller F., 1998; Allard J. & Giuliano F., 2001).

Un reciente estudio efectuado en ratas evidenció el rol que tendría el *septum* lateral sobre el comportamiento sexual. En efecto, la administración de *yohimbina* en ese sector produjo un mayor número de cópulas en los animales macho, lo cual sería debido a una estimulación de la síntesis de norepinefrina y un efecto bloqueante sobre receptores presinápticos α -2 (Gulia K. et al., 2002).

Un ensayo clínico, a doble ciego, llevado a cabo en un servicio de urología canadiense sobre 48 pacientes con diagnóstico de impotencia sexual psicogénica, demostró la utilidad de la toma de extractos de *yohimbina* en dosis de 6 mg, tres veces al día durante 8-10 semanas, lográndose una mejoría en el 46% de los pacientes que recibieron la droga vegetal. La mayoría de ellos experimentaron una sensación de cosquilleo y mayor tiempo de erección del pene (Reid K. et al., 1987). También se comunicaron muy buenos resultados (75% de eficacia) en estudios llevados a cabo en 1978 por el cardiocirujano Christian Barnard, en pacientes cardiopostplantados con disfunción eréctil. De igual modo se observaron resultados beneficiosos en pacientes con impotencia sexual orgánica, algunos de ellos diabéticos. En este sentido, la *yohimbina* es capaz de reducir las parestesias asociadas con la neuropatía diabética autonómica, probablemente por bloqueo en las terminales postganglionares presinápticas (Morales A., 1982; Carey M. & Johnson B., 1996).

No existen evidencias que la *yohimbina* pueda alterar la liberación de hormonas pituitarias en condiciones basales, ya que el tratamiento de la disfunción eréctil con *clorhidrato de yohimbina* puede ser exitoso aún sin modificar los niveles de testosterona. Ello habla que su modo de acción central es a través de un aumento del flujo simpático (Mazza O. & Zeller F., 1998). Sin embargo otros ensayos clínicos a doble ciego, habían demostrado que una combinación de 5 mg de *clorhidrato de yohimbina*, *testosterona* y *nuez vómica* no producían mayores efectos afrodisíacos respecto a los grupos placebo (Miller W., 1968).

Ello se contraponía con los más de 10.000 pacientes evaluados con esa misma fórmula por otro grupo investigador, atribuyéndole beneficios estadísticamente significativos (Margolis R. et al., 1971). Estudios posteriores no obtuvieron beneficios con la administración oral de 30 mg diarios de *clorhidrato de yohimbina* (Charney D. & Heninger G., 1986) o el suministro intravenoso de la misma droga en dosis de 0,30 mg/k (Danjou P. et al., 1988). Para algunos autores el efecto afrodisíaco superaría apenas al placebo (Riley A., 1994).

Un reciente informe da cuenta de la eficacia de una combinación de 6 mg de *hidrocloruro de yohimbina* junto a 6 g de *L-arginina*, en pacientes con disfunción eréctil, a través de un estudio controlado a doble ciego, comparado con un grupo placebo y otro grupo con *yohimbina* (6 mg), luego de dos semanas de tratamiento (Lebret T. et al., 2002).

Una investigación ha encontrado muy buenos resultados con dosis entre 21,6 y 43,2 mg diarios de *yohimbina* administrados oralmente en repetidas tomas (Susset J. et al., 1989). Evidentemente la gran variabilidad en la disponibilidad de la *yohimbina*, sumado a su corta vida media, tendrían una fundamental injerencia en los controvertidos resultados observados. En síntesis, se podría decir que únicamente dosis mayores a 20 mg diarios podrían sugerir efectos beneficiosos en casos de impotencia sexual, en especial la de origen psicógeno, lo cual no debe descartar un tratamiento psicoterapéutico.

tico concomitante. Dada su vida media corta resultaría eficaz administrar una dosis única de 10-20 mg una hora antes de iniciar la relación sexual (Riley A., 1994).

Ha de tenerse en cuenta que la naturaleza indólica de la *yohimbina* la emparenta con los efectos de la *reserpina*, de manera tal que bloquea los receptores periféricos de la 5-hidroxitriptamina. Su fácil penetración en S.N.C. produce una serie de respuestas con dosis menores a las necesarias para provocar bloqueo periférico α -adrenérgico, lo cual se traduce en antiuresis (por liberación de hormona antiurética), elevación de la presión arterial y frecuencia cardíaca, aumento de la actividad motora, ansiedad, irritabilidad y temblor (Ingram C., 1962; Goodman & Gilman A., 1986; Flórez J., 1996; Salle F. et al., 2000; Cameron O. et al., 2000).

Por otra parte, la *yohimbina* demostró inhibir la enzima MAO (monoaminooxidasa) y bloquear los canales de calcio a nivel cerebral, lo cual puede significar un efecto antidepresivo en estos pacientes, aunque clínicamente ello no se vea reflejado (Starke K. et al., 1975). La administración de 22 mg de *yohimbina* a sujetos voluntarios produjo un aumento del diámetro de la pupila en condiciones de oscuridad (Phillips M. et al., 2000). La inyección de *yohimbina* en nueve humanos voluntarios evidenció un descenso del flujo sanguíneo cerebral, en especial en el área cortical, e incluyó también un ataque de pánico (Cameron O. et al., 2000).

La *yohimbina* presenta efecto lipolítico, al interactuar con los receptores alfa-2 adrenérgicos de los adipocitos del tejido subcutáneo, cerebro y músculo liso de arterias coronarias. En dosis de 0,2 mg/kg por vía oral, induce a la normalización de los niveles lipídicos alterados en sangre de ratas (Pizzorno J. & Murray M., 1993). Estetipo de actividad hace que la *yohimbina* suela formar parte de cremas o geles lipolíticos, unida a bases xantínicas provenientes del café, té y yerba mate, o también a compuestos yodados provenientes de algas marinas (Peris J. et al., 1995).

Otros

Los extractos elaborados con extractos de yohimbo han demostrado aliviar síntomas tales como entumecimiento y adormecimiento de miembros inferiores afectados por vasculopatías diabéticas, siendo desconocido hasta el momento su mecanismo de acción (Duke J., 1985). En tanto, el efecto simpaticolítico de la *yohimbina* ha demostrado ser útil en casos de atonía intestinal, en especial en el íleo paralítico post-operatorio (Pellecuer J., 1992). La inyección de *yohimbina* en nueve humanos voluntarios demostró incrementar la presión arterial sistólica y diastólica con incrementos en los niveles de noradrenalina (Cameron O. et al., 2000).

FARMACOCINÉTICA

La administración oral de *yohimbina* hace que la droga sea rápidamente absorbida, siendo su vida media plasmática de alrededor de 35 minutos. El incremento de noradrenalina provocado por la droga tiene una duración de 12 horas. Dada su vida media corta, las dosis orales recomendadas de 6 mg 3 veces al día, no permitirían acumulación de droga para obtener un mejor rendimiento a partir de la 2ª o 3ª semana de administración continua.

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

La mayoría relacionados con la actividad de sus alcaloides, en especial la *yohimbina* (palpitaciones, hipotensión arterial, decaimiento general, insomnio, etc). El exceso de dosis puede provocar también estados depresivos, salivación, midriasis, hipotensión arterial o hipertensión arterial (efecto paradójal), trastornos de la conducción del impulso cardíaco y reactivar estados psicóticos en pacientes esquizofrénicos

(Tyler V., 1986; McGuffin M. et al., 1997).

En casos de intoxicación se recurrirá al vaciamiento gastrointestinal (inducción del vómito, lavado gástrico con solución de permanganato de potasio borgoña y sulfato de sodio), instilación de carbón activado, tratamiento de los desórdenes del ritmo cardíaco con lidocaína u orciprenalina, posibilidad de emplear fisostigmina por su efecto anticolinérgico, equilibrar el medio interno (infundir con bicarbonato en casos de acidosis) y expansores plasmáticos en casos de shock (Grüenwald J., 1998).

Por vía inhalatoria, el aspirado de polvo de la corteza del yohimbo ha demostrado ocasionar alucinaciones (Young L. et al., 1977). Drogas beta-bloqueantes han demostrado en ratas proveer protección frente a los efectos tóxicos de la *yohimbina* (De Smet P. et al., 1997). La administración parenteral en el hombre provoca excesiva ansiedad, sudoración y vómitos (Holmberg G. & Gershon S., 1961; Ingram C., 1962; Salle F. et al., 2000). En forma tópica se han detectado en humanos, casos de alergia con cremas que contenían *yohimbina* (Ernst E., 2000). Estudios de toxicidad aguda demostraron que la DL₅₀ de la *corinantina* alcanza los 250 mg/kg por vía subcutánea en ratas (Duke J., 1985). No existen suficientes trabajos sobre toxicidad crónica y mutagenicidad, lo cual hace que deba prescribirse en forma de tratamientos cortos o discontinuos.

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, niños, ancianos, obstrucción intestinal, esquizofrenia (puede despertar brotes psicóticos), ansiedad, depresión bipolar (10 mg de *yohimbina* pueden desencadenar una crisis de manía), insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, prostatitis, adenoma prostático e hipertensión arterial.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La *yohimbina* no debe asociarse con antidepresivos tricíclicos (clomipramina, imipramina y amitriptilina) por la posibilidad de incrementar la presión arterial, en especial en pacientes hipertensos. Debido a su efecto inhibitorio sobre la MAO, no se recomienda su empleo en forma conjunta con antidepresivos como tranilcipromina y fenelzina, así como con productos que contengan tiramina, tales como quesos, vino tinto, hígado, levaduras, etc; ni con descongestivos nasales del tipo de la fenilpropanolamina (Ingram C., 1962; De Smet P. et al., 1997). En tomadores de drogas IMAO, con sólo 12 mg puede desencadenar crisis hipertensivas (Lacomblez L. et al., 1989; Blumenthal M. et al., 2000).

La *yohimbina* demostró reducir el efecto hipotensor arterial inducido por desipramina. Al bloquear los receptores α -2-centrales, produce efectos contrarios a los de clonidina, un antiguo y conocido agonista α -2. La toxicidad de la *yohimbina* puede incrementarse por drogas como la fenotiazina, clorpromazina, clorprotixeno y agentes bloqueantes α -adrenérgicos como la fenoxibenzamina y fentolamina. También con drogas simpaticomiméticas estimulantes centrales como epinefrina, efedrina, anfetaminas y cocaína. La ansiedad generada por *yohimbina* puede ser bloqueada por clonidina y reserpina (esta última reduce el pico hipertensor de la *yohimbina* al igual que atropina y amobarbital). (De Smet P. et al., 1997; Brinker F., 1998).

Las tabletas de 5 mg de *clorhidrato de yohimbina* administradas 2-3 veces al día, no demostraron muy buenos resultados en casos de impotencia sexual, por lo que es común asociarlo a estircina y/o metiltestosterona, en la idea de una aparente sinergia medicamentosa. También ha demostrado sinergizar la actividad eréctil la administración concomitante de naltrexona (antagonista opioide) o isoxuprina (Mazza O. & Zeller F., 1998).

STATUS LEGAL

La *yohimbina* ha sido incorporada como suplemento dietario en Estados Unidos como alternativa a los esteroides anabólicos para mejorar la performance en atletas de competición (Betz J. et al., 1995). En Canadá no está aceptada como suplemento dietario (Blackburn J., 1993). En Alemania la corteza del yohimbo figura en el listado de hierbas no aprobadas para uso humano, debido a que la eficacia atribuida al producto aún no está firmemente documentada (Blumenthal M., 1998).

En Argentina se encuentra en el listado correspondiente a drogas vegetales que no pueden incluirse en la fórmula de suplementos dietarios, siendo aprobado únicamente como especialidad medicinal (ANMAT, 2000). En algunos países su venta está sujeta a restricciones legales. No obstante, en Europa, Asia y América forma parte de gran número de preparados de tipo afrodisíacos. En una pesquisa realizada en USA de productos comercializados como afrodisíacos que alegaban contener *yohimbina*, los estudios cromatográficos revelaron que muy pocos contenían niveles apropiados de dicha sustancia para ejercer un efecto terapéutico (Betz J. et al., 1995).

USOS MEDICINALES

El uso de la *yohimbina* se centraliza en el tratamiento de ciertas formas de disfunción sexual, ya sea de origen vascular,

diabético o psicógeno, en estados de debilidad, y en hipotensión arterial postural. La dosis standard es de 5-6 mg de *yohimbina*, 3-4 veces al día (Reynolds J., 1989). De acuerdo con el Merck Index figura en la categoría de bloqueantes α -2-adrenérgicos y agente midriático, siendo también empleado como prueba farmacológica para el estudio de receptores α -2-adrenérgicos y como afrodisíaco en veterinaria (Budavari S., 1996).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular más difundido por vía interna en Ghana, Gabón y Alto Volta, es como afrodisíaco sexual, estimulante nervioso y febrífugo, y en menor medida como vasodilatador coronario, antileproso, contra dolores menstruales y arteriosclerosis. Por vía externa resulta útil en paniculopatías y como anestésico local.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: 3-5 cucharaditas de la corteza finamente trozada en un litro de agua. Tomar 2-3 tazas al día.

Tintura: Al 20% en alcohol de 60°, se dosifica a razón de 2 a 10 g diarios.

Extracto Fluido: (1 g = 52 gotas) a razón de 1-3 g diarios repartidos en 2-3 tomas.

Cremas - Geles: Se preparan en base al extracto fluido (2-5%).

BIBLIOGRAFÍA

- Allard J. and Giuliano F.: Central nervous system agents in the treatment of erectile dysfunction: how do they work?. *Curr. Urol. Rep.* 2 (6): 488-94 (2001).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- A.N.M.A.T.: Disposición n° 1788. 24 de marzo. (2000).
- Betz J.; White K.; der Marderosian A.: Gas chromatographic determination of yohimbine in commercial yohimbe products. *J. AOAC. Int.* 78 (5): 1189-94 (1995).
- Blackburn J.: *Second Report of the Expert Advisory Committee on Herbs and Botanical Preparations to the Health Protection Branch*. Health Canada. Ministry of Health. (1993).
- Blumenthal M. (Ed): *The Complete German Commission "E" Monographs. American Botanical Council*. (1998).
- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. A.B.C. (2000).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Eclectic Medical Public. 2ª Ed. (1998).
- Budavari S. (Ed): *The Merck Index*. 12ª Ed. Whitehouse Station. N.J. Merck & Co. Inc. (1996).
- Cameron O.; Zubieta J.; Grunhaus L. and Minoshima S.: Effects of yohimbine on cerebral blood flow, symptoms and physiological functions in humans. *Psychosom. Med.* 62 (4): 549-59 (2000).
- Carey M. and Johnson B.: Effectiveness of yohimbine in the treatment of erectile disorder: four meta-analytic integrations. *Arch. Sexual Behav.* 25: 341 (1996).
- Charney D. and Heninger G.: Alpha-2-adrenérgic and opiate receptor blockade: synergistic effects on anxiety in healthy subjects. *Arch. Gen. Psychiatry.* 43: 1037-41. (1986).
- Danjou P.; Alexandre L.; Warot D.: Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. *British J. Clin. Pharmacol.* 26: 733-9. (1988).
- De Smet P.; Keller K.; Hansel R. and Chandler R. (Ed): *Adverse effects of Herbal Drugs*. Vol. 3. Springer-Verlag, Berlin. (1997).
- De Tejada I.; Kim N.; Goldstein I. and Traish A.: Regulation of pre-synaptic alpha-adrenérgic activity in the corpus cavernosum. *Int. J. Impot. Res.* 12 (S-1): 20-25 (2000).
- Ernst E.: Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br. J. Dermatol.* 143 (5): 923-9 (2000).
- Flórez J.: *Farmacología Humana*. 2ª Ed. Edit. Masson. (1996).
- Gilbert H. and Gingell J.: The results of an intracorporeal papaverine linic. *J. Sexual Marit. Ther.* 6: 49-56. (1991).
- Gob S.; Chuah C.; Mok J. and Soepadmo E.: *Malaysian Medicinal Plants for the Treatment of Cardiovascular diseases*. Pelanduk Publications. Malaysia. (1995).
- Goodman L. and Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª Edic. Ed. Panamericana. (1986).
- Grünwald J. (Ed): *PDR for Herbal Medicines*. Medical Economics Company. (1998).
- Gulia K.; Kumar V. and Mallick H.: Role of the lateral septal noradrenergic system in the elaboration of male sexual behaviour in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 72 (4): 817-23 (2002).
- Holmberg G. and Gershon S.: *Psychopharmacology*. 2: 93-106. (1961).
- Ingram C.: Some pharmacologic actions of yohimbine and chlorpromazine in man. *Clinical Pharmacol. Therapeutics.* 3: 345-52. (1962).
- Koskinen I.; Hendricks S.; Yells D. et al.: Yohimbine and naloxone: effects on male rat sexual behaviour. *Physiology Behaviour.* 50: 589-93. (1991).
- Kuncheva L.; Martinova I.; Velcheva M. et al.: Autoradiographic study of the action of yohimbine on rat spermatogenesis. *Eksp. Medic. Morfol.* 20 (1): 28-33. (1981).
- Lacomblez L.; Bensimon G.; Isnard F.; Diquet B.; Lacrozier Y. and Puech A.: Effect of yohimbine on blood pressure in patients with depression and orthostatic hypotension induced by clomipramine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 45: 241-51 (1989).
- Lawrence Review: *Natural Products: Yohimbe*. March (1990).
- Lebrét T.; Herve J.; Gorny P.; Worcel M. and Botto H.: Efficacy and safety of a novel combination of L-arginine glutamate and yohimbine hydrochloride: a new oral therapy for erectile dysfunction. *Eur. Urol.* 41 (6): 608-13 (2002).
- Margolis R.; Prieto P.; Stein L. and Chinn S.: Statistical summary of 10,000 male cases using Afrodex® in treatment of impotence. *Curr. Ther. Res.* 13: 616-22 (1971).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook*. CRC Press. (1997).
- Miller W.: Afrodex® - in the treatment of male impotence: a double-blind cross-over study. *Current Ther Res.* 10: 97. (1968).
- Mittal S.; Alexander K. and Dollimore D.: A HPLC assay for yohimbine HCl analysis. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26 (10): 1059-65 (2000).
- Morales A. et al.: Nonhormonal pharmacological treatment of organic impotence. *J. Urology*, 128: 45. (1981).
- Morales A. et al.: Yohimbine for treatment of impotence in diabetes. *New England J. Med.* 305: 1221. (1981).
- Morales A.: Yohimbine in erectile dysfunction: the facts. *Int. J. Impot. Res.* 12 (S-1): 70-74 (2000).
- Pellicauer J.: *Árboles y Medicamentos*. Natura Medicatrix. 30: 20-22. (1992).
- Peris J.; Stübing G. y Vanaclocha B.: *Fito-terapia Aplicada*. Coleg. Farmac. Valencia. Edit. Micof. (1995).
- Phillips M.; Szabadi E. and Bradshaw C.: Comparison of the effects of clonidine and yohimbine on pupillary diameter at different illumination levels. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 50 (1): 65-8 (2000).
- Reid K. et al.: Study shows yohimbine effective in treating impotence. *The Lancet.* 22: 421-3. (1987).
- Reynolds J. (Ed): *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. 29ª Ed. London. The Pharmaceutical Press. (1989).
- Riley A.: Yohimbine in the treatment of erectile disorder. *B.J. Clin. Pract.* 48 (3): 133-5 (1994).
- Salle F.; Sethuraman G.; Sine L. and Liu H.: Yohimbine challenge in children with anxiety disorders. *Am. J. Psychiatry.* 157 (8): 1236-42 (2000).
- Smith E.; Lee R.; Schnur S. and Davidson J.: Alpha-2-adrenoceptor antagonists and male sexual behaviour. II: Erectile and ejaculatory reflexes. *Physiol. Behaviour.* 41: 15-9. (1978).
- Sperling H.; Lorenz A.; Kreye S.; Arndt R. and Michel M.: An extract from the bark of *Aspidosperma quebracho blanco* binds to human penile alpha-adrenoceptors. *J. Urology* 168 (1): 160-3 (2002).
- Starke K.; Borowski E. and Endo T.: Preferential blockade of presynaptic alpha receptors by yohimbine. *Europ. J. Pharmacol.* 34: 385-8. (1975).
- Susset J.; Tessier C.; Wincz J. et al.: Effect of yohimbine hydrochloride on erectile impotence: a double-blind study. *J. Urology.* 141: 1360-3. (1989).
- Tyler V.: *Pharmacy International*. 7: 203-207. (1986).
- Tyler V.: *The New Honest Herbal*. Pp. 240-1. G. F. Stickley Company. Philadelphia, P.A. 19106. (1989).
- Watanabe K. et al.: Calcium channel-blocking effect of the yohimbine derivatives, 14 b.

Z ZANAHORIA



NOMBRE CIENTÍFICO

Daucus carota L.

Sinonimia: Se han citado 5 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: zanahoria

Portugués: cenoura, cenoira.

Inglés: carrot, Queen Anne's lace

Otros: carota (Italiano), carotte (francés), Karotte, Mohrube (Aleman).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta bienal perteneciente a la familia de las Apiáceas (Umbelíferas), caracterizada por presentar una raíz de desarrollo profundo y ramificado; tallo sólido, estriado, veloso y florífero de 30 - 100 cm de alto; hojas compuestas, pinnadas; e inflorescencias blancas, umbeliformes, con una flor central color granate oscura. La floración ocurre en el verano. El fruto es un aquenio recubierto de espolones de color marrón. Durante el primer año la planta desarrolla la parte comestible, su raíz principal, y en el segundo año tiene lugar la formación de las semillas.

HÁBITAT

El género comprende cerca de 60 especies distribuidas en todo el planeta. La zanahoria es originaria de Europa, Asia occidental y África septentrional. Crece sobre terrenos semisecos, arenosos y aldeaños al mar. Con referencia a esta planta existen muchas subespecies tal es el caso de la zanahoria común cultivada = *Daucus carota* sp. *sativus* (Hoffm.) Arcang.; o la zanahoria silvestre = *Daucus carota* sp. *carota* L. de raíz blancogrisácea, dura, no comestible.

PARTE UTILIZADA

Raíz y semillas (mal llamadas frutos). En la parte superior de la raíz primaria se acumulan sustancias nutritivas de reserva, dando lugar luego a una raíz carnosa, color anaranjado, cuya forma y tamaño varían de acuerdo a la variedad y las formas de cultivo.

HISTORIA

La denominación *Daucus* fue conferida por los griegos y hace referencia a una planta silvestre que aún se puede encontrar en los setos europeos. En tanto *carota*, denomina-

ción latina, derivaría también del griego *karoton* = «color del azafrán», en alusión al tinte anaranjado de la raíz. En realidad, el color de la raíz antiguamente era grisáceo, pero durante la época del imperio napoleónico se efectuaron en Francia varios injertos y cruza, derivando finalmente en el actual color naranja. Debido a sus aportes nutritivos Plinio la llamaba *pastina gallica* o «comida de los galos». Fue una de las verduras tradicionales empleadas en la época de la cuaresma. Si bien se tiene referencias de su cultivo desde hace más de 3.000 años, su explotación agrícola fue iniciada en Alemania recién en el siglo XVI. En 1831 se identificó al caroteno.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Raíz: glúcidos (glucosa, sacarosa), mucílago, pectina, carotenos (α , β , γ , τ -carotenos), vitaminas B1, B2, C, alcaloide (daucina), sales de potasio, faltarinol (carotatoxina) y antocianinas. De la raíz se puede obtener aceite el cual es muy rico en carotenos.

Hojas: flavonoides (apigenina, crisina, luteolina) y porfirinas.

Semillas: aceite esencial (0,66-1,65%) compuesto por: α -pineno (>13,3%), β -pineno, α -humuleno, limoneno, p-cimeno, geraniol, α y β -cariofileno, β -bisaboleno, β -elemeno, β -farneseno, β -selineno, metil eugenol, sabineno, mirceno, dipenteno, carotol (>18,29%), γ -terpineno, γ -bisaboleno, terpinoleno, daucol, ácido isobutírico, vanillina, terpinen-4-ol, asarona; furanocumarinas; ácidos grasos insaturados (ácido oleico, linolénico, palmítico) y miristicina.

La concentración en cada uno de los componentes del aceite esencial de zanahoria puede variar de acuerdo a la región de procedencia, al tipo de almacenamiento al que se somete la planta y a la variedad de zanahoria (cultivada o silvestre). En condiciones de almacenado en heladera, existe un incremento considerable de mono y sesquiterpenos, en tanto los terpenoides no presentan variaciones importantes (Kjeldsen F. et al., 2003). Por ejemplo en Córcega (Francia) el componente mayoritario en zanahorias silvestres es el metil eugenol (33%), seguido del α -pineno (24,9%) y elemicina (11,4%). (Gonny M. & Casanova J., 2002).

Aporte Nutricional cada 100 g de zanahoria cruda (Elmadfa I. et al., 1994; Singh G. et al., 2001): calorías (27-33), proteínas (1 g); grasas totales (0,2 g); carbohidratos (5,2-7,3 g); fibras (2,9-3,4 g); agua (88,2 g); sodio (60 mg); potasio (290 mg); calcio (37 mg); fósforo (36 mg); magnesio (17 mg); hierro (2,1 mg); flúor (0,04 mg); caroteno (8.000-12.000 U.I.); vitamina E (0,6 mg); tiamina (0,06 mg); riboflavina (0,05 mg); niacina (0,6 mg); piridoxina (0,10 mg); vitamina C (8 mg), vitamina K (80 μ g), (purinas (25 mg); ácido fólico (18 μ g); nitratos (50 mg); níquel (25 μ g); yodo (15 μ g); zinc (640 μ g); cobre (130 μ g); manganeso (210 μ g); cromo (5 μ g); selenio (trazas).

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La zanahoria constituye un excelente recurso alimenticio para todas las edades. Su tenor en carotenos resulta importante como elemento coadyuvante en la prevención de distintos tipos de tumores. Varios estudios han destacado la actividad anticonceptiva o antifertilidad de sus semillas. Muchos de los ensayos fueron realizados con la variedad silvestre de zanahoria, lo cual se aclara en cada cita. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Aspectos Nutricionales

Su riqueza en vitaminas proporciona un excelente aporte

nutricional, sobre todo en pacientes convalescientes y enfermos. El β -caroteno se transforma en vitamina A en el organismo, lo cual tiene lugar en mucosa intestinal, hígado y otros órganos. La vitamina A cumple una función antioxidante y coadyuvante en lo concerniente a sequedad de piel y agudeza visual (Arteche García A. et al., 1998; Smith W. et al., 1999).

También cumple importantes roles en la prevención de enfermedades cardíacas, trastornos esqueléticos en los niños, estimulación de la síntesis de linfocitos, etc. Por su parte las pectinas ayudan al buen funcionamiento intestinal y presentan actividad antidiarreica (Alonso J., 1998). En un estudio doble ciego controlado con placebo, se pudo constatar que la administración de 100 g/día de zanahoria rallada durante 2 meses, incrementa el nivel de vitamina A y hierro sérico en mujeres en período de lactancia (Ncube T. et al., 2001).

Actividad Antifertilidad

La administración de extractos de zanahoria silvestre a ratas produjo una significativa actividad antifertilidad cercana al 60% (Prakash A., 1984). Asimismo, extractos de las semillas de zanahoria demostraron en animales un débil efecto estrogénico y actividad antiimplante (Kant A. et al., 1986). De acuerdo a estos resultados y los observados con otros compuestos vegetales, se ha elaborado una fórmula en la India con fines anticonceptivos en base al aceite de semillas de *Daucus carota*, bayas de *Embelia ribes*, frutos de *Piper longum*, aceite de semillas de *Abrus precatorius* (no contiene el tóxico *abrina*) y *bórax*. El ensayo de esta fórmula aplicado a ratas durante 20 días demostró un 90% de efectividad anticonceptiva con la dosis más baja y del 100 % en dosis más altas. Los animales tratados no sufrieron cambios de peso ni señales de toxicidad. Se ha observado con este tratamiento una reducción de la enzima fosfatasa alcalina en tejido uterino, la cual es necesaria para el correcto implante del huevo fecundado (Dass P. et al., 1987).

El extracto en éter petróleo y la fracción de ácidos grasos de las semillas de zanahoria han exhibido una actividad antiestrogénica en ovarios de ratones, con un significativo descenso de peso de los mismos. El mecanismo se centraría en una inhibición de las enzimas D-5,3- β -HO-esteroide-deshidrogenasa y glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, las cuales están involucradas en la esteroidogénesis ovárica (Majumder P. et al., 1997). Una dieta rica en zanahorias administrada a conejas demostró disminuir la secreción ovárica de progesterona, en tanto el metabolito de la vitamina A, el *ácido retinoico*, demostró estimular la secreción en un modelo *in vitro* de perfusión ovárica. Estos resultados sobre la secreción de esteroides explicarían la relación entre el alto consumo de zanahorias (hipercarotinemias) y dismenorreas (Keenan D. et al., 1997).

Actividad Sedante

Teniendo en cuenta que uno de los usos populares de esta especie está relacionado con efectos sedativos e hipnóticos, fueron realizados diferentes ensayos en animales. El primero fue efectuado en la India con el aceite esencial de *D. carota* var. *sativa* el cual demostró efectos depresores del SNC en ratas y propiedades anticonvulsivantes en ranas (Bhargava A. et al., 1967). Posteriormente se desarrolló una prueba en la cual se administró la infusión de la planta entera a ratones albinos de 20 g. de peso. Al finalizar la prueba se pudo comprobar que la infusión de *Daucus carota*, en dosis entre 750 y 1.000 mg/kg, posee actividad depresora sobre el S.N.C., disminuyendo la curiosidad y la reacción de exploración del animal (test de la placa agujereada), así como pérdida de equilibrio por incoordinación de movimientos (Rota-Rod test) y pérdida de motricidad del animal

(test de la chimenea). Asimismo se pudo constatar un efecto hipnótico observado por un alargamiento del tiempo de duración del sueño barbitúrico mayor al 50%, respecto a un grupo control que recibió sólo pentobarbital (Reyes M. & Saravia A., 1995).

Oncología Experimental

De acuerdo con varios estudios poblacionales realizados en diferentes países, se concluyó que el consumo de carotenos podría cumplir un papel preventivo en el desarrollo de cánceres de pulmón, mama, hígado, vejiga, linfáticos y próstata (Longnecker M. et al., 1997; Rachtan J. & Sokolowski A., 1997; Tavani A. et al., 1997; He Y. et al., 1997; Speizer F. et al., 1999; Campbell G., 2001). En el caso específico de cáncer de próstata la mayor actividad preventiva está centrada en el *licopeno* del tomate más que en los carotenoides de la zanahoria (Norrish A. et al., 2000). El extracto etanólico del rizoma de zanahoria (25 μ g/disco) demostró actividad inhibitoria sobre tumores o agallas producido por *Agrobacterium tumefaciens* (test del disco de papa). La actividad inhibitoria fue del 33,33% comparado al 100% demostrado por *vincristina* (Haque N. et al., 2000).

Actividad Cardiovascular

Entre los primeros estudios efectuados con esta especie se pudo determinar una acción hipotensora arterial en perros a partir de la administración de la fracción soluble en agua del extracto alcohólico de las semillas (Gambir S. et al., 1966). Otros extractos de las semillas han exhibido actividad cardiotónica y vasodilatadora coronaria en corazón de gatos (Newall C. et al., 1996). Por otra parte, se han identificado dos cumarinas de las partes aéreas de la planta, las cuales una vez purificadas, fueron administradas en forma intravenosa en ratas anestesiadas normotensas, demostrando descenso de la presión arterial. Estudios *in vitro* sobre músculo atrial de cobayo determinaron un efecto bloqueador de la entrada del calcio como mecanismo de acción (Gilani A. et al., 2000).

Otros

El aceite de zanahoria ha exhibido, *in vitro*, actividad relajante del músculo liso de útero e íleon de conejos, músculo uterino de ratas y músculo esquelético de ranas, bajo inducción contráctil de acetilcolina (Gambhir S. et al., 1979). Un componente del aceite esencial, el *terpinen-4-ol* (más frecuente en las variedades silvestres de zanahoria) sería responsable del efecto diurético, actuando a través del mecanismo de irritación de las mucosas de manera similar al *enebro* (*Juniperus communis*) (Newall C. et al., 1996). A su vez, el aceite esencial ha demostrado experimentalmente un moderado efecto vermífugo, en especial sobre oxiuros (Gruenwald J., 1998).

La administración previa de extractos de zanahoria a ratas disminuye los efectos nocivos en hígado producidos por dosis tóxicas de tetracloruro de carbono, constatándose en sangre una disminución en los niveles enzimáticos elevados del hepatograma (Handa S., 1986; Bishayee A. et al., 1995). La actividad antioxidante demostrada *in vitro* sobre inhibición de peróxidos de hidrógeno y sobre actividad quelante del hierro, jugarían un papel fundamental. Todo indicaría que la zanahoria cumple un papel detoxificante y hepatoprotector que se corresponde con el empleo tradicional que se realiza en China (Ravindra P. & Narayan M., 2003; Nehir E. & Karakaya S., 2004).

Los carotenos que contiene esta planta son de gran utilidad para pigmentar la piel ante exposición solar, por lo que es ampliamente utilizada en cremas, cápsulas o lociones bronceadoras. El aceite esencial de zanahoria asociado con el aceite esencial de lavanda, es empleado en aromaterapia

para el tratamiento de quemaduras (Carbonell F., 1998). La administración de un extracto purificado con flavonoides extraídos de las semillas y hojas de *Daucus carota* var. *boissieri*, a ratas infectadas con *Schistosoma mansoni*, evidenció una reducción importante en la parasitemia, relacionadas a un conjunto de respuestas inmunológicas mediadas por incremento en los niveles de IgG (entre las 2-6 semanas post-infección) sumado a un estímulo en la blastogénesis de linfocitos CD4 y de células de nódulos linfáticos mesentéricos (Shalaby N. et al., 1999).

En pruebas antibacterianas *in vitro* los extractos metanólico, n-hexánico y diclorometánico de las semillas de zanahoria mostraron una débil actividad inhibitoria (Kumarasamy Y. et al., 2002). Extractos de las semillas de zanahoria (ricos en 2,4,5-trimetoxibenzaldehído, ácido oleico, trans-asarona y geraniol) evidenciaron efectos antiinflamatorios *in vitro*. En efecto, el 2,4,5-trimetoxibenzaldehído demostró actividad inhibitoria sobre la enzima COX2 a concentración de 100 µg/ml (Momin R. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El consumo de zanahorias es muy bien tolerado por el organismo. Se han detectado algunos casos de alergia y dermatitis de contacto, habiéndose identificado a través de estudios doble ciego controlados con placebo, alérgenos en el polen, siendo el principal el Dau c-1 (Mitchell J. & Rook A., 1979; Murdoch S. & Dempster J., 2000; Ballmer Weber B. et al., 2001). En individuos sensibles al alérgeno Dau c-1 se han observado reacciones alérgicas cruzadas con el alérgeno Bet v-1 presente en el polen de *Betula alba* (Moneo I. et al., 1999).

La aplicación de aceite de zanahoria en piel o el consumo de altas cantidades de zanahoria sumado a largas exposiciones al sol, pueden provocar algunos fenómenos de fotosensibilización debido a la presencia de *furanocumarinas* (Ceska O. et al., 1986). Se ha detectado un caso de hipertensión intracraneal idiopática vinculado al consumo de zanahorias para reducir de peso, durante períodos muy prolongados (Donahue S., 2000).

Respecto al aceite, el mismo no ha reportado problemas de irritación cutánea. No obstante, se tendrá en cuenta que altas dosis del mismo pueden provocar irritación en el tracto urinario debido a la presencia del *terpinen-4-ol*. Tras la administración de infusiones de zanahoria en altas dosis (5 g/k) a lo largo de 8 días, sobre ratones hembras de 20 g de peso, no fueron observadas señales de toxicidad aguda (Reyes M. et al., 1995). El aceite de zanahoria ha sido reportado como no tóxico (Tisserand R. & Balacs T., 1995). La DL₅₀ en estudios de toxicidad aguda en administración oral a ratones y aplicación dérmica a cobayos fue mayor a 5 g/k (Newall C. et al., 1996).

CONTRAINDICACIONES

No se recomienda el uso oral del aceite o extractos de las semillas en presencia de infecciones renales ni durante el embarazo (Newall C. et al., 1996; Brinker F., 1998).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Excesivas dosis de extractos de las semillas pueden interferir con tratamientos hormonales (Newall C. et al., 1996).

STATUS LEGAL

La zanahoria al ser un alimento se encuentra incorporada a todos los Códigos Alimentarios del mundo. Para uso medicinal se encuentra registrada por la Farmacopea Herbaria Británica (BHP, 1990). El aceite de las semillas se considera en USA inocuo para la salud humana, formando parte del listado GRAS. (hierbas seguras para consumo humano). El aceite de la raíz se encuentra aprobado como colorante de alimentos (Leung A. & Foster S., 1996). Las partes aéreas y la raíz de la zanahoria han sido autorizadas para uso medicinal por las autoridades sanitarias de Bolivia y Colombia, respectivamente (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

El uso popular de las semillas de zanahoria silvestre empleadas en forma de infusión, se recomiendan por sus propiedades diuréticas y antifatulentas. Las partes aéreas floridas en forma de infusión (30 g/l) tendrían actividad diurética, reductora de la secreción láctea y litotricida (disolvente de cálculos urinarios y vesiculares). La pulpa, aplicada por vía externa, se utiliza contra el prurito y como cicatrizante de heridas, úlceras y quemaduras.

Diferentes partes de la zanahoria son empleadas en la medicina tradicional hindú para combatir trastornos renales, asma, hidropesía y lepra. También se emplea como afrodisíaco, sedante y resolutorio de procesos inflamatorios y úlceras locales. Las semillas son empleadas como antiesrogénicas para control de natalidad. En China se emplean a menudo como protector hepático. En Marruecos emplean la decocción del fruto por vía oral para tratar helmintiasis. En Centroamérica se emplea el jugo de este tubérculo en forma de gargarismos contra la amigdalitis. Además se le reconocen propiedades vermífugas, especialmente contra oxiuros y áscaris. En Europa se emplea la decocción de la raíz para tratar diarreas (ver Formas Galénicas).

FORMAS GALÉNICAS

Polvo: A partir de las semillas, a razón de 1-4 g, 3-4 veces al día.

Infusión: De las semillas, a razón de 1 cucharadita por taza. Se toman 3 tazas al día.

Jugo: Entre 200 y 500 cc diarios.

Decocción: Para el tratamiento de diarreas. Se colocan 500 g de zanahorias en un litro de agua. Se hace hervir durante 20-30 minutos. Se tritura y añade agua hasta completar un litro sumado a una cucharadita de sal. Tomar como elemento hidratante varias veces al día.

OTROS USOS

El aceite de las semillas de la zanahoria es empleado como fragancia en jabones, detergentes, cremas, lociones y perfumes. El máximo nivel admitido como ingrediente de perfumería (se emplean generalmente el *daucol* y el *carotol*) es del 0,4 % (Leung A. & Foster S., 1996). Los pedúnculos secos son juntados en Marruecos formando un nido de pájaros, los cuales son posteriormente vendidos en los zocos como palillos o mondadientes para higiene bucal (Cabezón Martín C., 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta de la Luz L.: *Cultive Plantas Medicinales*. Editorial Científico-Técnica de La Habana, Cuba. (1993).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Artech García A.; Vanaclocha B. et al.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Edit. Masson. 3ª Ed. (1998).
- Ballmer Weber B.; Wuttrich B.; Wangorsch A.; Fotish K.; Altmann F. and Vieths S.: *Carrot allergy: double blinded, placebo controlled food challenge and identification of allergens*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108 (2): 301-7 (2001).
- Bhargava A. et al.: *Pharmacological investigation of the essential oil of *Daucus carota* L. var. *sativa**. *Indian J. Pharmac.* 29: 127-9 (1967).
- Bishayee A.; Sarkar A. and Chatterjee M.: *Hepatoprotective activity of carrot (*Daucus carota* L.) against CCl4 intoxication in mouse liver*. *J. Ethnopharmacol.* 47: 69 - 74. (1995).
- Brinker F.: *Herb Contraindications and Drug Interactions*. 2ª Ed. Eclectic Medical Publications. Usa. (1998).
- Cabezón Martín C.: *Diccionario de Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí*. Edit. Noesis. España. (1997).
- Campbell G.: *Does drinking carrot juice affect cancer of the prostate?*. *Med. J. Aust.* 175 (1): 51/53-3 (2001)
- Carbonell F.: *Introducción a la Aromaterapia*. Martorell Ed. España. (1998).
- Ceska O. et al.: *Furanocoumarins in the cultivated carrot, *Daucus carota**. *Phytochemistry*.

25: 81-3 (1986).
 - Dass P. et al.: *Fitoterapia*. 58 (4): 257-61 (1987).
 - Donahue S.: Recurrence of idiopathic intracranial hypertension after weight loss: the carrot craver. *Am. J. Ophthalmol.* 130 (6): 850-1 (2000).
 - Elmadafa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D. y Diedrich Cramer H.: *La gran guía de la composición de los alimentos*. 3ª Ed. Edit. Integral (1994).
 - Gambhir S.; Sen S. and Das P.: *Studies on Daucus carota L. I. Pharmacological studies with the water-soluble fraction of the alcoholic extract of the seeds: a preliminary report*. *Indian J. Med. Res.* 54 (2): 178-87 (1966).
 - Gambhir S.; Sen S.; Sanyal A. and Das P.: *Antispasmodic activity of the tertiary base of Daucus carota L. seeds*. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 23 (3): 225-8 (1979).
 - García González M.: *Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales*. CYTED, Colombia. (2000).
 - Gilani A.; Shabeen E.; Saeed S.; Bibi S.; Irfanullah; Sadiq M. and Faizgi S.: *Hypotensive action of coumarin glycosides from Daucus carota*. *Phytomedicine*. 7 (5): 423-6 (2000).
 - Gomy M. and Casanova J.: *The essential oil of wild carrot aerial parts from Corsica*. 50th Annual Congress of the Society for Medicinal Plant Research. Poster B-070. Barcelona, Spain. 8-12 September. (2002).
 - Handa S.: *Natural products and plants as liver protecting drugs*. *Fitoterapia*. 57: 307-51 (1986).
 - Haque N.; Chowdhury S.; Nutan M.; Rahman G.; Rahman K. and Rashid M.: *Evaluation of antitumor activity of some medicinal plants of Bangladesh by potato disk bioassay*. *Fitoterapia*. 71 (5): 547-552 (2000).
 - He Y.; Root M.; Parker R.; Campbell T.: *Effects of carotenoid-rich food extracts on the development of preneoplastic lesions in rat liver and on in vivo and in vitro antioxidant status*. *Nutr. Cancer*. 27 (3): 238-44 (1997).
 - Kant A. et al.: *The estrogenic efficacy of carrot (Daucus carota) seeds*. *J. Adv. Zool.* 7: 36-41 (1986).
 - Keenan D.; Dharmarajan A. and Zacur H.: *Dietary carrot results in diminished ovarian progesterone secretion, whereas a metabolite, retinoic acid, stimulates progesterone secretion in the in vitro perfused rabbit ovary*. *Fertil. Steril.* 68 (2): 358-63 (1997).
 - Kjeldsen F.; Christensen L. and Edelenbos M.: *Changes in volatile compounds of carrots during refrigerated and frozen storage*. *J. Agric. Food Chem.* 51 (18): 5400-7 (2003).
 - Kumarasamy Y.; Cox P.; Jaspars M.; Nabar L. and Sarker S.: *Screening seeds of Scottish plants for antibacterial activity*. *J. Ethnopharmacol.* 83 (1-2): 73-7 (2002).
 - Lal R. et al.: *Antifertility effect of Daucus carota seeds in female albino rats*. *Fitoterapia*. 57: 243-6 (1986).
 - Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients*. 2ª Ed. John Wiley & Sons. USA. (1996).
 - Longnecker M.; Newcomb P.; Mittendorf R.; Greenberg E. and Willett W.: *Intake of carrots, spinach, and supplements containing vitamin A in relation to risk of breast cancer*. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 6 (11): 887-92 (1997).
 - Majumder P.; Dasgupta S.; Mukhopadhyaya U.; Mazumdar U. and Gupta M.: *Anti-steroidogenic activity of the petroleum ether and fraction 5 (fatty acids) of carrot (Daucus carota) seeds in mouse ovary*. *J. Ethnopharmacol.* 57: 209-212 (1997).
 - Mitchell J. and Rook A.: *Botanical dermatology. Plants and plant products injurious to the skin*. Vancouver: Greengrass. (1979).
 - Moneo I.; Gómez M.; Sánchez Monge R.; Alday E.; De las Heras M.; Esteban I.; Boottello A. and Sakedo G.: *Lack of crossreaction with Bet v-1 in patients sensitized to Dau c-1, a carrot allergen*. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 83 (1): 71-5 (1999).
 - Momim R.; De Witt D.; Nair M.: *Inhibition of cyclooxygenase (COX) enzymes by compounds from Daucus carota L. seeds*. *Phytother. Res.* 17 (8): 976-9 (2003).
 - Murchuk S. and Dempster J.: *Allergic contact dermatitis from carrot*. *Contact Dermatitis*. 42 (4): 236 (2000).
 - Ncube T.; Greiner T.; Malaba L. and Gebremedhin M.: *Supplementing lactating women with pureed papaya and grated carrots improved vitamin A status in a placebo-controlled trial*. *J. Nutr.* 131 (5): 1497-502 (2001).
 - Nehir E. and Karakaya S.: *Radical scavenging and iron-chelating activities of some greens used as traditional dishes in Mediterranean diet*. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 55 (1): 67-74 (2004).
 - Newall C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines. The Pharmaceutical Press. London* (1996).
 - Prakash A.: *Biological evaluation of some medicinal plant extracts for contraceptive efficacy*. *Contracept. Deliv. Syst.* 5: 9 (1984).
 - Rachtan J. and Sokolowski A.: *Risk factors for lung cancer among women in Poland*. *Lung Cancer*. 18 (2): 137-45 (1997).
 - Ravindra P. and Narayan M.: *Antioxidant activity of the anthocyanin from carrot (Daucus carota) callus culture*. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 54 (5): 349-55 (2003).
 - Reyes M. y Saravia A.: *Contribución al Estudio Farmacológico de las Hojas de Daucus carota L. (zanahoria), Anethum graveolens L. (eneldo) y Achillea millefolium L. (milenrama), de Uso Popular en Guatemala como sedantes e hipnóticos*. Depto. Farmacología. Escuela de Química. Univ. de San Carlos. Guatemala. Reporte personal (1995).
 - Schauenberg P. and Paris F.: *Guía de las Plantas Medicinales*. 4ª Edic. Edit. Omega S. A. Barcelona. (1980).
 - Shalaby N.; Maghraby A.; El Hagrassy A.: *Effect of Daucus carota var. boissieri extracts on immune response of Schistosoma mansoni infected mice*. *Folia Microbiol. (Praha)*. 44 (4): 441-8 (1999).
 - Singh G.; Kawatra A. and Sehgal S.: *Nutritional composition of selected green leafy vegetables, herbs and carrots*. *Plant. Foods. Hum. Nutr.* 56 (4): 359-64 (2001).
 - Smith W.; Mitchell P. and Lazarus R.: *Carrots, carotene and seeing in the dark*. *Aust. N. Z. J. Ophthalmol.* 27 (3-4): 200-3 (1999).
 - Speizer F.; Colditz G.; Hunter D.; Rosner B. and Hennekens C.: *Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA)*. *Cancer Causes Control*. 10 (5): 475-82 (1999).
 - Stuart M.: *Enciclopedia de Hierbas y Herboristería*. Edit. Omega. Barcelona. (1981).
 - Tavani A.; Pregnolato A.; Negri E.; Franceschi S.; Serraino D.; Carbone A. and La Vecchia C.: *Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcoma*. *Nutr. Cancer*. 27 (3): 256-60 (1997).
 - Tisserand R. and Balacs T.: *Essential oil safety*. Edinburgh, Churchill Livingstone. (1995).

ZAPALLO



NOMBRE CIENTÍFICO

Cucurbita maxima Duch.

NOMBRES POPULARES

Español: zapallo, calabaza, botanera, calabacera, pipián.

Portugués: abóbora, abóbora-menina, jerimu, gerumu, taqueira.

Inglés: calabash, pumpkin.

Otros: zucca, zucchini (Italiano), Kürbis (Alemán), courge, citrouille, potiron (Francés).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta anual de grandes dimensiones, perteneciente a la familia de las Cucurbitáceas, caracterizada por presentar un tallo rastrero provisto de zarcillos que puede alcanzar los 10 metros. Las hojas son grandes, cordiformes, ásperas, de color amarillo, cubiertas con una pilosidad urticante. Los frutos (zapallo o calabaza) son grandes, carnosos y huecos, de color amarillo-verdoso al madurar,

conteniendo gran cantidad de semillas o pepitas ovales de color blanquecino. Existen muchas variedades hortenses, las cuales pueden llegar a pesar hasta 60 kg. Se considera que el fruto está maduro cuando la parte apoyada en el suelo presenta un color intensamente amarillo.

HÁBITAT

La mayoría de los zapallos o calabazas proceden de las regiones áridas o desérticas de México y suroeste de Estados Unidos. Aparecen cultivada y subespontánea en los países tropicales y subtropicales, creciendo para su buen desarrollo sobre suelos bien drenados y ricos en materia orgánica. Existen muchas variedades y especies emparentadas, destacando por su importancia alimenticia y también medicinal *Cucurbita moschata* Duchesne (ex Poiret) que crece principalmente en Centroamérica.

PARTES UTILIZADAS

La droga está constituida por las semillas maduras, no tostadas. Presenta sabor adulado y aceitoso.

HISTORIA

El zapallo sería de origen americano, habiendo constituido un importante alimento en épocas precolombinas. Se comenzó a cultivar muchos siglos antes del descubrimiento de América de acuerdo con evidencias arqueológicas halladas en México. Los indígenas Cherokee e Iroquois de Norteamérica ya empleaban la infusión de las semillas como antihelmíntico y para combatir trastornos urinarios. La planta fue muy difundida en el continente europeo a partir del siglo XV. Para algunos autores, el origen real del zapallo sería asiático, fundándose en antiguos escritos que datan de tiempos bíblicos. Sin embargo, todos esos textos mencionan plantas con diversos nombres que corresponderían a melones, pepinos o a la llamada *calabaza vinatera*. El hallazgo en tumbas incaicas de restos de *calabaza vinatera*

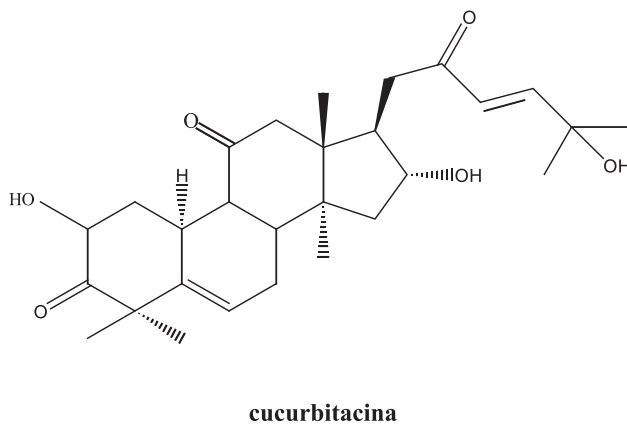
harían presuponer que antiguamente existió algún tipo de contacto entre Asia y América.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Germen de las semilla: Presenta unos aminoácidos de núcleo pirrolidínico denominados cucurbitinas A y B (0,5 - 2%). Además contiene: ácido cucúrbico, ácidos grasos insaturados (25-50%) conformados por los ácidos oleico (29%), linoleico (47%), palmítico (13,3%), esteárico (8%). Otros componentes hallados son: pectinas (30%), glúcidos (37%), proteínas (38%, ricas en los aminoácidos leucina y tirosina), tocoferoles (α , β y γ -tocoferol), lecitina, carotenoides (luteína, criptoxantina y β -caroteno), fitoesteroles (β -sitosterol, ergosterol, campesterol), peponósido, peporesina, pigmentos clorofílicos (clorofila B y feofitina A), trazas minerales (selenio, manganeso, cobre y zinc). El aceite de calabaza está compuesto por glicéridos de los ácidos grasos insaturados, además de un insaponificable (1,5 - 2%) rico en esteroides (1%) entre los que destacan $\delta 5$ -esterol, $\delta 7$ -esterol y $\delta 8$ -esterol.

Planta entera (sin la semilla): Presenta saponinas triterpénicas pentacíclicas conocidas como cucurbitacinas.

Composición por cada 100 g del fruto (Elmadfa I. et al., 1994): calorías (25); proteínas (1 g); grasas totales (0,1 g); carbohidratos (5 g); fibras (0,5 g); agua (91,3 g); sodio (1 mg); potasio (383 mg); calcio (22 mg); fósforo (44 mg); magnesio (8 mg); hierro (0,8 mg); pro-vitamina A (100 μ g); vitamina E (1,1 mg); tiamina (0,05 mg); riboflavina (0,07 mg); niacina (0,5 mg); piridoxina (0,10 mg); vitamina C (9 mg); purinas (0 mg); ácido fólico (11 μ g); nitratos (68 mg); yodo (1 μ g); zinc (200 μ g); cobre (80 μ g); cromo (2 μ g).



ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Entre las principales cualidades del zapallo se destacan sus propiedades antihelmínticas y antiprostáticas. En principio las cucurbitacinas serían los compuestos más importantes desde el punto de vista farmacológico. No obstante, estas sustancias no son patrimonio exclusivo del género *Cucurbita*, habiéndose encontrado también en las especies *Trichosanthes kirilowii*, *T. tricuspidata*, *Eleocharis mastersii*, *Ecballium elaterium* y *Wilbrandia ebracteata*, entre otras. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo con la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Antiprostática

En un estudio clínico abierto, se administró a 6 pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) previo a una resección quirúrgica prostática, 90 mg de un extracto compuesto por esteroides de las semillas de zapallo, durante 3-4 días. Análizados los tejidos seccionados, se pudo constatar

una disminución en los niveles de dihidrotestosterona, respecto a otro grupo de pacientes no tratados (Schilcher H., 1992). De la fracción insaponificable lipídica (rica en esteroides) del aceite de zapallo se obtiene el $\delta 7$ esterol, cuya estructura química es muy similar a la dihidrotestosterona (DHT), interfiriendo con su metabolismo e inhibiendo competitivamente a la enzima 5- α -reductasa, responsable del pasaje de testosterona a la forma más activa DHT = dihidrotestosterona (Bombardelli E. & Morazzoni P., 1997; Schulz V. et al., 2001).

Otro estudio clínico abierto a doble ciego efectuado sobre 53 pacientes con HBP, evidenció los beneficios sintomatológicos del consumo de un preparado (Curbicin®) elaborado con extractos de semillas de zapallo 80 mg y esteroides del fruto de *Sabal serrulata* 80 mg, a lo largo de tres meses de tratamiento. Finalizado el estudio se pudo constatar una reducción en la frecuencia miccional, en el residuo miccional, en la sensación de tenesmo, además de una mejoría en la calidad del chorro miccional (Carbin B. et al., 1990).

Por su parte, las cucurbitacinas (no están presentes en la semilla) demostraron interferir con la unión a globulinas ligantes de hormonas sexuales (SHBG). En ese sentido demostraron formar complejos estables con las proteínas receptoras para andrógenos, siendo de gran importancia para esta unión el grupo 17-hidroxilo y 3-ceto. Por otro lado, en las semillas se han identificado además fitoesteroles, de comprobada actividad antiprostática (Carbin B. et al., 1990; Cañigueral S. et al., 1998). De esta manera, el conjunto de acciones de aceite de la semilla (principalmente) y resto de la planta (cucurbitacinas), logra inhibir el crecimiento hipertrófico prostático (especialmente en estadios I y II), lo cual hace que pueda combinarse con *polen*, *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Hipoxis rooperi*, *Epilobium sp.* o el licopeno de *Lycopersicon esculentum* (Alonso J., 1998; Blumenthal M. et al., 2000).

Actividad Antiparasitaria

Las cucurbitacinas son las sustancias responsable del efecto antihelmíntico del zapallo, en especial sobre tenias y oxiuros, lo cual fue evidenciado a través de diversos ensayos *in vivo* empleando extractos hidroalcohólicos, observándose un efecto paralizante sobre la musculatura de la tenia, sin producir efectos colaterales. También pueden emplearse las semillas frescas trituradas sin la cáscara, en dosis de 30-50 g para los niños o de 100 g para adultos. Conviene tomarlas en ayunas y acompañar el tratamiento con algún laxante salino o con semillas de sen mezcladas con miel (Weiss R., 1988; Guarrera P., 1999; Molina Savatierra R., 1995; Blumenthal M. et al., 2000). El extracto etanólico de las semillas de calabaza ha evidenciado actividad antimalárica en ratas infectadas con *Plasmodium berghei*, con un 50% de efectividad en la reducción de los niveles de parasitemia, en dosis de 250-500 mg/k (Amorim C. et al., 1991).

Oncología Experimental

Por su parte, las cucurbitacinas (presentes en la planta pero no en las semillas) presentan, *in vitro*, actividad citotóxica, antitumoral e inactivadora del virus de Epstein Barr (Konoshima T. et al., 1994). La cucurbitacina E ha demostrado *in vitro* una significativa actividad inhibitoria en cultivos de carcinoma prostático humano, con una IC₅₀ = 7-50 nM, luego de dos horas de exposición (Duncan K. et al., 1996). De las flores del zapallo se ha aislado el compuesto *espinasterol*, el cual ha demostrado actividad antígeno tóxica en el test del micronúcleo (Villaseñor I. et al., 1996).

Resulta interesante un estudio reciente efectuado con extractos conteniendo cucurbitacinas B, D, E e I aisladas de *C. andreana* (especie relacionada). Al respecto, las cucurbitacinas

B y D demostraron una significativa actividad inhibitoria *in vitro* frente a cultivos de células humanas de carcinoma de colon HCT-116 (81 y 80%, respectivamente) y cáncer de mama MCF-7 (87 y 78%). En cultivos de cáncer de pulmón humano NCI- H460 y S.N.C. S-268, sólo la *cucurbitacina B* demostró una actividad inhibitoria importante, del orden del 96 y 92%, respectivamente. El control con adriamicina evidenció una actividad inhibitoria sobre los 4 tipos de tumores del orden del 64%, 47%, 45% y 71%, respectivamente (Sayaprakasam B. et al., 2003).

Otros

De las semillas del zapallo se ha podido aislar una proteína capaz de inhibir *in vitro* al factor XIIa de la coagulación sanguínea (factor de Hageman). Este principio activo, conocido como CMII-V, también evidenció actividad inhibitoria sobre la tripsina (Hojima Y. et al., 1982; Wynn R. & Laskowski M. (Jr); 1990). Por su parte, el extracto acetónico de las semillas de zapallo no evidenció efectos antilipolíticos ni lipogénicos *in vitro* (Wong C. et al., 1985). Un estudio realizado en zonas endémicas de Tailandia con niños entre 2 y 7 años, demostró que las semillas de zapallo reducen los cristales de oxalato de calcio, a la vez que incrementan los niveles de glucosaminoglicanos, pirfosfatos y potasio (Suphakarn V. et al., 1987).

El zumo extraído de *Cucurbita ficifolia* (una especie mexicana de zapallo) ha demostrado en conejos, propiedades hipoglucemiantes significativas *versus* placebo y tolbutamida (control). Respecto a este último fármaco, el zumo demostró poseer un efecto más rápido y sostenido con el transcurrir de las horas. En cambio, sobre animales con diabetes severa, los resultados no fueron muy alentadores (Roman Ramos R. et al., 1995).

En ratas con artritis experimental, la administración del aceite de semilla de zapallo produjo efectos antioxidantes y antiinflamatorios al disminuir la actividad de peroxidases lipídicas y radicales libres producidos durante el proceso degenerativo articular (Fahim A. et al., 1995). Estudios *in vitro* demostraron que las *cucurbitacinas B, D, E e I* (aisladas de la especie emparentada *C. andreana*) poseen actividad inhibitoria de la vía enzimática de la ciclooxigenasa-2 (COX2) en concentración de 100 µg/ml. En cambio, en la misma concentración no ejercieron actividad sobre la vía de la COX1. Dicha actividad inhibitoria resultó menor a la evidenciada por el fármaco sintético VIOXX® cuya droga es el rofecoxib (Sayaprakasam B. et al., 2003).

De manera similar, las *cucurbitacinas* de *Wilbrandia ebracteata* (aisladas de la fracción diclorometánica) demostraron *in vitro*, actividad inhibitoria sobre la enzima COX2 y sobre la producción de óxido nítrico. Estos hallazgos confirman la actividad antiinflamatoria y analgésica preconizadas para las *cucurbitacinas* en general (Peters R. et al., 2003).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

El zapallo administrado como alimento es muy bien tolerado al igual que los extractos de las semillas. Sin embargo, se han documentado 4 casos excepcionales de alergia a componentes del mismo, caracterizado por la presencia de náuseas, diarrea y prurito (Reindl J. et al., 2000). La administración de los mismos a ratas y cerdos por vía oral durante 4 semanas, no produjo cambios en los niveles séricos de glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, ácido úrico, transaminasas hepáticas y en el número de eritrocitos. La investigación histopatológica de los principales órganos no evidenció anormalidades ni señales de toxicidad (De Queiroz Neto A. et al., 1994).

Estudios de toxicidad realizados con la especie emparentada *Cucurbita moschata* evidenciaron para el jugo de la hoja, el jugo del fruto o el macerado acuoso de la semilla, una DL50 oral en ratones > 25 g/k. Por otra parte la ad-

ministración del extracto de la planta entera (hasta 18,75 ml/k) por vía oral a ratones durante 1 mes, no provocó ninguna muerte ni signos de toxicidad. El extracto acuoso de la hoja (1:1) no evidenció toxicidad cutánea tras su aplicación en conejos albinos (Germosén Robineau L. (1996).

CONTRAINDICACIONES

No se han documentado.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las semillas de zapallo pueden asociarse con medicamentos fitoterápicos y/o polen para el abordaje de hiperplasia benigna prostática.

STATUS LEGAL

La semilla de zapallo se encuentra registrada en las Farmacopeas de Estados Unidos (5th a 10th. Ed.), Gran Bretaña (BHP, 1996) y Alemana (10th Ed.). Además está aprobada para uso humano por la Comisión «E» de Monografías de Alemania, indicándose en casos de vejiga irritable o disuria asociada a hipertrofia benigna de próstata grados I y II. Las farmacopeas más importantes reconocen como droga vegetal tanto a las semillas de *C. pepo* L. como a las de *C. maxima* Duch. Las Farmacopeas de Holanda (Ed. 1966) y de la ex-URSS han registrado la variedad *Cucurbita moschata* Duch. El Merck Index reporta para la semilla propiedades antihelmínticas (Blumenthal M. et al., 2000). En Cuba está autorizado el uso con fines medicinales, de las semillas de *Cucurbita moschata* (García González M., 2000).

ADULTERANTES

En la práctica casi no las hay. Únicamente pueden encontrarse sustituciones por semillas inmaduras o infectadas con insectos (Cañigual S. et al., 1998).

USOS ETNOMEDICINALES

Las semillas se emplean como antihelmíntico. Para ello se toman 30 a 40 g. de semillas las cuales se descascaran y trituran. El producto resultante es mezclado, si se desea, con miel y se toma de una sola vez o cada 60 minutos a lo largo del día. A continuación se ingerirá un purgante salino. En niños conviene tomar la mitad de la dosis y utilizar como laxante una cucharadita de vaselina. También se puede proceder al decocto de las semillas crudas trituradas a razón de 2-3 tazas al día.

En casos de enfermedades de próstata o infecciones de vías urinarias se pueden consumir entre 50 y 100 g diarios de semillas, o se procede a ingerir una emulsión preparada en base a 100 g de semillas descascaradas y trituradas en medio litro de agua. Esta emulsión también se emplea en casos de insomnio e inflamaciones. En Marruecos emplean la pulpa cruda y macerada aplicada localmente como cataplasma en casos de quemaduras. En tanto la decocción de las semillas se emplea como digestivo. La decocción de las semillas también se emplea en Trinidad y Tobago como bebida refrescante.

Por último, en México consumen el zumo del fruto de calabaza como antidiabético y tónico cerebral. Las hojas más la pulpa del fruto en forma de té (1 taza diaria) se recomienda para tratar cálculos renales y cistitis. Para prevenir el cáncer de estómago y para combatir intoxicaciones por cadmio, ingieren un puñado de semillas diario (sin descascarar). Contra la sarna aplican un cataplasma de hojas de calabaza trituradas junto a un poco de sal. Para quemaduras aplican la pulpa de calabaza rociada con un poco de aceite de almendras.

FORMAS GALÉNICAS

La Comisión «E» de Monografías de Alemania recomienda

en adultos 10 g de semillas por día, o su equivalente en preparados galénicos.

Decocción: De las semillas a razón de 50-100 g/día en adultos y 20-40 g/día en niños.

Aceite: El aceite de calabaza puede administrarse en forma de cápsulas-blandas, a razón de 0,2 a 0,3 g por cápsula, administrándose 2 - 3 unidades diarias.

OTROS USOS

De las calabazas se consumen los frutos verdes, tiernos, cocidos o fritos; o también los frutos maduros, empleados en la elaboración de dulces y panes. En algunos pueblos de Italia consumen las flores batidas con huevo y harina para luego ingerirlas asadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso J.: Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).

- Amorim C.; Marques A. and Cordeiro R.: Screening of the antimalarial activity of plants of the Cucurbitaceae family. Mem. Instit. Oswaldo Cruz. Pp. 177-180. (1991).

- Amorim J.: Guía Taxonómica con Plantas de Interés Farmacéutico. INFYB. Setiembre. (1981).

- Blumenthal M.; Goldberg A. and Brinckmann J.: Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council. USA. (2000).

- Bombardelli E. and Morazzoni P.: Cucurbita pepo L. Fitoterapia. 68, 4 (1997).

- Burrel i Floría G.: Gran Enciclopedia de la Botánica. Edit. Plaza y Janés. España. (1990).

- Cabezón Martín C.: Diccionario de las Plantas Medicinales Según la Medicina Tradicional Marroquí. Edit Noesis. España. (1997).

- Cañigual S.; Vila R. y Wichtl M.: Plantas Medicinales y Drogas Vegetales para Infusión y Tisana. OEMF Internacional. SRL. España. (1998).

- Carbin B.; Larsson B. and Lindahl: Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytoestrogens. Br. J. Urol. 66 (6): 639-41 (1990).

- De Queiroz Neto A.; Mataqueiro M.; Santana A. and Alessi A.: Toxicologic evaluation of acute and subacute oral administration of Cucurbita maxima seed extracts to rats and swine. J. Ethnopharmacol. 43 (1): 45-51 (1994).

- Duncan K., Duncan M., Alley M., Sansville E.: Cucurbitacin E-induced disruption of the actin and vimentin cytoskeleton in prostate carcinoma cells. Biochem Pharmacol 52(10):1553-60 (1996).

- Elmadsfa I.; Aign W.; Muskat E.; Fritzsche D.; Diedrich Cremer H.: La Gran Guía de la Composición de los Alimentos. Univ. J. Liebig, Giessen (Alemania). Edit. Integral. (1994).

- Fahim A.; Abd el Fattah A.; Agha A. and Gad M.: Effect of pumpkin-seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-arthritis in rat. Pharmacol. Res. 31 (1): 73-9 (1995).

- García González M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fito fármacos y Productos Naturales. CYTED, Colombia. Cáceres A. Ed. (2000).

- Germosén Robineau L.: Farmacopea Caribena. Ed. TRAMIL. Enda-Caribe. Santo Domingo. (1996).

- Guarrera P.: Traditional antihelminthic, antiparasitic and repellent uses of plants in Central Italy. J. Ethnopharmacol. 68 (1-3): 183-92 (1999).

- Hojima Y.; Pierce J. and Pisano J.: Pumpkin seed inhibitor of human factor XIIIa (activated Hageman factor) and bovine trypsin. Biochemistry. 21 (16): 3741-6. (1982).

- Jayaprakasam B.; Seeram N., Nair M.: Anticancer and antiinflammatory activities of cucurbitacins from Cucurbita andreana. Cancer Lett 189 (1): 11-6 (2003).

- Konoshima T.; Takasaki M.; Tatsumoto T. et al.: Inhibitory effects of cucurbitane triterpenoids on Epstein-Barr virus activation and two-stage carcinogenesis of skin tumors. Biol. Pharmac. Bull. 17 (5): 68-71 (1994).

- Molina Salvatierra R.: Productos Naturales Vermífugos. Coíncoa, Sobometra, Umtaa. Congreso Internacional de Medicina Alternativa. La Paz, Bolivia. (1995).

- Peris J.; Stühling G. y Vanaclocha B.: Fitoterapia Aplicada. Colegio de Farmacéuticos de Valencia. 1a. Ed. (1995).

- Peters R.; baier Krepsky P.; Siqueira Jr. J.; da Silva Rocha J. et al.: Nitric oxide and COX may participate in the analgesic and anti-inflammatory effect of the cucurbitacins fraction from Wilbrandia ebracteata. Life Sci. 73 (17): 2185-97 (2003).

- Reindl J.; Anliker M.; Karamloo F.; Vieths S. and Wutrich B.: Allergy caused by ingestion of zuachini (Cucurbita pepo): characterization of allergens and cross-reactivity to pollen and other foods. J. Allergy Clin. Immunol. 106 (2): 379-85 (2000).

- Román Ramos R.; Flores Sáenz J. and Alarcón Aguilar F.: Antihyperglycemic effect of some edible plants. J. Ethnopharmacol. 48: 25 - 32. (1995).

- Salgado J. and Takashima M.: Chemical and biological characterization of meal and protein isolates from pumpkin seed (Cucurbita moschata). Arch. Latinoam. Nutr. 42 (4): 443-50 (1992).

- Schauenberg P. and Paris F.: Guía de las Plantas Medicinales. 4º Edic. Edit. Omega. S. A. Barcelona. (1980).

- Schilber H.: Phytotherapie in der Urologie. Hippokrates Verlag Stuttgart. (1992).

- Schulz V.; Hänsel R. and Tyler V.: Rational Phytotherapy. Edit. Springer Verlag. Stuttgart. (2001).

- Suphakarn V.; Yarnnon C. and Ngunboonsri P.: The effect of pumpkin seeds on oxalycystalluria and urinary compositions of children in hyperendemic area. Am. J. Clin. Nutr. 45 (1): 115-121 (1987).

- Valdes Castrillón B.: La Flora Iberoamericana. Biblioteca Iberoamericana Anaya. España. (1988).

- Villaseñor I.; Lemon P.; Palileo A. and Bremner J.: Antigenotoxic spinasterol from Cucurbita maxima flowers. Mutation Res. 360 (2): 89-93 (1996).

- Weiss R.: Herbal Medicine. Beaconsfield Publishers. England. (1988).

- Wynn R. and Laskowski M. (Jr.): Inhibition of human beta-factor XIIIa by squash family serine proteinase inhibitors. Biochem. Biophys. Res. Commun. 166 (3): 1406-10 (1990).

- Younis Y.; Ghirmay S. and Al-Shibry S.: African Cucurbita pepo L.: properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. Phytochemistry. 54 (1): 71-5 (2000).

ZARZAPARRILLA



NOMBRE CIENTÍFICO

Smilax campestris Gris. Sinonimias: Se citan alrededor de 20 para esta especie.

NOMBRES POPULARES

Español: zarzaparrilla, zarza espinosa, zarza morisca, sacha mora, bejuco de la vida, cuculmecha y cocolmecha (Guatemala y Costa Rica).

Portugués: salsaparrilha, japicanga, salsa de cupim.

Inglés: sarsaparilla, green briar.

Otros: salspareille (Francés), sarsaparilla (Alemán), sarsa (Italiano).

DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

Se trata de una planta dioica, leñosa y trepadora (enredadera), que puede alcanzar hasta 1,5 metros de altura. Pertenece a la familia de las Liliáceas y caracteriza por presentar un tallo subterráneo (rizoma), cilíndrico, con numerosas raíces, de donde surgen tallos espinosos con hojas grandes, alternas y cordiformes. Presenta zarcillos estipulares y pequeñas flores de color blanco-amarillentas o verdosas que terminan generando bayas uviformes de color rojo-oscuro, de 5 mm de diámetro, con 1-2 semillas en su interior y que al madurar en otoño tornan al color negro.

Nota: Con el nombre de zarzaparrilla se conocen varias especies del género *Smilax*, por ejemplo *Smilax campestris* Griseb; *S. ornatta* Hook; *S. aspera* L.; *S. regelii* Killip.; *S. lundellii* Killip & Morton.; *S. spinosa* L. = *S. mexicana* Griseb.; *S. aristolochiaefolia* L.; *S. officinalis* L.; *S. brasiliensis* S. y muchas otras. Durante varios años han existido serios problemas de nomenclatura con esta especie ya que se denominaban zarzaparrillas a ejemplares con similitudes macroscópicas y morfológicas siendo conocidas de acuerdo a su origen geográfico y/o al color de la raíz y rizomas.

De ahí que existan la zarzaparrilla de México, de Lima, de Honduras, de Costa Rica, zarzaparrillas gris, roja, blanca,

etc. La correcta clasificación botánica ha hecho que se sepa por ejemplo que la zarzaparrilla parda (*Smilax officinalis* y *S. regelii*) corresponden a los ejemplares de Honduras; zarzaparrilla gris a *S. aristolochiaefolia* (o zarzaparrilla de Veracruz o Mexicana), zarzaparrilla de Guayaquil a *S. febrifuga*; zarzaparrilla negra (ejemplar de Sudamérica) a *S. campestris*; zarzaparrilla de Jamaica (*S. regelii*), zarzaparrillas de Japón y China (*S. glabra*), zarzaparrilla europea (*S. aspera*) y la zarzaparrilla de Brasil (*S. papyracea*).

HÁBITAT

El género comprende unas 350 especies distribuidas en las regiones cálidas y húmedas del planeta. En Centroamérica existen algo menos de 30 especies. Oriunda de América Central (especialmente de Costa Rica, México y Guatemala) la zarzaparrilla tiene distribución cosmopolita. En Argentina se distribuye en la zona del litoral, Córdoba, noroeste y Buenos Aires, sin embargo debido a su gran variabilidad morfológica, se dificulta muchísimo su correcta identificación botánica. Las zarzaparrillas crecen en bosques húmedos o secos hasta los 2.800 m. Resisten bastante bien las heladas, salvo el caso de *S. regelii*.

PARTE UTILIZADA

Raíces y rizoma secos. En cuanto al mejor aprovechamiento farmacológico de esta planta, la mayor cantidad de saponinas se encuentran en las especies centroamericanas, tales como *Smilax aristolochiaefolia*, *S. lundellii*, *S. aspera*, *S. spinosa* y *S. regelii*. Según la Farmacopea Herbaria Británica, la droga no debe contener más de 10% de ceniza, 4% de ceniza insoluble y no menos de 10% de principios extraíbles solubles en ácido (BHP, 1983).

HISTORIA

La zarzaparrilla fue introducida en Europa a través del puerto de Sevilla por comerciantes españoles en 1536. Las primeras menciones acerca de sus usos medicinales se refieren especialmente al tratamiento de la sífilis y como depurador orgánico, lo cual fue informado por Pedro de Cieza de León en 1540. Hacia 1550 es reconocida como droga oficial debido a las múltiples virtudes descubiertas en ella. Al respecto, Ximénez, en su obra «Historia Natural del Reino de Guatemala», se refiere a la zarzaparrilla en estos términos: "... una de las cosas en que la Divina Omnipotencia parece que más se esmeró en comunicarle virtudes...".

Gerard en 1633 hace por primera vez mención de las virtudes antirreumáticas de esta especie, lo cual fue extendiéndose dentro del acervo popular de las comunidades centroamericanas hasta nuestros días. Para el año 1685 se importaban tres especies principales a Europa: *Smilax aristolochiaefolia* (México), *S. febrifuga* (Ecuador) y *S. regelii* (Honduras). A principios del siglo XVIII la zarzaparrilla comienza a ser poco utilizada creyéndose que sus bondades terapéuticas no respondían a las expectativas sanitarias vigentes entonces. Sin embargo, una investigación posterior determinó que en realidad las especies usadas eran meras falsificaciones o adulteraciones. Para evitar ello Schleiden en 1838, realiza por primera vez un estudio de las raíces de *Smilax medica* con microscopio, inaugurando las descripciones microscópicas de las drogas.

De esta manera la zarzaparrilla vuelve a tomar importancia terapéutica, siendo incorporada por la Farmacopea de los Estados Unidos en 1850, sobretodo en lo concerniente al tratamiento de la sífilis, lo cual perduró hasta el año 1950 cuando fue reemplazada por los tratamientos antibióticos. En Inglaterra se incorporó la zarzaparrilla a la Farmacopea Británica en el siglo XIX, pero únicamente la especie procedente de Jamaica. En 1913 fue aislada la *sarsaponina* por Power y Salway.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Debido a la gran cantidad de zarzaparrillas estudiadas hasta la fecha, se hará mención a los principales compuestos encontrados y compartidos entre la mayoría de las especies de *Smilax*.

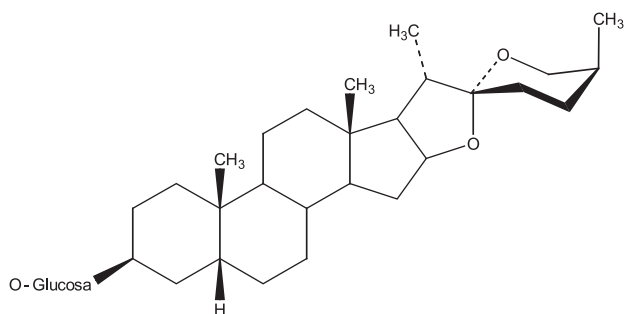
Saponinas Esteroidicas (2%): sarsasapogenina (sarsapoinina o parigenina), esmilagenina (iso-sarsapogenina), diosgenina, tigogenina, asperagenina, laxogenina y parrillina (sarsasaponina). La sarsapoinina presenta una estructura similar a la hecogenina del agave pero sin el carbonilo en la posición 12, el cual posteriormente se puede introducir por semisíntesis.

Fitosteroles: estigmasterol, beta-sitosterol, pollinastanol y ácido sarsápico.

Ácidos Grasos: palmítico, esteárico, behénico, oleico y linoleico.

Sales Minerales: potasio (1.25%), óxido silícico (1.25%), cloro (0.46%), aluminio (0.42%), calcio (0.41%) y magnesio (0.30%).

Otros: almidón, colina, n-hentriacontano, leucoantocianidinas (partes aéreas), polinastanina, ácido paroapárico, ácido cafeoil-shikímico, ácido shikímico, ácido ferúlico, vitamina C (19.4 mg %), taninos, alcaloides cuaternarios, resinas y flavonoides (kempferol, isorhamnetina, querctenina). Al respecto, se están realizando ensayos con la identificación de flavonoides de las distintas variedades recolectadas, ya que se pudo comprobar que los mismos presentan variaciones entre una región geográfica y otra. Por ejemplo, los ejemplares recolectados en el norte de Argentina y litoral (Entre Ríos) son los únicos que registran la presencia de derivados del kaempferol (Rugna A. et al., 1996).



parrillina

ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Teniendo en cuenta el tipo de constituyentes predominantes en el rizoma y raíz de las diferentes zarzaparrillas estudiadas, se concluye que las mismas presentan básicamente efectos diuréticos y antimicrobianos. Para una mejor comprensión se dividirán los ensayos biológicos realizados de acuerdo a la actividad terapéutica propuesta.

Actividad Diurética

Las decocciones simples de las variedades centroamericanas de zarzaparrilla ejercen en ratas una actividad diurética, comparable a hidroclorotiazida (Cáceres A. et al., 1987; Hobbs C., 1988) y uricosúrica, con un descenso del 30% respecto a los niveles sanguíneos previos (Giachetti D. et al., 1988). La actividad «depuradora» (término empleado por la vieja escuela naturista) de la raíz de zarzaparrilla tiene relación especialmente por su actividad diurética, facilitando así uno de los emuntorios naturales para la eliminación de toxinas del organismo. De ahí que sea frecuente encontrar a la zarzaparrilla en los tratamientos de psoriasis

y eczemas (Thurman F., 1942; Barney P., 1998; Amenta R. et al., 2000).

Al respecto, debe recordarse que las saponinas esteroideas se utilizan como precursores de la síntesis de cortisona y hormonas esteroides. Hoy día se considera que para cumplir con esta función, deben tener grupos hidroxilos en los carbonos 3 y 11 de su estructura química, lo cual ocurre con la zarzaparrilla y otras especies: *dioscorea* (*diosgenina*), *agave* (*hecogenina*), *estrofantó* (*sarmentogenina*), *Solanum* sp. (*solasodina* y *solamargina*), etc. En cuanto a las geninas espiroestánicas (*saponósidos*) presentes en esta especie, se puede afirmar que son sustancias casi irremplazables en la síntesis de derivados pregnánicos. Estas similitudes estructurales con esteroides hizo que se popularizara a los extractos de zarzaparrilla, como reemplazantes anabólicos en atletas y fisicoculturistas. Sin embargo, no existen trabajos científicos que justifiquen este empleo debido a la incapacidad de transformación *in vivo* de los precursores esteroideos en esteroides propiamente dichos (Leung A., 1996; Bucci L., 2000).

Actividad Antimicrobiana

Dicha actividad (*in vitro*) se centraría fundamentalmente en las saponinas, especialmente la *sarsasaponina* y la *parrillina*. De varios estudios efectuados con zarzaparrillas centroamericanas, la maceración hidroalcohólica de la raíz *S. lundellii* demostró actividad inhibitoria frente a *Aspergillus flavus*, *Microsporum gypseum*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. El extracto metanólico y la decocción de la misma especie mostró su efectividad frente a *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* y *C. stellatoidea*. En tanto la decocción de *S. lundellii* demostró efectos inhibitorios frente a *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum*. Respecto a *Smilax regelii*, la decocción de su raíz demostró actividad inhibitoria frente a *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Microsporus canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *T. rubrum*. Respecto a *Smilax spinosa*, la decocción de la raíz evidenció actividad inhibitoria frente a *Microsporus canis* únicamente (Arriaza D., 1983; Cáceres A. et al., 1987; Ramírez O., 1988; Cáceres A. et al., 1990, 1991a y 1991b; Gupta M., 1995; Saravia A., 1995).

En el caso de *Smilax lundellii* la actividad inhibitoria antimicótica general arrojó una CIM=1-2 mg/ml tanto para la decocción como para el extracto metanólico. En el caso de *Smilax regelii* arrojó una CIM=900 mg/ml para la decocción (Cáceres A 1996). Respecto a otras zarzaparrillas, el extracto etanólico de *Smilax lanceolata* (obtenida en México) demostró actividad inhibitoria *in vitro* frente a *Bacillus subtilis* (1 g/disco), *Micrococcus luteus* (10 g/disco) y *Escherichia coli* (20 g/disco). En cambio no evidenció actividad antiamebiana ni antifúngica (Heinrich M. et al., 1992).

En un estudio clínico doble ciego *versus* nistatina, llevado a cabo sobre 50 pacientes portadoras de vaginitis por *Candida albicans*, se administraron óvulos vaginales con base en maceración hidroalcohólica del rizoma de *Smilax lundellii*, determinando una actividad equivalente al fármaco de referencia (Urizar F., 1989). En otra prueba basada en una crema con el mismo extracto de la misma especie sobre 76 trabajadores portadores del hongo *Tinea pedis* (pie de atleta), se comprobó a lo largo de 15 días de tratamiento una respuesta similar o equivalente al fármaco de referencia tolnaftato (Fuentes A., 1989).

Entre las saponinas estudiadas separadamente, la *parrillina* ha evidenciado actividad antimicótica contra *Candida albicans* (CIM 16 mg/ml) y *Trichophyton* sp. (CIM 4 mg/ml). (Berdy J. et al., 1982). El mecanismo de acción antimicótica de *Smilax lundellii* fue testeado utilizando el ensayo de protoplastos de *Neurospora crassa*, observándose que el ex-

tracto tiene una actividad inhibitoria sobre la síntesis de la pared celular, compuesta principalmente por manoproteínas y β -glucanos (Morales C. et al., 1996).

Otros

La *parrillina* ha exhibido actividad antitumoral *in vitro* en el carcinosarcoma de Walker 256 en ratas (Berdy J. et al., 1982). Un estudio llevado a cabo en Marruecos ha demostrado que la combinación de dapsona y un extracto acuoso de la raíz de *Smilax ornata* (15 g/día) exhibe efectos benéficos en la evolución sintomática de pacientes portadores de lepra, respecto al tratamiento único con dapsona (Martindale, 1982). El extracto acuoso ha evidenciado a través de ensayos simples en humanos, una acción orexígena y eupéptica (Harnischfeger G., 1983). Por su parte la *sarsasapogenina* presente en la mayoría de las zarzaparrillas ha presentado actividad antiinflamatoria en modelos de inflamación en ratas bajo inducción con carragenina (Ageel A. et al., 1989; Lewis D., 1989).

Otros estudios en ratas destacaron un papel hepatoprotector de los extractos de *Smilax regelii* frente a tóxicos de distinto origen (Rafatullah S. et al., 1991). La decocción del rizoma de *Smilax lundellii* presentó en ratones una moderada actividad inmunomoduladora inespecífica, medida por un incremento en la población linfocitaria y en los títulos de anticuerpos (Lara R. et al., 1991). Estudios realizados en Japón determinaron que el extracto metanólico (100 mg/k) de la raíz de *Smilax glabra* presenta efectos hipoglucemiantes en ratas normales, a las 4 horas de la administración intraperitoneal. Asimismo suprimió la hiperglucemia inducida por epinefrina pero no afectó los niveles de glucemia en ratas diabéticas bajo inducción de estreptozotocina (Fukunaga T. et al., 1997).

Por su parte los extractos acuoso, etilacético y etanólico de *Smilax cuculmea* (variedad costarricense) evidenciaron una actividad antihemorrágica en ratas frente al veneno de la serpiente *Bothrops asper*. Los compuestos presentes en el extracto responsables de esta actividad actuarían probablemente por quelación del zinc requerido para el efecto catalítico de metaloproteinasas presentes en el veneno (Castro O. et al., 1999). La presencia de *procianidinas* y *properlagonidinas* en los rizomas de esta especie, le confiere propiedades antioxidantes (Rugna A. et al., 2001).

EFFECTOS ADVERSOS Y/O TÓXICOS

Por lo general, los extractos de zarzaparrilla son bien tolerados. Sin embargo, a altas dosis o en tratamientos muy extensos, se ha observado la aparición de gastroenteritis, diarrea, vómitos, fatiga y postración, los cuales ceden con la suspensión del tratamiento (McGuffin M. et al., 1997; Kuklinski C., 2000). La actividad hemolítica de las saponinas solo aparece cuando son administradas por vía inyectable (Trease G. & Evans W., 1989; Newall C. et al., 1996).

Se ha establecido que la DL50 para la decocción de las raíces de las distintas especies centroamericanas de zarzaparrilla (*S. lundellii*, *S. regelii* y *S. spinosa*) por vía oral en ratones, es mayor a 30 g/k. La DL50 para la *parrillina* cristalizada en ratones se ha calculado en 10 mg/k/i.p., y de 30 mg/k/oral (Berdy J. et al., 1982; Cáceres A. et al., 1987). Estudios de toxicidad aguda y crónica (100 mg/k durante 90 días) para *Smilax regelii* resultaron negativos (Chuga S. 1984). También resultaron negativos los ensayos de mutagenicidad del extracto hidroalcohólico de *Smilax aristolochiaefolia* en el test de Ames (Schimmer O. et al., 1994). En cambio el extracto acuoso de *Smilax campestris* ha resultado mutagénico en el test de *Salmonella typhimurium* TA-98 (De Sa Ferreira I & Ferrao Vargas D., 1999). Estudios de toxicidad aguda efectuados al extracto acuoso liofilizado de *S. campestris*, administrado por sonda gástrica a ratones en dosis de 1,17 g/k (unas 100 veces

la dosis humana), demostró no producir alteraciones en los órganos, cambios de comportamiento ni muertes en los animales tratados (Gorzalczany S. et al., 1999).

CONTRAINDICACIONES

Debido a que las saponinas pueden provocar cuadros hemolíticos, se evitará su prescripción en forma inyectable, especialmente en pacientes anémicos. La zarzaparrilla se considera especie segura durante su administración en el embarazo y la lactancia, debiéndose evitar únicamente las dosis excesivas (Newall C. et al., 1996).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se recomienda no administrar a personas que estén bajo tratamiento digitálico o bismuto, ya que el poder tensioactivo de las saponinas puede aumentar la absorción de dichos fármacos (Newall C. et al., 1996). Se ha señalado una posible interacción con drogas hipnóticas, acelerando la eliminación de estos fármacos (Leung A. & Foster S., 1996; McGuffin M. et al., 1997; Blumenthal M., 1998).

ADULTERANTES

En Sudamérica pueden existir adulteraciones o confusiones con otras especies también denominadas zarzaparrillas como es el caso de *Herreria montevidensis* L. o *Muehlenbeckia sagittifolia* M. (Poligonáceas). En Estados Unidos se han detectado adulteraciones con *Hemidesmus indicus* R. Br. (Asclepiadaceae), la cual se distingue fácilmente en forma organoléptica por el intenso aroma a vainilla del rizoma (Leung A. & Foster S., 1996).

STATUS LEGAL

Actualmente el rizoma de zarzaparrilla se encuentra registrado en las Farmacopeas de China (*Smilax glabra*, *S. sieboldii*, *S. stans*, etc), Estados Unidos (USP desde 1820), Gran Bretaña (BHP, 1983-1990), India, Japón (*S. glabra*), Martindale (30th Ed), etc. La Farmacopea Nacional Argentina, en su 2º Edición (1921), había registrado el empleo medicinal de la raíz, pero fue descatalogada en la 3a. Edición (1943). El *Council of Europe* la ha catalogado en Categoría 4, lo cual sugiere su empleo como agente saborizante de bebidas no alcohólicas, y como vehículo o excipiente de medicamentos (Martindale, 1993).

En Estados Unidos figuran como suplemento dietario entre otras las siguientes zarzaparrillas: *S. aristolochiaefolia*, *S. regelii* y *S. febrifuga* (McCaleb R., 1993). En cambio, en Alemania no se encuentran aprobadas para uso humano por la Comisión E de Monografías (Blumenthal M., 1998).

En España se ha aprobada para uso medicinal humano a *Smilax aspera*, en tanto en Costa Rica se aceptan las todas las variedades regionales (García González M., 2000).

USOS ETNOMEDICINALES

En Argentina, la decocción de la raíz (1-4%) se emplea popularmente en el tratamiento de artritis, gota y sífilis. Los tallos foliáceos se usan como digestivo, diurético, antifebril y contra los dolores gástricos. En Uruguay se suele colocar las partes aéreas y la raíz trozada en un termo, en una proporción del 5%, y se consume junto al mate. En México se emplea como diurética, diaforética, antirreumática y antisifilítica. En Guatemala y Costa Rica, además de los usos ya señalados, diversos autores señalan el empleo de la decocción del rizoma para tratar anemias, diarreas, malaria, dolores estomacales, eczemas, micosis, hepatitis, leishmaniasis y tumores.

En Europa se emplea especialmente como depurativo general, lo cual permitiría la eliminación de toxinas en casos de enfermedades articulares y dermatológicas. Para ello se emplea una infusión con 30-40 g del rizoma y raíz bien triturados, recomendándose 3 a 5 tazas diarias. Si se desea, puede mezclarse con hojas de nogal o tallos de dulcamara.

En India se emplea la decocción de las raíces de *S. zeylandica*, por vía externa para el tratamiento de heridas y por vía interna con las mismas indicaciones que en Centroamérica. El jugo obtenido de la expresión de las raíces es utilizado en disenterías. En China se emplea la decocción del rizoma de *S. glabra* en casos de sífilis (hasta 90% de eficacia según algunos reportes), intoxicaciones con mercurio y disentería bacteriana aguda.

FORMAS GALÉNICAS

Decocción: De la raíz al 1-5%. Se administran 2-4 tazas diarias.

Extracto fluido: Relación 1:1 en alcohol al 20% o en glicerol al 10%. Se administra en dosis equivalentes a 8-15 ml, 3 veces al día.

Tintura: Relación 1:10 en alcohol de 35%. Dosis: 2-5 ml.

OTROS USOS

De la raíz de esta planta se han extraído diversos colorantes utilizados para darle tonalidad a ciertas bebidas refrescantes no alcohólicas. Las especies de zarzaparrilla utilizadas como saborizantes, y en algunos casos como aperitivos y tónicos, proceden principalmente del este y noreste de México y del Caribe. En Australia, para sustituir a las *Smilax* sudamericanas en la elaboración de bebidas sin alcohol, recurren a la especie *S. ghyphylla*.

BIBLIOGRAFÍA

- Ageel A.; Mossa J.; Al-Yahya M.; Al-Said M. and Tariq M.: Experimental studies on antirheumatic crude drugs used in Saudi traditional medicine. *Drugs Exp. Res.* 15: 369-72 (1989).
- Alonso J.: *Tratado de Fitomedicina: Bases Clínicas y Farmacológicas*. Isis Ed. Buenos Aires. (1998).
- Amenta R.; Camarda L.; Di Stéfano V.; Lentini F. and Venza F.: Traditional medicine as a source of new therapeutic agents against psoriasis. *Fitoterapia*. 71 (Suppl.): 13-20 (2000).
- Arriaza D.: Acción diurética y antimicrobiana de algunos vegetales del género *Smilax*. (Tesis). Facultad de C. C. Q. Q. y Farmacia. Guatemala. USAC. Pp. 50. (1983).
- Arteche García A.; Vanaclocha B. y col.: *Fitoterapia: Vademecum de Prescripción*. Masson Ed. 3º Ed. España. (1998).
- Barney P.: *Doctor's Guide to Natural Medicine*. Woodland Publishing, USA. (1998).
- Berdy J.; Aszalos A.; Bostian M.; Mc. Nitt K.: *CRC Handbook of Antibiotic Compounds*. Boca Raton. CRC Press. Part II., pp. 255. (1982).
- Bernardo R.; Pinto A. and Parente J.: Steroidal saponins from *Smilax officinalis*. *Phytochemistry*. 43 (2): 465-9 (1996).
- BHP: *British Herbal Pharmacopoeia*. Pp. 197. London, England. (1983).
- Blumenthal M. (Ed.): *The Complete German Commission E Monographs. American Botanical Council USA*. (1998).
- Bucci L.: Selected herbals and human exercise performance. *Am. J. Clin. Nutr.* 72 (Suppl. 2): 624-36 (2000).
- Cáceres A.; Girón L. and Martínez A.: Diuretic activity of plants used for treatment of urinary ailments in Guatemala. *J. Ethnopharmacol.* 19: 233 - 245 (1987).
- Cáceres A.; Cano O.; Samayoa B. and Aguilar L.: *Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. I. Screening of 84 plants against enterobacterias*. *J. Ethnopharmacol.* 30: 55 - 73 (1990).
- Cáceres A.; Torres M.; Ortiz S.; Cano F.; Jáuregui E. and Recinos M.: Actividad contra *Vibrio cholerae* de cinco plantas americanas usadas en el tratamiento de infecciones. *Memorias. IV Congreso Nacional de Microbiología*. Pp. 64. (1991a).
- Cáceres A.; López B.; Girón M. and Logemann H.: *Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. I. Screening for antimycotic activity of 44 plant extracts*. *J. Ethnopharmacol.* 31 (3): 263-76 (1991b).
- Cáceres A.; Menéndez H.; Méndez E.; Cohobón E.; Samayoa B. et al.: *Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment of sexually transmitted diseases*. *J. Ethnopharmacol.* 48: 85 - 88. (1995).
- Cáceres A.: *Plantas de Uso Medicinal en Guatemala*. Edit. Universitaria. (1996).
- Castro O.; Gutiérrez J.; Barrios M.; Castro I.; Romero M. and Umana E.: *Neutralization of the hemorrhagic effect induced by *Bothrops asper* (Serpentes: Viperidae) venom with tropical plant extracts*. *Rev. Biol. Trop.* 47 (3): 605-16 (1999).
- Chuga S.: *Acción espasmolítica de algunas plantas de la flora de Guatemala*. (Tesis). Fac. CCQQ y Farmacia, Guatemala. USAC. Pp. 67 (1984).
- De Sa Ferreira I. and Ferrão Vargas V.: *Mutagenicity of medicinal plant extracts in Salmonella/microsome assay*. *Phytother. Res.* 13 (5): 397-400 (1999).
- Fuentes A.: *Tratamiento de la Tinea pedis con Zarzaparrilla (*Smilax*)*. Tesis. Facultad de Ciencias Médicas de Guatemala. USAC. Pp. 53. (1989).
- Funakunaga T.; Miura T.; Furuta K. and Kato A.: *Hypoglycemic effect of the rhizomes of *Smilax glabra* in normal and diabetic mice*. *Biol. Pharm. Bull.* 20 (1): 44-6 (1997).
- Giachetti D.; Taddei L.; Taddei E.: *effects of*

- Smilax macrophylla* in normal or hyperuricemic and hyperuricosuric rats. *Pharmacol. Res. Commun. Suppl.* 20 (5): 59-62 (1988).
- González García M.: Legislación en Iberoamérica sobre Fito fármacos y Productos Naturales. CYTED. Cáceres A. (Ed.). Colombia. (2000).
- Gorzalezyan S.; Rojo A.; Rondina R.; Debenedetti S. y Azevedo C.: Estudio de Toxicidad Aguda por Vía Oral de Plantas Medicinales Argentinas. *Acta Farm. Bonaerense.* 18 (3): 221-4 (1999).
- Gupta M. (Ed.): 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. CYTED. UNESCO. Colombia. (1995).
- Gutiérrez Domínguez M. y Betancourt Aguilar Y.: Mercado de plantas medicinales en México: situación actual y perspectivas de desarrollo. Informe. www.geocities.com/redmexicana/index.htm (2002).
- Harnischfeger G. and Stolze H.: *Smilax* species: sarsaparille. In: *Benahrte Pflanzen-drogen in Wissenschaft un Medizin.* Bad Hamburg/Melsungen: Notamed Verlag. Pp. 216-25 (1983).
- Heinrich M.; Kubnt M.; Wright C.; Rimpler H.; Phillipson J.; Schndelmaier A. and Wur-burst D.: Parasitological and microbiological evaluation of mixe Indian medicinal plants (Mexico). *J.Ethnopharmacol.* 36 (1): 81-5 (1992).
- Hobbs C.: Sarsaparilla: a literature review. *HerbalGram.* 17: 1 - 15 (1988).
- Kukulinski C.: *Farmacognosia* . Edit. Omega S. A. España. (2000).
- Lara R.; Sandoval H.; Jiménez M.; De la Roca D.; Guzmán A. et al.: Determinación de la actividad inmunomoduladora de los extractos de zarzaparrilla, quilete y pericón. VI° Congreso Nacional de Microbiología. Guatemala. Abstract P- 88. (1991).
- Leung A. and Foster S.: *Encyclopedia of Common Natural Ingredients.* John Wiley & Sons. 2ª Ed. U.S.A. (1996).
- Lewis D.: *Antiinflammatory drugs from plants and marine sources.* Basel, Birkhäuser Verlag, pp. 373 (1989).
- Mandrile E. y Bongiorno de Pffirter G.: *Farmoplasmas: Zarzaparrilla.* Bifase. 6 (4): 33 -36 (1991).
- Martindale: *The Extra Pharmacopeia.* The Pharmaceutical Press. Pp. 430. London. (1982).
- Martínez M.: *Contribuciones Iberoamericanas al Mundo: Botánica, Medicina y Agricultura.* Anaya Edit. (1988).
- McCaleb R.: *Herb Safety Report.* Herb Research Foundation. Boulder, Colorado, U.S.A. (1993).
- McGuffin M.; Hobbs C.; Upton R. and Goldberg A.: *Botanical Safety Handbook.* CRC Press. U.S.A. (1997).
- Morales C.; Cáceres A. y Jáuregui E.: Efectos de extractos vegetales con actividad antifúngica sobre protoplastos de *Neurospora crassa*. IX° Seminario Nacional de Plantas Medicinales. Quirigua, Guatemala. Memorias. Conaplamed. Abstract P-70. 9-12 de octubre. (1996).
- Newell C.; Anderson L. and Phillipson J.: *Herbal Medicines.* The Pharmaceutical Press, London. (1996).
- Rafatullah S. et al.: Hepatoprotective and safety evaluation studies on sarsaparilla. *Int. J. Pharmacog.* 29: 296-301 (1991).
- Rai M.: *Herbal medicines in India: retrospect and prospect.* *Fitoterapia.* 65 (6): 483 - 91 (1994).
- Ramírez O.: *Espectro de Inhibición de Bacterias Patógenas por Extractos Vegetales.* (Tesis). Facultad de C. C. Q. y Farmacia. USAC. Guatemala. Pp. 49 (1988).
- Ratera E. y Ratera M.: *Plantas de la Flora Argentina Empleadas en Medicina Popular.* Editorial Hemisferio Sur Buenos Aires. (1980).
- Robles G. y Villalobos R.: *Plantas Medicinales del género Smilax en Centroamérica.* CYTED. Turrialba, Costa Rica (1998).
- Ragna A.; Gurni A. y Wagner M.: *Estudios Fitoquímicos Comparativos de Flavonoides de Smilax campestris Griseb (Smilacaceae).* VIII° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract M 26, Uruguay. (1996).
- Ragna A.; Gurni A. y Wagner M.: *Progresos realizados en el estudio de los flavonoles de Smilax campestris G.* WOCMAP II°. Abstract P-005, Mendoza, Argentina. Noviembre. (1997).
- Ragna A.; Gurni A.; Wagner M.: *Presencia de compuestos antioxidantes en rizomas de Smilax campestris Griseb.* VII° Simposio Internacional de Farmacobotánica. X° Simposio Latinoamericano de Farmacobotánica. Abstract P-72. Comodoro Rivadavia, Chubut. 8-11 de abril. (2001).
- Saravia A.: *Validación del uso popular de plantas medicinales en Guatemala.* Proyecto X-1. CYTED. Laborat. Farmaya de Guatemala y Fundación Internacional para la Ciencia (FIS), Suecia. (1995).
- Schimmer O.; Kruger A.; Paulini H.; Hae-fefe F.: *An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test.* *Pharmazie.* 49 (6): 448-51 (1994).
- Siddiqui M. and Husain W.: *Traditional treatment of diarrhoea and dysentery through herbal drugs in rural India.* *Fitoterapia.* 62 (4): 325 - 329 (1991).
- Thurman F.: *The treatment of psoriasis with sarsaparilla compounds.* *New Englands J. Med.* 227: 128-33 (1942).
- Urizar F.: *Ensayo Clínico sobre la Efectividad de Smilax lundellii en el tratamiento de candidiasis vaginal.* Tesis. Facultad de Ciencias Médicas de Guatemala. USAC. Pp. 87. (1989).
- Vidal Ortega C.: *Las Plantas Medicinales: una Ayuda para las Dietas Especiales.* *Natura Medicatrix.* 37: 68-71. (1995).
- Yuan H, Xue K, Ren H.: *A review of the study on tu fu ling (Smilax glabra Roxb.).* *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 22 (5): 315-7 (1997).

ÍNDICE DE ACTIVIDADES BIOLÓGICO-TERAPÉUTICAS

Los siguientes cuadros han sido elaborados en base a las actividades biológico-terapéuticas evidenciadas por las distintas especies tratadas en este libro, ya sea que provengan de estudios *in vivo* sobre animales, *in vitro* o a través de ensayos en humanos. Para facilitar la búsqueda se han separado las mismas por aparatos y se han incluido alfabéticamente las principales dolencias. En negrita aparecerán aquellas plantas que cuentan con ensayos clínicos para el uso indicado.

En algunos casos se hace mención a actividades biológicas de principios activos aislados, lo cual puede contradecir la actividad principal de la droga vegetal (por ejemplo componentes con propiedades antiulcerosas gástricas, en los cuales la droga vegetal precisamente está contraindicada en casos de úlceras gastroduodenales). No obstante, se ha considerado importante señalar actividades aisladas de algunos principios activos, ya que en muchos casos ello ha configurado el desarrollo de un producto comercial estandarizado.

Se tendrá en cuenta también que en una misma planta la raíz puede tener un determinado efecto, y la hoja el efecto contrario (por ejemplo plantas con taninos y heterósidos antracénicos a la vez, lo cual brinda efectos antidiarreicos y laxantes, respectivamente, dependiendo de la parte que se utilice). En contadas ocasiones fueron incluidas algunas especies vegetales **no mencionadas en este libro**, pero debido a que su actividad biológica en un determinado ítem es suficientemente importante, amerita finalmente su inclusión. Como regla general **se sugiere siempre** que la actividad biológica hallada para una planta, sea *buscada y corroborada* en la monografía correspondiente, para así obtener datos ampliatorios que puedan justificar su empleo terapéutico.

No es de extrañar que una especie cuente con una actividad biológica muy interesante para un determinado aparato, pero que el resto de los principios activos pueda ser perjudicial para la salud en el caso de consumo interno de la droga vegetal (por ejemplo, plantas que contienen alcaloides pirrolizidínicos como *Borago officinalis*). El lector deberá tomar estos cuadros sinópticos como una **sugerencia de empleo** y no como un formulario terapéutico en el sentido estricto de la palabra, quedando siempre bajo la responsabilidad del profesional de la salud la prescripción final de cada especie medicinal. Por último cabe señalar que no han sido incluidos los usos populares o folklóricos, ya que ello al no estar científicamente corroborado puede ser motivo de confusión debido a las grandes variaciones de sugerencias de empleo en los diferentes países.

APARATO RESPIRATORIO

Se tendrá en cuenta que existen familias botánicas (por ejemplo *Asteráceas*) en los cuales predominan compuestos de tipo hipersensibilizantes (lactonas) que aumentan el riesgo de generar alergias en pacientes predispuestos. En los casos puntuales de patologías con componentes infecciosos ya constatados o corroborados, se sugiere consultar el cuadro sinóptico de «Infectología» a efectos de evaluar las especies que demostraron tener actividad *in vitro* o *in vivo* sobre el germen en cuestión. Debe recordarse que en algunos cuadros respiratorios es útil asociar 2 ó 3 especies con actividades complementarias (por ejemplo expectorantes con mucolíticos).

Patologías	Especies testeadas
Alergias respiratorias	<i>Ver Rinitis</i>
Estimulantes respiratorios	<i>Annona muricata - Atropa belladonna - Cinnamomum camphora - Ephedra sinica - Erythroxylum coca - Lobelia inflata - Papaver rhoeas - Paullinia cupana</i>
Asma - Broncodilatadores	<i>Ageratum conyzoides - Allium cepa - Aloe vera - Ammi visnaga - Atropa belladonna - Boswellia serrata - Brassica oleracea - Cecropia adenopus - Cecropia obtusifolia - Curcuma longa - Datura arborea - Datura stramonium - Drosera rotundifolia - Ephedra sinica - Eucalyptus globulus - Ginkgo biloba - Glycyrrhiza glabra - Grindelia robusta - Hedera helix - Hyoscyamus niger - Inula helenium - Justicia pectoralis - Lobelia inflata - Mangifera indica - Mikania glomerata - Oenothera biennis - Olea europaea - Origanum vulgare - Paullinia cupana - Plantago major - Polyporus officinalis - Spartium junceum - Thymus vulgaris - Tussilago farfara - Vaccinium myrtillus - Verbascum densiflorum</i>
Asbestosis	<i>Humulus lupulus</i>
Bronquitis (Agudas - Crónicas)	<i>Abies alba - Ananas sativa - Atropa belladonna - Borago officinalis - Boswellia serrata - Brassica oleracea - Centaurea cyanus - Cetraria islandica - Cinnamomum camphora - Copaifera officinalis - Drosera rotundifolia - Echinacea sp - Eleutherococcus senticosus - Eucalyptus globulus - Geoffroea decorticans - Ilex aquifolium - Inula helenium - Malva sylvestris - Melaleuca alternifolia - Melaleuca viridifolia - Mentha arvensis - Nasturtium officinale - Origanum vulgare - Plantago lanceolata - Plantago major - Polygala senega - Rosmarinus officinalis - Thymus vulgaris - Tilia cordata - Tussilago farfara - Vaccinium myrtillus</i>
Enfisema	<i>Boswellia serrata - Vaccinium myrtillus</i>
Expectorantes	<i>Abies alba - Achillea millefolium - Adiantum capillus veneris - Althaea officinalis - Borago officinalis - Caesalpinia ferrea - Centaurea cyanus - Cephaelis ipecacuanha - Cetraria islandica - Cinnamomum camphora - Citrus aurantium - Cymbopogon citratus - Eriodictyon glabra - Grindelia robusta - Hedera helix - Hyssopus officinalis - Illicium verum - Inula helenium - Kalanchoe pinnata - Marrubium vulgare - Melaleuca alternifolia - Melaleuca cajuputi - Melaleuca viridifolia - Myroxylon balsamum - Myroxylon toluiferum - Nasturtium officinale - Origanum majorana - Pimpinella anisum - Plantago lanceolata - Polygala senega - Quercus robur - Saponaria officinalis - Styrax benzoin - Thymus vulgaris - Turnera diffusa - Verbascum densiflorum</i>
Fibrosis pulmonar	<i>Angelica sinensis - Boswellia serrata - Ginkgo biloba</i>
Gripe	<i>Berberis vulgaris - Echinacea sp - Panax ginseng - Salix alba - Sambucus nigra</i>
Laringitis - Traqueítis	<i>Cetraria islandica - Cupressus sempervirens - Datura stramonium - Polygala senega - Potentilla anserina - Tussilago farfara</i>
Mucolíticos	<i>Borago officinalis - Brassica campestris - Hyssopus officinalis - Marrubium vulgare - Polygala senega - Rosmarinus officinalis - Saponaria officinalis - Tussilago farfara</i>
Neumonía	<i>Ananas sativa</i>
Pleuritis	<i>Petiveria alliacea</i>
Rinitis - Alergias respiratorias	<i>Allium cepa - Atropa belladonna - Betula alba - Citrus aurantium - Cupressus sempervirens - Echinacea sp - Ephedra sinica - Euphrasia officinalis - Glycyrrhiza glabra - Matricaria recutita - Mentha piperita - Origanum vulgare - Plantago major - Salvia miltiorrhiza - Schisandra sinensis - Urtica dioica</i>
Silicosis	<i>Humulus lupulus</i>
Tos	<i>Adiantum capillus veneris - Althaea officinalis - Borago officinalis - Cetraria islandica - Cicuta maculatum - Cinnamomum camphora - Conyza bonariensis - Cupressus sempervirens - Cymbopogon citratus - Datura stramonium - Drosera rotundifolia - Geoffroea decorticans - Glycyrrhiza glabra - Grindelia robusta - Hyssopus officinalis - Inula helenium - Mikania glomerata - Myroxylon balsamum - Myroxylon toluiferum - Origanum vulgare - Papaver rhoeas - Papaver somniferum - Passiflora incarnata - Psidium guajava - Sambucus nigra - Thymus vulgaris - Tussilago farfara - Verbena officinalis</i>
Tuberculosis	<i>Humulus lupulus - Mentha piperita - Passiflora incarnata</i>

APARATO DIGESTIVO

Tener en cuenta en casos de constipación o estreñimiento, la verificación del factor etiológico antes de prescribir un laxante. Recordar que existen interacciones entre laxantes y heterósidos cardiotónicos. En el caso de litiasis vesicular no se deben prescribir drogas que estimulen la función contráctil vesicular. En cuadros de colitis o diarreas infecciosas se sugiere aquel vegetal que pueda tener efectos antiespasmódicos y antiinfecciosos a la misma vez sobre gérmenes del tracto gastrointestinal. De no hallarlos pueden combinarse dos especies con una actividad para cada ítem. En estos casos una vez superado el cuadro, la adición de reguladores de la flora intestinal (levadura de cerveza, lactobacilos, etc) puede ser de mucha utilidad. En cuanto a úlceras gastroduodenales, resulta útil consultar en el cuadro sinóptico de INFECTOLOGIA aquellas especies inhibitorias del *Helicobacter pylori*.

Patologías	Especies testeadas
Antiespasmódicos	<p><i>Achillea millefolium</i> - <i>Achyrocline saturoides</i> - <i>Acorus calamus</i> - <i>Agathosma betulina</i> - <i>Ageratum corymbosum</i> - <i>Ammi visnaga</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Artemisia abrotanum</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Baccharis trimera</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Carum carvi</i> - <i>Cecropia adenopus</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Crataegus oxyacantha</i> - <i>Cupressus sempervirens</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Datura stramonium</i> - <i>Dioscorea</i> sp. - <i>Eschscholzia californica</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Gnaphalium cheiranthifolium</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Levistivum officinale</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mentha</i> sp. - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Mintostachys mollis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Papaver rhoeas</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Passiflora</i> sp. - <i>Persea americana</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Phyllanthus sellowianus</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Potentilla anserina</i> - <i>Prunus spinosa</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sambucus mexicana</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Tanacetum vulgare</i> - <i>Tecoma stans</i> - <i>Teucrium polium</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Tilia cordata</i> - <i>Tribulus terrestris</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Verbena officinalis</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Vitex agnus castus</i> - <i>Zingiber officinale</i></p>
Aperitivos - Digestivos - Eupépticos	<p><i>Achillea millefolium</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Artemisia abrotanum</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Artemisia maritima</i> - <i>Artemisia vulgaris</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Brassica oleracea</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Carum carvi</i> - <i>Centaurea cyanus</i> - <i>Centaureium umbellatum</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Cinchona</i> sp. - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Drosera rotundifolia</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Eupatorium glutinosum</i> - <i>Euphrasia officinalis</i> - <i>Ficus carica</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Levistivum officinale</i> - <i>Lippia fissicalyx</i> - <i>Lippia intergifolia</i> - <i>Lippia turbinata</i> - <i>Marsdenia condurango</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mentha</i> sp. - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Mintostachys mollis</i> - <i>Origanum majorana</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Ptychopetalum olacoides</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Verbena officinalis</i> - <i>Zingiber officinale</i></p>
Carminativos - Antiflatulentos	<p><i>Acorus calamus</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Carum carvi</i> - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Cynara colymus</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Lippia intergifolia</i> - <i>Melaleuca cajuputi</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mentha</i> sp. - <i>Origanum majorana</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Sassafras officinalis</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Thymus vulgaris</i></p>
Colagogos	<p><i>Achyrocline saturoides</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Baccharis</i> sp. - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Marsdenia condurango</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Pluchea sagittalis</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Solanum melongena</i> - <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Sonchus oleraceus</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Xanthium spinosum</i> - <i>Zingiber officinale</i></p>

(Continúa Aparato Digestivo)

Patologías	Especies testeadas
Coleréticos	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Artemisia abrotanum</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - Baccharis sp. - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - Calendula officinalis - <i>Centaurium umbellatum</i> - Chelidonium majus - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - Curcuma longa - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Eupatorium glutinosum</i> - Fumaria officinalis - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - Ilex paraguariensis - Lavandula officinalis - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Marsdenia condurango</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Origanum vulgare</i> - Peumus boldus - <i>Pluchea sagittata</i> - <i>Quercus spinosa</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Schisandra sinensis</i> - <i>Sonchus oleraceus</i> - Tanacetum vulgare - Taraxacum officinale - <i>Thymus vulgaris</i> - Tilia cordata - <i>Tussilago farfara</i>
Colitis - Diarrea - Enteritis	<i>Acorus calamus</i> - <i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Alternanthera pungens</i> - <i>Amaranthus caudatus</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - Ananas sativa - <i>Anthemis cotula</i> - <i>Anthemis nobilis</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Boswellia serrata</i> - <i>Cinchona sp</i> - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Commelina coelestis</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Dioscorea sp.</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Euphrasia officinalis</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - Hydrastis canadensis - <i>Juniperus communis</i> - <i>Lamium album</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Malpigia glabra</i> - <i>Malva sylvestris</i> - Mangifera indica - Matricaria recutita - <i>Mentha aquatica</i> - <i>Minthostachys mollis</i> - <i>Myrcia multiflora</i> - Papaver somniferum - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Polygonum bistorta</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Potentilla anserina</i> - <i>Prunus spinosa</i> - Psidium guajava - <i>Ptychopetalum olacoides</i> - <i>Punica granatum</i> - Quercus robur - <i>Ribes nigrum</i> - Rosa canina - Rosa gallica - <i>Salix alba</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Shymphytum officinale</i> - <i>Strychnos nux vomica</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Tanacetum vulgare</i> - Taraxacum officinale - <i>Teucrium chamadrys</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - Verbena litoralis - Zea mays
Colitis ulcerosa	Boswellia serrata - Chlorella pyrenoidosa - Plantago ovata
Colon irritable	Boswellia serrata - Carum carvi - Linum usitatissimum - Mentha piperita - Plantago ovata - Schisandra sinensis
Eméticos	<i>Asclepias curassavica</i> - Cephaelis ipecacuanha - <i>Ilex guayusa</i> - Ilex vomitoria - <i>Iris germanica</i> - <i>Iris pseudoacorus</i> - <i>Lobelia inflata</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Polygala senega</i> - <i>Spartium junceum</i>
Enf. celiaca	<i>Avena sativa</i>
Enf. Chron	Boswellia serrata
Enf. diverticular	<i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Algunas plantas con mucilagos.</i>
Estomatitis aftosa	<i>Polypodium leucotomos</i>
Faringitis	Ver «Oftalmología - ORL»
Gastritis (Complementar con úlceras gástricas)	<i>Aloe vera</i> - Agrimonia eupatoria - <i>Allium cepa</i> - <i>Angelica sinensis</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Commiphora molmol</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Eriodictyon californicum</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Garcinia cambogia</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Papaver rhoas</i> - <i>Pfaffia glomerata</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Halitosis	<i>Acorus calamus</i>
Hepatitis - Cirrosis - Hepatoprotectores	Achillea millefolium - <i>Achyrocline satureoides</i> - Allium sativum - <i>Aloe vera</i> - <i>Anethum graveolens</i> - Angelica sinensis - <i>Apium graveolens</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Artemisia capillaris</i> - <i>Baccharis sp.</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - Brassica campestris - <i>Capparis spinosa</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - Cichorium intybus - <i>Codonopsis pilosella</i> - <i>Colchicum autumnale</i> - <i>Combretum quadrangularis</i> - Curcuma longa - <i>Curcuma zedoaria</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Fumaria indica</i> - Ganoderma lucidum - <i>Garcinia indica</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - Grifola frondosa - <i>Gymnema sylvestre</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - Lentinus edodes - <i>Linum usitatissimum</i> - Morinda citrifolia - <i>Nicotiana glauca</i> - Ocimum sanctum - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Peumus boldus</i> - Phyllanthus niruri - <i>Plantago major</i> - <i>Polyporus umbellatus</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Sambucus formosana</i> - Schisandra chinensis - Silybum marianum - <i>Smilax regellii</i> - <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Sonchus oleraceus</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Tamarindus indica</i> - Taraxacum officinale - <i>Taxus brevifolia</i> - <i>Tribulus terrestris</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i>
Insuficiencia pancreática	Ananas sativa

(Continúa Aparato Digestivo)

Patologías	Especies testeadas
Laxantes	<i>Agave americana</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Alternanthera pungens</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Brassica campestris</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Convalaria majalis</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Echunodoros macrophyllus</i> - <i>Euphrasia officinalis</i> - <i>Ficus carica</i> - <i>Fraxinus excelsior</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Garcinia hamburyi</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Gymnema sylvestre</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Iris germanica</i> - <i>Iris pseudoacorus</i> - <i>Iris versicolor</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Malva sylvestris</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Plantago psyllum</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Polygala senega</i> - <i>Polyporus officinalis</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosa canina</i> - <i>Senna corymbosa</i> - <i>Solanum dulcamara</i> - <i>Solanum melongena</i> - <i>Spartium junceum</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Strychnos nux vomica</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Verbascum densiflorum</i> - <i>Verbena officinalis</i> - <i>Xanthium spinosum</i>
Litiasis vesicular (disolución de cálculos)	<i>Curcuma longa</i> (colesterol)
Náuseas - Vómitos	<i>Cetraria islandica</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Marsdenia condurango</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Oxígenos	<i>Angelica archangelica</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Carum carvi</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Eupatorium glutinosum</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Levisticum officinale</i> - <i>Marsdenia condurango</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Ptychopetalum olacoides</i> - <i>Rheum palmatum</i>
Pancreatitis	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>
Reflujo gastroesofágico	<i>Zingiber officinale</i>
Úlcera gastroduodenal (complementar con <i>gastritis</i>)	<i>Aloe vera</i> - <i>Ambrosia peruviana</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Artemisia annua</i> - <i>Artemisia douglassiana</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Azadirachta indica</i> - <i>Baccharis trimera</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Brassica oleracea</i> - <i>Buddleja globosa</i> - <i>Caesalpinia ferrea</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Capsella bursa pastoris</i> - <i>Casearia sylvestris</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Copaifera officinalis</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Eupatorium glutinosum</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Iris germanica</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mintostachys molles</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Opuntia ficus-indica</i> - <i>Orchis tuberosa</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Piper elongatum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Quercus ilex</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Schisandra sinensis</i> - <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Spartium junceum</i> - <i>Stryphnodendron adstringens</i> - <i>Styrax camporum</i> - <i>Symphytium officinale</i> - <i>Tanacetum vulgare</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Zea mays</i> - <i>Zingiber officinale</i>

APARATO CARDIOVASCULAR

Es importante tener en cuenta en este apartado que la combinación de drogas sintéticas y drogas vegetales antihipertensivas pueden antagonizar los efectos y no sinergizarlos. No deben combinarse cardiotónicos vegetales con medicación digital sintética. En los casos en que se menciona a *Digitalis sp*, *Cinchona sp* y *Remijia sp*, se está haciendo mención a los productos hemisintéticos derivados de ellas: digoxina, quinidina, ajmalina.

Patologías	Especies testeadas
Angor pectoris - Vasodilatadores Coronarios	<i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Ammi visnaga</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Angelica sinensis</i> - <i>Azadirachta indica</i> - <i>Commiphora mukul</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Eschscholzia californica</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Inula racemosa</i> - <i>Ligusticum wallichii</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Tribulus terrestris</i> - <i>Tropeaeum majus</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Vinca minor</i>
Bradycardia (taquicardizantes)	<i>Areca catechu</i> - <i>Asclepias curassavica</i> - <i>Beta vulgaris var. rapacea</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Erythroxylon coca</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i>
Extrasístoles	<i>Adonis vernalis</i> - <i>Cinchona sp</i> - <i>Marrubium vulgare</i>
Fibrilación auricular	<i>Cinchona sp</i> - <i>Remijia sp</i> .

(Continúa Aparato Cardiovascular)

Patologías	Especies testeadas
Hipotensión arterial (hipertensores)	<i>Areca catechu</i> - <i>Beta vulgaris</i> var. <i>rapacea</i> - <i>Capsicum</i> sp - <i>Caulophyllum thalictroides</i> - <i>Cola nitida</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Lobelia inflata</i> - <i>Myrica cerifera</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Paulinia cupana</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Punica granatum</i> - Ruscus aculeatus - <i>Sarothamnus scoparius</i> - <i>Spartium junceum</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Verbena officinalis</i>
Hipertensión arterial (hipotensores y antihipertensivos)	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Agave americana</i> - <i>Agrimonia eupatoria</i> - Allium cepa - Allium sativum - <i>Aloe vera</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Annona muricata</i> - Apium graveolens - <i>Argemone mexicana</i> - Avena sativa - <i>Baccharis grisebachii</i> - <i>Baccharis trimera</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Cecropia adenopus</i> - <i>Cecropia glazioui</i> - <i>Cecropia pachystachya</i> - <i>Centaurium cachenlahuen</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - Chlorella pyrenoidosa - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - Crataegus oxyacantha - <i>Cupressus sempervirens</i> - Cymbopogon citratus - <i>Daucus carota</i> - <i>Equisetum bogotense</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - Hibiscus sabdariffa - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Ligusticum wallichii</i> - <i>Lippia integrifolia</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Oenothera biennis</i> - Olea europaea - <i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - Phyllanthus niruri - <i>Plantago major</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - Rauwolfia serpentina - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Solanum sisymbriifolium</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Stachytarpetta cayanensis</i> - <i>Stevia rebaudiana</i> - Tanacetum parthenium - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Verbascum densiflorum</i> - Verbena litoralis - <i>Verbena officinalis</i> - <i>Vinca minor</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Vitis vinifera</i>
Insuficiencia cardíaca (cardiotónicos - inotrópicos positivos)	<i>Acacia senegal</i> - <i>Aconitum napellus</i> - Adonis vernalis - <i>Arnica montana</i> - <i>Asclepias curassavica</i> - <i>Cecropia adenopus</i> - <i>Convalaria majalis</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - <i>Cordia salicifolia</i> - Crataegus oxyacantha - <i>Daucus carota</i> - Digitalis sp. - <i>Echinodorus macrophyllus</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Prunus spinosa</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Sarothamnus scoparius</i> - <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Solanum sisymbriifolium</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Miocarditis Taquicardia (bradicardizantes)	Astragalus membranaceus - Lonicera japonica - Ophiopogon membranaceus - <i>Aconitum napellus</i> - <i>Acorus calamus</i> - <i>Adonis vernalis</i> - <i>Allium sativum</i> - Atropa belladonna - Calendula officinalis - <i>Cecropia adenopus</i> - <i>Cichorium intybus</i> - Cinchona sp. - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Escheholzia californica</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lophophora williamsii</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Passiflora sp</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Viscum album</i>

SISTEMA NERVIOSO

En el caso de drogas benzodiazepínicas y antidepresivos, se recomienda no asociar con drogas vegetales que cumplan la misma función debido a probable potenciación o antagonismo de efectos (ver las respectivas monografías para cada caso particular). Tener en cuenta que en el caso de *Ginkgo biloba* las actividades biológicas demostradas fueron realizadas con productos estandarizados únicamente.

Patologías	Especies testeadas
Activador de circulación cerebral	<i>Ginkgo biloba</i> - <i>Schisandra sinensis</i> - <i>Vinca minor</i>
Acúfenos - Zumbidos	<i>Ginkgo biloba</i>
Alucinógenos	<i>Acorus calamus</i> - <i>Banisteriopsis caapi</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Claviceps purpurea</i> (LSD) - <i>Datura ferox</i> - <i>Datura metel</i> - <i>Datura stramonium</i> - <i>Ilex guayusa</i> - <i>Lobelia tupa</i> - <i>Lophophora williamsii</i> - <i>Myristica fragrans</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Salvia divinorum</i>
Anorexia nerviosa	<i>Cannabis sativa</i> - <i>Lobelia inflata</i>
Ansiolíticos - Sedantes	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Acorus calamus</i> - <i>Adonis vernalis</i> - <i>Agropyrum repens</i> - <i>Aloysia triphylla</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Anthemis nobilis</i> - <i>Artemisia dracunculoides</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Boswellia serrata</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Cecropia glaziovii</i> - <i>Centaurium umbellatum</i> - Citrus aurantium - Crataegus oxyacantha - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Eschscholzia californica</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hedera helix</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - Humulus lupulus - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - Hyoscyamus niger - <i>Inula helenium</i> - <i>Jathropa curcas</i> - Justicia pectoralis - <i>Laurus nobilis</i> - Lavandula officinalis - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Levisticum officinale</i> - <i>Lophophora williamsii</i> - <i>Luffa cylindrica</i> - <i>Marsdenia condurango</i> - Matricaria recutita - <i>Maytenus ilicifolia</i> - Melissa officinalis - <i>Mentha piperita</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Papaver rhoeas</i> - Papaver somniferum - Pasiflora sp - <i>Persea americana</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - Piper methysticum - <i>Psidium guajava</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Sassafras officinalis</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Solanum melongena</i> - <i>Solanum sisymbriifolium</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - Tilia cordata - <i>Urtica dioica</i> - Valeriana officinalis - <i>Verbena officinalis</i> - <i>Vitex agnus castus</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Anticonvulsivantes - Antiepilépticos	<i>Acorus calamus</i> - <i>Adonis vernalis</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Levisticum officinale</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Pfaffia paniculata</i> - <i>Prunus spinosa</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Vinca minor</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Arteriosclerosis	<i>Allium sativum</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Cecropia obtusifolia</i> - <i>Cynara scolymus</i> - Eleutherococcus senticosus - <i>Linum usitatissimum</i> - Saccharum officinale - <i>Tecoma stans</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Vaccinium macrocarpon</i>
Delirios	<i>Hyoscyamus niger</i>
Depresión	<i>Areca catechu</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - Hypericum perforatum - <i>Lobelia inflata</i> - <i>Myristica fragrans</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Paullinia cupana</i>
Energizantes - Tónico estimulantes	<i>Anemopaegma mirandum</i> - Areca catechu - <i>Artemisia absinthium</i> - Beta vulgaris var. rapacea - Energizantes - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Ephedra sinica</i> - Erythroxylon coca - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - Ilex paraguariensis - <i>Ilex yunnanensis</i> - Panax ginseng - Paullinia cupana - Pfaffia paniculata - Ptychopetalum olacoides - <i>Schisandra sinensis</i> - Strychnos nux vomica - Thea sinensis - <i>Turnera diffusa</i>
Enf. de Alzheimer - Demencia senil	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Curcuma longa</i> - Galanthus nivalis - Ginkgo biloba - <i>Glycine soja</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Thea sinensis</i>
Enf. de Parkinson	<i>Atropa belladonna</i> - Claviceps purpurea - Datura stramonium - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Thea sinensis</i>
Esclerosis múltiple	<i>Borago officinalis</i> - Cannabis sativa - <i>Ginkgo biloba</i> - Oenothera biennis - Polypodium leucotomos - <i>Ruta graveolens</i>
Esquizofrenia	<i>Areca catechu</i> - Oenothera biennis - <i>Rauwolfia serpentina</i>
Hiperglicinemia	Strychnos nux vomica

(Continúa Sistema Nervioso)

Patologías	Especies testeadas
Hipnosedantes - Insomnio	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mikania glomerata</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Passiflora sp</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Valeriana officinalis</i>
Marcos - Cinetosis	<i>Atropa belladonna</i>
Memoria	<i>Allium cepa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Biota orientalis</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Schisandra sinensis</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
Miastenia gravis	<i>Galanthus nivalis</i>
Migrañas - Jaquecas - Cefaleas	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Crataegus oxyacantha</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Neuralgias	<i>Arnica montana</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Cicuta maculatum</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Galanthus nivalis</i> - <i>Linum usitatissimum</i>
Neuralgia postherpética	<i>Ganoderma lucidum</i>
Neuralgia trigeminal	<i>Galanthus nivalis</i> - <i>Sambucus nigra</i>
Neuropatía diabética	<i>Oenothera biennis</i>
Neuropatía vestibular	<i>Ginkgo biloba</i>
Nistagmo	<i>Zingiber officinale</i>
Parálisis motoras	<i>Brassica nigra</i> - <i>Strychnos nux vomica</i>
Poliomielitis	<i>Galanthus nivalis</i>
Polineuritis	<i>Galanthus nivalis</i>
Sdre. Desatencional e Hiperkinesia infantil	<i>Oenothera biennis</i> - <i>Panax quinquefolius</i> - <i>Ginkgo biloba</i>
Sdre. Down	<i>Nicotiana tabacum</i>
Sdre. Tourette	<i>Cannabis sativa</i>
Temblores	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Ptychopetalum olacoides</i> - <i>Verbascum thapsus</i>
Vértigos - Sdre. Menière	<i>Ginkgo biloba</i> - <i>Zingiber officinale</i>

DERMATOLOGÍA

Debe tenerse en cuenta en este tópico que muchas de las especies mencionadas son de aplicación externa, debiéndose recurrir a la lectura de la monografía correspondiente para ampliar la información.

Patologías	Especies testeadas
Abesos	<i>Rheum palmatum</i>
Acné	<i>Arctium lappa</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Simmondsia chinensis</i> - <i>Solanum dulcamara</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Vitex agnus castus</i>
Aftas	<i>Cynara scolymus</i> - <i>Plantago lanceolata</i> - <i>Polypodium leucotomos</i>
Alergia	<i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Maytenus laevis</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Schisandra officinalis</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Zea mays</i>
Alopecia	<i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Ammi visnaga</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Pilocarpus jaborandi</i> - <i>Polyporus umbellatus</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Serenoa repens</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Urtica dioica</i>

(Continúa Dermatología)

Patologías	Especies testeadas
Arrugas	<i>Anacardium occidentale</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Glycine soja</i> - Medicago sativa - <i>Panax ginseng</i> - Saccharum officinale - <i>Simmondsia chinensis</i> - <i>Vitis vinifera</i>
Bromhidrosis - Sudoración excesiva	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Polyporus officinalis</i> - Salvia officinalis
Caspa	Juniperus oxycedrus - <i>Laurus nobilis</i> - Melaleuca alternifolia
Celulitis	<i>Ananas sativa</i> - Carapa guianensis - Hedera helix - Hydrocotyle asiatica - <i>Pausinystalia yohimbe</i>
Cicatrizante - Astringente	<i>Abies alba</i> - <i>Agave americana</i> - <i>Agrimonia eupatoria</i> - Aloe vera - <i>Ananas sativa</i> - <i>A. uva ursi</i> - Calendula officinalis - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Casearia sylvestris</i> - <i>Centaurium umbellatum</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - Croton lechleri - <i>Cupressus sempervirens</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Euphrasia officinalis</i> - Hamamelis virginiana - Hydrocotyle asiatica - Hypericum perforatum - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Justicia pectoralis</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Malpighia glabra</i> - Matricaria recutita - Mimosa tenuiflora - <i>Myrcia uniflora</i> - <i>Myroxylon balsamum</i> - <i>Myroxylon toluiferum</i> - <i>Opuntia ficus-indica</i> - <i>Pfaffia paniculata</i> - <i>Polygonum bistorta</i> - <i>Potentilla anserina</i> - <i>Prunus spinosa</i> - <i>Quercus ilex</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rosa canina</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Stryphnodendron adstringens</i> - <i>Styrax benzoin</i> - <i>Symphytum officinale</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Zea mays</i>
Dermatitis	<i>Aloe vera</i> - <i>Althaea officinalis</i> - <i>Avena sativa</i> - Calendula officinalis - <i>Cichorium autumnale</i> - Hamamelis virginiana - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - Matricaria recutita - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Plantago lanceolata</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - Thea sinensis
Dermatitis por quimioterapia	<i>Capsicum annum</i>
Dermatoiosis	<i>Colchicum autumnale</i>
Despigmentantes	<i>Althaea officinalis</i> - <i>Arctostaphylos uva ursi</i> - <i>Styrax benzoin</i>
Eczemas	<i>Agave americana</i> - <i>Ammi majus</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Borago officinalis</i> - Calendula officinalis - <i>Cynara scolymus</i> - Hamamelis virginiana - <i>Juniperus oxycedrus</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - Matricaria recutita - Oenothera biennis - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Silybum marianum</i> - Solanum dulcamara - <i>Taraxacum officinale</i>
Emoliente	<i>Abelmoschus esculens</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Althaea officinalis</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Geoffroea decorticans</i> - <i>Xanthium spinosum</i>
Escaras por decúbito	Hydrocotyle asiatica
Esclerodermia	<i>Colchicum autumnale</i>
Estrías postgravídicas	Hydrocotyle asiatica
Forunculosis	Arctium lappa - <i>Solanum dulcamara</i> - <i>Taraxacum officinale</i>
Herpes labial	<i>Juniperus oxycedrus</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - Melissa officinalis
Impétigo	<i>Arctium lappa</i> - Melaleuca alternifolia
Intertrigo	Calendula officinalis
Lepra	<i>Humulus lupulus</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - Smilax ornata
Liquen plano	<i>Ammi majus</i> - Calendula officinalis
Neurodermitis	Calendula officinalis
Onicomiosis - Paroniquia	Melaleuca alternifolia
Pediculosis	<i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - Quassia amara
Pie de atleta	Melaleuca alternifolia - Smilax lundellii
Piodermatitis	<i>Plantago major</i>
Protector piel / solar (fotoprotectores)	<i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Agathosma betulina</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Carapa guianensis</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - Hamamelis virginiana - <i>Maytenus laevis</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Quercus ilex</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Vitis vinifera</i>
Potección en radioterapia	<i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Rosa canina</i>

(Continúa Dermatología)

Patologías	Especies testeadas
Prurito - Urticaria	<i>Avena sativa</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Verbascum densiflorum</i>
Psoriasis	<i>Aloe vera</i> - <i>Ammi majus</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Colchicum autumnale</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Solanum dulcamara</i>
Pustulosis plamoplantar	<i>Colchicum autumnale</i>
Quemaduras	<i>Aloe vera</i> - <i>Althaea officinalis</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Simmondsia chinensis</i>
Queratitis herpética	<i>Calendula officinalis</i>
Rubefascentes	<i>Abies alba</i> - <i>Acorus calamus</i> - <i>Agropyrum repens</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Brassica sp.</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Guaiacum officinale</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Myroxylon balsamum</i> - <i>Polyporus officinalis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Tropaeum majus</i>
Sarna	<i>Brassica alba</i> - <i>Juniperus oxycedrus</i> - <i>Momordica charantia</i>
Seborrea	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Juniperus oxycedrus</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Simmondsia chinensis</i> - <i>Tropaeum majus</i>
Síndrome de Behçet	<i>Colchicum autumnale</i>
Síndrome de Sweet	<i>Colchicum autumnale</i>
Sudoración	<i>Matricaria recutita</i> - <i>Salvia officinalis</i>
Tiñas	<i>Brassica alba</i>
Úlceras dérmicas / diabéticas	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Cupressus sempervirens</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Myroxylon balsamum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i>
Verrugas	<i>Chelidonium majus</i> - <i>Colchicum autumnale</i> - <i>Cupressus sempervirens</i> - <i>Drosera rotundifolia</i> - <i>Ficus carica</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Juniperus sabina</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Simmondsia chinensis</i> - <i>Podophyllum peltatum</i>
Vitiligo	<i>Ammi majus</i> - <i>Ammi visnaga</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Levisticum officinale</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Ruta pinnata</i> - <i>Tribulus terrestris</i>

APARATO UROGENITAL

Tener en cuenta que salvo contadas ocasiones, los diuréticos vegetales actúan de manera acuarética sin intervenir en los mecanismos de reabsorción tubular. Esto hace que tengan menos potencia que diuréticos de síntesis. En casos de infecciones urinarias es importante disponer el recuento de gérmenes y la correspondiente identificación de los mismos. En estos casos muchas especies presentan actividad frente a contaminaciones urinarias y no frente a infecciones, aunque pueden resultar muy efectivos en los períodos de interurrencias asintomáticas de dichas infecciones.

Patologías	Especies testeadas
Adenoma prostático	Ver <i>Oncología</i>
Antiandrógenos	Ver <i>Enf. Endócrinas</i>
Anticonceptivos masculinos	<i>Azadirachta indica</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Gossypium sp.</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Justicia pectoralis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Spartium junceum</i>
Cistinuria	<i>Brassica campestris</i>

(Continúa Aparato Urogenital)

Patologías	Especies testeadas
Diuréticos	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Agathosma betulina</i> - <i>Agropyrum repens</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Baccharis genistelloides</i> - <i>Bauhinia candicans</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Cecropia adenopus</i> - <i>Cecropia peltata</i> - <i>Centaurea cyanus</i> - <i>Centaureum umbellatum</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Convalaria majalis</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - <i>Cordia salicifolia</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Echinodorus macrophyllus</i> - <i>Equisetum arvense</i> - <i>Equisetum bogotense</i> - <i>Equisetum giganteum</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Fabiana imbricata</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fraxinus excelsior</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Guaiacum officinale</i> - <i>Gymnema sylvestre</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Iris versicolor</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Levisticum officinale</i> - <i>Ligusticum sativum</i> - <i>Luffa operculata</i> - <i>Malva parviflora</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Opuntia ficus-indica</i> - <i>Origanum majorana</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Phyllanthus sellowianus</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Prunus spinosa</i> - <i>Quercus robur</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruscus aculeatus</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sambucus mexicana</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Sassafras officinalis</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Smilax sp.</i> - <i>Solanum dulcamara</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Stevia rebaudiana</i> - <i>Styrax benzoin</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Tecoma stans</i> - <i>Tilia cordata</i> - <i>Tribulus terrestris</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Verbascum densiflorum</i> - <i>Verbena officinalis</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Xanthium spinosum</i> - <i>Xanthium strumarium</i> - <i>Zea mays</i>
Enf. de Peyronie	<i>Glycine soja</i> - <i>Persea americana</i>
Enuresis - Incontinencia urinaria	<i>Arctostaphylos uva ursi</i> - <i>Cupressus sempervirens</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
Estimulante de la espermatogénesis	<i>Allium cepa</i> - <i>Cynamorium coccineum</i> - <i>Lepidium peruvianum</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Infecciones de vías urinarias	<i>Agathosma betulina</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Copaifera officinalis</i> - <i>Fabiana imbricata</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Melaleuca cajuputi</i> - <i>Myroxylon toluiferum</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Styrax benzoin</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Tropaeolum majus</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Vaccinium macrocarpon</i>
Insuficiencia renal	<i>Ephedra sinica</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Opuntia ficus-indica</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Rheum palmatum</i>
Litiasis urinaria	<i>Ammi visnaga</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Brassica campestris</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Phyllanthus sellowianus</i> - <i>Quercus robur</i> - <i>Rosa canina</i> - <i>Tribulus terrestris</i> - <i>Vaccinium macrocarpon</i> - <i>Zea mays</i>
Nefritis - Glomerulonefritis	<i>Mikania hirsutissima</i> - <i>Vitis vinifera</i>
Retención Urinaria - Tenesmo	<i>Atropa belladonna</i>

GINECOLOGÍA

En el caso puntual de *Claviceps purpurea* se hace mención a los derivados semisintéticos obtenidos del *cornezuelo de centeno*. Se recomienda no mezclar plantas con actividad hormonal y anticonceptivos sintéticos. Tener en cuenta los casos de tumores hormondpendientes antes de prescribir especies medicinales con actividad estrogénica.

Patologías	Especies testeadas
Anticonceptivos femeninos	<i>Abrus precatorius</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Dioscorea sp.</i> - <i>Embelia ribes</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Piper longum</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i>
Climaterio - Menopausia	<i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Dioscorea sp.</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hypericum limaterio</i> - <i>perforatum</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Trifolium pratense</i> - <i>Vinca minor</i>
Dimenorrea	<i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Potentilla anserina</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Vitex agnus castus</i>

(Continúa Ginecología)

Patologías	Especies testeadas
Displasia mamaria	<i>Oenothera biennis</i>
Eclampsia	<i>Salix alba</i>
Emenagogos	<i>Apium graveolens</i> - <i>Artemisia abrotanum</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Artemisia vulgaris</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i>
Endometriosis	<i>Oenothera biennis</i> - <i>Symphytum officinale</i>
Estimulantes estrogénicos	<i>Asclepias tuberosa</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sarothamnus scoparium</i> - <i>Trifolium pratense</i> - <i>Trifolium subterraneum</i> - <i>Vitex negundo</i>
Estimulante de fertilidad	<i>Lepidium peruvianum</i> - <i>Tropaeolum tuberosum</i>
Galactogogos	<i>Anethum graveolens</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Verbena officinalis</i>
Hiperprolactinemias	<i>Claviceps purpurea</i>
Oxotóxicos	<i>Claviceps purpurea</i>
Sdre. Premntrual	<i>Borago officinalis</i> - <i>Equisetum giganteum</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Vitex agnus castus</i> - <i>Zea mays</i>
Tricomoniasis	<i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Psidium guajava</i>

INFECTOLOGÍA

Se han seleccionado principalmente aquellos microorganismos de importancia infectológica medicinal humana. Asimismo, y siempre siguiendo un estricto orden alfabético, se han incorporado microorganismos contaminantes de alimentos, infectantes de animales y vectores de enfermedades.

Microorganismo	Especies testeadas
<i>Absidia ramosa</i>	<i>Lippia alba</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Lavandula officinalis</i> - <i>Mentha pulegium</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Schinus molle</i>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i>
<i>Actinomyces sp.</i>	<i>Lentinus edodes</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Vaccinium macrocarpon</i>
<i>Aegrobacterium tumefaciens</i>	<i>Mangifera indica</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Schinus molle</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Schinus molle</i>
<i>Alkaligenes viscolactis</i>	<i>Ageratum conyzoides</i>
<i>Alternaria sp</i>	<i>Rosmarinus officinalis</i>
<i>Ancylostoma duodenale</i>	<i>Artemisia absinthium</i> - <i>Caesalpinia ferrea</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
<i>Ascaris galli</i>	<i>Punica granatum</i>
<i>Ascaris lumbricoides</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Artemisia maritima</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Ficus carica</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tanacetum vulgare</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
<i>Ascaris vermicularis</i>	<i>Ananas sativa</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Artemisia maritima</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i>
<i>Aspergillus aegyptiacus</i>	<i>Citrus aurantium</i>
<i>Aspergillus alternata</i>	<i>Schinus molle</i>
<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Ammi visnaga</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Capsicum frutescens</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Solanum sisymbriifolium</i> - <i>Syzygium aromaticum</i>

(Continúa Infectología)

Microrganismo	Especies testeadas
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Artemisia dracuncululus - Artemisia molinieri - Artemisia selengensis - Capsicum frutescens - Carthamus tinctorius - Cinnamomum zeylanicum - Hyssopus officinalis - Juniperus communis - Nicotiana tabacum - Passiflora incarnata - Rheum palmatum - Tamarindus indica</i>
<i>Aspergillus nidulans</i>	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>
<i>Aspergillus niger</i>	<i>Allium cepa - Capsicum frutescens - Cassia occidentalis - Cassia angustifolia - Casearia sylvestris - Cinnamomum zeylanicum - Conyza bonariensis - Curcuma longa - Foeniculum vulgare - Larrea divaricata - Melaleuca alternifolia - Nicotiana glauca - Ocimum basilicum - Peumus boldus - Punica granatum - Schinus molle - Solanum sisymbriifolium - Tamarindus indica - Thymus vulgaris</i>
<i>Aspergillus orizae</i>	<i>Mentha piperita</i>
<i>Aspergillus parasiticus</i>	<i>Allium sativum - Capsicum frutescens</i>
<i>Azotobacter vinelandii</i>	<i>Artemisia sublessingiana</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Fumaria officinalis - Zingiber officinale</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Ageratum conyzoides - Azadirachta indica - Capsicum annuum - Cassia angustifolia - Cassia occidentalis - Eucalyptus globulus - Ginkgo biloba - Melia azederach - Olea europaea - Persea americana - Psidium guajava - Tamarindus indica - Trigonella foenum-graecum - Zingiber officinale</i>
<i>Bacillus coagulans</i>	<i>Bidens pilosa</i>
<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Lentinus edodes - Tamarindus indica</i>
<i>Bacillus pumillus</i>	<i>Apium graveolens - Trigonella foenum-graecum</i>
<i>Bacillus pyoceaneus</i>	<i>Hydrocotile asiatica</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Acorus calamus - Adiantum capillus veneris - Allium sativum - Aloe vera - Aloysia triphylla - Anacardium occidentale - Anethum graveolens - Apium graveolens - Arctium lappa - A. uva ursi - Areca catechu - Artemisia absinthium - Asclepias curassavica - Baccharis crispa - Baccharis notoserigila - Berberis vulgaris - Bidens pilosa - Bixa orellana - Capsicum annuum - Casearia sylvestris - Cassia occidentalis - Cimicifuga racemosa - Cinnamomum zeylanicum - Cnicus benedictus - Combretum caffrum - Combretum micranthum - Croton lechleri - Cymbopogon citratus - Eucalyptus globulus - Eugenia uniflora - Foeniculum vulgare - (continúa detrás) Fraxinus ornus - Galega officinalis - Ganoderma lucidum - Ginkgo biloba - Glycyrrhiza glabra - Humulus lupulus - Hydrocotile asiatica - Hyoscyamus niger - Juniperus communis - Kalanchoe pinnata - Larrea divaricata - Mangifera indica - Maytenus ilicifolia - Melia azederach - Mentha piperita - Mentha pulegium - Mimosa tenuiflora - Momordica charantia - Ocimum micranthum - Olea europaea - Persea americana - Petiveria alliacea - Pimpinella anisum - Plantago major - Punica granatum - Ricinus communis - Rosmarinus officinalis - Ruta graveolens - Salvia officinalis - Sanguinaria canadensis - Satureja boliviana - Satureja montana - Satureja parvifolia - Schinus molle - Smilax lanceolata - Syzygium aromaticum - Tamarindus indica - Tabebuia (viene de página anterior) impetiginosa - Tagetes minuta - Thymus vulgaris - Trigonella foenum-graecum - Tropaeolum majus - Vitex negundo - Withania somnifera - Xanthium spinosum - Xanthium strumarium - Zingiber officinale</i>
<i>Bacterioides gingivalis</i>	<i>Mangifera indica</i>
<i>Beneckea natriegens</i>	<i>Schinus molle</i>
<i>Biomphalaria alexandrina</i>	<i>Allium cepa - Allium sativum - Ammi majus - Commiphora molmol - Equisetum giganteum</i>
<i>Biomphalaria glabrata</i>	<i>Achyrocline satureoides - Anacardium occidentale - Annona muricata - Annona sp. - Arctostaphylos uva ursi - Baccharis trimera - Equisetum giganteum - Guaiacum officinale - Hamamelis virginiana - Jathropa curcas - Laurus nobilis - Mikania hirsutissima - Rheum palmatum - Ricinus communis - Stryphnodendron adstringens - Tabebuia impetiginosa</i>
<i>Biomphalaria pfeifferi</i>	<i>Garcinia kola</i>
<i>Biomphalaria straminea</i>	<i>Guaiacum officinale - Luffa operculata</i>
<i>Biomphalaria sp.</i>	<i>Agave americana</i>
<i>Biomphalaria tenagophila</i>	<i>Guaiacum officinale</i>
<i>Blastocystis hominis</i>	<i>Uncaria tomentosa</i>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Trigonella foenum-graecum</i>

(Continúa **Infectología**)

Microrganismo	Especies testeadas
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Grindelia robusta</i> - <i>Tussilago farfara</i>
<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Peumus boldus</i>
<i>Botrioccephalus sp.</i>	<i>Dryopteris filix mas</i>
<i>Bretanomyces anomalus</i>	<i>Allium cepa</i>
<i>Brevibacterium lineus</i>	<i>Schinus molle</i>
<i>Brucella abortus</i>	<i>Cnicus benedictus</i>
<i>Brucella bronchoseptica</i>	<i>Cnicus benedictus</i>
<i>Brucella sp.</i>	<i>Polyporus umbellatus</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i>
<i>Bulinus globulosus</i>	<i>Garcinia kola</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Rheum palmatum</i>
<i>Bulinus truncatus</i>	<i>Ammi majus</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Commiphora molmol</i> - <i>Ruta chalepensis</i> - <i>Tamarindus indica</i>
<i>Bursaphelenchus xylophilus</i>	<i>Areca catechu</i>
<i>Caenorhabditis elegans</i>	<i>Apium graveolens</i> - <i>Ocimum sanctum</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Artemisia dracunculus</i> - <i>Artemisia molinieri</i> - <i>Artemisia selengensis</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Capsicum frutescens</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Cecropia obtusifolia</i> - Cinnamomum zeylanicum - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Euphrasia officinalis</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hedera helix</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Medicago sativa</i> - Melaleuca alternifolia - <i>Melia azederach</i> - <i>Mentha pulegium</i> - <i>Mikania micrantha</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Mycobacterium canis</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Rosa x damascena</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruscus aculeatus</i> - <i>Ruta chalepensis</i> - Ruta graveolens - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Schinus molle</i> - Smilax lundellii - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Stevia rebaudiana</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Tecoma stans</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Viscum album</i>
<i>Candida albicans resistente a fluconazol</i>	Melaleuca alternifolia
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Viscum album</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Apium graveolens</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Psidium guajava</i>
<i>Candida lipolytica</i>	<i>Allium cepa</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i>
<i>Candida lunata</i>	<i>Mangifera indica</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Curcuma longa</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Smilax lundellii</i>
<i>Candida pseudotropicalis</i>	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>
<i>Candida pulcherrima</i>	<i>Cetraria islandica</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Artemisia scoparia</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i>
<i>Candida stellatoidea</i>	<i>Psidium guajava</i> - <i>Smilax lundellii</i>
<i>Caprinus comatus</i>	<i>Panax ginseng</i>
<i>Chrysomya albiceps</i>	<i>Punica granatum</i>
<i>Citomegalovirus</i>	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Manihot sculentum</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Urtica dioica</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Origanum vulgare</i> - <i>Schinus molle</i>
<i>Citrobacter sp.</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>A. uva ursi</i>
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	<i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Petiveria alliacea</i>
<i>Cladosporium cucumerinum</i>	<i>Polygonum punctatum</i>

(Continúa Infectología)

Microrganismo	Especies testeadas
<i>Cladosporium herbarum</i>	<i>Chelidonium majus</i>
<i>Cladosporium sphaerospermum</i>	<i>Petiveria alliacea</i> - <i>Polygonum punctatum</i>
<i>Cladosporium werneckiei</i>	<i>Allium cepa</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i>
<i>Clamidia trachomatis</i>	<i>Berberis vulgaris</i> - <i>Hydrastis canadensis</i>
<i>Clonorchis sinensis</i>	<i>Nasturtium officinale</i>
<i>Clostridium histolyticum</i>	<i>Aloe vera</i>
<i>Clostridium paraputrificum</i>	<i>Allium cepa</i>
<i>Clostridium sporogenes</i>	<i>Anacardium occidentale</i> - <i>Capsicum annum</i>
<i>Clostridium tetani</i>	<i>Capsicum annum</i>
<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Allium sativum</i>
<i>Colletotrichum gloeosporoides</i>	<i>Persea americana</i>
<i>Colletotrichum lindemuthianum</i>	<i>Azadirachta indica</i>
<i>Colpidium colpoda</i>	<i>Berberis vulgaris</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Apium graveolens</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
<i>Corynebacterium pyogens</i>	<i>Anacardium occidentale</i>
<i>Corynebacterium xeros</i>	<i>Aloe vera</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Baccharis genistelloides</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Viscum album</i>
<i>Curvalaria lanata</i>	<i>Taxus brevifolia</i>
<i>Demodex folliculorum</i>	<i>Eucalyptus globulus</i>
<i>Didymella bryoniae</i>	<i>Ageratum conyzoides</i>
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	<i>Grindelia robusta</i> - <i>Ocimum sanctum</i>
<i>Entamoeba histolitica</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Cinchona</i> sp - <i>Curcuma zedoaria</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
<i>Enterobacter aerogens</i>	<i>Bidens pilosa</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Origanum vulgare</i>
<i>Enterobacter agglomerans</i>	<i>Origanum vulgare</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Aloe vera</i> - <i>Taxus brevifolia</i>
<i>Enterobacter faecalis</i>	<i>Arctostaphylos uva ursi</i>
<i>Enterobacter sp.</i>	<i>Arctostaphylos uva ursi</i>
<i>Enterobius vermicularis</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Artemisia maritima</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Dryopteris filix mas</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
<i>Enterococcus sp.</i>	<i>Chelidonium majus</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Acorus calamus</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Malpighia glabra</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Smilax regelii</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> <i>Tamarindus indica</i> - <i>Taxus brevifolia</i>
<i>Epidermophyton sp</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Inula helenium</i>
<i>Erwinia amylovora</i>	<i>Ruta graveolens</i>
<i>Erwinia carotovora</i>	<i>Ruta graveolens</i>

Microrganismo	Especies testeadas
<i>Escherichia coli</i>	<i>Abelmoschus esculens</i> - <i>Achillea millefolium</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloysia triphylla</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Berberis chitria</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Cecropia peltata</i> - <i>Cecropia obtusifolia</i> - <i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Echinododrus macrophyllus</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Malva verticillata</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mikania glomerata</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Minthostachys mollis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Origanum majorana</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruta chalapensis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Smilax spinosa</i> - <i>Sevia rebaudiana</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Tropaelum majus</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Vaccinium macrocarpon</i> - <i>Vitex negundo</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Xanthium spinosum</i> - <i>Zea mays</i> - <i>Zingiber officinale</i>
<i>Fasciola hepática</i>	<i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Commiphora molmol</i>
<i>Fusarium culmosum</i>	<i>Artemisia molinieri</i>
<i>Fusarium moniliforme</i>	<i>Melia azederach</i>
<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Azadirachta indica</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Valeriana officinalis</i>
<i>Fusarium solani</i>	<i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i>
<i>Fusarium sp.</i>	<i>Chelidonium majus</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Melaleuca alternifolia</i>
<i>Geotrichum candidum</i>	<i>Allium cepa</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Medicago sativa</i>
<i>Giardia duodenalis</i>	<i>Plantago major</i>
<i>Giardia lamblia</i>	<i>Abies alba</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Mangifera indica</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Berberis vulgaris</i>
<i>Hafnia alvei</i>	<i>Origanum vulgare</i>
<i>Hafnia sp.</i>	<i>Allium sativum</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mentha spicata</i> - <i>Myroxylon balsamum</i> - <i>Vaccinium macrocarpon</i>
<i>Helicobacter pylori resist. claritromicina y amoxicilina</i>	<i>Glycyrrhiza glabra</i>
<i>Herpes simplex virus I (HSV-2)</i>	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Baccharis articulata</i> - <i>Baccharis genistelloides</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Cordia salicifolia</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melaleuca cajeputi</i> - <i>Melaleuca azederach</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Minthostachys mollis</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Verbascum thapsus</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Vitis vinifera</i>
<i>Herpes simplex virus II (HSV-2)</i>	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Dryopteris filix mas</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Viscum album</i>

(Continúa Infectología)

Microrganismo	Especies testeadas
<i>HSV resistentes a acyclovir y foscarnet</i>	<i>Croton lechleri</i>
<i>Heterobasidium annosum</i>	<i>Ruta graveolens</i>
H.I.V	<i>Achyrocline satureoides - Aloe vera - Ammi mjaus - Andrographis paniculata - Arctium lappa - Cetraria islandica - Cichorium intybus - Curcuma longa - Ganoderma lucidum - Garcinia cambogia - Glycyrrhiza glabra - Grifolia frondosa - Guaiacum officinale - Hedera helix - Hypericum perforatum - Hyssopus officinalis - Jathropa curcas - Larrea tridentata - Lentinus edodes - Lithospermum erhytrorrhizum - Lonicera japonica - Melissa officinalis - Momordica charantia - Morinda citrifolia - Olea europaea - Phyllanthus niruri - Phyllanthus sellowianus - Quassia amara - Rheum palmatum - Ricinus communis - Rosmarinus officinalis - Satureja montana - Spirulina maxima - Tabebuia impetiginosa - Thea sinensis - Urtica dioica - Viscum album</i>
<i>Hymenolepis nana</i>	<i>Chenopodium ambrosioides</i>
<i>Hystoplasma capsulatum</i>	<i>Allium sativum - Cinnamomum zeylanicum</i>
<i>Klebsiella aerogens</i>	<i>Ageratum conyzoides - Berberis chitria - Vitex negundo</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Ganoderma lucidum</i>
<i>Klebsiella ozanae</i>	<i>Salvia officinalis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Allium sativum - Aloe vera - Anacardium occidentale - A. uva ursi - Berberis vulgaris - Bidens pilosa - Citrus aurantium - Cola acuminata - Combretum micranthum - Inula helenium - Melaleuca alternifolia - Mimosa tenuiflora - Ocimum sanctum - Origanum vulgare - Punica granatum - Satureja parvifolia - Schinus molle - Teucrium chamaedrys - Xanthium spinosum</i>
<i>Klebsiella pneumoniae resist. Estreptomycin</i>	<i>Anacardium occidentale</i>
<i>Kloekera apivvulata</i>	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Rosmarinus officinalis</i>
<i>Lactobacillus odontolyticus</i>	<i>Allium cepa</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Schinus molle - Dryopteris filix mas</i>
<i>Lactobacillus sp.</i>	<i>Lentinus edodes</i>
<i>Lactobacterium buchnerii</i>	<i>Anethum graveolens</i>
<i>Lebistes reticulatus</i>	<i>Psidium guajava</i>
<i>Lenzites elegans</i>	<i>Larrea divaricata</i>
<i>Leishmania amazonensis</i>	<i>Curcuma longa - Kalanchoe pinnata</i>
<i>Leishmania brasiliensis</i>	Anacardium occidentale - <i>Annona muricata - Dorstenia brasiliensis</i>
<i>Leishmania donovani</i>	<i>Berberis vulgaris - Glycyrrhiza inflata - Hydrastis canadensis - Marsdenia condurango</i>
<i>Leishmania enrietti</i>	<i>Echinacea sp</i>
<i>Leishmania infantum</i>	<i>Hedera helix</i>
<i>Leishmania major</i>	<i>Curcuma longa - Melaleuca alternifolia - Melissa officinalis - Thymus vulgaris</i>
<i>Leishmania panamensis</i>	<i>Annona muricata</i>
<i>Leishmania sp.</i>	<i>Cola acuminata - Tabebuia impetiginosa</i>
<i>Leishmania tropica</i>	<i>Hedera helix</i>
<i>Leptospira icterohamorrhagiae</i>	<i>Matricaria recutita</i>
<i>Leptospira ponema</i>	<i>Fraxinus ornus</i>
<i>Leuconastes cremoris</i>	<i>Schinus molle</i>
<i>Listeria monocytogens</i>	<i>Cinnamomum zeylanicum - Chlorella pyrenoidosa - Coriandrum sativum - Echinacea sp - Eleutherococcus senticosus - Mentha piperita - Petiveria alliacea - Pluchea sagittata - Rosmarinus officinalis - Thymus vulgaris</i>
<i>Lymnaea acuminata</i>	<i>Argemone mexicana - Punica granatum - Zingiber officinale</i>

(Continúa **Infectología**)

Microorganismo	Especies testeadas
<i>Lymnaea cailliaudi</i>	<i>Commiphora molmol</i>
<i>Macrophonia phaseolina</i>	<i>Cassia angustifolia</i>
<i>Malassezia pachydermatis</i>	<i>Ocimum sanctum</i>
<i>Meloidogyne incognita</i>	<i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Ricinus communis</i>
<i>Meloidogyne javanica</i>	<i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Ricinus communis</i>
<i>Micrococcus aureus</i>	<i>Xanthium spinosum</i>
<i>Micrococcus flavus</i>	<i>Plantago major</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i>
<i>Micrococcus glutamiosus</i>	<i>Eucalyptus globulus</i>
<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Baccharis crispa</i> - <i>Baccharis notoserghila</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Smilax lanceolata</i>
<i>Micrococcus pyogens</i>	<i>Persea americana</i> - <i>Ruta graveolens</i>
<i>Micrococcus roseus</i>	<i>Bidens pilosa</i>
<i>Micrococcus sp.</i>	<i>Olea europaea</i> - <i>Peumus boldus</i>
<i>Microellobosporia flavea</i>	<i>Achillea millefolium</i>
<i>Microsporium canis</i>	<i>Artemisia scoparia</i> - <i>Baccharis genistelloides</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Drosera rotundifolia</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Manihot sculentum</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Passiflora in carnata</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Smilax regelii</i> - <i>Smilax spinosa</i> - <i>Sonchus oleraceus</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Taxus brevifolia</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Viscum album</i>
<i>Microsporium cookei</i>	<i>Inula helenium</i> - <i>Passiflora incarnata</i>
<i>Microsporium fulvum</i>	<i>Jathropa curcas</i> - <i>Manihot sculentum</i>
<i>Microsporium gypseum</i>	<i>Acorus calamus</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Artemisia gypseum</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Cecropia obtusifolia</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Malpighia glabra</i> - <i>Manihot sculentum</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Mentha citrata</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
<i>Molinema dessetae</i>	<i>Annona muricata</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Melaleuca alternifolia</i>
<i>Moraxella sp.</i>	<i>Schinus molles</i>
<i>Mycobacterium aurum</i>	<i>Sanguinaria canadensis</i>
<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Angelica archangelica</i> - <i>Cetraria islandica</i>
<i>Mycobacterium butiricum</i>	<i>Crocus sativa</i>
<i>Mycobacterium canis</i>	<i>Asclepias curassavica</i>
<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i>
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Arctium lappa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Sassafras randaiense</i> - <i>Schinus molle</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Aloysia triphylla</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Lippia integrifolia</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Mammea americana</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melilotus officinalis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Simmondsia chinensis</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
<i>Mycobacterium tubercu. Multiresistente</i>	<i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Hydrastis canadensis</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Arctostaphylos uva ursi</i>
<i>Naegleria fowleri</i>	<i>Artemisia abrotanum</i>

(Continúa Infectología)

Microorganismo	Especies testeadas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Abelmoschus esculens</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Combretum caffrum</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Zea mays</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Berberis vulgaris</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Momordica charantia</i>
<i>Neurospora crassa</i>	<i>Amaranthus caudatus</i> - <i>Cecropia peltata</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i>
<i>Nigrospora oryzae</i>	<i>Taxus brevifolia</i>
<i>Nipponstrongylus brasiliensis</i>	<i>Annona muricata</i>
<i>Onchocera volvulus</i>	<i>Ricinus communis</i>
<i>Oncomelania hupensis</i>	<i>Jathropa curcas</i> - <i>Rheum palmatum</i>
<i>Oxyuros</i>	Ver <i>Enterobius vermicularis</i>
<i>Panagrellus redivivus</i>	<i>Apium graveolens</i>
<i>Parasitosis en gral.</i>	<i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Artemisia cina</i> - <i>Artemisia vulgaris</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Carapa guianensis</i> - <i>Dryopteris filix mas</i> - <i>Ficus carica</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i>
<i>Pasteurella pestis</i>	<i>Phyllanthus niruri</i>
<i>Pediculus capitis/humanus</i>	<i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Quassia amara</i>
<i>Pediculus vestimenta</i>	<i>Illicium verum</i>
<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Solanum sisymbriifolium</i>
<i>Penicillium cyclopium</i>	<i>Citrus aurantium</i> - <i>Schinus molle</i>
<i>Penicillium digitatum</i>	<i>Origanum vulgare</i> - <i>Tamarindus indica</i>
<i>Penicillium expansum</i>	<i>Nicotiana glauca</i> - <i>Solanum sisymbriifolium</i>
<i>Penicillium italicum</i>	<i>Schinus molle</i>
<i>Penicillium javanicum</i>	<i>Ageratum conyzoides</i>
<i>Penicillium notatum</i>	<i>Juniperus communis</i> - <i>Larrea divaricata</i>
<i>Penicillium sp.</i>	<i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i>
<i>Pheritima posthuma</i>	<i>Punica granatum</i>
<i>Phialophora jeanselmei</i>	<i>Artemisia scoparia</i>
<i>Pichia membranaefaciens</i>	<i>Cinnamomum cassia</i>
<i>Piedraia hortae</i>	<i>Anmi majus</i> - <i>Artemisia scoparia</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Sonchus oleraceus</i>
<i>Plasmodium berghei</i>	<i>Artemisia annua</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Artemisia mexicana</i> - <i>Azadirachta indica</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cinchona sp</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Dorstenia brasiliensis</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Quassia amara</i>
<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Albizia gummifera</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Artemisia annua</i> - <i>Aspilia mossambicensis</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cinchona sp</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Satureja parvifolia</i>
<i>Plasmodium falciparum cloroquino-resistente</i>	<i>Azadirachta indica</i> - <i>Satureja parvifolia</i>
<i>Plasmodium falciparum pirimetamina-resistente</i>	<i>Azadirachta indica</i> - <i>Satureja parvifolia</i>
<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Artemisia annua</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cinchona sp</i>
<i>Pleuralus astreatus</i>	<i>Taxus brevifolia</i>
<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Capsicum frutescens</i> - <i>Ginkgo biloba</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Allium cepa</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Syzygium aromaticum</i>

(Continúa **Infectología**)

Microrganismo	Especies testeadas
<i>Pox virus</i>	<i>Chelidonium majus</i>
<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Syzygium aromaticum</i>
<i>Prevotella sp.</i>	<i>Lentinus edodes</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Cassia angustifolia</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Zingiber officinale</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Althaea officinalis</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Echinodorus macrocephallus</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Ruta chalapensis</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Stevia rebaudiana</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Vitex negundo</i>
<i>Protothera wickerhamii</i>	<i>Solanum sisymbriifolium</i>
<i>Provideencia sp.</i>	<i>Allium sativum</i>
<i>Pseudalleschiera boydii</i>	<i>Cassia occidentalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Abelmoschus esculens</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Althaea officinalis</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Berberis chitria</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mikania glomerata</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Stevia rebaudiana</i> - <i>Stryphnodendron adstringens</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Vitex negundo</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Xanthium spinosum</i> - <i>Zingiber officinale</i>
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Rosmarinus officinalis</i>
<i>Pseudomonas pseudomalli</i>	<i>Taxus brevifolia</i>
<i>Pseudomonas saccharophila</i>	<i>Mangifera indica</i>
<i>Pseudomonas solanacearum</i>	<i>Apium graveolens</i>
<i>Pseudomonas syringae</i>	<i>Ruta graveolens</i>
<i>Psoroptes cuniculi</i>	<i>Lavandula officinalis</i> - <i>Momordica charantia</i>
<i>Puccinia recondita</i>	<i>Nicotiana tabacum</i>
<i>Pythium sp.</i>	<i>Ananas sativa</i>
<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Cassia angustifolia</i> - <i>Ruta graveolens</i>
<i>Rhizopus nigricans</i>	<i>Peumus boldus</i> - <i>Tamarindus indica</i>
<i>Rhodotorula glutinis</i>	<i>Medicago sativa</i>
<i>Rhodotorula sp.</i>	<i>Allium sativum</i>
<i>Rinovirus</i>	<i>Achyroclines saturoides</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Zingiber officinale</i>
<i>Rotavirus</i>	<i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha aquatica</i> - <i>Stevia rebaudiana</i>
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Cympogon citratus</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Proteus vulgaris</i> - <i>Sassafras randaiense</i> - <i>Solanum sisymbriifolium</i>
<i>Saccharomyces vini</i>	<i>Anethum graveolens</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Tanacetum parthenium</i>
<i>Salmonella faecalis</i>	<i>Cympogon citratus</i>
<i>Salmonella newport</i>	<i>Ricinus communis</i>
<i>Salmonella paratyphi</i>	<i>Aloe vera</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Tropaleum majus</i> - <i>Xanthium strumarium</i>

(Continúa Infectología)

Microorganismo	Especies testeadas
<i>Salmonella typhi</i>	<i>Allium cepa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Argemone mexicana</i> - <i>Beta vulgaris</i> var. <i>rapacea</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Berberis chitria</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Cymbopon citratus</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Plantago lanceolata</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sambucus mexicana</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Taxus brevifolia</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Tropaeolum majus</i> - <i>Zingiber officinale</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Bidens pilosa</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Xanthium spinosum</i>
<i>Saprolegnia</i> sp.	<i>Thymus vulgaris</i>
<i>Sarcinia lutea</i>	<i>Momordica charantia</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Tanacetum parthenium</i>
<i>Sarcoptes scabiei</i>	Curcuma longa - <i>Myroxylon balsamum</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Myroxylon toluiferum</i> - <i>Sassafras officinalis</i>
<i>Schistosoma haematobium</i>	<i>Marrubium vulgare</i>
<i>Schistosoma mansonii</i>	<i>Ammi majus</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Baccharis trimera</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Guaiacum officinale</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Luffa operculata</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Zingiber officinale</i>
<i>Schistosoma resistente a praziquatel</i>	<i>Commiphora mulmul</i>
<i>Sclerotium rolfi</i>	<i>Ageratum conyzoides</i>
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	<i>Ocimum sanctum</i>
<i>Serratia digitata</i>	<i>Cymbopon citratus</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Allium cepa</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Schinus molle</i>
<i>Shigella boydii</i>	<i>Ocimum sanctum</i>
<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Smilax lundellii</i>
<i>Shigella enteritides</i>	<i>Minthostachys mollis</i>
<i>Shigella flexnerii</i>	<i>Arctium lappa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Minthostachys mollis</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Tagetes minuta</i>
<i>Shigella shigae</i>	<i>Lonicera japonica</i>
<i>Shigella sonnei</i>	<i>Arctium lappa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Salvia officinalis</i>
<i>Shigella virchow</i>	<i>Psidium guajava</i>
<i>Sporotrichum schenckii</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Artemisia dracunculus</i>
<i>Sporotrichum</i> sp.	<i>Allium sativum</i>
<i>Staphylococcus albus</i>	<i>Apium graveolens</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Xanthium strumarium</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (continúa detras)	<i>Abelmoschus esculens</i> - <i>Achillea millefolium</i> - <i>Achyrocline saturoides</i> - <i>Acorus calamus</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Aloysia triphylla</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Argemone mexicana</i> - <i>Aristolochia triangularis</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Asclepias curassavica</i> - <i>Baccharis crispa</i> - <i>Baccharis notoserigila</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Berberis chitria</i> - <i>Beta vulgaris</i> var. <i>rapacea</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Cecropia obtusifolia</i> - <i>Cecropia peltata</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Combretum caffrum</i> - <i>Combretum micranthum</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cymbopon citratus</i> - <i>Drosera rotundifolia</i> - <i>Echinacea</i> sp - <i>Eucalyptus</i>

Microrganismo	Especies testeadas
<i>Staphylococcus aureus</i> (viene de página anterior)	globulus - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Fabiana densa</i> - <i>Fabiana imbricata</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Manihot sculenta</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mikania micrantha</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Mintostachys mollis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Plantago lanceolata</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Quercus ilex</i> - <i>Quercus robur</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosa canina</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruta chalepensis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Sassafras randaiense</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sambucus mexicana</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Sarcoptes scabiei</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Stryphnodendron adstringens</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Tecoma stans</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Tropaeolum majus</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Xanthium spinosum</i> - <i>Zea mays</i> - <i>Zingiber officinale</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> multirresistente	<i>Allium cepa</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Chelidonium majus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente	<i>Arctostaphylos uva ursi</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> penicilino-resistente	<i>Allium sativum</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i>
<i>Staphylococcus cohnii</i>	<i>Satureja parvifolia</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Aloe vera</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Mikania glomerata</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Plantago lanceolata</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Zingiber officinale</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Chelidonium majus</i>
<i>Streptococcus α-hemolítico</i>	<i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Passiflora incarnata</i>
<i>Streptococcus β-hemolítico</i>	<i>Aloe vera</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Aloe vera</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i>
<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Anacardium occidentale</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Zingiber officinale</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Allium cepa</i> - <i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Vaccinium macrocarpon</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>A. uva ursi</i> - <i>Cecropia obtusifolia</i> - <i>Drosera rotundifolia</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Sambucus mexicana</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Tropaeolum majus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Malva rotundifolia</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sambucus mexicana</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
<i>Streptococcus salivaris</i>	<i>Mangifera indica</i>
<i>Streptococcus sp.</i>	<i>Berberis vulgaris</i> - <i>Drosera rotundifolia</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Jathropa curcas</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Punica granatum</i>
<i>Strptomycetes olivaceus</i>	<i>Passiflora incarnata</i>
<i>Syphacia obvelata</i>	<i>Ficus carica</i>
<i>Taenia saginata</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Dryopteris filix mas</i>
<i>Taenia solium</i>	<i>Cucurbita maxima</i> - <i>Dryopteris filix mas</i> - <i>Punica granatum</i>
<i>Tetranychus telarius</i>	<i>Aloysia triphylla</i>
<i>Tilapia nilotica</i>	<i>Tabebuia impetiginosa</i>

(Continúa Infectología)

Microrganismo	Especies testeadas
<i>Tinea pedis</i>	<i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Smilax lundellii</i>
<i>Torulopsis</i> sp.	<i>Allium sativum</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Salvia officinalis</i>
<i>Toxocara canis</i>	<i>Acorus calamus</i> - <i>Phyllanthus niruri</i>
<i>Treponema pallidum</i>	<i>Berberis vulgaris</i> - <i>Hydrastis canadensis</i>
<i>Triatoma infestans</i>	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Mikania cordifolia</i> - <i>Minthostachys mollis</i> - <i>Tagetes minuta</i>
<i>Trichinella spiralis</i>	<i>Polypodium leucotomos</i>
<i>Trichocephalus</i> sp.	<i>Ananas sativa</i> - <i>Ficus carica</i>
	<i>Citrus aurantium</i>
<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Abies alba</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Echinacea</i> sp. - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Mikania cordifolia</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i>
<i>Trichophyton equinum</i>	<i>Anethum graveolens</i>
<i>Trichophyton gallinae</i>	<i>Jathropa curcas</i> - <i>Manihot sculentum</i>
<i>Trichophyton globrata</i>	<i>Tabebuia impetiginosa</i>
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	<i>Acorus calamus</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Artemisia annua</i> - <i>Artemisia scoparia</i> - <i>Baccharis genistelloides</i> - <i>Beta vulgaris</i> var. <i>crispa</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Lippia mentagrophytes</i> - <i>alba</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Minthostachys mollis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Quercus ilex</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Sassafras randaiense</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Smilax regelii</i> - <i>Sonchus oleraceus</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Viscum album</i>
<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Acorus calamus</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Baccharis rubrum</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Cecropia obtusifolia</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Malpighia glabra</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Smilax regelii</i> - <i>Tagetes minuta</i> - <i>Tamarindus indica</i>
<i>Trichophyton sinuii</i>	<i>Cassia angustifolia</i>
<i>Trichophyton tonsurans</i>	<i>Melaleuca alternifolia</i>
<i>Trichophyton violaceum</i>	<i>Ruscus aculeatus</i>
<i>Trichophyton</i> sp.	<i>Allium sativum</i>
<i>Trichoterium roseum</i>	<i>Inula helenium</i>
<i>Trypanosoma brucei</i>	<i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Melisa officinalis</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
<i>Trypanosoma congolense</i>	<i>Eugenia uniflora</i>
<i>Trypanosoma cruzi</i>	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Banisteriopsis caapi</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Maytenus boaria</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Mikania cordifolia</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Pilocarpus spicatus</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Thea sinensis</i>
<i>Trypanosoma evansi</i>	<i>Xanthium strumarium</i>
<i>Uncinaria</i> sp.	<i>Ananas sativa</i> - <i>Ficus carica</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Arctostaphylos uva ursi</i>
<i>Verticillium dahlia</i>	<i>Melia azederach</i>
<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Anacardium occidentale</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Minthostachys mollis</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Xanthium strumarium</i>
<i>Vibrio comma</i>	<i>Cnicus benedictus</i>
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Olea europaea</i>
<i>Virus coxsae</i>	<i>Allium sativum</i> - <i>Olea europaea</i>

(Continúa **Infectología**)

Microrganismo	Especies testeadas
<i>Virus coxsaquie B3</i>	<i>Aloe vera</i> - <i>Astragalus membranaceus</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Ophiopogon membranaceus</i>
<i>Virus encefalitis</i>	<i>Chelidonium majus</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i>
<i>Virus encefalomiocarditis</i>	<i>Olea europaea</i>
<i>Virus Epstein Bahr</i>	<i>Caesalpinia ferrea</i> - <i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Leonurus cardiaca</i>
<i>Virus estomatitis vesicular (VSV)</i>	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Baccharis articulata</i> - <i>Baccharis genistelloides</i> - <i>Dryopteris filix mas</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Eupatorium glutinosum</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Guettarda platypoda</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
<i>Virus hepatitis A</i>	<i>Croton lechleri</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Curcuma xantorrhiza</i>
<i>Virus hepatitis B</i>	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Andrographis paniculata</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Curcuma xantorrhiza</i> - <i>Cyclea barbata</i> - <i>Glycyrrhiza uralensis</i> - <i>Grifola frondosa</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Phyllanthus sp</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Schisandra officinalis</i> - <i>Terminalia chebula</i> - <i>Thea sinensis</i>
<i>Virus hepatitis C</i>	<i>Boswellia serrata</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Syzygium aromaticum</i>
<i>Virus hepatitis no A no B</i>	<i>Andrographis paniculata</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Curcuma xantorrhiza</i> - <i>Cyclea barbata</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Morremia mammosa</i>
<i>Virus influenza A y/o B</i>	<i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Drosera rotundifolia</i> - <i>Dryopteris filix mas</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Verbascum thapsus</i>
<i>Virus newcastle</i>	<i>Fraxinus ornus</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i>
<i>Virus paperas</i>	<i>Melissa officinalis</i>
<i>Virus parainfluenza III</i>	<i>Hypericum perforatum</i> - <i>Olea europaea</i>
<i>Virus polio</i>	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Dryopteris filix mas</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i>
<i>Virus pseudorrabia</i>	<i>Mintostachys mollis</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Rhamnus frangula</i>
<i>Virus Ranikher</i>	<i>Tagetes minuta</i>
<i>Virus Renderpest</i>	<i>Pimpinella anisum</i>
<i>Virus rubeola</i>	<i>Podophyllum peltatum</i>
<i>Virus Serulike Forest</i>	<i>Mentha piperita</i>
<i>Virus sincicial respiratorio (VSR)</i>	<i>Croton lechleri</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Urtica dioica</i>
<i>Virus Sindbis</i>	<i>Croton lechleri</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Manihot sculentum</i> - <i>Olea europaea</i>
<i>Virus Tacaribe</i>	<i>Melia azederach</i>
<i>Virus vaccinia</i>	<i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Dryopteris filix mas</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i>
<i>Virus varicela-zóster</i>	<i>Aloe vera</i> - <i>Rhamnus frangula</i>
<i>Virus Westnil</i>	<i>Mentha piperita</i>
<i>Xanthomonas campestris</i>	<i>Ruta graveolens</i> - <i>Xanthium strumarium</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Schinus molle</i>
<i>Yersinia pestis</i>	<i>Lonicera japonica</i>
<i>Zygomynchus sp</i>	<i>Thymus vulgaris</i>

INMUNOLOGÍA - ENFERMEDADES AUTOINMUNES

En el caso específico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se recomienda ver en el cuadro sinóptico de INFECTOLOGIA, aquellas especies que han demostrado efectos inhibitorios sobre el virus HIV. Asimismo, se recomienda ver las monografías de las plantas señaladas como inmunoestimulantes.

Patologías - Actividad	Especies testeadas
Artritis reumatoidea	<i>Borago officinalis</i> - <i>Boswellia serrata</i> - <i>Brassica campestris</i> - <i>Cinchona</i> sp - <i>Curcuma longa</i> - <i>Fraxinus excelsior</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Populus tremula</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Encefalomiелitis autoinmune	<i>Borago officinalis</i> - <i>Boswellia serrata</i>
Esclerodermia	<i>Brassica oleracea</i> - <i>Glycine soja</i> + <i>Persea americana</i>
Inmunomoduladores	<i>Aconitum napellus</i> - <i>Angelica sinensis</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Echinacea</i> sp - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Glycyrrhiza uralensis</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Larrea divaricata</i> - Panax ginseng - <i>Persea americana</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Smilax lundellii</i> - <i>Smilax regelii</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Tilia cordata</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Vitis vinifera</i>
Inmunoestimulantes	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Althaea officinalis</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Angelica sinensis</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Artemisia capillaris</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Chelidonium majus</i> - Chlorella pyrenoidosa - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Drosera rotundifolia</i> - <i>Echinacea</i> sp - <i>Ganoderma lucidum</i> - Ginkgo biloba - <i>Glycine soja</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - Grifola frondosa - <i>Hydrastis canadensis</i> - Lentinus edodes - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Malpighia glabra</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Maytenus laevis</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Plantago lanceolata</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Pollyporus umbellatus</i> - <i>Polygala senega</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Quercus robur</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Silybum marianum</i> - Spirulina maxima - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - Uncaria guianensis - <i>Uncaria tomentosa</i> - Viscum album - <i>Withania somnifera</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Inmunodepresores (procesos autoinmunes-transplantes)	<i>Cannabis sativa</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Lupus eritematoso sistématico	<i>Glycyrrhiza glabra</i>
Sdre. Sjögren	<i>Oenothera biennis</i> - <i>Pilocarpus jaborandi</i>

CIRCULACIÓN PERIFÉRICA - FLEBOLOGÍA

En el caso del *Ginkgo biloba* se trata de trabajos realizados con productos estandarizados. Respecto a *Claviceps purpurea*, se trata de alcaloides hemisintéticos aislados del *cornezuelo de centeno*.

Patologías	Especies testeadas
Arteritis M. Inferiores	<i>Ginkgo biloba</i>
Claudicación intermitente	<i>Ginkgo biloba</i>
Flebitis - tromboflebitis	<i>Ananas sativa</i> - <i>Angelica sinensis</i> - <i>Cupressus sempervirens</i> - Melilotus officinalis
Hematomas	<i>Ananas sativa</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i>
Hemorroides	<i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Malva sylvestris</i> - <i>Matricaria recutita</i> - Melilotus officinalis - <i>Myroxylon balsamum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Polygonum bistorta</i> - <i>Polygonum punctatum</i>
Microangiopatía diabética	<i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i>
Sdre. Raynaud	<i>Ginkgo biloba</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i>
Úlceras venosas	<i>Agave americana</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Plantago major</i> - Vaccinium myrtillus
Vasoconstrictores arteriales	Claviceps purpurea - <i>Sarothamnus scoparius</i>
Várices - Flebotónicos - I.V.C (insuficiencia venosa crónica)	Aesculus hippocastanum - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Convalaria majalis</i> - <i>Cupressus sempervirens</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Hedera helix</i> - Hydrocotyle asiatica - <i>Hysopus officinalis</i> - Melilotus officinalis - <i>Prunus spinosa</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - Ruscus aculeatus - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Vinca minor</i> - Vitis vinifera
Vasculitis necrotizante	<i>Colchicum autumnale</i>

ONCOLOGÍA

Se acompaña un listado de los principales tumores que afectan al ser humano. La sigla Ca. indica carcinoma. En el ítem de leucemias y linfomas se incluyen los diferentes tipos de leucemias y linfomas en forma conjunta. Existen otras especies que han demostrado citotoxicidad en modelos experimentales, pero que no corresponden específicamente a células oncológicas humanas. En el caso de las especies *Taxus brevifolia*, *Catharanthus roseus* y *Viscum album*, se hace referencia a trabajos realizados con productos estandarizados. Respecto a *Podophyllum peltatum*, se hace referencia a trabajos efectuados con sus derivados hemisintéticos.

Patologías	Especies testeadas
Astrocitoma	<i>Combretum caffrum</i>
Ca. amígdala	<i>Maytenus ilicifolia</i>
Ca. bucal	<i>Nasturtium officinale</i> - <i>Rheum palmatum</i>
Ca. cerebro	<i>Allium sativum</i> - <i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Podophyllum peltatum</i>
Ca. colon	<i>Allium sativum</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Beta vulgaris</i> var. <i>rapacea</i> - <i>Combretum caffrum</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Croton palanostigma</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - Lentinus edodes - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Ortosiphon stamineus</i> - Plantago ovata - <i>Salix alba</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Thea sinensis</i> - Viscum album - <i>Vitis vinifera</i> - <i>Zea mays</i>
Ca. epidermoide	<i>Chelidonium majus</i>
Ca. esófago	Panax ginseng
Ca. estómago	Allium cepa - Cicuta maculatum - <i>Croton lechleri</i> - <i>Croton palanostigma</i> - Lentinus edodes - Panax ginseng - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Thea sinensis</i> - Viscum album
Ca. hígado	<i>Aloe vera</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Garcinia mangostana</i> - Grifola frondosa - <i>Inula helenium</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Salvia miltiorrhiza</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Schisandra sinensis</i> - <i>Vaccinium macrocarpon</i> - <i>Valeriana officinalis</i>
Ca. instentino delgado	<i>Curcuma longa</i>
Ca. laringe	<i>Crataegus oxyacantha</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - Panax ginseng
Ca. lengua	Maytenus ilicifolia - <i>Silybum marianum</i>
Ca. mama	<i>Allium sativum</i> - <i>Arctium lappa</i> - Catharanthus roseus - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Commiphora molmol</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - Grifola frondosa - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - Linum usitatissimum - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - Taxus brevifolia - <i>Thea sinensis</i> - Uncaria tomentosa - Viscum album
Ca. nasofárinx	<i>Annona muricata</i> - <i>Digitalis purpurea</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Maytenus boaria</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Quassia amara</i>
Ca. ovario	<i>Arctium lappa</i> - Catharanthus roseus - <i>Curcuma longa</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - Panax ginseng - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - Taxus brevifolia - <i>Tropaeolum majus</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
Ca. páncreas	Chelidonium majus - Lentinus edodes - Panax ginseng - <i>Thea sinensis</i> - Viscum album
Ca. piel - melanomas	<i>Allium sativum</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Solanum sisymbriifolium</i> - Solanum sodomaeum - <i>Thea sinensis</i> - <i>Tribulus terrestris</i>
Ca. próstata	Catharanthus roseus - <i>Chelidonium majus</i> - Citrus aurantium - <i>Cucurbita maxima</i> - Daucus carota - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Lycopersicon esculentum</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Serenoa repens</i> - <i>Silybum marianum</i> - Taxus brevifolia - <i>Thea sinensis</i> - Viscum album
Ca. pulmón	<i>Allium sativum</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Arnica montana</i> - Catharanthus roseus - <i>Crocus sativa</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - Grifola frondosa - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - Podophyllum peltatum - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Tagetes minuta</i> - Taxus brevifolia - <i>Thea sinensis</i> - <i>Tropaeolum majus</i> - Viscum album
Ca. riñón	Catharanthus roseus - Panax ginseng - Viscum album
Ca. testículo	Catharanthus roseus - Podophyllum peltatum

(Continúa Oncología)

Patologías	Especies testeadas
Ca. útero	<i>Allium sativum</i> - Catharanthus roseus - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Panax ginseng</i> - Taxus brevifolia - <i>Viscum album</i>
Ca. vagina	<i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Panax ginseng</i>
Ca. vejiga	Podophyllum peltatum
Fibrosarcomas	<i>Solanum melongena</i> - <i>Withania somnifera</i>
Hiperplasia benigna de próstata	<i>Calendula officinalis</i> - Cucurbita maxima - Hypoxis rooperi - <i>Phleum pratense</i> - Pygeum africanum - Secale cereale (polen) - Serenoa repens - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Urtica dioica</i> - Zea mays
Leucemias	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Agave americana</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Baccharis artemisioides</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Boswellia serrata</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - Catharanthus roseus - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Combretum caffrum</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Digitalis purpurea</i> - <i>Fabiana imbricata</i> - <i>Garcinia cambogia</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Justicia pectoralis</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Marsdenia condurango</i> - <i>Maytenus boaria</i> - <i>Maytenus laevis</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Panax ginseng</i> - Petiveria alliacea - Podophyllum peltatum - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Polyporus umbellatus</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruscus aculeatus</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Salix humboldtiana</i> - <i>Salvia miltiorrhiza</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Taxus brevifolia</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Tropaeolum majus</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Xanthium spinosum</i>
Linfomas	<i>Ammi majus</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - Catharanthus roseus - <i>Combretum caffrum</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - Podophyllum peltatum - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Viscum album</i>
Melanomas	<i>Betula alba</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Combretum caffrum</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Luffa cylindrica</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Spirulina maxima</i> - Taxus brevifolia - Uncaria tomentosa - <i>Viscum album</i>
Meningioma	<i>Boswellia serrata</i>
Mieloma	<i>Psidium guajava</i>
Neuroblastoma	<i>Allium sativum</i> - Podophyllum peltatum
Rabdomiosarcoma	<i>Crocus sativa</i>
Sarcoma Kaposi	Podophyllum peltatum - <i>Uncaria tomentosa</i>

ENDOCRINOLOGÍA - METABOLISMO

Se recomienda no combinar drogas antidiabéticas sintéticas con hipoglucemiantes herbales. En el ítem HIPERLIPIDEMIAS se hace mención a aquellas especies que han demostrado actividad hipocolesterolemia y/o hipotrigliceridimianante. En casos de toma conjunta entre agentes vegetales hipolipemiantes y fibratos, deberá consultarse previamente con el médico.

Patologías	Especies testeadas
Bocio endémico	<i>Echinodorus macrophyllus</i>
Hipoglucemiantes (Diabetes tipo I)	Ficus carica - Gymnema sylvestre - Medicago sativa - Momordica charantia - <i>Momordica foetida</i> - Panax ginseng
Hipoglucemiantes (Diabetes tipo II) (continúa detrás)	<i>Abelmoschus esculens</i> - <i>Acacia senegal</i> - <i>Achillea millefolium</i> - <i>Achyrocline satureioides</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Agrimonia eupatoria</i> - Allium cepa - Allium sativum - Aloe vera - Althaea officinalis - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Avena sativa</i> - Azadirachta indica - Baccharis genistelloides - <i>Bauhinia candicans</i> - <i>Bauhinia forficata</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Brassica campestris</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Capsicum annuum</i> - Cassia auriculata - Catharanthus roseus - <i>Cecropia obtusifolia</i> - <i>Centaurium umbellatum</i> - <i>Commiphora molmol</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Cucurbita ficifolia</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Dioscorea sp.</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Equisetum arvense</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - Eugenia jambolana - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Euphrasia officinalis</i>

(Continúa Endocrinología - metabolismo)

Patologías	Especies testeadas
Hipoglucemiantes (Diabetes tipo II) (viene de página anterior)	- <i>Ficus sp.</i> - <i>Fumaria parviflora</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Grifola frondosa</i> - <i>Gymnema sylvestre</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Malva sylvestris</i> - <i>Malva verticillata</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Myrcia uniflora</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Opuntia ficus indica</i> - <i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Phyllanthus fraternis</i> - <i>Phyllanthus sellowianus</i> - <i>Piper nigrum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Polygala senega</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Saccharum officinale</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Smilax glabra</i> - <i>Solanum melongena</i> - <i>Sonchus oleraceus</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Stevia rebaudiana</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Tecoma stans</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Xanthium strumarium</i> - <i>Zea mays</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Enfermedad de Adisson	<i>Glycyrrhiza glabra</i>
Gota - hiperuricemias	<i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Colchicum autumnale</i> - <i>Guaiacum officinale</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Solanum dulcamara</i> - <i>Zea mays</i>
Hiperandrogenismo	<i>Humulus lupulus</i> - <i>Serenoa repens</i>
Hiperlipidemias	<i>Alismatis orientale</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Beta vulgaris var. rapacea</i> - <i>Brassica campestris</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Capsella officinalis</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Commiphora mukul</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Crataegus oxyacantha</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Dioscorea sp.</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Ficus carica</i> - <i>Garcinia cambogia</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Grifola frondosa</i> - <i>Gymnema sylvestre</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Opuntia ficus-indica</i> - <i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Quercus ribur</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Ruscus aculeatus</i> - <i>Saccharum officinale</i> - <i>Sambucus peruviana</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Solanum melongena</i> - <i>Sonchus oleraceus</i> - <i>Tanacetum vulgare</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Tribulus terrestris</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Vinca minor</i> - <i>Vitis vinifera</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Zea mays</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Hipertiroidismo	<i>Aloe vera</i> - <i>Lithospermum officinalis</i> - <i>Lycopus europaeus</i> - <i>Melissa officinalis</i>
Hiperuricemia	<i>Fraxinus excelsior</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Plantago major</i>
Hipoglucemia	<i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Panax ginseng</i>
Hipoparatiroidismo	<i>Allium cepa</i>
Hipotiroidismo	<i>Commiphora mukul</i> - <i>Echinodorus macrophyllus</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Withania somnifera</i>
Obesidad (complementar con <i>Miscelánea</i> (<i>anorexígenos</i> - <i>sacietógenos</i>))	<i>Allium cepa</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Ephe-dra sinica</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Garcinia cambogia</i> - <i>Garcinia kola</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Simmondsia chinensis</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Teucrium polium</i> - <i>Turnera diffusa</i>
Osteoporosis	<i>Agropyrum repens</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Dioscorea sp.</i> - <i>Equisetum arvense</i> - <i>Erythroxylon coca</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Urtica dioica</i>

APARATO OSTEOARTICULAR - DOLOR

En el ítem ANTIINFLAMATORIOS se hace mención no sólo de las drogas vegetales que cumplen con dicha actividad, sino también a algunos principios activos aislados que también manifestaron tal acción. Conviene cerciorarse antes de elegir una planta antiinflamatoria, que la misma no esté contraindicada en casos de gastritis o úlceras gastroduodenales (ver CONTRAINDICACIONES). Siguiendo la actual tendencia de búsqueda de sustancias que actúen por la vía de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se ha incorporado un ítem de aquellas especies promisorias que demostraron *in vitro* actuar por dicha vía.

Patologías - Actividad	Especies testeadas
Analgésicos	<p><i>Abies alba</i> - <i>Acacia senegal</i> - <i>Achillea millefolium</i> - <i>Aconitum napellus</i> - <i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Baccharis trimera</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Boswellia serrata</i> - <i>Caesalpinia ferrea</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Carapa guianensis</i> - <i>Casearia sylvestris</i> - <i>Cecropia obtusifolia</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cicuta maculatum</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Copaifera officinalis</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Curcuma zedoaria</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Datura stramonium</i> - <i>Dorstenia brasiliensis</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Hedera helix</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Justicia pectoralis</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Luffa cylindrica</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Maytenus laevis</i> - <i>Melaleuca cajeputi</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Phyllanthus sellowianus</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Poria cocos</i> - <i>Prunus spinosa</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Ruta chalapensis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Solanum dulcamara</i> - <i>Solanum melongena</i> - <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Strychnos nux vomica</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Verbascum densiflorum</i> - <i>Verbena officinalis</i> - <i>Vinca minor</i> - <i>Vitis vinifera</i></p>
Anestésicos	<p><i>Capsicum annuum</i> - <i>Chlorella stigmatophora</i> - <i>Cicuta maculatum</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Erythroxylum coca</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Valeriana officinalis</i></p>
Antiinflamatorios (continúa detrás)	<p><i>Achillea millefolium</i> - <i>Achyrocline satureioides</i> - <i>Adiantum capillus veneris</i> - <i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Agathosma betulina</i> - <i>Agave americana</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Agropyrum repens</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Alternanthera pungens</i> - <i>Althaea officinalis</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Anthemis nobilis</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Artemisia vulgaris</i> - <i>Azadirachta indica</i> - <i>Baccharis trimera</i> - <i>Betula alba</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Bidens pilosa</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Boswellia serrata</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Casearia sylvestris</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Centaurea cyanus</i> - <i>Centaurium umbellatum</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Colchicum autumnale</i> - <i>Commiphora molmol</i> - <i>Commiphora mukul</i> - <i>Conyza bonariensis</i> - <i>Copaifera officinalis</i> - <i>Crataegus oxyacantha</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Curcuma zedoaria</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Dioscorea sp.</i> - <i>Dorstenia brasiliensis</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Eriodictyon californicum</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Eupatorium glutinosum</i> - <i>Euphrasia officinalis</i> - <i>Ficus carica</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fraxinus excelsior</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Garcinia mangostana</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Guaiacum officinale</i> - <i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Iris versicolor</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Justicia pectoralis</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Lippia integrifolia</i> - <i>Lonicera japonica</i> - <i>Luffa cylindrica</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Marsdenia condurango</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Maytenus laevis</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Melaleuca cajeputi</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Melilotus officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Mikania glomerata</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Opuntia ficus-indica</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Pluchea sagittata</i> - <i>Polygonum bistorta</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Prunus spinosa</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Quercus ilex</i> - <i>Quercus robur</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosa canina</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruscus aculeatus</i> - <i>Ruta chalapensis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Ruta montana</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sambucus mexicana</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Sambucus williamsii</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Simmondsia sinensis</i> - <i>Smilax sp</i> - <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Symphytum officinale</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Tamarindus indica</i></p>

(Continúa Aparato Osteoarticular - Dolor)

Patologías - Actividad	Especies testeadas
Antiinflamatorios (viene de página anterior)	- <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Tanacetum vulgare</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Teucrium buxifolium</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Uncaria guianensis</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Urtica urens</i> - <i>Vaccinium vitis idaea</i> - <i>Verbascum densiflorum</i> - <i>Verbena officinalis</i> - <i>Vitex negundo</i> - <i>Vitis vinifera</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Xanthium spinosum</i> - <i>Zea mays</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Antiartrosicos - Antiartríticos	<i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Boswellia serrata</i> - <i>Brasica oleracea</i> - <i>Commiphora mukul</i> - <i>Fraxinus excelsior</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Populus tremula</i> - <i>Rosa canina</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Viscum album</i>
Artritis reumatoidea	Ver INMUNIDAD
Calambres	<i>Cinchona sp</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Spirulina maxima</i>
Fatiga muscular	<i>Panax ginseng</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Thea sinensis</i>
Fibromialgia	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Valeriana officinalis</i>
Hipnoanalgésicos	<i>Berberis vulgaris</i>
Inhibidores COX-2	<i>Aloe vera</i> - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Cucurbita andreana</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Curcuma zedoaria</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Garcinia mangostana</i> - <i>Grifola frondosa</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Tanacetum vulgare</i> - <i>Tribulus terrestris</i> - <i>Vitis vinifera</i>

ODONTOLOGÍA

Patologías - Actividad	Especies testeadas
Alveolitis	<i>Croton lechleri</i>
Caries	<i>Aloisia triphylla</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Thea sinensis</i>
Encías sangrantes	Ver hemostáticos (SISTEMA SANGUINEO)
Gingivitis	<i>Curcuma longa</i> - <i>Curcuma zedoaria</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Polygonum bistorta</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Symphytum officinale</i>
Odontalgias	<i>Syzygium aromaticum</i>
Osteitis alveolar	<i>Aloe vera</i>
Parodontitis - Periodontopatías	<i>Mangifera indica</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i>
Piorrea alveolar	<i>Curcuma longa</i> - <i>Glycine soja</i>

OFTALMOLOGÍA - O.R.L.

Antes de aplicar en forma local sobre el globo ocular algún extracto vegetal, deberá consultarse con un especialista ya que son muchas las plantas que han demostrado generar irritaciones y trastornos de hipersensibilidad importantes.

Patologías - Actividad	Especies testeadas
(+) Agudeza visual	<i>Centaurea cyanus</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Schisandra sinensis</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Vitis vinifera</i>
(+) Audición	<i>Ginkgo biloba</i> - <i>Schisandra officinalis</i>
Blefaritis	<i>Arctium lappa</i>
Conjuntivitis	<i>Betula alba</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Euphrasia officinalis</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Plantago major</i>
Degeneración macular	<i>Crocus sativa</i> - <i>Ginkgo biloba</i>
Descongestivo ocular	<i>Santolina chamaecyparissus</i>

(Continúa Oftalmología O.R.L.)

Patologías - Actividad	Especies testeadas
Faringitis	<i>Arctium lappa</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Plantago lanceolata</i> - <i>Tussilago farfara</i>
Glaucoma ángulo abierto	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Galanthus nivalis</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Pilocarpus jaborandi</i>
Glaucomas en gral. Midriáticos	<i>Areca catechu</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Pilocarpus jaborandi</i>
Halitosis	<i>Sanguinaria canadensis</i>
Hipoacusia	<i>Ginkgo biloba</i>
Laringitis	Ver Ap. Respiratorio
Miopía	<i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i>
Nistagmo	Ver Sistema Nervioso
Otitis	<i>Allium sativum</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Verbascum densiflorum</i>
Queratoconjuntivitis	<i>Aloe vera</i>
Retinopatías	<i>Centaurea cyanus</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Melilotus officinalis</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Ruscus aculeatus</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Vitis vinifera</i>
Sequedad bucal	<i>Salix alba</i>
Sequedad lagrimal - conjuntival	<i>Oenothera biennis</i> - <i>Pilocarpus jaborandi</i>
Sialorrea	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Salvia officinalis</i>
Tracoma	<i>Berberis vulgaris</i> - <i>Hydrastis canadensis</i>
Uveítis	<i>Curcuma longa</i>

SISTEMA SANGUÍNEO

Aquellos pacientes que estén en tratamiento anticoagulante con aspirina, warfarina, heparina, etc, deberán extremar los recaudos con las plantas que presenten cumarinas.

Patologías - Actividad	Especies testeadas
Anemia	<i>Agropyron repens</i> - <i>Angelica sinensis</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Chenopodium album</i> - <i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Hibiscus sabdariffa</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Melilotus officinalis</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Polygonum bistorta</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Urtica dioica</i>
Anticoagulantes - Antiagregantes - Antitrombóticos Hisposcozantes	<i>Acorus calamus</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Anemopaegma mirandum</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Angelica sinensis</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Cinchona sp</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Commiphora mukul</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Eriodictyon californicum</i> - <i>Erythroxylon coca</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Leonurus heterophyllus</i> - <i>Ligusticum walllichii</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Saccharum officinale</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Salvia miltiorrhiza</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Solanum dulcamara</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Tilia cordata</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Vitis vinifera</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Estimulantes de la Coagulación	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Viscum album</i>
Hematomas	<i>Ananas sativa</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i>
Hemorragias (Hemostáticos)	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Garcinia lutea</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Quercus ilex</i> - <i>Quercus robur</i> - <i>Sarothamnus scoparius</i> - <i>Smilax cuculmecca</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i>

(Continúa Sistema Sanguíneo)

Patologías - Actividad Especies testeadas	
Leucopenia	<i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Garcinia lutea</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Sambucus nigra</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
Porfiria	<i>Agrimonia eupatoria</i>

MISCELÁNEA

En este apartado han sido incorporadas patologías y actividades que no pertenecen en exclusiva a un aparato o sistema en particular (por ej. Enfermedad de Chagas).

Patologías - Actividad Especies testeadas	
Adaptógenos - Antiestrés	<i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Hopea dichotoma</i> - <i>Melilotus officinalis</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Pfaffia paniculata</i> - <i>Rhodiola rosea</i> - <i>Schizandra sinensis</i> - <i>Withania somnifera</i>
Adicción a alcohol	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Salvia miltiorrhiza</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Valeriana officinalis</i>
Adicción a anfetaminas	<i>Lobelia inflata</i>
Adicción a cocaína	<i>Banisteriopsis caapi</i> - <i>Lobelia inflata</i>
Adicción a morfina	<i>Argemone mexicana</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Withania somnifera</i>
Adicción a tabaco	<i>Acorus calamus</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Lobelia inflata</i>
Afrodisíacos - Disfunción eréctil	<i>Anemopaegma mirandum</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Lepidium peruvianum</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Pfaffia paniculata</i> - <i>Ptychopetalum olacoides</i> - <i>Satureja parvifolia</i> - <i>Strychnos nux vomica</i> - <i>Tribulus terrestris</i> - <i>Trichilia catigua</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Zingiber officinalis</i>
Alexifármaco (antídoto de venenos)	<i>Bixa orellana</i> - <i>Casearia sylvestris</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Dorstenia brasiliensis</i> - <i>Echinodorus macrophyllus</i> - <i>Mikania glomerata</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Sarothamnus scoparius</i> - <i>Smilax cuculmeca</i>
Anorexígenos - Sacietógenos	<i>Allium cepa</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Lophophora williamsii</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Simmondsia chinensis</i> - <i>Teucrium polium</i>
Antioxidantes	<i>Achyrocline satureoides</i> - <i>Adonis vernalis</i> - <i>Aesculum hippocastanum</i> - <i>Allium cepa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Amaranthus caudatus</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Artemisia douglassiana</i> - <i>Avena sativa</i> - <i>Azadirachta indica</i> - <i>Baccharis sp.</i> - <i>Beta vulgaris var. rapacea</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Boerhavia diffusa</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Centaurium umbellatum</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Cichorium intybus</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cinchona sp</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Commiphora molmol</i> - <i>Copaifera officinalis</i> - <i>Coriandrumsativum</i> - <i>Crataegus pinnatifida</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Croton lechleri</i> - <i>Cucurbita maxima</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Dioscorea sp.</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Ganoderma lucidum</i> - <i>Garcinia cambogia</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Grifola frondosa</i> - <i>Guaiacum officinale</i> - <i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Lentinus edodes</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Malpighia glabra</i> - <i>Mangifera indica</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Matricaria recutita</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Melaleuca alternifolia</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Phyllanthus sellowianus</i> - <i>Pinus maritima</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Pluchea sagittata</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Psidium guajava</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Rosa canina</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Saccharum officinale</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Schizandra officinalis</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Smilax sp</i> - <i>Solanum melongena</i> - <i>Solidago chilensis</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Tamarindus indica</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Tilia cordata</i> - <i>Tropaeolum majus</i> - <i>Uncaria guianensis</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Vaccinium macrocarpon</i> - <i>Vaccinium myrtillus</i> - <i>Vinca minor</i> - <i>Vitis vinifera</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Zingiber officinale</i>

(Continúa Miscelánea)

Patologías - Actividad Especies testeadas	
Astenia - Fatiga física	<i>Allium sativum</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Erythroxylum coca</i> - <i>Lentinus edodes</i> - Panax ginseng - Paullinia cupana - Salvia officinalis - <i>Schisandra officinalis</i>
Edulcorantes	Beta vulgaris var. rapacea - <i>Citrus aurantium</i> - Glycyrrhiza glabra - <i>Inula helenium</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - Saccharum officinale - Stevia rebaudiana
Enfermedad de Chagas	<i>Schinus molle</i> - Complementar con Infectología (<i>Trypanosoma cruzi</i>)
Enfermedad de Wilson	<i>Brassica campestris</i>
Estomatitis	<i>Polygonum bistorta</i> - <i>Rheum palmatum</i>
Fiebre - Antitérmicos	<i>Acacia senegal</i> - <i>Aconitum napellus</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Azadirachta indica</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Carapa guianensis</i> - <i>Centaurea cyanus</i> - <i>Centaureum umbellatum</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cinchona sp</i> - <i>Commiphora molmol</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Olea europaea</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Ruta chalepensis</i> - Salix alba - <i>Schisandra sinensis</i> - <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Fiebre mediterránea fliar	<i>Colchicum autumnale</i>
Hipertérmicos	<i>Areca catechu</i>
Hipotérmicos (en condiciones normales)	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Sassafras officinalis</i> - <i>Schisandra officinalis</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i>
Intoxicación por drogas oncológicas - quimioter.	<i>Cassia occidentalis</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Withania somnifera</i>
Intoxicación por drogas no oncológicas	<i>Eleutherococcus senticosus</i> (amoxicilina, digital, ácido dietilglicólico) - <i>Uncaria tomentosa</i> (AZT)
Intoxicación por insecticidas	<i>Atropa belladonna</i>
Intoxicación por metales pesados	<i>Brassica campestris</i> - <i>Chlorella pyrenoidosa</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Spirulina maxima</i>
Intoxicación por radiación	Ganoderma lucidum - <i>Podophyllum emodi</i> - <i>Spirulina maxima</i> - <i>Withania somnifera</i>
Mal de altura	Erythroxylum coca - Ganoderma lucidum
Parametropatía espástica	Equisetum arvense
Repelente de insectos (insecticida)	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Achyrocline satureioides</i> - <i>Acorus calamus</i> - <i>Agave americana</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Anacardium occidentale</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Argemone mexicana</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Artemisia vulgaris</i> - <i>Azadirachta indica</i> - <i>Baccharis genistelloides</i> - <i>Brassica nigra</i> - <i>Carapa guianensis</i> - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Commiphora molmol</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cymbopogon citratus</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Equisetum arvense</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Jatropha curcas</i> - <i>Justicia pectoralis</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Lavandula stoechas</i> - <i>Lepidium peruvianum</i> - <i>Lippia alba</i> - <i>Manihot sculentum</i> - <i>Melia azederach</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Minthostachys andina</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Santolina chamaecyparissus</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Stachytarpetta jamaicensis</i> - <i>Stevia rebaudiana</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Turnera ulmifolia</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Zea mays</i>
Síndrome de Sezary (variedad de linfoma)	<i>Ammi majus</i> - <i>Ruta graveolens</i>

INTERACCIONES

Las interacciones entre hierbas y medicamentos son cada día más frecuentes, en especial a partir del conocimiento de la actividad de algunas plantas sobre isoenzimas citocromales involucradas en el metabolismo de drogas de síntesis. Debe tenerse en cuenta que la administración simultánea de drogas herbales y sintéticas con una misma finalidad terapéutica, puede generar interferencias (por ejemplo hipoglucemiantes) y no siempre sinergismos. Algunas drogas químicas (por ejemplo fenelzina) pueden figurar también por separado de su ítem genérico (IMAO). En caso de ítems genéricos se recomienda chequear con las drogas por separado También se han señalado como interacciones aquellas drogas vegetales que pueden incrementar la actividad de alguna sustancia química (sinergizantes).

Drogas sintéticas	Especies testeadas
Acetazolamida	<i>Plantas con salicilatos (aumentan toxicidad de acetazolamida)</i>
Acetaminofen (paracetamol)	<i>Brassica sp - Lippia alba - Marrubium officinale - Nasturtium officinale</i>
Acido pipemídico	<i>Ilex paraguariensis - Theobroma cacao</i>
Adriamicina	<i>Morinda citrifolia</i>
Alcaloides cornezuelo centeno	<i>Ephedra sinica</i>
Alcohol	<i>Aconitum napellus - Cannabis sativa - Dryopteris filix mas - Ficus carica - Grifola frondosa - Humulus lupulus - Nicotiana tabacum - Passiflora sp - Rauwolfia serpentina - Salix alba - Valeriana officinalis</i>
Alprazolam	<i>Piper methysticum</i>
Amantadina	<i>Atropa belladonna</i>
Amiodarona	<i>Digitalis sp.</i>
Amitripilina	<i>Hypericum perforatum</i>
Amoxicilina	<i>Ananas sativa - Citrus aurantium</i>
Anestésicos	<i>Eucalyptus globulus - Plantas hipotensoras arteriales (potenciación del efecto hipotensor)</i>
Anfetaminas	<i>Cannabis sativa - Panax ginseng - Papaver somniferum - Passiflora sp</i>
Anfotericina B	<i>Digitalis sp.</i>
Ansiolíticos - Sedantes	<i>Aconitum napellus - Anemopsis californica - Capsella bursa-pastoris - Eschscholzia californica - Eucalyptus globulus - Humulus lupulus - Ilex paraguariensis - Lactuca virosa - Lavandula officinalis - Leonurus cardiaca - Matricaria recutita - Melissa officinalis - Nepeta cataria - Nicotiana tabacum - Passiflora sp. - Piper methysticum - Piscidia erythrina - Salix alba - Salvia officinalis - Sassafras albidum - Tagetes minuta - Valeriana officinalis - Withania somnifera</i>
Antagonistas cálcicos	<i>Digitalis sp.</i>
Antagonistas dopaminérgicos	<i>Vitex agnus castus</i>
Antiácidos	<i>Cinchona sp - Uncaria tomentosa</i>
Antialérgicos	<i>Plantas sedantes (potencian efectos de somnolencia).</i>
Antiarrítmicos	<i>Acorus calamus - Cassia angustifolia - Convalaria majalis - Crataegus oxyacantha - Harpagophytum procumbens - Rhamnus frangula - Rheum palmatum</i>
Antiagulantes - Antiagregantes	<i>Achillea millefolium - Acorus calamus - Aesculus hippocastanum - Allium cepa - Allium sativum - Agrimonia eupatoria - Ananas sativa - Angelica archangelica - Angelica sinensis - Berberis vulgaris - Beta vulgaris - Brassica sp - Capsella bursa-pastoris - Cinchona sp - Curcuma longa - Filipendula ulmaria - Ganoderma lucidum - Ginkgo biloba - Hypericum perforatum - Lactuca sativa - Matricaria recutita - Medicago sativa - Melilotus officinalis - Mikania glomerata - Nasturtium officinale - Nicotiana tabacum - Panax ginseng - Persea americana - Petroselinum crispum - Quassia amara - Salix alba - Salvia miltiorrhiza - Scutellaria baicalensis - Syzygium aromaticum - Tabebuia impetiginosa - Tanacetum parthenium - Tilia cordata - Trifolium partense - Urtica dioica - Viscum album - Zingiber officinale</i>
Anticonceptivos orales	<i>Daucus carota - Glycyrrhiza glabra - Hypericum perforatum - Ilex paraguariensis - Nicotiana tabacum - Salix alba - Serenoa repens - Theobroma cacao - Trifolium pratense - Plantas con actividad hormonal (reducción de eficacia del anticonceptivo)</i>
Anticonvulsivantes	<i>Achillea millefolium - Borago officinalis - Nepeta hederacea - Oenothera biennis - Salvia officinalis</i>
Antidepresivos	<i>Aconitum napellus - Atropa belladonna - Eschscholzia californica - Hypericum perforatum - Nicotiana tabacum - Pausinystalia yohimbe - Viscum album - Plantas que contengan triptofano (pueden generar estados confusionales o de excitación).</i>

(Continúa Interacciones)

Drogas sintéticas	Especies testeadas
Antiglaucomatosos	<i>Sanguinaria canadensis</i>
Antihipertensivos	<i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Agropyrum repens</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Crataegus oxyacantha</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Zea mays</i>
Antihistamínicos	<i>Aconitum napellus</i> - <i>Passiflora sp</i>
Antiparasitarios	<i>Ricinus communis</i>
Antipirina	<i>Brassica sp</i> - <i>Nicotiana tabacum</i>
Antipsicóticos	<i>Oenothera biennis</i> - No combinar con plantas con actividad anticolinérgica
Aspirina	<i>Capsicum annuum</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Tamarindus indica</i>
AZT	<i>Lentinus edodes</i>
Barbitúricos	<i>Anacardium occidentale</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Capsicum frutescens</i> - <i>Digitalis sp.</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Eschscholzia californica</i> - <i>Eucalyptus sp</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Lobelia inflata</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Nepeta cataria</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Passiflora incarnata</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sassafras officinalis</i> - <i>Strychnos nux vomica</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Valeriana officinalis</i>
Beta-bloqueantes	<i>Acorus calamus</i> - <i>Ilex paraguariensis</i>
Bismuto (sales)	<i>Smilax sp</i>
Bromelaína	<i>Catharanthus roseus</i> - <i>Melilotus officinalis</i> - <i>Thea sinensis</i>
Caféina	<i>Digitalis sp.</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Silybum marianum</i>
Carbamazepina	<i>Plantago ovata</i>
Carbenoxolona	<i>Digitalis sp.</i>
Carbón activado	<i>Cephaelis ipecacuanha</i>
Ciclofosfamida	<i>Commiphora molmol</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i>
Ciclohexamida	<i>Viscum album</i>
Ciclosporina	<i>Hypericum perforatum</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
Cimetidina	<i>Colchicum autumnale</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Theobroma cacao</i>
5-fluoracilo	<i>Ananas comosus</i> - <i>Morinda citrifolia</i>
Ciprofloxacina	<i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Garcinia kola</i> - <i>Theobroma cacao</i>
Cisplatino	<i>Morinda citrifolia</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Viscum album</i>
Cisteína	<i>Tanacetum parthenium</i>
Clonazepam	<i>Withania somnifera</i>
Cloroquina	<i>Tamarindus indica</i>
Clorpromazina	<i>Lobelia inflata</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i>
Clorprotixeno	<i>Pausinystalia yohimbe</i>
Clorzoxazona	<i>Silybum marianum</i>
Clozapina	Drogas vegetales con cafeína tomadas menos de 40 minutos antes modifican acción de clozapina.
Cocaína	<i>Aloe vera</i>
Crategus oxyacantha	<i>Adonis vernalis</i>
Cumarinas	<i>Plantago ovata</i>
Danantizol	<i>Aloe vera</i>
Daunorrubicina	<i>Ricinus communis</i>

(Continúa Interacciones)

Drogas sintéticas	Especies testeadas
Dextrometorfano	<i>Silybum marianum</i>
Dexametasona	<i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i>
Diazepam	<i>Panax ginseng</i> - <i>Withania somnifera</i>
Dicumatrol	<i>Silybum marianum</i>
Difenilhidantomía	<i>Digitalis sp.</i>
Difenoxilato	<i>Linum usitatissimum</i>
Digital - Cardiotónicos	<i>Acorus calamus</i> - <i>Adonis vernalis</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Ammi visnaga</i> - <i>Apocynum cannabinum</i> - <i>Asclepias tuberosa</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Cinchona sp</i> - <i>Convalaria majalis</i> - <i>Crataegus oxyacantha</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Helleborus niger</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Marsdenia condurango</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Ornithogalum umbellatum</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Smilax sp</i> - <i>Strophantus kombe</i> - <i>Urginea maritima</i> - <i>Zingiber officinale</i> - Las drogas vegetales antraquinónicas y diuréticas (eliminadoras de potasio) también potencian actividad cardiotónica
Diltiazem	<i>Eleutherococcus senticosus</i>
Dinitronifedipina	<i>Silybum marianum</i>
Disulfiram	<i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Theobroma cacao</i>
Diuréticos	<i>Aloe vera</i> - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Convalaria majalis</i> - <i>Digitalis sp.</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Taraxacum officinale</i>
Doxorrubicina	<i>Viscum album</i>
Efedrina	<i>Pausinystalia yohimbe</i>
Enoxacina	<i>Ilex paraguariensis</i>
Eritromicina	<i>Citrus aurantium</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Digitalis sp.</i> - <i>Silybum marianum</i>
Espasmolíticos	<i>Aconitum napellus</i>
Espirinolactona	<i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Salix alba</i>
Estrógenos	<i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Vitex agnus castus</i>
Etionamida	<i>Eleutherococcus senticosus</i>
Fenacetina	<i>Brassica sp</i> - <i>Nicotiana tabacum</i>
Fenelzina	<i>Panax ginseng</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Theobroma cacao</i>
Fenilbutazona	<i>Digitalis sp</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i>
Fenilpropanolamina	<i>Ilex paraguariensis</i>
Fenitoína	<i>Digitalis sp</i> - Drogas con salicilatos (<i>Salix alba</i> - <i>Populus sp.</i> , <i>Filipendula ulmaria</i> , <i>Betula alba</i> , etc) - Drogas vegetales ricas en ácido fólico (reducen concentración plasmática de fenitoína)- La fenitoína reduce la actividad y tiempo de permanencia de la cafeína en el organismo
Fenotiazina	<i>Areca catechu</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Lobelia inflata</i> - <i>Oenothera biennis</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i>
Fenoxibenzamina	<i>Pausinystalia yohimbe</i>
Fenprocumona	<i>Hypericum perforatum</i>
Fentolamina	<i>Pausinystalia yohimbe</i>
Fisostigmina	<i>Solanum melongena</i>
Fluconazol	<i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Theobroma cacao</i>
Flufenazina	<i>Areca catechu</i>
Fluoxetina	<i>Hypericum perforatum</i>
Flupentixol	<i>Areca catechu</i>

(Continúa Interacciones)

Drogas sintéticas	Especies testeadas
Gallamina	<i>Taraxacum officinale</i>
Glibenclamida	<i>Aloe vera</i>
Glicina	<i>Tanacetum parthenium</i>
Glucocorticoides	<i>Adonis vernalis</i> - <i>Convalaria majalis</i> - <i>Digitalis</i> sp. - Diuréticos en general (mayor pérdida de potasio) - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
Griseofulvina	<i>Eleutherococcus senticosus</i>
Guanetidina	<i>Ephedra sinica</i>
Haloperidol	<i>Lobelia inflata</i>
Halotano	<i>Ephedra sinica</i>
Hidroxitriptamina	<i>Marrubium vulgare</i>
Hierro	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Eriodictyon californicum</i> - <i>Ficus carica</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Mentha pulegium</i> - <i>Quercus ilex</i> - <i>Quercus robur</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Tilia cordata</i> - <i>Turnera diffusa</i>
Hipnóticos	<i>Aconitum napellus</i> - <i>Eschscholzia californica</i> - <i>Smilax</i> sp.
Hipoglucemiantes (incluyendo insulina)	<i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Althaea officinalis</i> - <i>Arctium lappa</i> - <i>Citrus aurantium</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Gymnema sylvestre</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Opuntia ficus-indica</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Trigonella foenum-graecum</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Zea mays</i> - (En general pueden requerir ajustes de dosis de drogas hipoglucemiantes de síntesis, ya que pueden potenciar o antagonizar la actividad hipoglucemiante)
Indinavir	<i>Hypericum perforatum</i>
Indometacina	<i>Cassia angustifolia</i>
IMAO (Inhibidores de la monoamino-oxidasa)	<i>Acorus calamus</i> - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Eschscholzia californica</i> - <i>Ginkgo biloba</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Passiflora</i> sp. - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Sarothamnus scoparius</i> - <i>Silybum marianum</i>
Irinotecán	<i>Hypericum perforatum</i>
Isoxuprina	<i>Pausinystalia yohimbe</i>
Kanamicina	<i>Eleutherococcus senticosus</i>
Ketoconazol	<i>Taxus brevifolia</i>
Laxantes antraquinónicos	<i>Adonis vernalis</i> - <i>Ammi visnaga</i> - <i>Digitalis</i> sp. - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Strophanthus</i> sp.
Laxantes oleosos	<i>Dryopteris filix mas</i>
Levodopa	<i>Piper methysticum</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i>
Levotiroxina	<i>Ephedra sinica</i> - <i>Lycopus</i> sp. - <i>Olea europaea</i>
Lidocaína	<i>Nicotiana tabacum</i>
Litio	<i>Coffea arabica</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - (plantas con cafeína en general disminuyen la litemia) - Plantas diuréticas (reducen la depuración del litio, aumentando su toxicidad)
Loperamida	<i>Hypericum perforatum</i> - <i>Linum usitatissimum</i>
Medoxiprogesterona	<i>Lentinus edodes</i>
Mefenitoína	<i>Silybum marianum</i>
Metadona	<i>Erythroxylum coca</i>
Metoclopramida	<i>Salix alba</i>
Metoprolol	<i>Ilex paraguariensis</i>

(Continúa Interacciones)

Drogas sintéticas	Especies testeadas
Metrotexate	<i>Con plantas ricas en salicilatos (mayor riesgo de toxicidad del metotrexate)</i>
Metoxalen	<i>Ilex paraguariensis - Theobroma cacao</i>
Mitomicina	<i>Panax ginseng</i>
Monomicina	<i>Eleutherococcus senticosus</i>
Morfina	<i>Erythroxylum coca - Passiflora sp</i>
Naltrexona	<i>Pausinystalia yohimbe</i>
Nefazodina	<i>Hypericum perforatum</i>
Neomicina	<i>Digitalis sp</i>
Neostigmina	<i>Solanum melongena</i>
Nevirapine	<i>Hypericum perforatum</i>
Nifedipina	<i>Citrus paradisi - Digitalis sp. - Eleutherococcus senticosus</i>
Norfloxacin	<i>Ilex paraguariensis - Theobroma cacao</i>
Paracetamol	<i>Allium sativum</i>
Paroxetina	<i>Hypericum perforatum</i>
Pectina	<i>Quercus ilex - Quercus robur</i>
Penicilina	<i>Digitalis sp. - Simmondsia chinensis</i>
Pentazocina	<i>Nicotiana tabacum - Panax ginseng</i>
Pregnenolona	<i>Mentha pulegium</i>
Probenecid	<i>Plantas ricas en salicilatos (riesgo de inhibición de actividad de probenecid)</i>
Prociclidina	<i>Areca catechu</i>
Progesterona	<i>Vitex agnus castus</i>
Propranolol	<i>Ficus carica - Ilex paraguariensis - Nicotiana tabacum - Saccharum officinale (PPG)</i>
Quinidina	<i>Atropa belladonna - Convalaria majalis - Digitalis sp. - Nerium oleander</i>
Relajantes musculares	<i>Plantas diuréticas (potenciación por hipokalemia) - Plantas cardiotónicas (mayor riesgo de arritmias).</i>
Reserpina	<i>Digitalis sp. - Eleutherococcus senticosus - Lobelia inflata - Schisandra chinensis</i>
Rifampicina	<i>Digitalis sp</i>
Sales alcalinas (magnesio-bicarbonato)	<i>Achillea millefolium - Plantago ovata - Quercus robur - Rhamnus frangula</i>
Sales de calcio	<i>Convalaria majalis - Nerium oleander - Plantago ovata</i>
Sales de litio (completar con litio)	<i>Linum usitatissimum - Plantago ovata</i>
Salicilatos	<i>Digitalis sp.</i>
Saquinavir	<i>Allium sativum</i>
Sertralina	<i>Hypericum perforatum</i>
Simvastatima	<i>Hypericum perforatum</i>
Sulfamidas	<i>Ammi majus</i>
Sulfoguanidina	<i>Zingiber officinale</i>
Tamoxifeno	<i>Lentinus edodes</i>
Taxol	<i>Viscum album</i>
Teofilina	<i>Capsicum annuum - Capsicum frutescens - Hypericum perforatum - Nicotiana tabacum</i>
Terfenadina	<i>Heterósidos cardiotónicos y diuréticos (potencian posibilidad de arritmias).</i>
Tertaciclina	<i>Ammi majus - Ananas sativa - Cinnamomum cassia - Digitalis sp</i>

Drogas sintéticas	Especies testeadas
Tolbutamida	<i>Colchicum autumnale</i>
Trazodone	<i>Ginkgo biloba</i>
Triamcinolona	<i>Mentha pulegium</i>
Tubocurarina	<i>Taraxacum officinale</i>
Vacuna antigripal	<i>Nicotiana tabacum</i>
Valproato	<i>Salix alba</i>
Verapamilo	<i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Theobroma cacao</i>
Vincristina	<i>Ananas comosus</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Ricinus communis</i>
Vitamina A	<i>Capsicum annuum</i>
Vitamina B1-6	<i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Nicotiana tabacum</i>
Vitamina B12	<i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Plantago ovata</i>
Vitamina C	<i>Nicotiana tabacum</i>
Vitamina E	<i>Medicago sativa</i> - <i>Spirulina maxima</i>
Vitamina K	<i>Casearia sylvestris</i> - <i>Polygonum punctatum</i>
Warfarina	<i>Salvia miltiorrhiza</i> - Puede perder su actividad por el consumo regular de coles, brócoli, repollo de Bruselas, etc.
Yodo	<i>Aloe vera</i>
Zinc	<i>Plantago ovata</i>

CONTRAINDICACIONES

Salvo expresa indicación facultativa, se aconseja no prescribir plantas medicinales en casos de embarazo, lactancia y niños menores de 6 años. Aún cuando en dichas circunstancias la planta no se encuentre como contraindicada, conviene remitirse a la monografía ya que puede dicha especie no reunir trabajos que afirmen las condiciones de seguridad o inocuidad necesarias para su prescripción. A pesar de no estar monografiadas, se han incorporado igualmente algunas especies de reconocida contraindicación en dichos casos. Es necesario señalar que una parte de una planta pueda estar contraindicada en alguna circunstancia, pero otras partes en cambio no. Asimismo, se han señalado como contraindicadas varias especies que, más allá de no haberse probado en humanos, el conocimiento acabado de determinados principios activos hace no recomendable su prescripción.

Patologías	Especies testeadas
Abdomen agudo	<i>Laxantes antraquinónicos en general</i>
Adenoma de próstata	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Datura stramonium</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i>
Anemia	<i>Cinchona sp.</i> - <i>Smilax sp</i>
Anorexia	<i>Ephedra sinica</i>
Apendicitis	<i>Aloe vera</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - (<i>laxantes antraquinónicos en general</i>)
Arteriosclerosis	<i>Claviceps purpurea</i>
Arteritis	<i>Claviceps purpurea</i>
Asma bronquial	<i>Areca catechu</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Capsicum frutescens</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Galanthus nivalis</i> - <i>Pilocarpus jaborandi</i>
Bloqueo A - V.	<i>Cinchona sp</i> - <i>Convalaria majalis</i>
Bradycardia	<i>Galanthus nivalis</i>
Bronquiectasia	<i>Salix alba</i>
Cistitis	<i>Aloysia triphylla</i> - <i>Capsicum annuum</i>
Colecistitis	<i>Eucalyptus globulus</i>
Colitis ulcerosa	<i>Aloe vera</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Zingiber officinale</i>

(Continúa Contraindicaciones)

Patologías	Especies testeadas
Colon irritable - Diarreas	<i>Aloe vera</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Capsicum sp</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Harpagophytum</i> - <i>Diarreas procumbens</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Polygonum multiflorum</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Coronariopatías	<i>Claviceps purpurea</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Punica granatum</i>
Depresión	<i>Humulus lupulus</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i>
Dermatitis	<i>Arnica montana</i>
Diabetes	<i>Echinacea sp</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Galanthus nivalis</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Manihot sculenta</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Saccharum officinale</i> - <i>Thea sinensis</i>
Disenterías	<i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Panax ginseng</i>
Diverticulitis - Enf. Diverticular	<i>Aloe vera</i> - <i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Ricinus communis</i>
Eczemas	<i>Quercus robur</i>
Edema agudo de pulmón	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Datura stramonium</i> - <i>Hyoscyamus niger</i>
Embarazo	<i>Abies alba</i> - <i>Achillea millefolium</i> - <i>Aconitum napellus</i> - <i>Acorus calamus</i> - <i>Adonis vernalis</i> - <i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Agathosma betulina</i> - <i>Agave americana</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Aloysia triphylla</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Anmni majus</i> - <i>Anmni visnaga</i> - <i>Ananas sativa</i> - <i>Anemopaegma mirandum</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Angelica sinensis</i> - <i>Annona muricata</i> - <i>Anthemis nobilis</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Arctium lapa</i> - <i>A. uva ursi</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Argemone mexicana</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Artemisia abrotanum</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Artemisia annua</i> - <i>Artemisia vulgaris</i> - <i>Asclepias curassavica</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Baccharis sp</i> - <i>Banisteriopsis caapi</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Beta vulgaris var. rapacea</i> - <i>Bixa orellana</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Boswellia serrata</i> - <i>Brassica sp</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Carum carvi</i> - <i>Casearia sylvestris</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Catharanthus roseus</i> - <i>Caulophyllum thalictroides</i> - <i>Centaurium umbellatum</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cicuta maculatum</i> - <i>Cicuta virosa</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cinchona sp.</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Colchicum autumnale</i> - <i>Combretum caffrum</i> - <i>Commiphora sp</i> - <i>Convallaria majalis</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Crataegus sp.</i> - <i>Crocus sativa</i> - <i>Cupressus sempervirens</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Curcuma zedoaria</i> - <i>Datura sp.</i> - <i>Daucus carota</i> - <i>Dorstenia brasiliensis</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Eschscholtzia californica</i> - <i>Erythroxylum coca</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Eupatorium perfoliatum</i> - <i>Euphrasia officinalis</i> - <i>Ferula asa-foetida</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Gossypium sp</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Hedeoma pulegioides</i> - <i>Hedera helix</i> - <i>Hibiscus rosa-sinensis</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Inula helenium</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula sp.</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Levisticum officinale</i> - <i>Lippia integrifolia</i> - <i>Lippia turbinata</i> - <i>Lobelia inflata</i> - <i>Lophophora williamsii</i> - <i>Luffa operculata</i> - <i>Lycopus sp</i> - <i>Mardenia condurango</i> - <i>Marrubium vulgare</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Melaleuca sp.</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mentha sp.</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Minthostachys mollis</i> - <i>Momordica charantia</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Nepeta cataria</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Papaver rhoeas</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Passiflora sp</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Persea americana</i> - <i>Petasites sp</i> - <i>Petiveria alliacea</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Pilocarpus jaborandi</i> - <i>Piper nigrum</i> - <i>Plantago lanceolata</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Saccharum officinale</i> (PPG) - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Sanguinaria canadensis</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Sarothamnus scoparius</i> - <i>Sassafras officinalis</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Schinus molle</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Solanum dulcamara</i> - <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Strychnos nux vomica</i> - <i>Symphytum officinale</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Tabebuia impetiginosa</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Tanacetum vulgare</i> - <i>Taxus sp</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Trifolium pratense</i> - <i>Tropaelum majus</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Urtica dioica</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Viscum album</i> - <i>Withania somnifera</i> - <i>Xanthium spinosum</i> - <i>Zea mays</i>
Enf. de Chron	<i>Aloe vera</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - (Laxantes antraquinónicos en general)

(Continúa Contraindicaciones)

Patologías	Especies testeadas
Enfermedades autoinmunes	<i>Echinacea sp</i> - Drogas vegetales inmunoestimulantes en general
Enfermedades neuroológicas (epilepsia)	<i>Anethum graveolens</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Cupressus sempervirens</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Galanthus nivalis</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Satureja boliviana</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Esofagitis x reflujo	<i>Rhamnus purshiana</i>
Esquizofrenia	<i>Panax ginseng</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i>
Estados hiperquinéticos	<i>Galanthus nivalis</i> - <i>Paullinia cupana</i>
Estenosis esofágica	<i>Plantago ovata</i>
Estenosis pilórica	<i>Datura stramonium</i>
Exposición solar	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Agrimonia eupatoria</i> - <i>Ammi visnaga</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Angelica archangelica</i>
Fotosensibilizantes	- <i>Apium graveolens</i> - <i>Citrus bergamia</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Heracleum lanatum</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Lomatium dissectum</i> - <i>Myroxylon balsamum</i> - <i>Petroselinum sativum</i> - <i>Psoralea corylifolia</i> - <i>Ranunculus sp</i> - <i>Ruta graveolens</i>
Feocromocitoma	<i>Rauwolfia serpentina</i>
Glaucoma ángulo cerrado	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Datura stramonium</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Escheholzia californica</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hyoscyamus niger</i>
Gota	<i>Rheum palmatum</i>
Hemorragias - Hemofilia	<i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Commiphora sp</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Melilotus officinalis</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
Hemorroides	<i>Aloe vera</i> - <i>Brassica nigra</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Rheum palmatum</i>
Hepatopatías	<i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Argemone mexicana</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Colchicum autumnale</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Hedeoma pulegioides</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Melaleuca viridifolia</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Piper methysticum</i> - <i>Sassafras officinalis</i> - <i>Symphytum officinale</i> - <i>Taxus sp.</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Tussilago farfara</i>
Heridas abiertas	<i>Arnica montana</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Brassica sp.</i> - <i>Capsicum annuum</i> - <i>Capsicum frutescens</i> - <i>Guaiacum officinale</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Quercus robur</i> - <i>Symphytum officinale</i>
Hiperlipidemia	<i>Cola acuminata</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i>
Hipertensión arterial	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Datura stramonium</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Genista tinctoria</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Lepidium peruvianum</i> - <i>Lobelia inflata</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Thea sinensis</i>
Hipertermia	<i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Quercus robur</i>
Hipertiroidismo	<i>Commiphora mukul</i> - <i>Fucus vesiculosus</i> - <i>Lithospermum sp</i> - <i>Lycopus sp</i> - <i>Thymus vulgaris</i>
Hiperuricemia - Gota	<i>Glycine soja</i> - <i>Nicotiana glauca</i>
Hipotensión arterial	<i>Agropyron repens</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Ocimum sanctum</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i>
Hipotiroidismo	<i>Armoracia rusticana</i> - <i>Bauhinia sp</i> - <i>Brassica nigra</i> - <i>Brassica sp</i> - <i>Crambe abyssinica</i> - <i>Glycine soja</i> - <i>Hedera helix</i> - <i>Lepidium sativum</i> - <i>Lycopus sp</i> - <i>Manihot esculenta</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Pennisetum americanum</i> - <i>Radicula armoracia</i> - <i>Raphanus sativus</i> - <i>Tropaelum majus</i>
Infarto de miocardio	<i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Galanthus nivalis</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Urtica dioica</i>
Infecciones urinarias	<i>Daucus carota</i> - <i>Mentha pulegium</i>
Insomnio	<i>Coffea arabica</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Thea sinensis</i>
Insuficiencia cardíaca	<i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Tilia cordata</i> - <i>Urtica dioica</i>
Insuficiencia renal	<i>Aloe vera</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Colchicum autumnale</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Morinda citrifolia</i> - <i>Ortosiphon stamineus</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Petroselinum crispum</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Solidago virgaurea</i> - <i>Symphytum officinale</i> - <i>Urtica dioica</i>

(Continúa Contraindicaciones)

Patologías	Especies testeadas
Iritis - Iridociclitis	<i>Pilocarpus jaborandi</i>
Lactancia	<i>Abies alba</i> - <i>Achillea millefolium</i> - <i>Aconitum napellus</i> - <i>Acorus calamus</i> - <i>Adonis vernalis</i> - <i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Agathosma betulina</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloysia triphylla</i> - <i>Anemopaegma mirandum</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Argemone mexicana</i> - <i>Aristolobhia triangularis</i> - <i>Arnica montana</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Asclepias curassavica</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Banisteriopsis caapi</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Boswellia serrata</i> - <i>Brassica sp.</i> - <i>Calendula officinalis</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Centaurium umbellatum</i> - <i>Cephaelis ipecacuanha</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cicuta maculatum</i> - <i>Cicuta virosa</i> - <i>Cimicifuga racemosa</i> - <i>Cinchona sp.</i> - <i>Cinnamomum cassia</i> - <i>Cinnanomum zeylanicum</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Colchicum autumnale</i> - <i>Convalaria majalis</i> - <i>Coriandrum sativum</i> - <i>Crataegus oxyacantha</i> - <i>Cupressus sempervirens</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Datura sp.</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Equisetum arvense</i> - <i>Erythroxyllum coca</i> - <i>Eschscholzia californica</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Eugenia uniflora</i> - <i>Euphrasia officinalis</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Galega officinalis</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Grindelia robusta</i> - <i>Hedeoma pulegioides</i> - <i>Hedera helix</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Hyssopus officinalis</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Kalanchoe pinnata</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula sp.</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Lippia integrifolia</i> - <i>Lobelia inflata</i> - <i>Lophophora williamsii</i> - <i>Maytenus ilicifolia</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Melaleuca sp.</i> - <i>Melissa officinalis</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mentha sp.</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Mintostachys mollis</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Origanum vulgare</i> - <i>Papaver rhoeas</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Passiflora sp.</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Petasites sp.</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Phyllanthus niruri</i> - <i>Pilocarpus jaborandi</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Ruta graveolens</i> - <i>Saccharum officinale</i> (PPG) - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Sassafras officinalis</i> - <i>Sarothamnus scoparius</i> - <i>Satureja montana</i> - <i>Strychnos nux vomica</i> - <i>Symphytum officinale</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Tanacetum vulgare</i> - <i>Taxus sp.</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Trifolium pratense</i> - <i>Tropaeolum majus</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Tussilago farfara</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Xanthium spinosum</i>
Leucopenia	<i>Catharanthus roseus</i> - <i>Podophyllum peltatum</i>
Litiasis vesicular - Obstruc. Vías biliares	<i>Berberis vulgaris</i> - <i>Beta vulgaris var. rapacea</i> - <i>Capsicum annum</i> - <i>Chionanthus virginicus</i> - <i>Cichorium Litiasis vesicular</i> - <i>intybus</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Cynara scolymus</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Olea seuropaea</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Raphanus sativus</i> - <i>Silybum marianum</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Litiasis urinaria - Obstruc. vías urinarias	<i>Abelmoschus esculens</i> - <i>Capsella bursa-pastoris</i> - <i>Ortosiphon stamineus (oxálicos)</i> - <i>Pilocarpus jaborandi</i> - <i>Polygonum punctatum</i> - <i>Rheum palmatum</i>
Lupus Eritematoso Sist.	<i>Medicago sativa</i>
Manías	<i>Panax ginseng</i>
Megacolon	<i>Hyoscyamus niger</i>
Menstruación (durante)	<i>Aloe vera</i> - <i>Curcuma longa</i>
Miastenia gravis	<i>Cinchona sp</i>
Nefritis - Irritantes urinarios	<i>Agathosma betulina</i> - <i>Apium graveolens</i> - <i>Asparagus officinalis</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Hedeoma pulegioides</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Levisticum officinale</i> - <i>Petroselinum sativum</i> - <i>Thuja occidentalis</i>
Neuritis óptica	<i>Cinchona sp</i>
Niños menores de 6 años (continúa detrás)	<i>Abies alba</i> - <i>Aconitum napellus</i> - <i>Adonis vernalis</i> - <i>Ageratum conyzoides</i> - <i>Aloe vera</i> - <i>Alternantera pungens</i> - <i>Anemopaegma mirandum</i> - <i>Anethum graveolens</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Areca catechu</i> - <i>Argemone mexicana</i> - <i>Aristolochia triangularis</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Asclepias curassavica</i> - <i>Atropa belladonna</i> - <i>Banisteriopsis caapi</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Borago officinalis</i> - <i>Brassica sp.</i> - <i>Cannabis sativa</i> - <i>Carum carvi</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Cassia occidentalis</i> - <i>Chelidonium majus</i> - <i>Chenopodium ambrosioides</i> - <i>Cinnamomum camphora</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Convalaria majalis</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Datura sp.</i> - <i>Ephedra sinica</i> - <i>Erythroxyllum coca</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Foeniculum vulgare</i> - <i>Fumaria officinalis</i> - <i>Hedeoma pulegioides</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Hypericum perforatum</i> - <i>Ilex aquifolium</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Jathropa curcas</i> - <i>Juniperus communis</i> - <i>Larrea divaricata</i> - <i>Larrea tridentata</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Lippia integrifolia</i> - <i>Lippia turbinata</i> - <i>Lobelia inflata</i> - <i>Lophophora williamsii</i> - <i>Melaleuca sp.</i> - <i>Mikania glomerata</i> - <i>Myroxylon balsamum</i> - <i>Mentha piperita</i> - <i>Mentha sp.</i> - <i>Mimosa tenuiflora</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Nerium oleander</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Ocimum basilicum</i> - <i>Papaver somniferum</i> - <i>Passiflora sp.</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Petasites sp.</i> - <i>Peumus boldus</i> - <i>Ptychopetalum olacoides</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Rhamnus frangula</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ricinus communis</i> - <i>Rosmarinus officinalis</i> - <i>Saccharum officinale</i> (PPG) - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Sassafras officinalis</i> - <i>Satureja montana</i>

(Continúa Contraindicaciones)

Patologías	Especies testeadas
Niños menores de 6 años (viene de página anterior)	- <i>Solanum paniculatum</i> - <i>Strychnos nux vomica</i> - <i>Symphytum officinale</i> - <i>Tanacetum parthenium</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Teucrium chamaedrys</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Tropaeolum majus</i> - <i>Turnera diffusa</i> - <i>Uncaria tomentosa</i> - <i>Valeriana officinalis</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Obstrucción intestinal - Íleo	<i>Atropa belladonna</i> - <i>Cassia angustifolia</i> - <i>Datura stramonium</i> - <i>Fraxinus excelsior</i> - <i>Fraxinus ornus</i> - <i>Hyoscyamus niger</i> - <i>Linum usitatissimum</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Pausinystalia yohimbe</i> - <i>Plantago major</i> - <i>Plantago ovata</i> - <i>Podophyllum peltatum</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Rheum palmatum</i> - <i>Ricinus communis</i>
Poliquistosis renal	<i>Larrea tridentata</i>
Púrpuras	<i>Paullinia cupana</i> - <i>Salix alba</i>
Septicemia	<i>Claviceps purpurea</i>
Sdre Raynaud	<i>Claviceps purpurea</i>
Taquiarritmias	<i>Datura stramonium</i> - <i>Leonurus cardiaca</i> - <i>Paullinia cupana</i>
Tinnitus	<i>Cinchona sp</i>
Toxicidad a cisplatino	<i>Silybum marianum</i>
Transplantados	<i>Hypericum perforatum</i> - <i>Uncaria tomentosa</i>
Trombocitopenia	<i>Podophyllum peltatum</i>
Tromboflebitis	<i>Brassica nigra</i> - <i>Claviceps purpurea</i> - <i>Urtica dioica</i>
Tuberculosis	<i>Ammi majus</i> - <i>Echinacea sp</i> - <i>Viscum album</i>
Tumor cerebral	<i>Vinca minor</i>
Tumores hormono - dependientes	<i>Asclepias curassavica</i> - <i>Eleutherococcus senticosus</i> - <i>Glycyrrhiza glabra</i> - <i>Humulus lupulus</i> - <i>Illicium verum</i> - <i>Medicago sativa</i> - <i>Pimpinella anisum</i> - <i>Salvia officinalis</i> - <i>Trifolium pratense</i>
Úlceras gastroduodenal - Gastritis	<i>Achillea millefolium</i> - <i>Acorus calamus</i> - <i>Adonis vernalis</i> - <i>Aesculus hippocastanum</i> - <i>Aletris farinosa</i> - <i>Allium sativum</i> - <i>Aloysia triphylla</i> - <i>Alpinia galanga</i> - <i>Angelica archangelica</i> - <i>Argemone mexicana</i> - <i>Aristolochia serpentaria</i> - <i>Armoracia rusticana</i> - <i>Artemisia absinthium</i> - <i>Berberis vulgaris</i> - <i>Brassica sp.</i> - <i>Capsicum sp</i> - <i>Centaurium umbellatum</i> - <i>Cetraria islandica</i> - <i>Cinchona sp</i> - <i>Cinnamomum zeylanicum</i> - <i>Cnicus benedictus</i> - <i>Citrus aurantium var. amara</i> - <i>Coffea arabica</i> - <i>Cola acuminata</i> - <i>Coptis trifolia</i> - <i>Curcuma longa</i> - <i>Curcuma zedoaria</i> - <i>Drosera rotundifolia</i> - <i>Eucalyptus globulus</i> - <i>Filipendula ulmaria</i> - <i>Gentiana lutea</i> - <i>Hamamelis virginiana</i> - <i>Harpagophytum procumbens</i> - <i>Hydrastis canadensis</i> - <i>Hydrocotyle asiatica</i> - <i>Ilex paraguariensis</i> - <i>Jateorrhiza palmata</i> - <i>Laurus nobilis</i> - <i>Lavandula officinalis</i> - <i>Luffa operculata</i> - <i>Melilotus officinalis</i> - <i>Menyanthes trifoliata</i> - <i>Nasturtium officinale</i> - <i>Nicotiana glauca</i> - <i>Nicotiana tabacum</i> - <i>Panax ginseng</i> - <i>Paullinia cupana</i> - <i>Picrostema excelsa</i> - <i>Piper cubeba</i> - <i>Piper nigrum</i> - <i>Polygala senega</i> - <i>Polypodium leucotomos</i> - <i>Potentilla anserina</i> - <i>Punica granatum</i> - <i>Quassia amara</i> - <i>Quercus ilex</i> - <i>Rauwolfia serpentina</i> - <i>Rhamnus purshiana</i> - <i>Ribes nigrum</i> - <i>Salix alba</i> - <i>Saponaria officinalis</i> - <i>Solanum dulcamara</i> - <i>Syzygium aromaticum</i> - <i>Taraxacum officinale</i> - <i>Thea sinensis</i> - <i>Thymus vulgaris</i> - <i>Tropaeolum majus</i> - <i>Vernonia fasciculata</i> - <i>Zingiber officinale</i>
Várices	<i>Brassica nigra</i>

| ÍNDICE ANALÍTICO

A

- ababol 129
abecedaria 56
abedul 15
Abelmoschus
***esculentus* 18, 672**
abelmosco 18
abeto 20
abeto blanco 20
abeto rojo 21
***Abies alba* 20, 820**
Abies pectinata 20
Abies pindrow 21
Abies sibirica 21
abrojo 304
abrojo 22
abrojo chico 304
abrojo grande 22, 305
abrojo terrestre 22
abrótano 25
abrotano hembra 25
abrotano macho 27
Abrus precatorius 1072
absintina 79
absintio 78
absintol 28,
Abuta grandiflora 179, 823
abutilón 560
acacia 28
Acacia angico 30
Acacia benthamii 29
Acacia greggii 1014
Acacia milanoxydon 29
Acacia nilotica 682
Acacia modesta 29
***Acacia senegal* 28**
Acacia vereckii 29
acacina 29
acajú 226
Acajuba occidentalis 226
Acanthopanax viridifolium 383
Acanthopanax serripioides 995
Acanthopanax senticosus 405
Acanthopanax
***sessiflorus* 409**
Acanthosicyos naudianus 554
Acantoxanthium
spinulosum 304
acebo 31, 753
acebuche 780
aceite de Cade 414
aceite de castor 875
aceite de colza 751
aceite de palma 40
aceitilla 137
aceituno 780
acemanán 118
acerola 32
acetato de bornilo 909
acetato de geraniol 764
acetato de linalilo 363, 634
acetato de mentilo 721
acetato de taraxasterol 386
acetillo 61
acetín 61
acetogeninas 523
achicoria 34
achicoria amarga 384
***Achillea millefolium* 35, 735**
Achillea santolina 685
achiote 37
achira de agua 370
achote 37
Achyranthes aspera 1052
Achyrocline alata 692
Achyrocline flaccida 692-3
Achyrocline
***satureioides* 690**
aciano 41
acíbar 116
acíbar del Cabo 124
ácido abietínico 21
ácido aconítico 427
ácido algínico 468-9
ácido anacárdico 226-7, 498,
1008
ácido anísico 154
ácido antémico 687
ácido aristolóquico 733-4, 790
ácido ascórbico 32, 33, 906
ácido asiático 298
ácido asperulocídico 767
ácido benzoico 80, 200, 205
ácido betulínico 16, 17
ácido betulónico 16
ácido boswélico 592-3
ácido brámico 301
ácido caféico 16, 80, 170, 452,
528, 587, 650, 692, 717-8,
969, 997, 1047
ácido caftárico 421
ácido cambóxico 483
ácido cariofílico (ver eugenol)
ácido carmínico 771
ácido carnósico 885
ácido carnosílico 911
ácido cetrárico 645-6
ácido chicorésido 34-35
ácido chicórico 34-35, 420-4
ácido cianhídrico 677-8, 732
ácido cítrico 427, 770
ácido clorogénico 80, 104, 170,
268, 528, 650, 717
ácido copálico 361
ácido crisofánico 305, 465
ácido digálico 411
ácido dihidroguayarático 544
ácido elágico 449, 616, 1031
ácido erúxico 451
ácido esteárico 81
ácido eucaliptenoico 449
ácido ferúlico 80, 319, 325,
528, 588, 997
ácido fórmico 794
ácido fumárico 217, 471
ácido gálico 372, 411, 427,
449, 616, 787, 794, 881, 890,
903, 1008
ácido
gammalinolénico 219, 438,
530, 784-7
ácido ganodérmico 479
ácido gentístico 767
ácido gimnémico 491-2
ácido ginkgólico 500
ácido glicérico 414
ácido glicirrético 864-8
ácido glicirretínico 863-8
ácido glicólico 249, 414
ácido grindélico 527
ácido guayarético 544
ácido hidrocianico 935
ácido hidrolisático 449
ácido hidroxicitrico 481-3
ácido hipúrico 200, 428
ácido isocuprésico 415
ácido isoferúlico 319
ácido láctico 249
ácido linoleico 219, 561, 641,
669, 784-6
ácido linolénico 641
ácido liquestérico
ácido lisérgico 367-9
ácido litospérmico 265, 353-4
ácido madecásico 299
ácido málico 770
ácido marrubínico 586
ácido maslínico 782
ácido medicagénico 115
ácido mirístico 81, 324, 614
ácido neoclorogénico 104
ácido nicotínico 456, 804
ácido norhidroguayarático
310-2, 605-6
ácido oleánico 305, 504
ácido oleico 782
ácido oxálicos 57
ácido p-cumárico 528, 989
ácido pífico 837
ácido protocatéquico 561-2,
997
ácido protoliqueterínico 644-5
ácido prúsico 642, 678, 964
ácido psidiólico 540
ácido quinóxico 1010-1012
ácido retinoico 249, 1072
ácido ricinoleico 54, 876
ácido rosmarínico 220, 587,
717-8, 789, 884-6, 909-10, 993
ácido salicílico 200, 429,
929, 1004
ácido silícico 174-5
ácido siringico 1046
ácido tánico 411, 604, 882-3
ácido ursólico 61, 68, 712,
885, 910, 934, 1059
ácido úsnico 644-5
ácido valerianico 1016-8
ácido valerianico-
5-alfa 1017-8
ácido vanílico 528
ácidos aquilínicos 737
ácidos boswélicos 593
ácidos cafeoilquínicos 104,
191
ácidos ganodérmicos 478
ácidos ginkgólicos 499-500
ácidos liquénicos 644-5
ácidos omega-6 219
aconitina 43
acónito 42
Aconitum carmichaeli 44
Aconitum chinensis 43
Aconitum heterophyllum 43
Aconitum japonicum 44
Aconitum kushnezoffii 44
***Aconitum napellus* 42**
Aconitum
pseudogeniculatum 43
Aconitum vulgare 42
acoro 232
***Acorus calamus* 232**
acroleína 287
***Actaea racemosa* 317**
adelfa 46
Adenandra fragrans 225
Adenostyles arialiae 1003
Adiantum capillus
***veneris* 371**
Adiantum raddianum 371
adinerina 47
Adonantha vernalis 222
Adonis primaveral 222
adonis vernal 222
***Adonis vernalis* 222, 436**
adonivernósido 222-3
adormidera 49
Aeolanthus suaveolens 634
Aesculus hippocastanum
274, 509, 905
Aframomum melegueta 139
africaneno 590-1
Afródex® 778
agaricina 54-55
agárico 54
agárico blanco 54
agaricol 54
***Agathosma betulina* 224**

- Agathosma crenulata* 224
 agavanzo 893
agave 56
***Agave americana* 56**
Agave angustifolia 57
Agave decipiens 57
Agave fourcroydes 57
Agave heterocantha 57
Agave karwinskii 57
Agave lechuguilla 57, 394
Agave mapisaga 57
Agave salmiana 57
Agave sisalana 56
***Ageratum conyzoides* 730**
Ageratum corymbosum 732
agnocasto 58
agracejo 61
 agrifolio 31
agrimonia 64
Agrimonia bracteosa 64
***Agrimonia eupatoria* 64,**
 448, 756
Agrimonia nepalensis 64
***Agrimonia pilosa* 66**
 agrimonina 66
agripalma 67
 agropireno 518
***Agropyron repens* 486, 517**
 agua de rosas 895
aguacate 69
aguaribay 73
Ailanthus altissima 198
Ainsliaea latifolia 847
 ajea 78
ajedrea 76
 ajedrea blanca 78
 ajedrea de jardín 76
 ajedrea de monte 76
 ajedrea fina 78
ajenjo 78
 ajenjo del país 82
ajenjo dulce 84
 ajenjo mayor 78
 ajenjo menor 82
 ajenjo romano 82
 aji 281
 ajijilla 607
 ajilla 607
 ajillo 828
 ajmalicina (ver raubasina)
 ajmalina 860-1
ajo 87
 ajo de oso 95
 ajo moruno 291
 ajoeno 87-90
 ajowan 112
 ajugol 67
 alacrán 285
 aladierno 271
 alantoína 117, 353, 837
 alantolactona 558
albahaca 98
 albahaca anisada 98
 albahaca blanca 98
 albahaca cimarrona 100
 albahaca morada 100
- albaspidina 556
Albizia gummifera 814
alcachofa 103, 902
 alcachofera 103
 alcמידas 420
 alcanfor 25, 108, 434, 448,
 707, 913
alcanforero 108
 alcarahueya 110
alcaravea 110
 alcaravia 110
 alcaucil 103
Alcea rosea 673
 aldehído cinámico 244-7
 aldiza 41
 alepo 881
 alfa-amirina 840
 alfa-asarona 233-4
 alfa-bisabolol 684-6
 alfa-ecdisona 229
 alfa-hederina 568
 alfa-hidroxiácidos 249-51
 alfa-pineno 711, 909
 alfa-terpineol 709
 alfa-truxilina 335
 alfa-tuyona 586
 alfábega 98
alfalfa 112
 alfalfa de los pobres 131
 alfalfa gallega 475
 alfanaftol 185
 alfavaca 98
 algalía 18
 alginato de calcio 469
 alginato de sodio 470
 algodón de mariposas 171
 alhábega 98
 alholva 453
 alhucema 633, 735
 alicina 85-95, 287-8
 aliña 85
Alismatis orientalis 903
 aliso 460
 aliso blanco 15
***Allium cepa* 91, 286**
Allium macrostemom 290
Allium pekinense 87
***Allium sativum* 87,** 238,
 289, 515, 542, 609, 740, 768
***Allium schoenoprasum* 95,**
291
***Allium sphaerocephalum* 95**
Allium tuberosum 247
***Allium ursinum* 95**
 allixina 100
 almirón 34, 384
 almizclillo 18
Alnus glutinosa 460
 aloctina A 124
 áloe 116
***Aloe arborescens* 123-4**
***Aloe barbadensis* 116,** 272
Aloe capensis 122
 aloe de Barbados 116
 aloe de Curaçao 116
 aloe del Cabo 124
- aloe del Mediterráneo 124
***Aloe ciliaries* 125**
***Aloe ferox* 122, 124,** 272
***Aloe latifolia* 125**
Aloe perfoliata 124
***Aloe perryi* 125**
***Aloe reinwardtii* 125**
***Aloe saponaria* 125**
Aloe sinensis 117
***Aloe socotrina* 125**
Aloe spicata 124
***Aloe variegata* 125**
***Aloe vera* 116,** 892
 aloe-emodina 118-20, 460,
 902-3, 943
 aloe-emodín-antrona 120-1
 aloenina 124
 aloesina 118
 aloína 119-21, 271
 alosna 78
Aloysia citriodora 570
Aloysia gratissima 591
***Aloysia triphylla* 570,** 685
 altamisa 78
 altarreina 1004
 altea 674
***Alternanthera pungens* 1051**
***Althaea officinalis* 469,** 516,
 532, 672, **674**
***Althaea rosea* 673,** 676
 aluino 78
 alumbre 838
Amanita phalloides 259
amapola 129
 amapola blanca 49
amapola de California 127
***Amaranthus caudatus* 131**
***Amaranthus deflexus* 132**
Amaranthus
***hypochondriacus* 132**
***Amaranthus muricatus* 132**
Amaranthus spinosus 132
 amarantina 132
amaranto 131
 amargaza 688
 amargón 34, 384
 amaro 912
 ambahí 132
 ambai 132
 bañina 133-5
ambay 132
 ambrosía 799
Ambrosia peruviana 703
 amentoflavona 580-2
 american aloe 56
 ametocaina 338
***Ammi majus* 210**
***Ammi visnaga* 208**
Ammodaucus leucotrichus 776
amor seco 137, 699
 amotina 1035
 anabásina 803-4
Anabasis aphylla 803
 anacahuita 73
 anacardato de sodio 226-7
***Anacardium occidentale* 226**
- anacardo 226
Anadenanthera peregrina 179
 analto 37
 anamú 828
ananá 140
***Ananas comosus* 140,** 250,
 1037
Ananas sativus (ver *Ananas*
comosus)
 Anapsos® 230-1
 anciano 41
andiroba 145
Andrographis paniculata 101,
 190, 376, 406-8, 767
 aneldo 417
Anemopaegma glaucum 280
***Anemopaegma mirandum* 279**
***Anethum graveolens* 111,**
417
Anethum sowa 419
 aneto 417
 anetofurano 418
 anetol 150-4, 417, 575-8,
 800, 927
angélica 146
Angelica
***archangelica* 111,** 146, 638
 angélica china 149
 angélica de los campos 146
 angélica levística 637
***Angelica sinensis* 149,** 406, 638
Angelica sylvestris 146
 angelicina 146-7
 anhalonium 832
 anís de Badian 150
 anís de España 913
 anís de la China 150
 anís del cerro 957
anís estrellado 150
 anís estrellado japonés 152
anís verde 152
 anisaldehído 154
 anisatina 151
Anisum vulgare 152
Annona crassiflora 524
***Annona muricata* 250,** 523
Annona squamosa 250, 525
 anomurcinas 524
 anonacinas 524
 anordina 57
 anserina 166
 antecotúlido 687-8
***Anthemis altissima* 689**
Anthemis arvensis 688
***Anthemis cotula* 687,** 688
***Anthemis nobilis* 689**
Anthemis pseudocotula 688
 Antidiabetis® 386
 antocianidinas 160-3, 561,
 669
 antraquinonas 941-2
 Anvirel® 46
 año 662
 apacín 828
 apalachina 1062
 apasote 799

- apigenina 157, 309, 571, 684, 989
apio 156
 apio cimarrón 159
 apio de agua 156
 apio de montaña 637
 apio de monte 637
 apio palustre 156
 apiol 157-9, 825-7
 apipú 762
Apium australe 159
Apium graveolens 156, 685, 931
Apium leptophyllum 159
Apium sellowianum 159
 apiumetina 157
 aquilea 735
 aquilicina 736
 arabina 29
Aralia manchurica 406
 arán 412
arándano 160
 arándano agrio 163-4
 arándano del pantano 163
 arándano europeo 164
 arándano rojo 164
 arañón 412
 arazá 539
 árbol de la canela 244
 árbol de la cola 771
 árbol de la mostaza 803
 árbol de la pimienta 73
 árbol de la sabiduría 15
 árbol de los 40 escudos 494
 árbol del calvo 326
 árbol del té 708
 arboranos 124
 arborina 897
 arbutina 164, 382-3, 485-6
 arbutósido (ver arbutina)
Arbutus unedo 410
Archangeica noruegica 146
Archangelica officinalis 146
 arctigenina 190
 arctiína 190-1
 arctiopirina 190
Arctium lappa 189, 238
Arctium minus 189, 192
Arctium tomentosum 189
Arctostaphylos uva-ursi 485
Arecastrum romanzoffianum 432
Argemone mexicana 256
argentina 166
 arginina 439, 754, 952
Argyrea speciosa 787
 aricoma 1044
 ariltetralino 627
Aristolochia cymbifera 734
Aristolochia elegans 734
Aristolochia fangchi 734
Aristolochia macroura 734
Aristolochia odoratissima 734
Aristolochia reticulata 734
Aristolochia serpentaria 734
Aristolochia speranzae 734
Aristolochia triangularis 733
árnica 167, 1050
Arnica chamissonis 168, 170
Arnica montana 167
 arnotto 37
 arponcito 137
 arraclán 459
 arrayán 842
 arrayán salvaje 905
 arruruz 677
 arteether 85
 artemether 85
 artemisa 82
Artemisia abrotanum 27, 85
Artemisia absinthium 28, 78
Artemisia annua 84
Artemisia apiacea 85
Artemisia cina 80, 81
Artemisia copa 82
Artemisia douglasiana 82
Artemisia dracunculus 82
Artemisia ludoviciana 82
Artemisia maritima 81, 82
Artemisia menor 82
Artemisia mexicana 82
Artemisia molinieri 82
Artemisia nilagirica 82
Artemisia pontica 81, 82
Artemisia scoparia 85
Artemisia selengensis 82
Artemisia sodiroii 82
Artemisia vulgaris 81, 82
 artemisina 79
 artemisinina 84-86
 artesunato de sodio 85
 Artimethor® 85
Artocarpus integrifolia 682
Arundinelea hispida 284
 asaronas 233-5
 ascaridol 213-4, 799-801
 asclepiadina 171
asclepias 171
Asclepias bicolor 171
Asclepias campestris 173
Asclepias curassavica 171
Asclepias mellodora 173
Asclepias tuberosa 172
Asclepias umbellata 348
 asiaticósido 297-302, 680
 aspidinol 556
Aspidium filix mas 555
 Aspidosperma
 quebracho-blanco 1068
Aspilia mossambicensis 814
Astragalus membranaceus 406, 664
 Ashwagandha 1039
 ataco 131
 atanasia 968
 aterosperminina 525
 atranorina 645
 atrapamoscas 396
Atropa acuminata 198
Atropa belladonna 195, 559
 atropina 196-8
 atutiá 430
 aucubina 452, 514-5, 649-51, 1027
 aucubósido (ver aucubina)
 avellanillo 459
 avellano de bruja 548
avena 174
 avenacósidos 175-6
Avena sativa 174
 avicularina 540
 avocado 69
ayahuasca 177
 azabara 56
Azadirachta indica 328, 492, 744, 813, 1036
 azadirachtina 328, 813
azafrán 180
 azafrán de la India 373
 azafrán silvestre 342
 azahar 762
 azucena 357
 azucena de La Habana 46
 azulejo 41
 azulenos 684
- ## B
- babosa brava 56
Baccharis articulata 267
Baccharis bracteata 267
Baccharis coridifolia 269
Baccharis crispa 267
Baccharis cylindrica 267, 270
Baccharis genistelloides 267-8
Baccharis microcephala 270
Baccharis notosegila 267
Baccharis trimera 267
Bacharis trinervis 270
Bacharis usteri 270
 bacrispina 268
 badiana 150
 baldrinal 1017-20
 balsamina 743
bálsamo de Perú 183
bálsamo de Tolú 186
 bambú 124
 bandera española 171
 banisterina (ver harmina)
Ballota nigra 701
Banisteriopsis caapi 177
Banisteriopsis inebrians 177
Banisteriopsis
metallicolor 177
Banisteriopsis quitensis 177
Baptisia tinctoria 422
 barba de capuchino 645
 barba de choclo 668
 barbaloína 117-8, 121, 272
 barbasco 393
barbatimão 187
bardana 189
 bardana menor 189, 305
 bardana tomentosa 189
Barosma betulina 224
Barosma crenulata 224
Barosma serratifolia 224
 barroto 537
 basilico 98
Bauhinia candicans 476, 834
Bauhinia cheilantha 835
Bauhinia forficata 834, 838
Bauhinia monandra 835
 befulósido 984
 bejuco 531
 bejuco de agua 1009
 bejuco de cóndor 347
 bejuco de la vida 1077
 bejuco de oro 177
 bejuco de sapo 177, 347
 belcho 404
 belén-belén 803
beleño 193
 beleño de Egipto 193
 beleño del Sahara 193
 beleño macho 1039
 beleño negro 193
belladona 195, 278
Belladonna atropa 195
benjui 199
 benjuí de Siam 200
 benjuí de Sumatra 200
 benzenyuco 171
 benzilisotiocianato 183, 254
 benzoato de bencilo 184
 benzoilecgonina 335, 338
 berbamina 62
 berbena 1026
 berberina 62-64, 292-3, 564-5, 919-20
Berberis aquifolium 64
Berberis aristata 64
Berberis chitria 64
Berberis vulgaris 61
berenjena 201
 berenjena del diablo 443
 bergapteno 147-8, 155, 356, 418, 897
berro 204
 berro de la India 254
Beta vulgaris 249, 869
 beta-asarona 233
 beta-carbolinas 178
 beta-cariofileno 361
 beta-ecdisona 837
 beta-escina (ver escina)
 beta-glucanos 666
 beta-lapachona 625-9
 beta-mirceno 973-4
 beta-sitosterol 324, 792, 806
 beta-truxilina 335
 beta-tuyona 586
 betabel 869
 betaína 870
 betalaínas 871
 betanidina 870
 betarraga 869
 betel de los árabes 445
 betiguera 657
 betónica de la montaña 167
Betula alba 15, 1072

- Betula alleghaniensis* 16
Betula ermani 16
Betula lenta 15
***Betula pendula* 17**
Betula platyphylloides 17
Betula procurva subsp.
lipskyi 17
Betula pubescens 15
Betula pseudopendula 17
Betula talassica 17
Betula verrucosa 15
 betulina 16
 betulinol 16
***Bidens pilosa* 137**
 biezo 15
 bija 37
 bilobáidos 495
 bilobolol 495
 biochanina A 999
 bioginseng 507
Biota orientalis 938
 biotina 456
 biramentaceona 397
 bismalva 674
bistorta 207
Bistorta major 207
Bistorta officinalis 207
 bixa 37
Bixa acuminata 37
Bixa arborea 37
***Bixa orellana* 37, 678, 1012**
 bixina 38
biznaga 208
 bleado rojo 131
***Boerhaavia diffusa* 1065**
 boja 27
 boldina 212-4
boldo 212
 boldoglucina 214
 boldu 212
bolsa de pastor 216
***Borago officinalis* 139, 218**
 borneol 108, 374, 635, 885
 borona 668
 borraga 218
borraja 218
Boswellia carterii 594
Boswellia papyrifera 592
Boswellia sacra 592
***Boswellia serrata* 592**
 Boswellin® 594
 botanera 1074
 botón de mescal 832
botón de oro 222
 botoncillo 41
 bramósido 302
***Brassica alba* 751**
***Brassica campestris* 642, 751**
Brassica cernea 750
***Brassica juncea* 749-50, 752**
***Brassica nigra* 749**
***Brassica oleracea* 752**
 brea de alcanfor 18
 brevo 572
 brezo 410
 briofilinas 588-9
 bromelaina 141-3, 573, 1037
Bromelia comosa 140
 bromelina (ver bromelaina)
 bromocriptina 368
 brótano 27
 brucina 778
Brugmansia arborea 445
Brugmansia suaveolens 179
 bruja 588
Brunfelsia chiricaspi 179
 bruño 412
 brusco 905
 buche de pavo 733
buchú 224
Buddleja globosa 702-3
Buddleja stachyoides 139
 buen varón 166
 buena moza 803
 buga 1025
Bunchosia glandulosa 542
Bupleurum falcatum 404
 burladora 445
 burrito 822
 burseína 216
 butua 780
Buxus chinensis
Buxus sempervirens 522
Bystropogon mollis 822
- C**
- caballo del diablo 514
 cabrera 986
 cabuya 56
 cacala 803
 cachurrera menor 304
 cachurro 305
 cadillo 137, 305
 cadillón 305
 cadineno 80
***Caesalpinia bonducella* 616**
***Caesalpinia ferrea* 615**
 café cimarrón 464
 café de Bonpland 464
 café de bugre 850
 café ferrusco 464
 café moucha 464
 cafeína 401-2, 534, 772, 851, 977-80, 1058-61
cajú 226
 calabacita 743
 calabacito 442
 calabaza 1074
calaguala 229
 calagualina 229
 calahuala 229
 calaica 743
 calameneno 361
Calamintha nepeta 77
cálamo 232
 cálamo aromático 232
 calderilla marina 467
caléndula 236
Calendula arvensis 237-8
***Calendula officinalis* 170, 182, 236, 386, 424, 469, 515, 576**
 calendulósidos 237-8
 Calendumed® 237
 calotropina 172-3
 camaba 832
 camaedrio 241
 camazuleno 80, 684-8
 cambará 139
camedrio 241
 camedrio de agua 243
Camellia sinensis 521, 976, 1059
 camote 393
 camotillo 373
 campanilla de invierno 472
 camptotecina 626
 canabidiol 696
 canabigerol 696
 canadina 564-5
 canapaco 307
 canchalagua 297
 cancerillo 171
 cancerosa 349
 candelaria 514
canela 244
 canela de Ceylán 244
 canela de China 246-7
 canelo 815
 cangorosa 349
Canna indica 521
 cannabidiol (ver canabidiol)
 cannabinoides 694-6
 cannabis 694
Cannabis indica 446, 694
***Cannabis sativa* 80, 694**
 Cannador® 698
 cantil 171
 canutillo 426
 caña aromática 232
caña de azúcar 248
 caña de limón 972
 caña dulce 248
 cáñamo de la India 694
 caona 1060
 capi 177
Capparis spinosa 35, 736
 Caps-HT2® 740
 capsaicina 281-4
***Capsella bursa pastoris* 216**
 cápsico 281
***Capsicum annuum* 281**
***Capsicum frutescens* 285**
Capsicum minimum 285
capuchina 254
 capuchón de monje 42
***Carapa guianensis* 145**
Carapa procera 145
 carapate 875
 carapina 145
 Carachipa® 790
 carballo 881
 carbón 986
 carbonal 986
Cardamine amara 206
 cardanol 226, 499
 cardíaca 67
cardo amarillo 256
 cardo asnal 258
 cardo bendito 264
 cardo blanco 256
 cardo borriquero 258
 cardo de andar 266
 cardo de María 258
 cardo lechero 258
cardo mariano 258
cardo santo 256, 264
 cardol 228
 cardón 31
 cardonera 31
Carduus marianus 258
***Carica papaya* 680, 810**
 cariofileno 80
 carnicera 1046
 carnosol 884, 909-10
 carpaína 811-2
 carpintera 970
 carpintero 970
Carpinus laxiflora 944
carqueja 267
 carqueja crespa 267
 carquejilla 267
 carquejol 267-8
 carrasco 410
 carrasquilla 241, 274, 991
Carthamus tinctorius 182, 903
 caruguá 733
***Carum carvi* 110, 147, 418, 722**
***Carum copticum* 112**
 carvacrol 76, 761, 992, 994
 carvi 110
 carvia 110
 carvona 110-1, 418, 728
cáscara sagrada 271
 cascarilla 855
 cascarósidos 271-2
Casearia obliqua 546
***Casearia sylvestris* 546**
 casearininas 546
 casha marusha 304
 casina 1062
 casis 529
Cassia acutifolia 940
***Cassia angustifolia* 272, 940**
Cassia auriculata 744
Cassia italica 940
Cassia obovata 940
***Cassia occidentalis* 35, 464**
Cassia senna 940
***Castanea sativa* 278**
Castanea vesca 278
Castanopsis cuspidata 944
castaño de Indias 274, 456
 casticina 59, 85
 catapucia 875
 catalpol 649
 catay 1048
 catequinas 977
***Catharanthus roseus* 492, 1034**

- catuaba 279**
 Catuama® 535, 759
 caúba 834
 cauna 1060
 Cavinton® 1038
cayena 281
 cayeputi 711
cebolla 286
 cebollino 291
Cecropia carbonaria 135
Cecropia glazioui 134-5, 269
Cecropia obtusifolia 134-5
***Cecropia pachystachya* 133**
Cecropia peltata 134, 136
 cecropina 134
 cedro bateo 145
 cedro chino 183
 cedro macho 145
 cedrón 570, 716, 972
 cedrón capii 972
 cefelina 596-8
Ceiba pentandra 139
 Celerit® 205
 celeritrina (ver queleritrina)
celidonia 292
 celidonia mayor 292
 cenizo 802
centaura menor 295, 724
Centaurea benedictus 264
Centaurea cyanocephala 41
***Centaurea cyanus* 41**
Centaurea pulchra 41
Centaurea segetalis 41
Centaurea umbrosa 41
 centaurina 41
Centaurium erythraea 297
***Centaurium pulchellum* 297**
***Centaurium umbellatum* 295**
***Centella asiatica* 298, 568, 1031**
centella asiática 298, 714
Centranthus ruber 1017, 1021
Century plant 56
cepa caballo 304
 cepaenos 287
Cephaelis acuminata 595
***Cephaelis ipecacuanha* 179, 532, 595**
Cephalanthus glabratus 923
 cepo cepo 1051
 cerebril 970
 cereso 32
 cereza de Surinam 842
cerraja 205, 307
 cervispina 273
Cestrum evanthes 547
Ceterach officinarum 416
 cético 133
***Cetraria islandica* 644**
Chamaemelum nobile 26, 689
 chamico 443, 445
Chamomilla recutita (ver *Matricaria recutita*)
 champignon de bosque 944
 champignon japonés 944
 chancapiedra 888
 chancarro 133
chañar 309
chaparral 310
 charantina 744-7
 charrúa 534
***Chelidonium majus* 111, 292**
***Chenopodium album* 802**
Chenopodium
***ambrosioides* 139, 556, 799, 878-9**
Chenopodium
antihelminticum 802
Chenopodium quinoa 802
Chenopodium retusum 802
 chiba 78
 chicalote 256
 chil chil 956
 chile 281
 chilecito 1025
 chili 281
 chiltepin 285
 china 236
 chinita 236
 chinchilla 956
 chiñe 528
 chipaca 137
 chiriguata 560
 chirivía 638, 827
 chirraca 183
 chlorella 330
***Chlorella pyrenoidosa* 330**
Chlorella vulgaris 331-2
Chondodendrum
tomentosum 780
Chorisia insignis 899
Chrysanthemum
parthenium 689
Chrysanthemum
vulgare 968
 chuchuhuasha 313
chuchuhuasi 313
 chumbera 769
 chusalongo 702
 chuva 730
 cianidina 203, 521
 cichoriina 41
***Cichorium endivia* 36**
***Cichorium intybus* 34, 384, 658, 736, 820**
 cicloartenol 435
 ciclolínopéptidos 641
 ciclooilivilo 627
cicuta 315
 cicuta acuática 316
 cicuta manchada 315
 cicuta mayor 315
Cicuta virosa 316
 cicutina 315-6
 cicutol 316
 cidrón 913
 cientoenrama 735
 ciguta 315
 cilantro 362
 cimarina 222
cimicífuga 317
Cimicifuga beracleifolia 319-20
Cimicifuga dahurica 319-20
Cimicifuga foetida 320
***Cimicifuga racemosa* 317, 728, 931**
Cimicifuga simplex 320
 cimicifugina 319
 cimífuga 317
 Cimipure® 318
 cinamaldehído 247
 cinamomina 109
 cinarina 104-106, 308
 cinaropicrina 104-106
Cinchona calysaya 855
Cinchona ledgeriana
***Cinchona officinalis* 855**
Cinchona succirubra 855
 cinco en rama 166
 cineol 447-8, 631, 709-11, 736, 885, 974
 cinnamato de bencilo 184-6
Cinnamomum
***aromaticum* 247**
***Cinnamomum camphora* 107, 450**
***Cinnamomum cassia* 246, 247**
Cinnamomum
***zeylanicum* 244**
 cipó cabelludo 533
ciprés 322
 Cirkused® 1019
ciruelo africano 323
 ciruelo silvestre 412
 citisina 874
 citral a (ver geranial)
 citral b (ver neral)
 citronela 716-9, 972, 974, 1008
 citronelal 716-7, 974-5
Citronella congonha 351
Citrullus colocynthis 48, 942
***Citrus auriantum* 111, 762, 930**
Citrus citratus 680
Citrus limon 719
Citrus limonium 680
Citrus sinensis 762
Cladonia sp 645
 clavel de muerto 236
 clavero 326
***Claviceps purpurea* 365**
clavo de olor 326
 clonqui 304
 clorelano 330
clorella 330
 clorofila 113
 cnicina 41, 265
***Cnicus benedictus* 264**
coca 333
 cocaína 335
 cochinilla 771
 cochinilla 171
Coclearia armoricaea 751
 cocolmea 1077
Cocos nucifera 482
 codeína 51-55
Codonopsis pilosula 946
 col 751
 cola 771
***Cola acuminata* 771**
 cola de caballo 426
 cola de lagarto 426
 cola de león 67
Cola nitida 772
 colchicina 342, 983
cólchico 342
***Colchicum autumnale* 342**
Colchicum luteum 343
Coleus barbatus 214
 colina 216, 456
 color ipiacu 37
 cólquico 342
 colquiyuyo 31
 combretastatinas 345-7
 combretinas 345-6
combreto 345
 combretum 345
***Combretum caffrum* 346**
***Combretum micranthum* 345**
***Combretum salicifolium* 346**
Commelina coelestis 1052
Commiphora molmol 739-40
Commiphora mukul 558, 739-40
***Commiphora myrrha* 739**
Commiphora wightii 739
 conduranginas 347-8
condurango 347
 condurangósidos 347-8
congorosa 349
 coníina 315-6
***Conium maculatum* 315**
Conospermum teretifolium 625
 consolida 353
consuelda 237, 353
 consuelda espinosa 354
 consuelda mayor 353
 consuelda rusa 354
contrayerba 356
 contueso 636
convalaria 357
 convalarina 358
 convalatoxina 358
Convallaria keiskei 357
***Convallaria majalis* 222, 357, 436**
Conyza articulata 267
***Conyza bonariensis* 1046**
Conyza canadensis 1047
Conyza coulteri 1047
Conyza sagittalis 1050
 copa copa 82
 copaiba 360
copaífera 360
Copaifera langdorsfii 360
Copaifera multijuga 360-1
***Copaifera officinalis* 360**
Copaifera reticulata 360-1, 602
 copetuda 236
Coptis chinensis 395
 coptisina 293

- coquillo 839
coquito 839
corazoncillo 579
Cordia ecalyculata 851
***Cordia salicifolia* 850**
coreximina 525
coriandro 273, **362**
***Coriandrum sativum* 273, 362, 943**
corinantina 1069
Coriolum versicolor 667
cornezuelo de centeno **365**
Cornus officinalis 247
coro 803
corondí 803
Coronopus didymus 304
Corvisartia helenicum 557
Corylus avellana 549
coscosa 410
Cowinca® 1036
crack 339-40
crataegus 432, 719
Crataegus laevigata 432, 990
Crataegus monogyna 432
***Crataegus oxyacantha* 223, 413, 432, 821**
Crataegus pinnatifida 434
creosota 310
Cressa cretica 476
criptoficina 439
criptogenina 395
Criptomeria japonica 322
criptopina 128
crisaloína 272
crisantemo 704
crisantenilo, acetato de 705
crisarobina 465-6
crisina 685, 818, 989
crisofanol 464, 902, 1052
crisoplenetina 86
crisoplenol D 86
crispa cristata 555
Cristo pobre 264
crocetina 181
crocina 181
croco del azafrán 180
***Crocus sativus* 180**
Crocus vernus 182
cromoglicato de sodio 209
Croton draco 915
Croton draconoides 916-7
Croton erythrochilus 916
***Croton lechleri* 915**
Croton palanostigma 916-7
Croton sordidus 915
Croton urucurana 915
Croton xalapensis 915
Cryptocaria peumus 214
cuasia 852
cuasia de Jamaica 852-4
cuasia de Surinam 852, 854
cuasina 852-4
cuatrocantos 1050
cuca 333
cucharero **370**
cucharón 370
- cuculmecha 1077
Cucurbita andreana 1076
Cucurbita ficifolia 1076
Cucurbita moschata 1074
***Cucurbita maxima* 1074**
Cucurbita pepo 1076
cucurbitacinas 442, 1075
Cucurbitella asperlata 821
cucurbitinas 1075
cuernos de chivo 22
culantrillo **371**
culantro 362
cumarina 714-6
cumestrol 113, 115
cuncurango 347
cundeamor 743
cundurango 347
cupana 534
Cuphea fruticosa 372
Cupressus arizonica 322
Cupressus lusitanica 322
***Cupressus sempervirens* 322**
curanguay 73
curare 780
Curbicin® 1075
curcacidina A 841
cúrcuma **373**
cúrcuma canadiense 563
cúrcuma de Java 374
Curcuma domestica 373, 767
***Curcuma longa* 373, 588, 593**
Curcuma xanthorrhiza 374, 377, 379, 767, 798
***Curcuma zedoaria* 379, 492**
curcuminas 374-9
curcuminoideas 374-80
curia 970
Cyanus segetum 41
Cyclea barbata 376, 767
***Cymbopogon citratus* 571, 685, 719, 763, 972**
Cymbopogon citriodora 974
Cymbopogon flexuosus 973
***Cymbopogon nardus* 973, 975**
Cynara cardunculus 103
Cynara horrida 103
***Cynara scolymus* 103**
***Cynodon dactylon* 518, 522**
Cynomorium coccineum 1042
***Cytisus scoparius* 872**
- D**
- Dactylopius coccus* 771
daidzeína 949-51, 999
damiana **382**
damianina 383
dantón 942
Datura arborea 445
***Datura ferox* 445, 672**
***Datura metel* 196, 445**
Datura sanguinea 196
***Datura stramonium* 443, 528**
- Datura suaveolens* 445**
daucosterol 26
***Daucus carota* 418, 1071**
dedalera 388
delfinidina 161, 203, 521
Delphinium sp 45
delta-9-tetrahidrocannabinol 695-8
demecolcina 342
dentabrón 555
dermasterona 395
Derrumal® 953
deserpidina 861
dexanabinol 696
Diamed® 744
dianetol 576
dianisoina 576
diantronas 942
dictamnina 897
dicumarol 714-5
diente de león **384**
difenilamina 288-90
digital **388, 436**
***Digitalis lanata* 392, 436**
***Digitalis purpurea* 388, 436**
digitoxina 389-2
digoxina 390-2
dihidrohelenanina 168
dihidrokaína 618-20
dihidrometisticina 618-20
dihidrovaltrato 1017
dimetilriptamina 178
Dimorphandra mollis 187-8
dinordina 57
dioscoranos 394
dioscorea **393**
Dioscorea alata 393
Dioscorea asclepiadae 394
Dioscorea batatas 394
Dioscorea bulbiflora 394
Dioscorea dumentorum 394
Dioscorea floribunda 393
Dioscorea gracillima 394
Dioscorea hypoglauca 394
Dioscorea japonica 393
Dioscorea mexicana 393, 395
Dioscorea opposita 393, 395
Dioscorea tokoro 393
***Dioscorea villosa* 393**
diosfenol 224-5
diosgenina 57, 393, 457, 1079
diosmetina 571
diosmina 224-5, 298, 586, 886
Diplopterys cabrerana 178-9
disulfuro dialílico 89
diteque 37
docetaxel 985
Doloteffin® 553
dong quai 149
dormidera 49
doradillo 371
Doronicum sp 170
***Dorstenia brasiliensis* 356**
Dorstenia multiradiata 357
- Dracaena draco* 915
drag sabra 56
drago 915
dragoncillo 82
drosera **396**
Drosera madagascariensis 396
Drosera peltata 396
Drosera ramentacea 396
***Drosera rotundifolia* 396**
Drosera uniflora 396
droserona 397
Dryopteris borrieri 556
Dryopteris crassirhizoma 556
***Dryopteris filix mas* 555, 800, 878**
Dryopteris marginalis 556
Dryopteris pacifica 556
Duboisia leichardtii 196
Duboisia myoporoides 196
dulcamara **398**
dulcitol 351
dulcósido A 1054
Dunaliella sp 439
duraznillo 1048
Dypsacus sp 266
- E**
- eccidisona 229
echimidina 354
***Echinacea angustifolia* 406, 420**
***Echinacea pallida* 420**
***Echinacea purpurea* 406, 420, 864**
Echinacin® 421
Echinodorus grandiflorus 371
***Echinodorus macrophyllus* 370**
Echinodorus scaber 370
Echinum vulgare 221
Eclipta alba 101
Eden® 782
efedra **401**
efedrina 401-5
Elcomarrhiza amylacea 348
elemicina 776
Elephantopus scaber 132
Elephantorrhiza sp 554
eleuteranos 407
eleuterococo **405, 490**
eleuterósidos 406-10
***Eleutherococcus senticosus* 405, 423**
Elixor® 753
Elymus repens 517
Embelia ribes 1072
Embllica officinalis 289, 681
emetina 568, 595-8
emodina 122, 305, 460, 464, 901-2, 943
encina **410**
encina de mar 467
encinilla 241

- encino 410
endivia 36
endrino 412
enebro 414
 enebro de la miera 416
eneldo 417
 enfumafungina 415
 enredadera espinosa 22
Entada phaseoloides 125
 enterodiol 641
 enterolactona 641
 émula campana 557
 epazote 799
Ephedra americana 404
Ephedra andina 404
Ephedra distachya 402
Ephedra equisetina 401
Ephedra frustillata 404
Ephedra gerardiana 404
Ephedra intermedia 401
Ephedra ma-huang 401
Ephedra nevadensis 404
Ephedra sinica 401
Ephedra trifurca 404
Ephedra tweediana 404
 epigalocatequina 977-9
 epiisopilosina 603
equinácea 420
 equinaceína 422
 equinacósido 421
 equiseto mayor 429
equiseto menor 426
 equisetonina 427
 equisetrina 427
Equisetum arvense 426, 517, 669
Equisetum bogotense 429
Equisetum boreale 426
Equisetum calderi 426
Equisetum giganteum 428, 429
Equisetum hyemale 427
Equisetum myriochaetum 428
Equisetum palustre 428
Equisetum ramosissimum 428
Equisetum telmateia 428, 429
 equol 950, 952, 999
 ergobasina (ver ergometrina)
 ergobasinina 367
 ergocornina 367
 ergocriptina 367
 ergocristina 367
 ergometrina 366-8
 ergonovina 366-8
 ergosina 367
 ergotamina 366-9
 ergotoxina 366-9
Erica arborea 410
Erigeron bonariensis 1046
 eriodictio 1063
 eriodictiol 993, 1063-4
Eriodictyon californicum 516, 1063
 eritadenina 946
Erythroxyton catuaba 280
Erythroxyton coca 333
Erythroxyton novogratense 333
Erythroxyton truxillense 333
 Esberitox® 422
 escaramujo 893
 escarapela 676
escarola 36
Eschscholzia californica 127
 escina 276-8, 896
 esclarea 912
 escoba de carnicero 905
 escopina 444
 escopolamina 193-7, 444-5
 escopoletina 276, 413, 809, 997
 escopolina 276, 444
 esculetina 276
 esculina 276
 esculósido 276, 462
 esmilagenina 394
 esparteína 214, 873-4
 espiga de perros 304
espina colorada 430
espino albar 432, 1020
 espino cervical 273
 espino de tintes 274
 espirosolanos 399
espirulina 438
 espliego 633
 esponja vegetal 443
 esponjilla 442
esponjuelo 442
 espuela de caballero 254
 espuela de galán 254
 estafiate 82
 estaquidrina 67-68, 346
 estefarina 525
 estevia 1053
 esteviolbiósidos 1054
 esteviósidos 1053-6
 estigmasterol 131, 806, 954
 estoraque 183
 estragol 98-100, 151, 577
 estragón 82
estramonio 443
 estricnina 778-80
 estrofantina 222
 estrofantol 394, 1079
 éter 27
Ethulia conyzoides 139
 etopósido 846-7
eucalipto 447
 eucaliptol 26, 447-50
Eucalyptus camaldulensis 449
Eucalyptus cariophyllata 450
Eucalyptus citriodora 448-50
Eucalyptus dives 451
Eucalyptus globulus 447, 532, 722
Eucalyptus macrorrhyncha 451
Eucalyptus melliodora 448
Eucalyptus tereticornis 448
 Eucerin® 548
eufrasia 452
Eugenia aromatica 326
Eugenia caryophyllata 326
Eugenia caryophyllus 326
Eugenia jambolana 744
Eugenia uniflora 842
 eugenol 98-99, 101, 244, 327-9, 417, 631, 775, 843-4
 eupatorina 64
 eupatoria 64
Eupatorium glutinosum 702
Eupatorium perfoliatum 181
Euphorbia prostata 471
Euphorbia compositum® 42
Euphorbia resinifera 442
Euphrasia officinalis 452
Euphrasia pratensis 453
Euphrasia rostkoviana 452
 Eurixor® 753, 755
Euxolus muricatus 132
 Ext-33® 610
F
Fabiana densa 809-10
Fabiana denudata 809-10
Fabiana imbricata 809
Fabiana peckii 810
 fáfia 836
Fagopyron sculentum 175
 falcarindiol 638
 falcarinol 568-9, 638
 falsa biznaga 210
 falsa caoba 834
 falsa mirra 739
 falso ácoro 648
 falso eléboro 222
 falso ginseng salvaje 510
 falso indigo 475
 falso muérdago 31
 falso pimentero 73
 fárfara 1001
 farnesol 989
 Faros 300® 434
 faseolunatina (ver linamarina)
 felandreno 147-8, 711, 723, 800, 927
 fenchona 575-6
 fenilalanina 439
 feniletilsenevol 205
 fenilheptatriina 137
fenogreco 453, 1002
 fenolatos 556
 fenugrekinina 454-6
 feoforfide 332
 fica moresca 769
 ficina 572-4
 ficocianina 440
Ficus antihelminthica 572, 574
Ficus benghalensis 572-3
Ficus carica 572
Ficus cotinifolia 574
Ficus doliaria 574
Ficus elastica 572
Ficus glabrata 573-4
Ficus glomerata 573
Ficus indica 574
Ficus insipida 573
Ficus laurifolia 573
Ficus monckii 572
Ficus padifolia 574
Ficus petiolaris 574
Ficus religiosa 574
 filantamida 889
 filantimida 924
 filantina 889
 filantol 924
 filicina 555-6
 filinatos 176
Filipendula ulmaria 930, 1004
 fitoesteroles 1075
 flavipin 411
 flavocanabisida 696
 flavosativasida 696
 flor de heno 517
 flor de la calentura 171
 flor de muerto 171
 flor de pajarito 470
 flor de patito 733
 flor de San Pedro 537
 flor del sapo 1034
 Flor-Essence® 192
 floralia 304
 floramar 956
 floripón 445
 floripondio 445
 floroglucinol 555, 989
 foeniculina 576
Foeniculum vulgare 153, 386-7, 418, 575, 687, 717, 1027
 folcodina 51
Fomes officinalis 54
Fomes pinicola 480
 formononetina 318, 999
 fosfatidilcolina 952-3
 frambuesa terrestre 563
frángula 459
Frangula alnus 459
 frangulinas 459-61
 fraxetina 276
 fraxina 462
Fraxinus excelsior 461
Fraxinus ornus 463
 fraxósido 276, 462
fresno 461
 fresno florido 463
 friedelina 350
frijolillo 464
 fructanos 1044-5
 ftálicos 158, 825
 fucoidán 468-9
fucus 467
Fucus vesiculosus 302, 467
fumaria 470
Fumaria officinalis 470
Fumaria parviflora 471
Fumaria schleicheri 472
Fumaria vaillantii 472

fumarina 471
furanocromonas 208
furanocumarinas 897

G

galactomanano 645
galantamina 473-4
Galanthus nivalis 472
galanto 472
galanto de las nieves 472
galato de
epigalocatequina 977-9
gálibano 855
galega 475
Galega officinalis 475
galeguina 475
ganoderma 477
Ganoderma applanatum 480
Ganoderma capense 480
Ganoderma japonicum 477
Ganoderma lobatum 480
Ganoderma lucidum 477
garabato 1009
garabato colorado 1014
garcinia 481
Garcinia atroviridis 483
Garcinia cambogia 481
Garcinia hamburyi 483
Garcinia humilis 484
Garcinia indica 481, 484
Garcinia kola 484
Garcinia mangostana 483, 484
Garcinia morella 483-4
garcinol 484
Gardenia jasminoides 181
Gastrodia elata 395
garra del diablo 551
gaulteria, aceite de 16
gayomba 874
gayuba 485
gayubera 485
Gelonium multiflorum 745
genciana 488
gencianina 489
genciogenina 488
genciopirina 296, 489
genciopirósido 296
gencisina 489
gengiva 488
Genista tinctoria 874
genisteína 873-5, 949-51, 999
genkwanina 268
Gentiana asclepiadea 489
Gentiana decumbens 428
Gentiana kurroo 490
Gentiana lutea 147, 213, 488
Gentiana macrophylla 490
Gentiana scabra 489
Gentiana tibetana 489
Geoffroea decorticans 309
geranial 571, 763, 973-4
geranio 895

geranio rosado 1006
Geranium maculatum 238
Geranium pratense 428
Geranium robertianum 238
germandrina 241
germandrina acuática 243
germandrina poleo 242
germanio 837
gimnema 491
gimnemagenina 491
gingerdiona 608
gingeroles 608-10
ginja 842
ginkgo 494
Ginkgo biloba 161, 408, 494, 505, 549, 608, 990
ginkgólidos 494-8
ginsan 506
Ginsana G115® 505, 507
ginseng 93, 456, 503, 535
ginseng brasileiro 836
ginseng norteamericano 511
ginseng peruano 661
ginseng siberiano 405
ginsenósidos 504
gitanillas 470
glabridina 865-6
glabrol 865
gladiolo dulce 232
glicirricina 863-7
glicirrinato de amonio 863-5
gloria 398
Gloriosa superba 342
glucomanán 535
glucomananos 651
gluconasturtina 205
glucosinolatos 205, 254, 661, 871
glucotropeolina 254
glutamina 871
Glycine max 949
Glycine soja 949
Glycyrrhiza glabra 111, 122, 273, 408, 460, 506, 516, 687, 717, 804, 816, 862, 943, 1027
Glycyrrhiza inflata 864
Glycyrrhiza uralensis 804, 863-7
golondrinera 292
goma arábiga 29-30
goma de angico 30
goma mirra 739
gomenol 712
gomero azul 447
gomisinas 937-9
gordolobo 514
gosipetina 561-2
gositrina 562
gotu kola 297
governadora 310
grama 517
grama de las boticas 517
gramilla 517-8
gramina 175-6
gramón 518
gran bardana 189

granada 519
granadilla 817
granado 519
graviola 523
grifola 666
Grifola frondosa 666
Grifola umbellata 55
grifolano 667
grindelia 527
Grindelia boliviana 528
Grindelia camporum 527-8
Grindelia chiloensis 527
Grindelia humilis 528
Grindelia robusta 527, 1063
Grindelia squarrosa 528
grindelina 527
grosellero negro 529
grosheimina 105
guacande 69
guaco 531
Guaiacum officinale 544, 931
guaio 243
guajachote 37
guajava 539
gualanday 237
gualuguay 73
guanaba 523
guanábana 250, 523
guanáyuba 534
guanilama 913
guarán 537
guaraná 534
guaranday 537
guardarropa 25
guarumbo 133
guarumo 133
guayaba 539
guayabo 539
guayacán 544
guayaco 544
guayazuleno 545
guayusa 1061
guazatonga 546
guazuma 133
Guettarda platypoda 1012
guggul 740
guggulesteronas 740
guindilla 281
guindilla del campo 430
guizazo de caballo 305
gurmarinas 492
Gymnema inodorum 492-3
Gymnema montanum 492
Gymnema sylvestre 491, 1036
Gymnema yunnanense 492

H

hachish 698
hamamelis 548
Hamamelis virginiana 548
hamamelitaninos 548-50

Haplophragma adenophyllum 625
harmalina 178-9, 820
harmalol 178
harmano 178, 818-20
harmina 178-9, 818
harmol 818
Harpadol® 553
harpágido (ver harpagósido)
harpagofito 551
Harpagophytum procumbens 462, 551, 930
harpagósido 552-3
Hartogia betulina 224
Hawardia triangularis 733
hashish (ver hachish)
hastatósido 1027
hayuelo 333
hecogenina 56, 1079
Hedeoma multiflorum 995
Hedeoma pulegoides 729
Hedera caucasigena 567
Hedera helix 302, 567
Hedera taurica 567
hederagenina 567-8
hederina 567-9
hedionda 443
hediondilla 464
Heisteria pallida 313
helechito 888
helecho macho 555
helenalina 168, 558-9
Helenicum grandiflorum 557
helenina 168, 558
helenio 557
Helianthus annuus 170, 175
heliotropina 927
Helixor® 753
Hemidesmus indicus 740, 1080
henequen 57
Hepatofalk® 736
Heracleum sphondylium 148
herniarina 634, 686-7
heroína 52
Herbal Ecstasy® 403
Herpilyn® 718
Herrenia montevidensis 1080
hesperidina 586, 763, 765, 906
Heterotheca inuloides 170
hibiscina 561
hibisco 560
hibiscus 560
Hibiscus elatus 892
Hibiscus esculentus 18
Hibiscus longifolius 18
Hibiscus rosa-sinensis 101, 560, 891
Hibiscus sabdariffa 560
Hibiscus tiliaceus 626
hidrastis 564-5
hidrastis 563
hidrocotile 298
hiedra 567
hiedra de campo 885
hiel de la tierra 295

- hierba bacera 64
 hierba buena 913
 hierba buena de gallina 725
 hierba cañamera 674
 hierba de bataneros 921
 hierba de Juan Alonso 304
 hierba de la gota 396
 hierba de la pastora 382, 911
 hierba de la plata 166
 hierba de la virgen 911
 hierba de limón 972
 hierba de los gatos 1016
 hierba de los hechizos hierba de San Guillermo 64
 hierba de San Juan 579
 hierba de San Nicolás 537
 hierba de las gallinitas 828
 hierba de los gatos 1016
 hierba del ala 557
 hierba del asno 784
 hierba del burro 546
 hierba del conejo 470
 hierba del negro 913
 hierba del paño 514
 hierba del podador 64
 hierba del venado 382
 hierba hedionda 491
 hierba jabonera 921
 hierba loca 193
 hierba lombriguera 27, 968
 hierba luisa 716
 hierba mota 724
 hierba verruguera 292
hierba luisa 570
 hierba real 98
 hierba santa 1063
 hierba verruguera 292
 hierbabuena acuática 724
 higo chumbo 769
higuera 572
 higuera de la India 574
 higuera de pala 769
 higuera infernal 875
 higuera loca 443
 higuera 875
 higuera 356, 875
 higuera 572
hinojo 575, 1002
 hinojo de Sajoria 575
 hinojo silvestre 417
 hiosciamina 193-9, 444-5
 hioscina (ver escopolamina)
 hiperforina 579-84
 hipericina 579-84, 1021
hipérico 579
 hipericón 579
 hiperósido 15, 433, 448, 821
 hipofilantina 888
hisopo 586
 hisopo florido 586
 hispidulina 267
hoja de aire 588
Holarrhena antidysenterica 596
 hombre grande 852
 hombrillo 657
 hongo del alerce 54
Hopea dichotoma 406
 horadanieves 472
Hordeum vulgare 175
 huacatay 956
 huacataya 956
 huesito 32
 huira huira 690
 humulona 657-9
Humulus lupulus 657, 1019
Hydrastis canadensis 563, 935
Hydrocotyle asiatica 298
Hymenaea courbaril 602
Hyoscyamus falezlez 193
Hyoscyamus muticus 193
Hyoscyamus niger 193
Hypericum barbatum 584
Hypericum brasiliensis 580
Hypericum canariense 580
Hypericum caprifoliatum 580-1
Hypericum connatum 581
Hypericum cordatum 580
Hypericum grandifolium 580
Hypericum maculatum 584
Hypericum montanum 584
Hypericum natitscheranicum 579
Hypericum perforatum 386, 515, 576, 579, 622, 652, 910, 934, 1019, 1021
Hypericum piriari 580
Hypericum polyanthemum 580-1
Hypericum reflexum 580
Hypoxis rooperi 1075
Hyptis emoryi 16
Hyptis mutabilis 702
Hyssopus officinalis 586
- I**
Iberis amara 111
 lberogast® 111, 147, 293
 icica 40
Illex aquifolium 31, 753
Illex argentina 1060
Illex brevicuspis 1060-1
Illex conocarpa 280
Illex dumosa 1060
Illex guayusa 1061
Illex integerrima 1061
Illex microdonta 1061
Illex paraguariensis 383, 535, 1057
Illex pseudobuxus 1061
Illex theezans 1060
Illex vomitoria 1062
Illex yunnanensis 1062
 ilicina 31
Illicium lanceolatum 150, 152
Illicium religiosum 151, 152
Illicium verum 150
Imperata cylindrica 518
incayuyo 590
incienso 78, 592
 Inmunoguard® 408
 inositol 456
 insaponificable de palta 70, 953
 insaponificable de soja 953
 insulina vegetal 828
 integrifoliandiona 590-1
 intibe 34
 intibina 34
 ínula 557
Inula helenium 557
Inula racemosa 492, 741
 inulina 35, 104-105, 189-92, 265, 385-8, 558
 ipacina 828
 ipicina 828
 ipeca 595
 ipeca estriada 598
 ipeca ondulada 598
ipecacuana 595
 ipriflavona 954
 iris 647
Iris caroliniana 647
Iris foetidissima 648
Iris germanica 648
Iris pseudoacorus 648
Iris versicolor 647
Iris virginica 647
 isabelita 1034
 Iscador® 753-5
 isipó mil hombres 733
 isoalantolactona 558
 isobutilamidas 420
 isoflavonas 113, 949, 999-1000
 isofraxidina 408
 isomitrafalina 1010
 isoorientina 222
 isorincofilina 1010
 isoquercitrina 924
 Isorel® 753
 isotiocianato de alilo 749
 isotiocianato de feniletilo 205
 isovitexina 135
ispagul 599
 ispagula 599
- J**
jaborandí 602
 jaquillo 839
 jaramago blanco 216
jarilla 605
 jarilla del cerro 605
 jarilla hembra 605
Jathropa curcas 839, 878
Jathropa macrorrhiza 840
 jatoba 602
Jazminum azoricum 899
 jenabe 749
jengibre 490, 510-1, 607
 jengibre (ver jengibre)
Jessinia polycarpa 40
 jicuri 832
 jicuriti 832
- jiquima 1044
Jodina rhombifolia 351
jojoba 613
 juanilama 913
juca 615
 junciana 488
 juniperina 415
 junípero 414
Juniperus communis 414, 1072
Juniperus oxycedrus 416
Juniperus sabina 416
 juribeba 617
jurubeba 617
 jusbarba 905
Justicia pectoralis 970
- K**
 kaá hê-é 1053
 kaá-jeé 1053
Kaempferia pulchra 235
 kaempferol 181, 412, 497, 685, 989
Kalanchoe pinnata 588
 Kalendulin® 236-7
 Kamillosan® 686-8
 Kan Jang® 407
 karallanta 803
kava 618
 kava kava 618
 kavaína 618-22
 kavakina (ver metisticina)
 kavalactonas 618-23
 kavapironas 618-21
 kawa kawa 618
 kawaina (ver kavaína)
 kelina 208-10
 kelp 470
 kempferol (ver kaempferol)
 kerkade 562
 khoa 77
 kidachi 123
Kigelia pinnata 625-6
Killingia odorata 974
 kinkeliva 346
 kiwicha 131
Kola nitida 402
- L**
Lactuca sativa 532
 lactupicrina 34-35
 lactucina 34-35
 lágrimas de Salomón 357
 Laitan® 620
 laminaria 470
Laminaria cloustoni 470
Laminaria digitata 470
Laminaria hyperborea 470
 laminarina 467, 470
Lamium album 794, 795

- lampazo 189
lanaria 921
lanotósido C 389, 392
Lantana trifolia 328
lapachito 624
lapacho 624
lapacho dorado 624
lapacho rosado 624
lapachol 532, 538, 624-8
lapachona 624-8
Larix decidua 820
Larrea divaricata 310, **605**
Larrea tridentata 310, 605
laurel 630
laurel rosa 46
Laurus nobilis 630
lavanda 633
lavandín 636
lavándula 633
Lavandula angustifolia 636
Lavandula intermedia 633, 636
Lavandula latifolia 633
Lavandula officinalis 633
Lavandula spica 635
Lavandula stoechas 634, **636**
Lavandula vera 635
Lavatera asurgentiflora 269
Lavatera thuringiana 676
Lawsonia inermis 895
lechecillo 307
lechuguilla 57, 307
lecinera 410
lecitina de soja 951-3
lectinas 753-7, 934
Ledebourdiella seseloides 404
Ledum palestine 654, 910
leiocarpósido 1024
lentinán 945-7
Lentinus edodes 944
Lentospermum sp. 708
Leontodon autumnale 386
Leontodon taraxacum 384
leonuridina 67
leonurina 68
leonurinina 68
leonuro 67
Leonurus artemisia 68
Leonurus cardiaca 67
Leonurus deminutus 68
Leonurus glaucescens 68
Leonurus heterophyllus 68
Leonurus sibiricus 68
Lepidium meyenii 661
Lepidium peruvianum 661
Lepidium virginicum 217
Leptospermum scoparium 710-1
levístico 637
Levisticum officinale 148, 637
liana de agua 733
licopeno 1072, 1075
licopsamina 353, 731
licorice 866
liebrecilla 41
liga 753
Ligaria cuneifolia 32, 753
ligústico 637
Ligusticum levisticum 637
Ligusticum mallichii 67
ligustilida 638
lila de la India 813
limoncillo 852, 972
limoneno 111, 418, 591, 631-2, 723, 728, 763-4, 913, 927, 994, 1046
limpiaplata 429
linalol 363, 634-5, 764, 974, 994
linamarina linatina 641
linaza 639
lino 639
Linum usitatissimum 639
Lippia alba 913
Lippia asperifolia 914
Lippia boliviana 590
Lippia citriodora 570
Lippia fissicalyx 591
Lippia graveolens 788
Lippia grisebachiana 914
Lippia integrifolia 590
Lippia junelliana 591
Lippia palmeri 788
Lippia turbinata 591, 765
liquen de Islandia 644
liquen negro 644
liquiritigenina 863
liquiritina 863
liquiritósido 864
lirio acuático 647
lirio alemán 648
lirio amarillo 648
lirio azul 647
lirio de Florencia 648
lirio de los valles 357
lirio español 648
lirio hediondo 648
lirio multicolor 647
Lisianthus speciosus 137
lisina 456, 951
Lithospermum erythrorrhizum 190
Lithospermum officinale 719
llantén 649
llantén de cinco nervios 652
llantén mayor 649
llantén menor 652
lobelia 654
Lobelia chinensis 654, 656
Lobelia inflata 654
lobelina 655-6
Lochnera rosea 1034
lofoforina 833
loganina 664, 997
Lolium multiflorum 1000
Lomaherpan® 718
lonicera 664
Lonicera caprifolium 665
Lonicera japonica 664
lonicerina 664
Lophophora diffusa 832
Lophophora williamsii 832
lucera 1050
lucialdehído C 478
Luffa cylindrica 442, **443**, 745
Luffa operculata 146, **442**
Lupinus termis 835
lupulino 657
lúpulo 657
lupulona 657-8
luteolina 105, 309, 343, 994
Lychnis officinalis 921
Lycopus europaeus 718
M
ma huang 401
maca 661
macela 690
macrocarpinas 314
madera de potencia 759
madreselva 664
madreselva perfoliada 665
madroño 410
madroño rastrero 485
magnoflorina 62
Magnolia officinalis 734
maguey 56
Mahonia aquifolium 68
maitancina 314
maitake 666
maiteina 314, 349
maitén 351
maitenina 314, 349-51
maitansina 314, 349-50
maitensina 314
maíz 668
maizena 670
Majorana hortensis 790
majuelo 432
mal casada 171
Malpighia glabra 32
Malpighia puniceifolia 32
maltol 819-20
Malus communis 250
malva 671, 906
Malva arborea 673
malva arbórea 673
malva grande 671
Malva crispa 673
Malva grossheinrii 671
Malva moschata 469, 673
Malva neglecta 674
Malva nicaensis 673
Malva officinalis 674
Malva parviflora 672
malva real 673, 676
malva rosa 673
Malva rosea 673
Malva rotundifolia 674
Malva sylvestris 671
Malva verticillata 672
Malva vulgaris 674
malvarrubia 699
malvavisco 674, 906, 1002
Mammea americana 745
mamón 250
Mancozeb® 448
mandioca 39, **676**
mandrágora americana 845
Mangifera austro-yunnanensis 679
Mangifera indica 74, 476, **679**, 1036
mangiferina 489, 679-81
mango 679
Manihot esculenta 39, **677**
Manilkara achras 250
manitol 462-3, 469, 654
mano de Santa María 67
Mansoa alliacea 179
mantarico 1065
manuka 710
manzanilla 490, **683**, 724
manzanilla alemana 683
manzanilla amarga 25
manzanilla bastarda 688
manzanilla cimarrona 688
manzanilla de Aragón 683
manzanilla de Mahón 25
manzanilla de pastor 485
manzanilla fétida 688
manzanilla hedionda 688
manzanilla inglesa 689
manzanilla romana 689
manzanilla silvestre 956
mapurite 828
maracuyá 817
marañao 226
marañón 226
marañuela 254
maravilla 236, 743
marcela 690
marcela amarilla 693
marcela blanca 690
marcela de campo 690, 1025
marcela hembra 690
margaza 704
Margiricarpus pinnatus 790
margosa 813
marialuisa 570
marihuana 694
marijuana 694
Marinol® 696
marrubíina 586, 700-1,
marrubio 699
marrubio blanco 699, 730
Marrubium hamatum 699
Marrubium incanum 701
Marrubium vulgare 699
Marsdenia condurango 347
martin muña 75, 822
Mascagnia glandulifera 179
mashua 662
masoprocol 310
mastranto 730, 913
mastranzo 699
mastuerzo 254, 304
mastuerzo de agua 204
matacaballos 654
matacampo 534

- matacán 777
 matalahuva 152
 matalobos 42
 matapalo 753
 mataperros 342, 347, 777
 mate 1057
 mateína 1058
matico 82, **702**
matricaria **704**
Matricaria chamomilla
 (ver *Matricaria recutita*)
Matricaria recutita 26, 111, 486, **683**, 717, 737, 910, 930
Maytenus aquifolium 350-1
Maytenus boaria **351**
Maytenus buehananii 314
Maytenus chilensis 351
Maytenus chuchuhuasha 313
Maytenus colasii 313
Maytenus ebenifolia 313-4
Maytenus gauaensis 313
Maytenus ilicifolia **349**
Maytenus krukovii 313-4
Maytenus laevis **313**
Maytenus macrocarpa 313
Maytenus ovata 314
Maytenus robusta 351
 mazote 137
 mburucuyá 817
 mecocianina 130
Medicago sativa **112**, 909
 medicagol 114
 mejorana 730, 732, 788, 790,
melaleuca **708**
Melaleuca alternifolia **708**
Melaleuca cajeputi **711**
Melaleuca leucadendron 711
Melaleuca linariifolia 708
Melaleuca minor 711
Melaleuca quinquenervia 712
Melaleuca viridifolia **712**
 melatonina 706
 melga 112
Melia azadirachta 813
Melia azedarach 432, 814-
815
 meliacina 816
Melicoccus bijugatus 250
 melilitósido 713
meliloto **713**
Melilotus albus 715
Melilotus coerulea 715
Melilotus dentatus 715
Melilotus graveolens 713
Melilotus officinalis 299, 302, **713**
Melilotus suaveolens 713
melisa **716**
Melisa bicornis 716
Melissa officinalis 111, 386, 576, 685, 687, **716**, 974, 1019, 1027
 melón amargo 743
 meniano 996
 Menofem® 318
 menta americana 913
 menta bergamota 725
 menta citrata 725
 menta de burro 725
 menta de gato 719
 menta de lobo 718
 menta japonesa 724
 menta olorosa 725
menta piperita **720**
menta poleo **727**
 mentastro 725
Mentha aquatica 720, **724**
Mentha arvensis 404, 720, **725**
Mentha citrata **725**
Mentha crispa 725
Mentha daghestanica 727
Mentha hirsuta 725
Mentha piperita 111, 658, **720**
Mentha pulegium **727**, 790, 823
Mentha rotundifolia **725**
Mentha sativa 720, **724**
Mentha spicata **725**, 726
Mentha viridis 725
Mentha vulgare 727
 mentiafolina 997
 mentofurano 721-4
 mentol 720-1, 728
 mentona 720-1, 728, 823
mentrasto **730**
Menyanthes trifoliata **996**
 mercurio 171
Merremia mammosa 376, 767
 mesaconitina 43
 mescal 832
 mescalina 833
Mespilodaphne sassafras 925
 metformina 476
 methofurano 728
 metilefedrina 402
 metileugenol 631
 metiljuglona 396
 metilmetionina 114
 metilpelletierina 520
 metionina 952
 metisticina 618-21
 metoxalen (ver 8-MOP)
 mico 1060
 Microlax® 541
Microcystis aeruginosa 259
 mielga 112
 migla 702
 migraneta 704
 mijo del sol 718
Mikania cordifolia **533**
Mikania glomerata **531**
Mikania
hirsutissima 532, **533**
Mikania laevigata 531
Mikania micrantha **533**
Mikania periplocifolia **533**
Mikania scandens 533
 mikanina 533
 mikofarina 944
mil hombres **733**
 milefolio 735
milenrama 724, **735**, 935
 milhojas 735
 mimonósidos 987
Mimosa senegal 28
Mimosa tenuiflora **986**
Minthostachys andina 823
Minthostachys
mollis 703, 724, **822**
Minthostachys setosa 800
 mirceno 80, 800, 973
 mirística 774
 miristicina 418, 577, 774-6, 825-7, 927
 Miroton® 222
mirra **739**
 mirra de la India 739
 mirtilo 160
 mirtilo negro 160
 mirto 913
 mitrafilina 1010
 molle 73
 molli 73
 molojillo criollo 972
 momorcharinas 743-4
momórdica **743**
Momordica balsamina 745
Momordica charantia **743**, 877
Momordica cochinchinensis 747
Momordica foetida 747
 monte derecho 809
 monte negro 809
 morfina 50-54
Morinda citrifolia 376, **766**
Morinda persicaefolia 768
 morindina 766
 moriseco 137
 morquera 76
 mosca 905
 mosquita 905
 mostacilla 749
 mostaza blanca 751
 mostaza inglesa 749
 mostaza junciforme 752
mostaza negra **749**
 mostaza parda 749
 mostaza roja 749
 mote yuyo 720
 mucura 828
Muehlenbeckia sagittifolia 1080
 muelle 73
muérdago **752**
 muérdago criollo 32
 muérdago europeo 753
 muguete 357
muira puama **759**
 muirapuamina 759
 muña 822
muña muña **761**
 muricinas 524
Musa paradisiaca 892
 musgo de Islandia 644
Myrcia multiflora **838**
Myristica argentea 814
Myristica aromatica 774
Myristica fatua 776
Myristica fragrans 482, 614, **774**
Myristica malabarica 776
Myristica tomentosa 776
Myroxylon balsamum **183**
Myroxylon toluiferum **186-7**
 Myrtocyan® 161-3
Myrtus communis 686
N
 nabilona 696
 nabo 751
 naboctate 696
 napelo 42
 naranjo agrio 762
naranjo amargo **762**
 narciso de otoño 342
Nasturtium officinale **204**
 nasunina 203
 natema 177
 nébeda 719
 negrilla 555
Nepeta cataria 719
Nepeta hederacea 885
 neral 571, 717, 763, 913, 973
 neridigina 47
 neriina 47
 neriósido 47
 neritalina 47
Nerium indicum 46
Nerium laurifolium 46
Nerium odoratum 46
Nerium odorum 46
Nerium oleander **46**, 222
Nerium virecundum 46
 nerol 764
 neroli, esencia de 765
 nialuí 712
 nicergolina 367
Nicotiana glauca **803**
Nicotiana tabacum **958**
 nicotina 803, 958-64
 nicotinamida 456
Nigella sativa 181
 nimbidina 814-5
 nimbinina 814
 níspero 250
 Nivalin® 474
 nogal de bruja 548
noni **766**
nopal 250, **769**
 nopalli 769
 norbixina 38
 noscapina 51
nuez cola **771**
 nuez de Nikkar 616
nuez moscada 511, **774**
nuez vómica 490, **777**

Ñ

ñame blanco 393
 ñame mexicano 393
 ñame de 7 lóbulos 394
 ñandubi-guazú 839
 ñangapiri 842

O

8-MOP 210, 898
Ocimum americanum 98
***Ocimum basilicum* 98**
***Ocimum gratissimum* 100,**
 763
Ocimum mentaefolium 98
***Ocimum sanctum* 100,** 406,
 492, 740, 1036
Ocotea cymbarum 925
Ocotea pretiosa 925
***Oenothera biennis* 784**
 oficial de sala 171
 ojerás 41
***Olea europaea* 780**
 oleandrina 46-48
 oleoeuropeósido 781
 oleuropeína 781
 olibano 592
 oligofructosanos 1044
 olivetol 696
olivo 780
 omega-6 219
onagra 784
Onagra biennis 784
 Oncovin® 1035
 onoto 37
Ophioxylon majus 860
Ophipogon japonicus 664,
 938
 Ophthacare® 108
 opio 49
***Opuntia ficus-indica* 250,** 769
Opuntia streptocantha 769-70
Orbignya phalerata 678
Orchys tuberosa 703
orégano 788
 orégano de burro 913
 orégano del cerro 913
 orégano europeo 788
 oreja de asno 353
 orientina 222
***Origanum majorana* 790**
***Origanum vulgare* 788**
 oroquez morada 913
 oroval 1039
 orozul 913
 orozuz 862
Orthosiphon aristatus 796
***Orthosiphon stamineus* 796**
ortiga 791
 ortiga blanca 795
 ortiga mayor 791
 ortiga menor 795

ortiga muerta 795
ortosifón 796
 Otikon® 238, 515
 ouabaína 222
 óxido de piperitona 761
Oxycoccus quadripetalus 164

P

p-cimeno 800
 paclitaxel 983-5
 Padma 28® 44
 paichecara 588
paico 799
 paina 171
palán palán 803
 palancho 803
 palillo 373
 palma Christi 875
 palmera de la Florida 805
 palmito aserrado 805
palmito salvaje 805
 palo amarillo 591
 palo de hombre 852
 palo de lija 133
 palo dulce 862
palo pichi 809
 palo santo 544
 paloduz 862
 palomilla 470
 palta 69
 palto 69
 palustrina 428
 pampa muña 77
 pampa orégano 913
 pan del camino 649
 pan y queso 216
 pananotina 512
Panax bipinnatifidus 510
***Panax ginseng* 93,** 383,
 395, **503,** 837, 938, 1042
Panax japonicum 510
Panax notoginseng 67, 395,
 506-8, 512
Panax pseudoginseng 512
***Panax quinquefolius*v496,**
 510, **511**
***Panax vietnamensis* 512**
 panaxagina 508
 panaxanos 507
 panaxinol 506
 panaxel 507
 panaxidiol 507
 panaxitriol 507
 panaxósidos 507
 panizo 668
 papaina 573, 811-3
*Papaver dubium*v130
Papaver bracteatum 53
***Papaver rhoeas* 129**
***Papaver somniferum* 49**
 papaverina 51
papaya 810
 papayo 810

paprika 285
 para paraí mi 888, 923
paraíso 813, 815
 parrillina 1078
 partenólidos 704-6, 969
 pasiflora (ver pasionaria)
pasionaria 434-5, 817
Passiflora alata 817-8
Passiflora coerulea 685,
 817-21
Passiflora edulis 250, 817
***Passiflora incarnata* 685,**
817, 1019
Passiflora ligularis 250
*Passiflora mooreanav*818
Passiflora quadrangularis 250,
 817
 paste 443
Pastinaca sativa 316, 638,
 827
 pastorcita 382
 pata de buey 834
 pata de chivo 834
 pata de mula 1001
 pata de perdiz 518
 pata de vaca 834
 patagon 1065
 patito 733
 patuletina 26, 589
***Paullinia cupana* 383, 534,**
 1058
***Pausinystalia yohimbe* 383,**
1067
 Pectasol® 763
Peganum harmala 178
 pegote 304
 pelargonidina 521
Pelargonium citrosum 1008
Pelargonium graveolens 895
Pelargonium
odoratissimum 895
Pelargonium reniforme 1006
***Pelargonium sidoides* 1006**
 pelletierina 520-2
 pelosilla 384
 penacho de campo 1048
peperina 822
 peperita 822
 pepino de monte 442
 pequeño acebo 905
perejil 687, 824
 perejil de montaña 637
 perejil lobuno 315
 perejilillo 470
Periploca sepium 408-9
 Permixon® 807
 perperme 724
***Persea americana* 68,** 448,
 526, 756, 952
Persea gratissima 68
Persea obovatifolia 70
 persenona A 71
 persicaria 1048
 Perú-pire 73
 pervinca tropical 1034
 peta 809

Petasites officinalis 1003
petiveria 828
***Petiveria alliacea* 179,828**
Petiveria foetida 828
***Petroselinum crispum* 824**
Peucedanum anethum 417
***Peumus boldus* 212**
peyote 832
 peyotina 832
pezuña de vaca 834
Pfaffia glomerata 836
***Pfaffia paniculata* 383, 836**
pfafia 836
***Phlebodium aureum* 229**
Phlebodium decumanum 229
Phleum pratense 670
Phyllanthus amarus 888
Phyllanthus fraternis 889
***Phyllanthus niruri* 888,** 924
Phyllanthus nobilis 280
Phyllanthus orbicularis 924
***Phyllanthus sellowianus* 835,**
923
Phyllanthus tenellus 890
Phyllanthus urinaria 889
 Phytodolor® 462, 1024
Phytolacca americana 196
***Picea abies* 21**
 pichi 809
 pichiromerov809
 picho de mono 285
 picón 137
Picrasma crenata 854
***Picrasma excelsa* 852, 854**
 picrosalvina (ver carnosol)
pie de hume 838
 piernilla del pasto 888
 pígeum 323
 pilocarpina 602-4
Pilocarpus cearensis 602
***Pilocarpus jaborandi* 602,**
 696
Pilocarpus microphyllus 602
Pilocarpus officinalis 602
Pilocarpus pinnatifolius 602
Pilocarpus trachylophus 602
Pimenta officinalis 776
 pimienta de agua 1048
 pimienta embriagante 618
 pimienta 281
 pimienta de Tabasco 285
 pimienta loco 58
 pimpinela blanca 156
***Pimpinella anisum* 152,** 516
***Pimpinella saxifraga* 156,**
 638
 pingo pingo 404
 pinocanfona 587
Pinus contorta 415
Pinus maritima 496
 piña 140
 piña americana 140
piñón 839
 piñón botija 839
 piñón de purga 839
 piñoncillo 839

- pipa de holandés 733
Piper angustifolium 702-3
Piper elongatum 702
Piper excelsum 618
Piper longum 873, 1072
***Piper methysticum* 618**,
 819, 1019, 1021
Piper nigrum 814, 873
Piper wichmannii 618
 piperina 822, 873
 piperonal (ver heliotropina)
 pipí 828
 pipián 1074
Piptadenia colubrina 30
 piquín 285
 pirayu 690
 piretrinas 707, 957
 piretro de jardín 704
 piru 73
Pistacia lentiscus 76
 pita 56
pitanga 842
 pix betulina 16, 17
 planta brújula 605
 planta de los cinco
 aromas 936
***Plantago afra* 653**
***Plantago lanceolata* 469,**
652
***Plantago major* 649**
Plantago media 601
***Plantago ovata* 549, 599,**
 650
***Plantago psyllum* 650, 653**
 plantago rubio 599
 plantaína 649
 plantamajósido 653
 plantén 652
 plateada 166
 platifilina 354
 Plenosol® 753
Plantanthus barbatus 214
***Pluchea sagittalis* 1050**
Pluchea suaveolens 1050
 plumajillo 735
 plumbagina 396-7
Plumbago indica 740
 plumerillo amarillo 1025
 poajá 595
 podofilina 845-6
podófilo 845
 podofilotoxinas 845-7
Podophyllum emodi 446
***Podophyllum peltatum* 845**
 poleo 590-1, 727, 913
 poleo americano 729
 poleo europeo 727
 poleo menta 727
 poleo silvestre 822
 poliacetileno 423
 policosanol 250-1
polígala 848, 922
 poligodial 1048
 polípero 54
 polipodio 229
***Polygala senega* 848**
Polygonum acuminatum
 1048
Polygonum amphibium
 207
***Polygonum bistorta* 207**
Polygonum hydropiperoides
 1048-9
Polygonum persicaria 1048
***Polygonum punctatum* 1048**
Polygonum stelligerum 1048
Polymnia edulis 1044
Polymnia sonchifolia 1044
Polypodium filix mas 555
Polypodium leucotomos 229
Polyporus
grammocephalus 480
Polyporus montanus 480
***Polyporus officinalis* 54**
***Polyporus umbellatus* 55**
Polysticus vernicipes 480
 pomogranado 519
 póntico 82
Populus tremula 462, 1024
porangaba 850
Poria cocos 479
 portaestandarte 555
Portulaca oleracea 770
***Potentilla anserina* 166**
Potentilla erecta 207, 652,
 910
 precocenos 731
 primula 784, 922
Primula veris 993
 pristimerina 314, 349-51
 proantocianidinas 277, 433,
 549-50, 581-2, 979, 1030-3
 procaína 338
 profisetinimidas 361
 Promensil® 999
 pronto alivio 913
Protium heptaphyllum 40
 protodioscina 23
 protopina 128, 256-7,
 294, 471, 920
 Provir® 917
Prunus africana 323
Prunus dulcis 404
Prunus domestica 412
Prunus padus 460
***Prunus spinosa* 412, 436**
 pseudoefedrina 401
 pseudohipericina 579-84
 pseudopelletierina 520
***Psidium guajava* 539**
Psoralea glandulosa 269
 psoraleno 418
Psychotria emetica 596-8
Psychotria viridis 178
 psyllum 599
Pteridium aquilinum 372
Ptychopetalum olacoides 383,
 535, **759**
 pucasisa 171
 pulegona 224-5, 723, 728-9,
 823
 puleo 590
 pulke 57
Pulsatilla pratensis 432
 punga huasca 177
***Punica granatum* 519**
 purga de los paulistas 442
 pus pus 349
 Pycnogenol® 496
***Pygeum africanum* 323,**
 792, 807, 1075
Q
 quarango 855
Quararibea cordata 250
quasia 852
Quassia alatifolia 852
***Quassia amara* 596, 852**
Quassia officinalis 852
 quebrachillo 349
 queleritrina 128, 292-4, 919
 quenopodio 802
 quercetina 16, 70, 289, 397
 412, 497-8, 540, 594, 686, 691
 quercitrina 448, 883
Quercus coccifera 410
***Quercus ilex* 410**
Quercus infectoria 881
Quercus pedunculata 881
***Quercus petraea* 883**
***Quercus robur* 409, 881**
Quercus turneri 409
 quimbombó 18, 560
 quimopapaína 811-2
quina 490, 855
 quina amarilla 857
 quina de los pobres 488
 quina gris 857
 quina quina 183
 quina roja 857
 quinchiche 956
 quinidina 856-8
 Quinimax® 856
 quinina 856-8
 quinquefolanos 511
 quisca yuyu 1051
 quita dolor 913
 quitoco 1050
R
 rábano rusticano 751
 raicilla 595
 raíz de grama 518
 raíz de la sangre 918
 raíz de larga vida 146
 raíz de Windhoeck 551
 raíz del macho 759
 rama negra 943, 1046
 ramentaceona 397
 ramentona 397
 rangaya 1009
 rapóntico 904
 raubasina 860
rauwolfia 860
 rauwolfia 860
Rauwolfia caffra 862
Rauwolfia cumminsii 862
Rauwolfia mambasiana 862
Rauwolfia rosea 862
***Rauwolfia serpentina* 860,**
 1068
Rauwolfia tetraphylla 860
Rauwolfia vomitoria 860
 rebaudósidos 1054-6
regaliz 862, 1002
 regaliz de Manchuria 867
 reina 122, 305, 902, 942,
 1052
 reina de los prados 1004
 reishi 477
 relajár 875
 Remifemim® 318
Remijia pedunculata 857
Remijia purdienda 857
 Reminyl® 474
remolacha 869
 remolacha azucarera 871
 remolacha forrajera 871
 remolacha roja 871
 repollo 751
 rescinamina 861
 reserpina 860-2, 1036
 resveratrol 1030-2
 retama de los tintoreros 874
 retama de olor 874
retama negra 872
 retamilla 874
 retentina 730
 reticulina 525
 revienta caballos 430
 revientamuélas 171
 Revitonil® 864
Rhamnus alpinus 273, 460
Rhamnus
***catharticus* 273, 460**
Rhamnus formosana 460
***Rhamnus frangula* 111, 459**
***Rhamnus infectoria* 274**
***Rhamnus myrtifolius* 274**
Rhamnus
***purshiana* 213, 271, 379,**
 460
Rhamnus sanguinea 459
Rhaponticum
carthamoides 406
Rhazia stricta 48
Rheum coreanum 904
***Rheum officinale* 904**
***Rheum palmatum* 191, 213,**
 272, **901**
Rheum potanii 901
Rheum rhabarbarum 904
Rheum rhaponticum 904
Rheum tanguticum 904
Rhodiola rosea 406
Rhus laurina 679
Rhus metopium 853
Rhus radicans 882

- Ribes nigrum** 161, 263, 496, **529**
Richardsonia brasiliensis 598
 ricina 875-9
 ricinina 876-8
ricino 875
Ricinus communis 875, 895
 Rimostil® 999
 rincofilina 1010-5
 Rivoltan® 553
 Rob 10® 434
roble 881
 roble fresnal 881
 roblecillo 241
 rocío de sol 396
 rocú 37
 rodiola 25
 roealina 129
 romerillo 137
 romerillo amarillo 1023
 romerillo dorado 1025
romero 883
 romero pichi 809
 rompe zaragüellos 730
rompepiedra 888
 rondana 913
Rosa canina 893
Rosa centifolia 895
rosa china 891
Rosa ciliato-sepala 893
 rosa de cien hojas 895
 Rosa de Damasco 895
 rosa de Jamaica 560
 rosa de Provenza 895
 rosa del Perú 46
 rosa francesa 46
Rosa gallica 895
 rosa pálida 895
 rosa perruna 893
Rosa phoenica 895
 rosa roja 895
 rosa rubia 895
rosa silvestre 893
Rosa x damascena 895
 rosagenina 47
 rosal perruno 893
 roseadina 1035
Rosmarinus officinalis 722, **883**
 rosolís 396
Rubus idaeus 250
Rubus ulmifolius 476, 835
ruda 896
 ruda cabruna 475
 ruda macho 899
 ruderal 828
ruibarbo 490, 901
 ruibarbo de caracol 189
 ruibarbo de China 901
 ruibarbo de los gitanos 189
 ruibarbo de los pobres 459
 ruibarbo palmado 901
Rumex acetosella 191
Rumex alpinus 489
rusco 905
 ruscofenina 23, 905-6
- Ruscus aculeatus 905**
Ruta angustifolia 897
Ruta bracteosa 898
Ruta chalepensis 897, 899
Ruta graveolens 432, 896
Ruta hortensis 896
Ruta montana 898, 900
Ruta pinnata 900
 rutina 434, 714, 896-8
- S**
- s-alilcisteína 88-89, 288
 s-alilmercaptopcisteína 88
 s-metilcisteína 751
Sabal serrulata
 (ver *Serenoa repens*)
 sabal 805
 sábila 116
 sabina 416
 saborea 76
 saborija 76
 sabugo 933
 sacarán C 538
 sacarosa 249, 870
Saccharum
officinarum 248, 538
 sacha mora 1077
 sacha verdolaga 1065
 saetilla 137
 safrol 109, 152, 550, 776, 926-7
 Saiboku-To® 865-6
 salguero 928
 SaliCept Patches® 118
 salicilato de metilo 16, 17
 salicina 929-30
Salisburia adiantifolia 494
 Salix SST® 930
Salix alba 928
Salix babylonica 932
Salix dalphnoides 929, 931
Salix fragilis 929
Salix humboldtiana 932
Salix magellanica 932
Salix pentandra 929
Salix purpurea 929, 931
 salsa 824
 salsa de los pobres 76
salvia 908
 salvia betónica 913
 salvia blanca 911
 salvia de Dalmacia 910
 salvia de Grecia 911
 salvia de jardín 913
 salvia de monte 913
 salvia divina 911
Salvia divinorum 911
 salvia española 910
Salvia lavandulifolia 910-1
Salvia miltiorrhiza 55,67, 911
 salvia morada 913
 salvia moscatel 912
- Salvia officinalis** 114, 654, 717, **908**
Salvia stachydifolia 702
 salvia real 908
 salvia romana 912
Salvia sclarea 912
 salvia sija 913
Salvia triloba 910
 salvinorina A 911
Sambucus ebulus 934
Sambucus formosana 934
Sambucus mexicana 934
Sambucus nigra 933, 990
Sambucus racemosa 934
Sambucus williamsii 934
 sambunigrina 934
 samento 1009
 samidina 209
 sándalo de agua 724
 sangorache 131
sangre de drago 915
 sangre de grado 915
 sangregrado 915
 sangrito 915
sanguinaria 918
Sanguinaria
canadensis 918
 sanguinaria del Canadá 918
 sanguinarina 51, 128, 256-7, 292-4, 919-20
 santa Lucía 78
 santa María 913
 santa Rita 98
 santamarina 705
 santolina 25
Santolina
chamaecyparissus 25
 santoline 25
 santónica 81
 santonina 79-82
 sapogeninas 394
saponaria 921
Saponaria officinalis 921, 934
 saporinas 921-2
sarandí 923
 sarandí blanco 923
 sarandí leño 923
 sarandí negro 923
 sarandicito 888
 sardón 410
 sargazo vesiculoso 467
 sarmentogenina 393, 1079
Sarothamnus scoparius 872
 sarpagina 860
 sarracina 353-4
 sarsasapogenina 1079
sasafrás 925
Sassafras albidum 109, **925**
Sassafras officinalis 925
Satureja boliviana 77
Satureja brevicalyx 77
Satureja confinis 76
Satureja fructicosa 78
Satureja hortensis 76-7
Satureja incana 77
- Satureja montana 76**
Satureja odora 822
Satureja ovobata 78
Satureja parvifolia 761
sauce 928
 sauce amargo 932
 sauce blanco 932
 sauce colorado 932
 sauce criollo 932
 sauce llorón 932
saucó o saúco 933
 saucó amarillo 537
 saúco de China 934
 saúco mexicano 934
Sauronsonia aurantiaca 342
 sauzgatillo 58
 sauzgatillo de cinco hojas 60
 saxífraga menor 155
 sayugo 933
Schinus molle 73, 830
schisandra 406, 936
Schisandra chinensis 406-8, 936, 1019
Schisandra sphenanthera 939
 schisandrinas 937-9
 schisandrol 939
Scilla maritima 222
Scopolia carniolica 196, 212
Scrophularia nodosa 553
Scutellaria baicalensis 242
Sebastiania schottiana 923
Secale cereale 365, 670
Secale cornutum 365
 secoisolaricresinol-
 diglucósido 640-1
 sedanenólido 157
 sedanólido 157
Sedum rosea 930
 sello de oro 563
Semecarpus
anacardium 740, 1040
 semen-contra 81
sen 940
 sen de campo 943
 sen de la India 940
 sen de Tinnivelly 940
Senecio longilobus 516
 senecionina 1002
 seneginas 849-50
 senkirikina 1002
 senkyunólido 158
Senna alexandrina 940
Senna corymbosa 943
Senna occidentalis 464
 senósidos 941-2
 señi 832
Serenoa repens 325,383, 792, **805, 1075**
 serpol 995
 sesamina 545
Sesamum indicum 545
 serpentina 860
 serpilina 993
shiitake 944
 shikimina 152
 shogaol 507

- Sida cordifolia* 404, 673
 siempreviva 25
 siete sangrías 372
 siete venas 652
Silene saponaria 921
 silibina 259-62
 sílice 427
 silicristina 259
 silidiadina 259
 silimarina 259-62
 silipide 262
***Silybum marianum* 111, 258**
Simaruba amara 596
 simmondsina 613-4
Simmondsia californica 613
***Simmondsia chinensis* 613**
Sinapis alba 749, 751
Sinapis nigra 749
 sinefrina 764
 sinensetina 797
 sínfito 353
 sinfitoxida 354
 sinigrina 217, 749-50
 Sinogrip® 404
 siobumona 233
 sisal 57
Sisymbrium nigrum 749
 sitoindósidos 1041-2
Smallanthus
 macroscyphos 1045
Smallanthus
***sonchifolius* 1044**
Smilax
aristolochiaefolia 1077-9
Smilax aspera 1077-8
Smilax brasiliensis 1077
***Smilax campestris* 1077**
Smilax cuculmeca 1079
Smilax febrifuga 1078-80
Smilax glabra 1078-80
Smilax glycyphylla 1080
Smilax lanceolata 1079
Smilax lundellii 1077-9
Smilax mexicana 1077
Smilax officinalis 1077-8
Smilax ornatta 1077, 1079
Smilax papyracea 1078
Smilax regelii 394, 1077-80
Smilax sieboldi 1080
Smilax spinosa 1077
Smilax stans 1080
 sogaoles 508
soja 949
 sojasapogenol 114
 solaceína 398
 solacenina 398
 solamargina 1079
 solanidina 398-9, 431, 617
 solanina 203, 398-9, 617-8
Solanum concisum 430
***Solanum dulcamara* 398**
Solanum esculentum 201
Solanum granulolum 135
Solanum marginatum 394
***Solanum melongena* 201**
Solanum nigrum 35, 394
***Solanum paniculatum* 617**
Solanum
***sisymbriifolium* 430**
Solanum torvum 139
Solanum verbascifolium 829
 solasodina 202-3, 394, 399, 431, 617, 1079
 solasonina 202-3, 399
Solidago canadensis 1025
***Solidago chilensis* 1024, 1025**
Solidago gigantea 1025
Solidago microglosa 1025
***Solidago virgaurea* 462, 1024-5**
 sombra de toro 349
 sombrerera 1003
Sonchus ciliatus 307
Sonchus mairei 307
***Sonchus oleraceus* 205, 307**
 songorina 44
 soranjidiol 766
Sorbus aucuparia 436
Sorocea bonplandii 351
 sorocí 743
 soya 949
***Spartium junceum* 874**
***Spartium scoparium* 872**
Spermacoce assurgens 670
Spirea ulmaria 929-30, 1004
Spirulina fusiformis 439
***Spirulina maxima* 438**
Spirulina pratensis 438
Stachytarpheta
cayennensis 269
Statice brasiliensis 790
Stephania tetrandra 734
Stereospermum
suaveolens 625
Stevia amambayensis 1053
***Stevia rebaudiana* 1053**
Strychnos castelnaei 780
Strychnos guianensis 780
Strychnos ignatii 778
***Strychnos nux vomica* 777**
Strychnos toxifera 780
Stryphnodendron
***adstringens* 187**
Stryphnodendron
polyphyllum 187-8
***Styrax benzoin* 199**
Styrax camporum 615
Styrax paralleloneurus 200
Styrax tonkinensis 200
 suelda con suelda 353, 404, 970
suico 956
 suiquillo 956
 suma 836
 swertiamarina 296
 swertisina 971
Symphytum asperum 354
Symphytum officinale 238, 353, 885
Symphytum x uplandicum 354
***Syzygium aromaticum* 326**
Syzygium cumini 682
Syzygium jambolanum 476
T
tabaco 958
 tabaco amarillo 803
 tabaco cimarrón 829
 tabaco de montaña 167
 tabaco indio 654
 tabaquillo 803
Tabebuia avellanadae 532, 624
Tabebuia heptaphylla 625
***Tabebuia impetiginosa* 624**
Tabebuia ipe 625
 tacona 133
Tagetes bonariensis 956
Tagetes erecta 957
Tagetes glandulifera 956
Tagetes glandulosa 956
***Tagetes minuta* 956**
Tagetes patula 957
Tagetes pusilla 957
 tajo 981
tamarindo 965
 tamarindo malabar 481
***Tamarindus indica* 965**
Tamarix gallica 35
tanaceto 968
***Tanacetum parthenium* 704**
***Tanacetum vulgare* 968**
 tapecué 1051
 tapioca 677-8
 tara hembra 810
 tara macho 810
 taraxacón 384
Taraxacum dens-leonis 384
***Taraxacum officinale* 384, 576**
Taraxacum retroflexum 384
 taraxasterol 307, 385, 1050
 tártago 839, 875
 tarpina 916
 taxina A 984
 taxol 982
 Taxol® 983
Taxus baccata 981
***Taxus brevifolia* 981**
Taxus canadensis 981
Taxus cuspidata 981-2
Taxus globosa 984
Taxus mairei 982
Taxus wallichiana 981
Taxus yunnanensis 982
 teaflavinas 978
té criollo 591, 970
 té de bugre 850
 té de Jamaica 560
 té de Java 796
 té de las Carolinas 1062
té de limón 972
 té de los Apalaches 1062
 té de los bosques 64
 té de los Jesuitas 799, 1057
 té de México 382, 799
 té de riñón 796
 té del inca 590
 té del indio 77
 té del país 591, 913
 té negro 976
 té rojo 976
té verde 976
 tebaína 51-53
***Tecoma stans* 537**
 tecomanina 537-8
 tecomina 537
 tecostanina 537
tejo 981
 telandilla 915
 telepatina 178, 817
 tembladera pequeña 426
 tempate 839
 tenipósido 846-7
tepescohuite 986
Tephrosia purpurea 101
Terminalia avicenoides 101
Terminalia arjuna 35, 740
Terminalia australis 591
Terminalia chebula 101, 902
Terminalia inflata 591
 terpinen-4-ol 224, 414, 709-12, 737, 1072
 tetracaína 338
Tetraclinis articulata 895
 tetrafilina 383
 tetrahidrocannabinol 695
Tetrapanax papyrifer 135
Tetrapteris methystica 179
Tetrapteris mucronata 179
 teucrinas 241-2
***Teucrium buxifolium* 242**
Teucrium canadense 242
***Teucrium chamaedrys* 241**
***Teucrium polium* 242**
***Teucrium scordium* 243**
Teucrium stevianum 241
***Thea sinensis* 976**
Thuja summitates 422
***Thymus vulgaris* 77, 991**
Thymus satureoides 995
Thymus serpyllum 995
Thymus sygis 995
Tilia argentinensis 988
Tilia chinensis 990
***Tilia cordata* 469, 988**
Tilia dasystyla 990
Tilia euchlora 990
Tilia europaea 988
Tilia mandschurica 990
Tilia platyphyllos 988
Tilia tomentosa 988, 990
 tilirósido 989
tilo 930, 970, 988
 tilo cubano 970
 tilo de Holanda 988
 tilo de Hungría 988
 tilosol (kaempferol) 989
 timboco 537

- timbonina 535
 timol 992-6
 tingena 314, 349
Tinospora cordifolia 101, 740
 tiramina 216, 757
 tirofostinas 374-7
 tola 810
 toloache 443, 445
 tomatidina 394
 tomatillo 430
 tomatillo del diablo 1039
tomillo 991
 tomillo borriquero 636
 tomillo de jardín 991
 tomillo español 995
 topa roja 915
 torito 1051
 toronjil 716
 toronjil cuyano 699
 toronjil de menta 720
 torraja cimarrona 649
Trachyspermum ammi 112
Trametes dickinsii 480
 tramontana 404
 transanetol 150
 Traumeel-S® 168
 trébol blanco 1000
trébol de agua 996
 trébol de olor 713
 trébol de prado 998
 trébol fibrino 996
 trébol morado 998
 trébol rastrero 1000
 trébol real 713
trébol rojo 998
 trébol subterráneo 1000
 trementina 21, 22, 415
 tremoncillo 991
 trevo 1000
 tribulo 22
 tribulosamidas 22-3
 tribulosina 22-3
***Tribulus terrestris* 22, 669**
Trichilia catigua 280, 535, 759
Trifolium hybridum 115
***Trifolium pratense* 949, 998**
***Trifolium repens* 1000**
***Trifolium subterraneum* 949, 1000**
 trigonelina 174-6, 202-3, 454-6, 509, 835
Trigonella
***foenum-graecum* 453, 509, 682, 835**
Trigonella tibetana 453
 trilinoleína 512, 835
 trimiristina (ver miristicina)
 Trinovin® 950
 triptofano 1045
 triticina 517
***Triticum repens* 517**
 trompeta 537
 tronadora 537
***Tropaelum majus* 254**
Tropaelum tuberosum 662
 troxerrutina 897
 truxilinas 335
 tuna 769
 turmerona 374
 turnera 374
Turnera aphrodisiaca 374
***Turnera diffusa* 382, 535, 761, 837, 1058**
Turnera ulmifolia 382
 tusilagina 1001
tusilago 1001
 tusilagona 1001-2
***Tussilago farfara* 26, 516, 1001**
 tutiá 430
 tutona 1065
 tuyonav80, 586-7, 618, 908-11, 969, 1052
- U**
 uabano 534
 Ukrain® 293
ulmaria 1004
Ulmus rubra 191
 Ultimate X-phoria® 403
 umbeliferona 413-4, 686, 971
 umckalina 1007
 Umckaloabo® 1007
umckaloabo 1006
***Uncaria guianensis* 1009, 1014**
***Uncaria rhynchophila* 1014, 1015**
***Uncaria tomentosa* 39, 340, 918, 1009**
 uncarina 1011
 unciana 488
 uña de caballo 1001
uña de gato 1009
 uña de gavilán 1014
***Urtica dioica* 325, 791, 807, 1075**
Urtica galeopsifolia 791
***Urtica urens* 795**
 urucum 37
Usnea barbata 645
 uva 1029
 uva ursi 485
- V**
Vaccinium
***angustifolium* 164-5**
Vaccinium
***macrocarpon* 164**
***Vaccinium myrtillus* 160, 250, 496**
***Vaccinium oxycoccos* 164**
Vaccinium uliginosum 163, 487
***Vaccinium vitis idaea* 164, 487**
 valepotriatos 1016-9
 valeranona 1018
valeriana 434-5, 621, 1016
Valeriana edulis 1016-9
Valeriana faure 1021
Valeriana
kilimandascharica 1017
Valeriana mexicana 1017, 1019
***Valeriana officinalis* 486, 622, 658, 685, 717, 1016**
 valeriana roja 1021
Valeriana thalictroides 1017
Valeriana wallichii 1017-8, 1021
 valtrato 1017-20
 vara amarilla 1023
vara de oro 1023
 vara mosqueada 548
 varec 467
 vasicina 178
 vedegambre azul 42
 veintiuñilla 171
 venadillo 1046
 veranisatina 151
Veratrum album 489
 verbascósido 515, 1028
Verbascum album 238
Verbascum
***densiflorum* 514**
***Verbascum thapsus* 135, 514-5**
Verbascum thapsiforme (ver. *V. thapsus*)
Verbascum undulatum 515
verbena 1026
Verbena bonariensis 1028
Verbena brasiliensis 1028
***Verbena litoralis* 1028**
 verbena macho 1026
***Verbena officinalis* 687, 717, 1026**
 verbena olorosa 570
Verbena setosa 1026
Verbena urticifolia 882
 verbenalina 1027
Verbesina encelioides 476
Vernonia condensata 214
 viborana 171
 vicaria 1034
Vicia faba 893
vid 1029
 vido 15
 viernes santo 888
 vila vila 430
 vinagrera 61
 vinblastina 983, 1034
vinca 1034
Vinca major 501
 vinca mayor 1034
 vinca menor 1037
***Vinca minor* 1037**
Vinca rosa 1034
Vinca rosea 1034
 vincamina 1037
 vincapervinca 1037
 vincetoxina 172
 vincristina 983, 1034
 Vinculin® 1036
 vindecina 1036
 vinorrelbina 1036
 vinpocetina 1037
 viñuela 560
 vino del cóndor 347
Viola odorata 139
 vira vira 690
 viravilona 690
 virgaurea 1023
Virola elongata 971
 virreina 236
 visammina (ver kelina)
 viscotoxinas 754-7
***Viscum album* 21, 752, 877**
Viscum cruciatum 435
 viscumina 877
 visnadina 209
 visnagina 209
***Vitex agnus castus* 58**
***Vitex negundo* 60**
Vitex polygama 1028
Vitex trifoliata 60
 vitexina 434, 821
***Vitis vinifera* 496, 1029**
 viznaga 208
 vomiquero 777
 vulgarona B 26
- W**
 warfarina 715
Werneria poposa 82
Wilbrandia ebracteata 1076
 withaferina A 1040
withania 1039
Withania coagulans 1042
Withania kansuensis 1039
***Withania somnifera* 406, 593, 685, 740, 1019, 1039**
 witanóolidos 1039
 Wobenzym® 141-3
 WS 1442® 434
- X**
 xantatina 304
Xanthium catharticum 304
Xanthium occidentale 305
***Xanthium spinosum* 304**
***Xanthium strumarium* 305**
 xantinina 305
 xantomicrol 99
 xantonas 296
 xantotoxina 146
 xantumanol 305
 xantumina 306
 xilitol 18, 251, 812

Y

- yacón 1044**
 yacón del campo 1045
 yagé 177
 yagruma 133
 yakayú 970
 yangonina 620
 yaupon 1062
 yerba buena 720, 902, 913
yerba carnífera 1046
 yerba de la perdiz 728
 yerba de los plateros 426
 yerba de Santa María 799, 1024
 yerba del acero 1028
yerba del bicho 1048
 yerba del carpintero 970
 yerba del chivo 690
 yerba del espíritu 146
- yerba del lucero 1050**
 yerba del moro 557
 yerba del pajarito 216, 1051
 yerba del Paraguay 1057
 yerba del platero 429
yerba del pollo 1051
 yerba del sapo 699
 yerba del soldado 702
 yerba del tigre 426
yerba dulce 1053
 yerba lucera 1050
 yerba luisa 570
yerba mate 1057
 yerba meona 132
 yerba picante 1048
yerba santa 1063
yerba tostada 1065
 yerba tutón 1065
 yohimbe 1067
 yohimbina 759, 778, 860-1, 1067-70
- yohimbo 1067**
 yoyoba 613
 yuca 677
 yunquillo 426
 yupur 839
 yuquilla 373
 yuquillo 171
 yuyo de San Juan 1024
 yuyo paloma 470

Z

- zábila 116
 zacate limón 972
zanahoria 1071
Zanthoxylum armatum 682
 zapallito de monte 442
zapallo 1074
 zaragatona 599
- zaragatona de la India 599
 zarza espinosa 1077
 zarza morisca 1077
 zarzamora 835
zarzaparrilla 394, 1077
 zarzarosa 893
Zea mays 668
 zedoaria 379
 zeína 671
 zibru 373
 zingerona 607-8
Zingiber officinale 235, 535, 607, 759, 814
 ziniólido 305
Ziziphus mauritania 16
Zollernia ilicifolia 351
 zorrillo 828
 zuico 956
 zumaque venenoso 882
 zurrón del pastor 216

