

Libros de **Cátedra**

Fitoterapia

Farmacología experimental y clínica
de plantas medicinales

Alicia E. Consolini, María Inés Ragone
Germán A. Colareda (coord.)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

FITOTERAPIA

FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL Y CLÍNICA DE PLANTAS MEDICINALES

Alicia E. Consolini
María Inés Ragone
Germán A. Colareda
(coordinadores)

Facultad de Ciencias Exactas



*A los alumnos que se interesan por conocer más sobre las plantas como medicamentos,
y a quienes esperamos que disfruten del estudio científico que avala a la Fitoterapia.*

Agradecimientos

A las profesoras de otras cátedras, a quienes invitamos a escribir sus respectivos capítulos basados en su enorme experiencia, que aceptaron con gusto y gran dedicación.

A nuestros afectos, a quienes quitamos momentos de dedicación por la tarea emprendida en este libro.

El médico o herbolario que ignora las virtudes de las yerbas, o que sabiendo las de algunas no procura saber las de todas, sabe poco o nada.

-PACHACUTEC (INCA)

Índice

Presentación _____ 8

Capítulo 1

Generalidades del estudio farmacológico de plantas _____ 10

Alicia E. Consolini

Capítulo 2

Plantas medicinales para afecciones gastrointestinales _____ 21

Alicia E. Consolini

Capítulo 3

Plantas diuréticas y antisépticos urinarios _____ 64

María Inés Ragone

Capítulo 4

Plantas medicinales para afecciones cardiovasculares _____ 89

Alicia E. Consolini

Capítulo 5

Plantas medicinales antiinflamatorias _____ 118

María Inés Ragone

Capítulo 6

Plantas medicinales con acción en el sistema respiratorio _____ 145

María Inés Ragone

Capítulo 7

Fitoterapia de trastornos del sistema reproductor _____ 168

Alicia E. Consolini

Capítulo 8

Fitoterapia de trastornos del sistema nervioso central _____ 189

Alicia E. Consolini y María I. Ragone

Capítulo 9

Fitoterapia de los trastornos metabólicos _____ 224

Alicia E. Consolini

Capítulo 10

Plantas medicinales con actividad adaptogénica _____ 270

*María Inés Ragone***Capítulo 11**

Plantas medicinales con acción dermatológica _____ 286

*Germán A. Colareda***Capítulo 12**

Interacciones planta medicinal - medicamento _____ 314

*Alicia E. Consolini***Capítulo 13**

La Etnografía como metodología en la investigación farmacológica _____ 333

*Marta Alicia Crivos***Capítulo 14**

Legislación de medicamentos herbarios _____ 349

*Beatriz Susana Muñoz***Los autores** _____ **371**

Presentación

Muchos son los conocimientos que se requieren para comprender los beneficios medicinales de ciertas plantas. Los Farmacéuticos tenemos un aprendizaje tradicional de las plantas medicinales desde los aspectos botánicos, taxonómicos, farmacognósticos, y fitoquímicos, los cuales forman parte de la currícula de la carrera desde sus primeros tiempos, en las diversas universidades del mundo. Sin embargo, a la hora de hablar de los usos medicinales de las plantas suelen presentarse muchas indicaciones, algunas reconocidas y otras no tanto, sin comprender realmente porqué determinados principios activos producen un dado efecto. La experiencia como alumnos y luego como docentes ha sido que siempre surgen dudas a la hora de hablar de la efectividad de una planta medicinal, y en parte es debido a que se requiere un nuevo análisis de la información sobre plantas cuando uno tiene ya un conocimiento farmacológico, recordando que los conocimientos son integrados y es necesario volver a ellos desde diversos puntos de vista. Por otra parte, en la actualidad existe un creciente interés en la comunidad por recurrir a la Fitoterapia, es decir al uso de medicamentos de origen vegetal, considerándolos una opción más segura, y efectiva muchas veces por tener un enfoque más holístico que el de los medicamentos de síntesis.

Todo ello nos motivó a escribir este libro, de modo de abordar la Fitoterapia desde el enfoque farmacológico. Aquí no describimos la botánica de cada planta, sino sólo el nombre científico, el nombre popular más empleado en nuestra región, la familia, y la parte empleada en terapéutica. Tampoco incluimos la Farmacognosia, salvo el nombre de los principales principios activos. En cambio, ahondamos en los fundamentos farmacológicos que justifican su uso medicinal, y sus mecanismos de acción, especialmente orientado al alumno que tenga conocimientos de Farmacología básica. Hemos realizado una selección de las plantas más empleadas en capítulos correspondientes a cada sistema de acción terapéutica, y una revisión bibliográfica actualizada acerca de las evidencias pre-clínicas (experimentales) y clínicas (cuando se hayan realizado ensayos en humanos) que dan base al uso terapéutico. Explicamos, brevemente el fundamento de los métodos utilizados en la evaluación preclínica. Además, tenemos el aporte de dos profesoras invitadas, que explicaron respectivamente los fundamentos de los métodos etnográficos que se emplean para estudiar el uso popular de una planta en una dada región y/o grupo étnico; y los aspectos legislativos que atañen a la producción y dispensa de medicamentos herbarios en nuestro país.

El objetivo de este libro es profundizar en los fundamentos farmacológicos, experimentales y terapéuticos, de las plantas medicinales más aceptadas a nivel internacional y local, aportando una breve descripción de los últimos estudios científicos que avalan o dan información acerca de cada planta medicinal. Este enfoque da base al dictado de la asignatura denominada “Farmacología experimental de plantas medicinales y Fitoterapia”, que forma parte de la carrera de Farmacia y de la Maestría en Plantas Medicinales. En los sucesivos capítulos se abordarán las actividades farmacológicas por sistema del organismo o por acción, describiendo brevemente las patologías usualmente tratadas mediante la Fitoterapia, y las metodologías de estudio, con

una descripción individual de cada planta medicinal respecto a las propiedades farmacodinámicas (mecanismos de acción a partir de evidencias experimentales) y terapéuticas (indicaciones comprobadas, posología, perfil de efectos adversos, y resultados de estudios clínicos cuando los haya). Se incluye en la última parte un capítulo dedicado a la metodología etnográfica para recolectar la información del uso tradicional o popular de una planta medicinal, tema que se dicta en la Maestría en Plantas Medicinales. Y finalmente otro capítulo que nos describe la legislación actual sobre estos productos naturales en nuestro país, temática que se dicta en la carrera de Farmacia y en la Maestría en Plantas Medicinales.

La idea de este libro es compendiar la información que se encuentra en trabajos científicos, y explicarla de una manera accesible a nuestros alumnos, tratando de alentarlos a la comprensión de la evidencia científica que avala una acción terapéutica. Pretende generar un modo crítico de lectura, y la vocación de analizar y de divulgar sólo el conocimiento con base científica. Los conceptos que aquí se brindan son parte del bagaje de terapéutica con el cual debe contar un Farmacéutico, para poder asesorar a los pacientes acerca del uso de una planta medicinal, y hacer un seguimiento de las propiedades de eficacia y seguridad de un medicamento herbario, así como la detección y prevención de interacciones entre planta medicinal y medicamento clásico, y de contraindicaciones o precauciones en ciertas patologías.

Esperamos que este libro sea útil a los futuros Farmacéuticos, y los ya egresados, así como a los alumnos de posgrado de la Maestría en Plantas Medicinales. Queremos alentarlos a asesorar acerca de las propiedades terapéuticas de las plantas medicinales durante la dispensa de las mismas, o de los medicamentos herbarios, y a desalentar el uso para afecciones en las cuales no está documentada la efectividad y/o la seguridad. También creemos que este libro puede ser de utilidad para estudiantes y profesionales de la salud (médicos, veterinarios, odontólogos, bioquímicos, licenciados en alimentos, enfermeros), para alumnos y egresados de las ciencias naturales que deseen investigar en este campo, y para el público que se aventura a saber más sobre las plantas medicinales, basándose en la información avalada científicamente.

CAPÍTULO 1

Generalidades del estudio farmacológico de plantas

Alicia E. Consolini

Muchas son las lecciones que se pueden extraer del estudio de las plantas, si se procura el verdadero espíritu de la sabiduría.
-John Balfour

La Fitoterapia es una ciencia aplicada, multidisciplinaria, que se nutre de diversas disciplinas. Ha sido definida a principios del siglo XX por el médico francés Henri Leclerc a partir de la etimología del término, como “los tratamientos de enfermedades con plantas medicinales”. En la actualidad, se la define como la ciencia que estudia el uso terapéutico de los productos naturales de origen vegetal, ya sea para prevenir o tratar algún estado patológico.

El uso medicinal de ciertas plantas data de tiempos inmemoriales en modo empírico, ya que todos los pueblos originarios conocían sus propiedades terapéuticas por tradición oral, y en muchos casos asociadas a los ritos de sus respectivas religiones. Los egipcios empleaban plantas en sus técnicas de momificación, el Papiro Ebers (1550 a.C.) describe gran número de especies aún en uso (goma arábiga, aloe, aceite de castor). Fue en la Grecia clásica donde se documentaron por primera vez, en el *Corpus Hippocraticum*, las características y propiedades de unas 230 especies de plantas con su identificación, acción médica, y posología, empleadas por Hipócrates (460-370 a.C.) y Teofrasto (370-287 a.C.). En el siglo I d.C. el griego Dioscórides (40-80 d.C.) sistematizó la *Materia Medica*, describiendo unas 600 plantas medicinales del Mediterráneo. Ya en el dominio greco-romano se encuentran descripciones del uso de plantas medicinales por Plinio el Viejo (23-79 d.C.) quien describió la época pompeyana hasta la erupción del Vesubio. Más tarde, Galeno (130-210 d.C.) es considerado el “padre de la Farmacia” y autoridad en el conocimiento y uso medicinal de plantas, las documentó y propuso un esquema para su investigación, pionero en la época. En la Edad Media, nace la “medicina monástica”, en la cual los monjes-médicos fueron reconocidos, así como su disciplina de estudio, por Carlomagno (805 d.C). Ellos no sólo curaban enfermos, sino que también en los monasterios transcribieron los antiguos libros greco-latinos de ciencia natural en libros-código delicadamente ilustrados en estilo gótico. En el siglo IX se desarrolla la primera Escuela médica, en Salerno, Italia, que aúna los conocimientos greco-romanos y árabes. Más tarde aparecen los primeros textos de botánica farmacéutica, como el *Compendium Aromatarium* de Saladino d’ Ascoli (Italia) del siglo XIII, la *Materia médica* de Ibn-al-Baytar (Andalucía, 1240) y el manual de farmacia *Viridarium* de Matteo Silvatico (Italia). Gracias al médico veneciano Gualtieri nacen los primeros

huertos botánicos en el siglo XIII, y en los monasterios surgen los primeros preparados oficinales durante la Edad Media. La medicina monástica basaba la cura en la acción terapéutica de los “simples” que eran plantas medicinales individuales, indicando las características de la hierba medicinal y su modo de preparación de extractos. Nace entonces en el interior de los monasterios el “Jardín de Simples” donde se cultivaban plantas con acción medicinal, y aromáticas para perfumería y licorería. Las plantas eran recolectadas en el momento indicado, conservadas en un lugar especial del monasterio, y elaboradas en formulaciones oficinales, licores, condimentos de alimentos y perfumes. Había un monje herborista destinado a realizar el cultivo y recolección, secado o destilación (si la planta era aromática). Luego, se encargaba de la conservación en frascos adecuados para utilizarlos en la preparación de los Compuestos (medicamento formado por varios Simples), o utilizarla como Simple, según las propiedades terapéuticas buscadas, en tizanas o decocciones. El especialista preparador se llamó “Speziale” en Italia (o Boticario en España) quien en el futuro sería el Farmacéutico formado en la Universidad. En el Renacimiento italiano surgen los Jardines Botánicos en las ciudades, fuera de los monasterios. Y llega la “edad de oro” de los herboristas cuando se realizan los grandes viajes de exploración a la India y a América, de donde se llevan a Europa nuevas especies vegetales para alimentos y medicamentos (canela, alcanfor, rawolfia, cacao, corcho, curare, entre otros). A partir del siglo XVI los jardines de simples y jardines botánicos surgen en las universidades, con el objeto de enseñar las disciplinas a estudiantes de medicina, botánica y farmacia. En los siglos XVII y XVIII se inicia el estudio científico a nivel farmacológico. A partir de las plantas americanas, asiáticas y europeas se acrecienta el conocimiento de las propiedades y el aislamiento de compuestos puros, como la fisostigmina y la d-tubocurarina del “curare”, mezcla de plantas empleada por los pueblos originarios de la Amazonía para cazar sus presas, la quinina como antipalúdico proveniente de la quina, atropina de la belladona, alcaloides del opio, cardiotónicos de la digital y del estrofantó, salicina del sauce, entre otros (Capasso, y col. 2003; Cipriani 2015, Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Características generales del estudio de una planta medicinal

La aplicación de una planta medicinal en terapéutica supone un conocimiento amplio del producto medicinal a administrar, de lo cual se ocupan la Botánica y Taxonomía, la Fitoquímica y la Farmacognosia. La correcta identificación de la planta medicinal por un botánico es esencial, recolectarla en la época más propicia, así como la elección de las partes de la planta más ricas en principios activos, y su adecuada conservación, con secado suave al aire para evitar la degradación de los principios activos. Por otra parte, el conocimiento de los componentes activos de una planta es un proceso largo, que se vale de equipamientos de análisis químico sofisticados para el aislamiento a partir del fraccionamiento, de la caracterización mediante diversos tipos de cromatografías, y de la identificación espectroscópica de los compuestos puros. Es ideal que el estudio fitoquímico se haga en simultáneo con el estudio farmacológico, aunque difícilmente se

logre una identificación de todos los componentes de una planta o de un extracto. El trabajo creciente en esta línea fitoquímica se refleja en los innumerables artículos científicos que abarcan estos aspectos. Además, en los últimos años se ha ahondado en la formulación de especialidades a partir de extractos de plantas medicinales, ya sea en formas farmacéuticas líquidas (tinturas para vía oral, cremas o emulsiones de uso dermatológico), como en formas farmacéuticas sólidas (extractos secos para cápsulas, comprimidos), que conllevan un adecuado control de calidad físico-químico, tanto de la materia prima como del producto terminado. Sin embargo, las aplicaciones de Fitoterapia no siempre se correlacionan con los mencionados estudios fitoquímicos, ya que en muchos casos el uso de una planta medicinal está basado en la tradición de muchos años de empleo en una dada comunidad. En ese caso, se establecen ciertas diferencias en el origen del conocimiento y su transmisión en las definiciones de:

- **Medicina tradicional:** conjunto de prácticas, saberes y conocimientos basados en recursos naturales y técnicas manuales implementadas por terapeutas jerarquizados de una comunidad que se transmiten culturalmente por tradición oral.
- **Medicina popular:** conjunto de prácticas, saberes y conocimientos basados en recursos naturales y técnicas manuales, que aplica el hombre común en la prevención o cuidado de la salud, y cuya transmisión escrita es realizada por profesionales o expertos que la describen en forma empírica, sin que medie una investigación científica que la avale.

Es muy importante el **estudio etnobotánico** que se encarga de identificar las especies vegetales y el modo de uso tradicional o popular de una dada comunidad, sea ésta un pueblo originario aislado, o un grupo poblacional con costumbres arraigadas, respectivamente. El etnobotánico describirá taxonómicamente la especie de la planta y sus elementos de identificación, y en cuanto al uso las partes de la planta empleadas, recopilará el modo de preparación del extracto, y posología aproximada; y lo documentará en la bibliografía científica. Por otra parte, es frecuente encontrar otras fuentes menos serias de divulgación de la información fitoterápica que citan una cantidad de usos de una planta medicinal que no han sido comprobados ni siquiera mediante la observación etnográfica. Sin embargo, tanto la información etnobotánica, como la medicina popular requieren una comprobación del reporte tradicional o popular en cuanto a la actividad biológica. Y es en este punto donde la **Farmacología** aparece necesaria, para evaluar científicamente si ese uso tradicional o popular está fundamentado en una dada acción biológica, y qué mecanismos celulares participan. La Farmacología buscará una acción farmacológica a dos niveles, el **experimental o preclínico**, y el **ensayo clínico**.

Recordemos que los conceptos de droga y fármaco pueden confundirse, especialmente cuando se lee una bibliografía en inglés, ya que citan indistintamente el término “drug”. Pero en los países de habla hispana, diferenciamos a los tres términos, y podemos referirnos a las definiciones brindadas en nuestra Farmacopea Nacional Argentina: ~~8va Edición, que define a:~~

“**Principio activo o Droga farmacéutica:** toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético que, poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana.”

“**Medicamento:** toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra.” (Farmacopea Nacional Argentina, 8va Edición, 2012, pág. 19)

En Fitoterapia existen entonces las **drogas herbarias** (planta desecada, generalmente triturada), los **principios activos** (componentes responsables de la acción, aislados e identificados) y los **medicamentos herbarios** (formas farmacéuticas preparadas a base de una droga herbaria o de un principio activo aislado y purificado).

Estudio farmacológico de plantas medicinales

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 1999) una planta medicinal se define como: 1) cualquier planta empleada para aliviar, prevenir o curar una enfermedad, o para alterar procesos fisiológicos y patológicos; o 2) cualquier planta empleada como fuente de drogas o de sus precursores.

Entre las características a analizar antes de iniciar un estudio farmacológico de una planta medicinal, especialmente en la búsqueda de nuevas acciones o nuevos principios activos o prototipos, se destacan las siguientes:

- 1) Selección de la especie a estudiar: se realiza en base a 3 principales enfoques, a saber
 - a) Al azar: cuando se estudian todas y cualquier tipo de planta que llega al laboratorio, con una serie de ensayos, buscando una o varias actividades biológicas. Demanda mucho trabajo y hay baja probabilidad de encontrar nuevas plantas con actividades de interés o nuevos principios activos.
 - b) Quimiotaxonómico o filogenético: se basa en el conocimiento de que en un género en el cual hay plantas con propiedades medicinales y se conocen sus principios activos, se considera que habrá otras especies que poseen el mismo tipo de metabolitos secundarios provenientes de vías metabólicas similares, propias del género. Por ello, es posible que una dada planta tenga una actividad similar a otras del mismo género, quizás nativas de regiones alejadas entre sí. Un ejemplo de ellos son las diversas especies del género *Valeriana* que son sedantes y ansiolíticas; otro ejemplo son las diversas especies del género *Aloysia* (cedrón, burrito y palo amarillo) emparentado con las varias especies del género *Lippia*, que son todas antiespasmódicas.
 - c) Etnofarmacológico: se basa en el concepto de que el uso tradicional de una planta medicinal que generalmente lleva muchos años de haber sido adoptado por una comunidad como su medicina primaria (uso tradicional o popular), sugiere una efectividad farmacológica, que debe ser evaluada. Entonces, se formula una hipótesis acerca del efecto biológico responsable del uso tradicional, y se generan protocolos de estudio del efecto y de su mecanismo de acción. Este enfoque genera muchas posibilidades de encontrar un efecto farmacológico de interés, y de descubrir nuevos prototipos tanto en plantas como en principios activos. Actualmente se promueve desde los gobiernos y las sociedades científicas que el conocimiento

ancestral sea protegido reconociendo la propiedad del pueblo originario que lo brinda, y que los beneficios de la investigación y el conocimiento vuelvan al pueblo con utilidad.

Souza Brito (1996) ha descripto qué elementos se deben considerar para elegir el modelo de estudio, sea *in vivo* o *ex vivo*, a saber:

a- Conceptos étnicos de salud y enfermedad, especialmente cuando la información proviene de un grupo étnico originario, relativamente aislado de la cultura y la medicina en ciudades. Será necesario interpretar patologías que suelen ser definidas y tratadas por un curandero, por ejemplo, el susto (que genera aspecto desganado), el empacho (espasmo gastrointestinal o dispepsia); en pueblos del Ecuador y Méjico se citan también el mal aire (cuando adquieren sentimientos negativos, una forma depresiva), la maldad (individuos nerviosos, insomnes, agresivos), tlazol (indigestión, diarrea y llanto en niños). Comprender el significado de la descripción del pueblo originario permite diseñar un modelo de estudio de la patología.

b- Identificación de la planta: a cargo de un botánico o ingeniero agrónomo, evitando confundir con especies parecidas o adulterantes

c- parte de la planta a utilizar: generalmente en base al uso tradicional o popular, y recordando que el tipo y concentración de metabolitos secundarios puede variar entre las diversas partes de la planta, especialmente entre órganos subterráneos o aéreos, blandos o sólidos, según el colorido, etc.

d- conservación y preparación de extractos de la planta: según uso tradicional o comprendiendo la estabilidad, secado en frío, preparación de infusión, cocimiento, tintura, u otra. Siempre debe recordarse que la infusión es preferible al cocimiento o decocción para las partes aéreas blandas. La decocción en cambio se elige para partes sólidas, porque somete al principio activo a ebullición, pudiendo degradar ciertos principios activos, y en cambio permite extraer taninos, por ejemplo, de la corteza. La tintura suele realizarse por maceración en frío con alcohol de 70 grados, generalmente, lo cual extrae mayor cantidad de principios activos totales que el extracto acuoso evitando la hidrólisis.

e- posología de la planta: partiendo del uso tradicional, al expresarlo por kg se puede extrapolar a una dosis a ensayar en un animal de laboratorio, y por supuesto ensayar también una dosis 3 veces inferior y otra 3 veces superior, para hacer una curva dosis-efecto.

El modelo animal para el estudio debe mimetizar el efecto popularmente descripto, conviene elegir la misma vía de administración que en el uso tradicional (oral) y eventualmente comparar los efectos con la vía parenteral (intraperitoneal en roedores) para deducir posibles alteraciones en la absorción y metabolismo intestinal. Es adecuado combinar varios modelos experimentales para encontrar el efecto farmacológico, especialmente en situación patológica versus fisiológica (*in vivo*) y desarrollando diversos protocolos que permitan identificar mecanismos de acción (*ex vivo* e *in vitro*).

Otro tipo de modelos biológicos se elige cuando el objetivo es aislar los principios activos, en coordinación con un equipo fitoquímico, de modo de hacer un “fraccionamiento bioguiado”. En ese caso, se deberá elegir un bioensayo sencillo y rápido (*in vitro*) que permita evaluar las varias

fracciones extraídas con diferentes disolventes y concentraciones, que permita comparar muchas fracciones al mismo tiempo.

Finalmente, en cualquiera de los ensayos biológicos, y en cada protocolo, se deberá efectuar el análisis estadístico de los resultados, adecuado al diseño experimental.

Cuando se inicia un estudio farmacológico experimental o preclínico, se suele realizar una evaluación biológica en diversos sistemas, que se conoce como “**Screening farmacológico**”, el cual puede ser:

- a) Primario: simple observación de los animales tratados versus los que tienen placebo, ya sea en estado consciente o anestesiado, para descubrir efectos varios.
- b) Secundario: se buscan una o varias actividades específicas en determinados sistemas, in vivo o simplificados ex vivo.

Los **objetivos del estudio farmacológico de plantas medicinales** son:

- a) Avalar el fundamento farmacológico de cierto uso tradicional o popular
- b) Desalentar usos populares no comprobados farmacológicamente
- c) Establecer la dosis efectiva y su seguridad
- d) Obtener nuevos compuestos o prototipos activos

Farmacología experimental o preclínica de plantas medicinales

La farmacología es la rama de las ciencias naturales que estudia la acción de ciertas sustancias químicas llamadas fármacos o drogas sobre las entidades biológicas, especialmente si se emplean con fines medicinales de uso humano o animal. Los experimentos pueden realizarse a diferentes niveles, a saber:

- a) *In vivo*: en modelos realizados en animales de laboratorio, permite comprobar la efectividad a diversas dosis, con diferentes vías, estando expuesto a condiciones similares a las de administración en humanos, especialmente por la incidencia de la farmacocinética (etapas ADME) sobre los principios activos. Sin embargo, estas etapas suelen no ser similares en roedores y humanos, especialmente en el metabolismo, y las dosis (en mg/kg) tampoco son extrapolables directamente. Además, este tipo de estudios permite mimetizar modelos de la patología sobre la que se postula que actuará el fármaco o extracto natural. Los protocolos de estudio deben someterse al análisis de un Comité Institucional de Cuidado de Animales de Laboratorio (CICUAL) que analiza que el trabajo experimental se realice bajo los cuidados de ética y bienestar animal establecidos internacionalmente. Se analizan aspectos como: tipo de animales generalmente rata/ratón (raza, edad, peso, bioterio de origen, certificación), condiciones de mantenimiento en bioterio (número de animales por caja o jaula, material de cama, temperatura ambiente, ciclos de luz/oscuridad, condiciones y frecuencia de limpieza), protocolo a realizar (grupos de tratamiento, número de animales por grupo de estudio, en

base al criterio de las 3 R: reducir-refinar-reemplazar, detalle del método a aplicar y tipo de mediciones). El protocolo se aprueba cuando asegura ajustarse al mínimo sufrimiento animal, según las normas de ética aceptadas internacionalmente.

- b) *Ex vivo*: se realizan protocolos en órganos aislados de animales de experimentación, de modo de poder obtener un modelo más sencillo que permite estudiar efectos simples (contractilidad, liberación de neurotransmisores, actividad electrofisiológica, etc.). La ventaja es que permite investigar los mecanismos de acción de los extractos, curvas concentración-respuesta necesarios para calcular parámetros que caracterizan al fármaco o extracto (concentración efectiva al 50% o CE50, eficacia relativa, potencia, y en compuestos puros afinidad). Permite interpretar sitios de acción y vías celulares implicadas en el efecto a partir de poder generar protocolos con la presencia de antagonistas selectivos sobre el sistema en estudio. Las concentraciones empleadas pueden compararse con las concentraciones plasmáticas. Los protocolos también deben ser aprobados por el CICUAL.
- c) *In vitro*: cuando se estudian los efectos de extractos en reacciones de laboratorio, por ejemplo, sobre actividad enzimáticas, unión a receptores a nivel molecular, o acción sobre células estandarizadas en cultivo (se adquieren como un reactivo). Permite obtener información sobre mecanismos de acción a nivel molecular. Entre las ventajas que tienen estas pruebas aparecen las pequeñas cantidades de muestra, el resguardo ético animal o humano, y su uso relativamente rápido en muchas fracciones como las que surgen del aislamiento guiado por bioensayo de productos naturales. La desventaja es que no comprueban la efectividad y la dosificación.

Algunos ejemplos de ensayos farmacológicos empleados como parte del *Screening* farmacológico son los siguientes, y se describirán oportunamente en los diversos capítulos de este libro:

Screening Primario: observación in vivo, por ejemplo, en ratones se realiza el test de Irvin de observación de signos visibles en locomoción, exploración, secreciones, piloerección, frecuencia de micción y defecación, signos de temblor o rigidez, entre otros.

Screening secundario:

a) A nivel Gastrointestinal:

- Tránsito intestinal en ratones “*in vivo*”
- Efectos sobre intestino aislado “*ex vivo*” (duodeno e íleon de rata, íleon de cobayo, yeyuno de conejo)
- Test de actividad antiulcerosa o antiácido: *in vivo* o en estómago aislado de rata o ratón

b) A nivel Cardiovascular:

- Medición de Presión arterial de rata (conscientes o anestesiadas)
- Efectos sobre corazón aislado y perfundido a través de las coronarias

c) A nivel del sistema nervioso central:

- Movilidad espontánea, sedación (prueba de campo abierto)

- Ansiolisis o efectos emocionales (laberinto en cruz, test de novedad en la alimentación post-ayuno, pruebas de conflicto).

- Antidepresión (pruebas de natación forzada, test de suspensión de la cola en ratones)
- Pruebas de potenciación o inhibición (tiempo de hipnosis del pentobarbital)
- Efectos anticonvulsivos (convulsiones por pentilentetrazol o electroshock)
- Coordinación motora (catalepsia, rotorod)

d) Antiinflamación/analgesia:

- Test de plancha caliente
- Número de contorsiones por ácido acético
- Test del edema por carragenina, por pletismografía.

e) Antibacteriano, antiviral, antifúngico, antiparasitario

f) Inmunomodulador (por presencia de polisacáridos y saponinas)

g) Otras actividades específicas: sobre sistema Respiratorio, antioxidante, etc.

En cuanto a los niveles del producto natural a estudiar, en los estudios farmacológicos pueden emplearse los **extractos acuosos de la planta** (generalmente en infusión o decocción, con la ventaja de asimilarse a la forma de uso en el humano), o extractos que permitan conservar mejor los principios activos de la planta evitando la hidrólisis promovida por el agua (**etanólico** de 70 grados, **metanólico**). Por otra parte, si el objetivo es aislar los componentes de la planta medicinal que sean responsables del efecto, se realiza un **fraccionamiento bioguiado** con separaciones entre diferentes disolventes y el empleo de metodologías químicas de separación, caracterización e identificación. En esas fracciones, se realiza un bioensayo rápido para evaluar si está presente la actividad. Es un proceso largo y laborioso alcanzar el aislamiento de principios activos.

Sin embargo, la actividad de los principios naturales tiene algunas características particulares: puede perderse actividad en un compuesto individual aislado mediante cromatografía en columna por problemas tales como reacción con los solventes, hidrólisis o esterificación, separación del compuesto de componentes antioxidantes de la planta que son protectores, o sinergismo. El **sinergismo** ocurre generalmente en una planta medicinal, y significa que el efecto del extracto suele ser superior a la suma de los efectos de los componentes aislados.

Por otra parte, los compuestos más activos no son necesariamente responsables de la mayor parte del efecto del extracto. Si bien un objetivo importante es el de identificar los compuestos responsables del efecto del extracto, no es una tarea fácil. Puede ocurrir que el compuesto que se encontró como más activo aisladamente, esté en muy baja concentración en el extracto (menor que la CE50) y no contribuya mucho al efecto del extracto. Por otra parte, otro compuesto que al estudiarlo posee una elevada CE50, puede ser el causante principal del efecto del extracto si se encuentra en alta cantidad en el mismo.

Características de los estudios clínicos en plantas medicinales

El uso de una planta como medicinal suele responder a la tradición en cierta región. Los principales mercados de plantas medicinales son los países desarrollados (Alemania, China, Japón, España, Estados Unidos, Francia, Italia y Reino Unido), que a su vez llevan a cabo la mayor parte de los estudios preclínicos y clínicos, y realizan registros adecuados de fitoterapia incluyendo las monografías de cada planta medicinal, su descripción y control de calidad, acción farmacológica, y posología, lo cual genera un aval para su uso (por ejemplo, la Comisión E Germana, las diversas Farmacopeas).

Cada vez es más frecuente el estudio científico de la efectividad y seguridad de un extracto de planta medicinal a nivel clínico, aunque se realiza en mucha menor proporción que la variedad de estudios experimentales o preclínicos. Sin embargo, los países que realizan estudios clínicos son los desarrollados ya que se requiere una inversión importante. La investigación en Fitoterapia a nivel mundial se concentra en Norte América y el Sudeste Asiático (con 27% y 26% de publicaciones científicas), seguidos por Europa (22%) y por América Latina (un 6% de las publicaciones) (Fu y col. 2011). Por todo ello, los países desarrollados estudian clínicamente las plantas medicinales que más frecuentemente se utilizan en esos países desarrollados. Hay entonces una vacancia en el estudio clínico de las plantas medicinales empleadas en Sud América, aun cuando tengan un fuerte acervo tradicional para su uso regional (Calixto 2005).

Otra dificultad es que aún se desarrollan y publican escasos ensayos clínicos de plantas medicinales en relación al número de estudios experimentales o preclínicos. Los estudios clínicos pueden tener varias limitaciones. Una de ellas es que se realizan ensayos con bajo número de pacientes, generalmente en un único centro hospitalario, lo cual correspondería a las fases clínicas 1 (con voluntarios sanos) o 2 (con enfermos), y dificulta un adecuado análisis estadístico, según lo publicado. No siempre se logra controlar la homogeneidad de la muestra, definida por los criterios de inclusión y de exclusión. En algunas ocasiones el estudio clínico carece del adecuado control (grupo con placebo o con medicamento estándar). En otras, carece del diseño doble ciego (ni el médico ni el paciente deben conocer si se administró un medicamento o un placebo). Es frecuente encontrar resultados y conclusiones contradictorios entre diversos ensayos clínicos de una dada planta medicinal.

Para mejorar la significación estadística acerca de la efectividad o la seguridad de un fármaco o de un producto natural, se realizan comparaciones en meta-análisis entre estudios clínicos, lo cual mejora la evidencia científica al considerar un mayor número de pacientes. Sin embargo, esto es aún más difícil con las plantas medicinales, dada su compleja composición y la heterogeneidad en los preparados oficinales de los extractos empleados, lo cual dificulta la comparación entre ensayos clínicos. Aun así, se encuentran en bibliografía las Revisiones Cochrane, que permiten analizar críticamente los diversos ensayos clínicos publicados sobre una planta medicinal con un dado uso tradicional, cotejando el valor estadístico y metodología de ensayos, de modo que la comparación sea lo más homogénea posible. Estos estudios permiten comunicar a la comunidad científica si la actividad farmacológica demostrada a nivel preclínico

en una dada planta medicinal o extracto, tiene efectividad clínica y la posología estimada. Es interesante encontrar esa comprobación clínica, pero en algunos casos la evidencia no es estadísticamente comprobada, aun cuando se prescribe frecuentemente en base al criterio clínico del médico individualizado en un paciente. Un ejemplo de esto es el de *Serenoa repens*.

Algunos ejemplos de estudios clínicos de plantas medicinales internacionalmente aceptadas, pero cuyos resultados pueden ser a favor de la comprobación de la efectividad, dudosos o en contra de la efectividad tradicionalmente avalada son los siguientes:

Algunos ejemplos de revisiones de estudios clínicos:

Hypericum perforatum en depresión. Demuestra beneficios en eficacia y seguridad en 37 ensayos, estimando el riesgo relativo (RR) (Linde y col. 2005).

Valeriana officinalis en trastornos de ansiedad en 36 pacientes. Sin diferencias en efectividad y seguridad con el grupo control positivo tratado con diazepam (Miyasaka y col. 2006).

Passiflora en trastornos de ansiedad, 2 ensayos con 198 pacientes. Sin diferencias en efectividad y seguridad con grupo de control positivo tratado con benzodiacepina (Miyasaka y col. 2007).

Ginkgo biloba en degeneración macular, en 2 ensayos con 119 pacientes. Algunos beneficios en la visión, sin significancia estadística (Evans 2000).

Ginkgo biloba en el flujo sanguíneo arterial coronario versus placebo. Un ensayo en 60 pacientes, efectivo vasodilatador (Wu y col. 2008).

Panax ginseng en cognición, en 9 estudios clínicos en voluntarios sanos. Mejoras en la función cognitiva y comportamiento, pero pobre evidencia (Geng y col. 2010).

Allium sativum (ajo) para el síndrome metabólico, en 40 pacientes, con beneficios moderados (Choudhary y col. 2018)

Equinacea en resfrio común, compara 24 ensayos, con 4631 pacientes. Sin beneficios significativos (Karsch-Völk y col. 2014).

Serenoa repens en hiperplasia prostática benigna. Sin beneficios significativos entre 32 ensayos clínicos (5666 pacientes) (Tacklind y col. 2012).

Este libro tiene la intención de ser un complemento al estudio de la Fitoterapia, analizando las evidencias experimentales o preclínicas y las clínicas cuando las haya, sobre las plantas medicinales más empleadas. Contribuimos con esto a la formación del Farmacéutico para que asesore al paciente en el consejo durante la dispensa, y controle el uso racional de las plantas medicinales.

Referencias

- ___ (2012). *Farmacopea Argentina*. 8ª. Edición. Buenos Aires: Comisión permanente de Farmacopea.
- ___ (2008) *Botánica en Toscana*. En: <https://brunelleschi.imss.fi.it/itinerari/itinerario/BotanicaToscana.html>
- Calixto, J.B. (2005) Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America. A personal view. *Journal of Ethnopharmacology* 100, 131–134.
- Capasso F., Gracinella T., Grandolini G, Izzo A. (2003). *Phytotherapy. A quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Castillo García E y Martínez Solís I. (2016) *Manual de Fitoterapia*. Barcelona: Editorial Elsevier, 2da edición.
- Choudhary, P.R., Jani R.D., Sharma M. S. (2018) Effect of Raw Crushed Garlic (*Allium sativum* L.) on Components of Metabolic Syndrome. *Journal of Dietary Supplemental* 15(4),499-506.
- Cipriani, G. (2015) *La via della salute. Studi e ricerche della storia della Farmacia*. Florencia: Nicomp L.E., pp. 11-49.
- Evans, J. R. (2000) *Ginkgo biloba* extract for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Systematic Revisions*. 2, CD001775.
- Fu, J-Y, Zhang, X, Zhao, Y-H, Huang, M-H, Chen, D-Z (2011) Bibliometric analysis of complementary and alternative medicine research over three decades. *Scientometrics* 8, 617–626.
- Geng, J., Dong, J., Ni, H., Lee, M., Wu, T., Jiang, K., Wang, G., Zhou, A., Malouf, R. (2010) Ginseng for cognition. *Cochrane Database Systematic Revisions* (12):CD007769.
- Karsch-Völk, M., Barrett B., Kiefer D., Bauer R., Ardjomand-Woelkart K., Linde K. (2014) *Echinacea* for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Systematic Revisions* 2(2), CD000530.
- Linde, K., Mulrow C. D., Berner, M., Egger M. (2005) St John's wort for depression. *Cochrane Database Systematic Revisions* 2, CD000448.
- Miyasaka, L. S., Atallah, A. N., Soares, B. G. O. (2006) Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Systematic Revisions* 4, CD004515.
- Miyasaka, L. S., Atallah, A. N., Soares, B. G. O. (2007) *Passiflora* for anxiety disorder. *Cochrane Database Systematic Revisions* 1, CD004518.
- Souza Brito, A.R.M. (1996) How to study the pharmacology of medicinal plants in underdeveloped countries. *Journal of Ethnopharmacology* 54(2–3), 131-138.
- Tacklind J., Macdonald R., Rutks I., Stanke J.U., Wilt T.J. (2012) *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Systematic Revisions* 12(12), CD001423.
- Wu, Y, Li S, Cui W, Zu X, Du J, Wang F. (2008) *Ginkgo biloba* extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: role of endothelium-dependent vasodilation. *Phytomedicine* 15(3), 164-169.

CAPÍTULO 2

Plantas medicinales para afecciones gastrointestinales

Alicia E. Consolini

La naturaleza benigna provee de
manera que en cualquier parte halles algo
que aprender.
-Leonardo da Vinci

El proceso digestivo involucra diversas funciones, que abarcan la motilidad, la secreción ácida estomacal, y la absorción de nutrientes intestinal. Dichas funciones son reguladas por el sistema nervioso autónomo y por la liberación de enzimas y ciertas hormonas en los diversos órganos digestivos. Las patologías menores que generan trastornos digestivos pueden ser tratadas con infusiones o tinturas de ciertas plantas medicinales. Las infusiones se suelen preparar por agregado del agua a ebullición sobre la droga herbaria triturada, dejando enfriar durante unos 15 minutos, en general al 5% a partir de partes aéreas desecadas (hojas y flores) de ciertas plantas, y se toman a razón de 1 a 3 tazas diarias. Las tinturas se preparan al 10% por maceración (contacto a temperatura ambiente) de la droga herbácea desecada en alcohol de 70°, al cabo de uno mínimo de 2 días de contacto se filtra, y se administra alrededor de 10 a 20 gotas tintura por día, diluida en agua o jugo. La tintura extrae mayor cantidad de principios activos que la infusión, en líneas generales.

Las patologías menores del tracto gastrointestinal incluyen **trastornos de motilidad** (espasmos, cólicos, diarreas, constipación), de hiperacidez gástrica, dispepsias, náuseas y vómitos, estomatitis. Los espasmos y cólicos pueden tratarse con infusiones o tinturas diluidas de plantas que poseen principios antiespasmódicos, es decir relajantes del músculo liso que reducen la contractura dolorosa. Las **diarreas** suelen tratarse con decocciones de partes duras de ciertas plantas (cortezas, raíces, rizomas, frutos), porque esta forma de calentamiento a ebullición en contacto con la droga herbácea durante 15-20 minutos extrae mayor contenido de taninos, los cuales ejercen un mecanismo astringente en el que se basa la acción antidiarreica. Por otra parte, plantas aromáticas ricas en aceites esenciales, ejercen una **acción carminativa**, es decir que favorece la expulsión de gases intestinales, por ejemplo, anís verde, comino, anís estrellado e hinojo. Además, algunas de ellas son empleadas como **orexígeno y eupéptico** al estimular el apetito y los mecanismos reflejos sobre el proceso digestivo, como los “amargos”.

Entre los trastornos digestivos es frecuente la **colestasis**, que se caracteriza por una reducción del flujo de bilis normal desde el hepatocito hasta el duodeno a través de la vesícula biliar. La bilis se acumula y concentra en la vesícula biliar, desde donde es liberada a través del

conducto colédoco durante el proceso digestivo, mediante la acción de mecanismos reflejos autonómicos y enzimas digestivas. Las causas de colestasis pueden ser intrahepáticas (enfermedades virales, bacterianas, tumorales o tóxicas en el hepatocito, las cuales requieren un tratamiento más específico) o extrahepáticas (cálculos biliares que obstruyen el colédoco, reducido peristaltismo, alimento rico en grasas, entre otros, los cuales pueden ser tratados con extractos de plantas). Los fármacos **colagogos** aumentan el peristaltismo del colédoco incrementando la excreción de bilis. Los **coleréticos** incrementan la producción de bilis por el hepatocito, y en algunos casos también el contenido de ácidos biliares. Por otra parte, el hígado ejerce una función detoxicante por la actividad de enzimas reductoras como glutatión, catalasa, peroxidasas y otras enzimas como malondialdehído deshidrogenasa, las cuales reducen sus niveles frente a intoxicaciones con agentes hepatotóxicos o patologías. Un fármaco es **hepatoprotector** cuando previene o revierte las alteraciones en la histología del hepatocito y en los niveles de sus enzimas, a lo cual contribuye la actividad antioxidante de ciertas plantas.

Plantas para trastornos de la motilidad y dispepsias

La excesiva estimulación parasimpática, muchas veces disparada por efectos reflejos de una reacción inflamatoria intestinal por alimentos, o por una excesiva tensión emocional, puede originar espasmos dolorosos a nivel intestinal provocados por una intensa contractura del músculo liso. En ciertas ocasiones, pueden incrementarse los movimientos peristálticos del músculo longitudinal, lo cual conduce a diarreas, especialmente si se acompaña por alteraciones en la reabsorción de líquido a nivel del colon. Por el contrario, la constipación puede asociarse a una baja ingesta de líquido y de fibras en la dieta, a excesiva contractura del músculo circular (por causa autonómica, fisiopatológica o por fármacos como es el típico efecto de morfina), o a alteraciones en la secreción de bilis. Es importante recordar que el sistema gastrointestinal tiene regulación extrínseca autonómica y un sistema reflejo intrínseco sobre el plexo de Auerbach y Meissner o mientérico, que regula el peristaltismo, y sobre el plexo submucoso, que regula la absorción. Para detalles ver previo libro de cátedra (Consolini y Ragone, 2017).

Es posible estudiar los efectos de fármacos o extractos en sistemas *ex vivo*, es decir en **preparados aislados de duodeno, íleon o yeyuno** en cubas con solución nutritiva, porque después del aislamiento permanecen intactos los plexos nerviosos intrínsecos. Se pueden estimular eléctricamente sobre la solución que los rodea (estimulación transmural o de campo) de manera de activar la liberación de neurotransmisores de los plexos. Esto genera un registro de contracciones en espiga u ondas (contracciones fásicas, ya que ocurre la relajación cuando el neurotransmisor liberado es degradado o recaptado, según sea su mecanismo de neurotransmisión). Otra opción es evaluar la contractilidad estimulando directamente al músculo liso por el agregado de un neurotransmisor o agonista, lo cual genera una contracción tónica, es decir mantenida estable hasta que el agonista sea removido del medio. La modalidad de agregar al agonista en concentraciones crecientes y acumulativas permite evaluar en poco tiempo una

curva concentración-respuesta (CCR) del agonista, y a continuación en el mismo preparado exponer al extracto de una planta medicinal, o al principio activo purificado, y en su presencia repetir la CCR del agonista. Cuando varias CCR se realizan, cada una con una única concentración del extracto (y en orden creciente), es posible evaluar el mecanismo de acción del extracto, si interfiere con la CCR del agonista, pudiendo caracterizarse un antagonismo competitivo o un antagonismo no-competitivo. Si en cambio el extracto o principio activo genera por sí mismo una respuesta contráctil en un dado tejido aislado, podrán realizarse CCR del extracto para evaluar si es un agonista puro o parcial, y calcular su concentración efectiva al 50% de su efecto máximo (CE50). Si en cambio actúa como antagonista, podrá calcularse una concentración inhibitoria del extracto al 50% del efecto máximo del agonista (CI50) (ver detalles en Consolini y Ragone, 2017). Por otra parte, se impone comprobar las actividades farmacológicas en modelos *in vivo* para comprobar la efectividad. En este sentido, los métodos más empleados son los que efectúan la medición del tránsito intestinal (que estiman cuánto avanza el contenido coloreado en el tubo intestinal de ratones, empleando diversos colorantes), y que en algunos casos incluyen una intervención previa para provocar estimulación peristáltica o diarrea.

A continuación, describiremos algunos estudios de las plantas más empleadas a nivel gastrointestinal, y sus propiedades terapéuticas:

Plantas antiespasmódicas, eupépticas y antidiarreicas

Manzanilla (*Matricaria chamomilla* o *M. recutita* L.)



Foto de: <http://rian.inta.gov.ar/atlasmalezas/atlasmalezasportal/>

Es una planta nativa de Europa y las regiones templadas de Asia, de la familia Asteraceae (orden Compositae), y se ha naturalizado en algunas regiones de América y Australia. Ha sido muy empleada en la medicina de Egipto, Grecia y Roma. Se usan las inflorescencias desecadas. Está aprobada por la Comisión E Alemana para amplios usos, que se basan en sus acciones antiespasmódica, demulcente, antiinflamatoria, ansiolítica, y antibacteriana. Los compuestos responsables de dicha acción son los flavonoides (apigenina, luteolina, quercetina e isorhamnetina) y sus glucósidos. Además, contiene un 10% de mucílagos, que contribuyen a sus efectos demulcentes a nivel gastrointestinal y oral, taninos en un 1%, y un 0.1% de cumarinas

que podrían generar una potenciación en pacientes anticoagulados por lo cual se contraindica (Capasso y col. 2003). La manzanilla fue la segunda planta en número de dispensas en las farmacias de la provincia de Buenos Aires durante el año 2005, y también en el número de plantas prescriptas por el médico, en ambos casos después de la malva (Consolini y col. 2007).

Como antiespasmódica: Un reciente trabajo (Mehmood y col. 2015) estudió los efectos del extracto crudo acuoso y metanólico de *M. chamomilla* en modelos de cólico abdominal y diarrea inducida por aceite de ricino en ratones, y en yeyuno de conejo aislado. El modelo de diarrea se efectuó por administración de 10 ml/kg de aceite de ricino por vía intragástrica, una hora después de la administración del extracto p.o. (per oral), ya sea solo o después de administrar diversos bloqueantes para investigar el mecanismo de acción, y se evaluó a las 5 horas la actividad fecal. El extracto a 150 y 300 mg/kg resultó inhibir la diarrea entre un 40 y 60% respectivamente. El efecto fue parcialmente inhibido por el pretratamiento con glibenclamida (GB) y con 4-aminopiridina (4AP), que son respectivamente un inhibidor selectivo de canales de potasio dependientes de ATP (KATP) y un inhibidor de canales de K⁺ dependientes de voltaje (BK). Esto sugiere que el extracto de manzanilla actuaría en parte por activación de dichos canales de K⁺, que hiperpolarizan el músculo liso intestinal y por lo tanto reducen la activación de canales de Ca²⁺, generando relajación. Además, el extracto redujo la acumulación de fluido intestinal inducida por el aceite de ricino, lo cual también fue parcialmente revertido por ambos inhibidores. En yeyuno aislado, el extracto indujo relajación de la contractura tónica inducida por la despolarización ocasionada por alta [K⁺] (25 y 80 mM), con creciente CI50, las cuales fueron más inhibidas por 4AP que por GB, en un patrón de efectos similar al producido por cromakalim, un conocido abridor de canales de K⁺. También se ensayó el extracto en CCR de calcio, encontrando que producía una inhibición no-competitiva, al igual que verapamilo, un conocido bloqueante de los canales L de Ca²⁺. Los resultados sugieren que el extracto de manzanilla produce acción antidiarreica y espasmolítica por un sinergismo de mecanismos entre los cuales participan la apertura de canales BK (CI50: 0.9 mg/ml), en menor medida los KATP, y la inhibición de los canales de Ca²⁺ a concentraciones algo mayores (1 y 3 mg/ml).

Estos mecanismos pueden en parte explicarse por su contenido en flavonoides, ya que para *quercetina* ha sido descripta la acción bloqueante de los canales de Ca²⁺ (Hammad y Abdala, 1997; Kawabata y col. 2015; Nigusse et al. 2019), mientras *apigenina* y *luteolina* demostraron su efecto relajante del íleon de rata sobre la contracción evocada por alta [K⁺] o acetilcolina (Sadraei y col. 2018). *Apigenina-7-O-glucósido* fue el componente mayoritario en las inflorescencias de manzanilla, y exhibió actividad antioxidante y apoptótica en células cancerígenas aisladas (Srivastava y Gupta, 2009). El aceite esencial le aporta propiedades carminativas leves.

En un modelo de diarrea y estrés oxidativo inducido en ratas por la administración de aceite de ricino oral, la administración 1 hora antes de una decocción de manzanilla vía oral redujo en forma dosis-dependiente la diarrea y acumulación de fluidos, y atenuó los marcadores de estrés oxidativo (malondialdehído o MDA, peróxido de hidrógeno, y glutatión-peroxidasa), y aumentó los niveles de superóxido-dismutasa o SOD, catalasa, e hierro (Sebai y col. 2014). Los flavonoides aportan estas propiedades antioxidantes.

Evidencias clínicas: El uso de una preparación de *M. chamomilla* en niños con diarrea aguda no complicada redujo la duración de los episodios diarreicos comparado con placebo, y la frecuencia de deposiciones (Becker y col. 2006).

Como estomático y antiácido: La presencia de mucílagos le aporta la acción tópica demulcente, que junto con el camazuleno y bisabolol tiene efecto reepitelizante. Además, sus efectos antiinflamatorio y antiséptico contribuyen a la efectividad.

La actividad antiulcerosa del alfa-bisabolol se comprobó porque inhibe las úlceras producidas por indometacina, estrés o etanol. En el trabajo de Cemek y col. (2010) se demostró que el extracto hidroalcohólico 25-400 mg/kg de *M. chamomilla* administrado vía oral una hora antes de inducir la úlcera (mediante la administración intragástrica de 1 ml de etanol al 80%) redujo la lesión ulcerosa evaluada una hora después. Además, aumentó los niveles de glutatión (sistema reductor, antioxidante celular), de beta-caroteno y de retinol, y redujo los niveles de malondialdehído (marcador oxidativo) en el tejido y plasma. Todo sugiere que el efecto antiulceroso se debe al menos en parte a la reducción de la peroxidación lipídica y al efecto antioxidante de *M. chamomilla*.

También recientemente se demostró que la manzanilla reduce la incidencia de cáncer colorrectal en un modelo en ratones, por reducción de cascadas proliferativas, y de la óxido nítrico-sintasa inducible (iNOS) y la ciclo-oxigenasa (COX2) y con gran mejora histopatológica (El-Joumaa y col. 2020).

Evidencia clínica: Un ensayo doble ciego, aleatorizado en adultos con enfermedad periodontal (gingivitis o periodontitis crónica) encontró que un buche con infusión de *M. chamomilla* 5% significativamente redujo el índice de sangrado y fue tan efectivo como el antiséptico clorhexidina 0.12% (Batista y col. 2014). Además, se ha documentado que *M. chamomilla* es efectiva en el tratamiento de la mucositis oral, tanto en 364 pacientes (versus su grupo control) como en 10 estudios de modelos de ratas expuestas a 5-fluoruracilo o a otros modelos mecánicos de mucositis (Silva-Gomes y col. 2018).

En próximos capítulos veremos otras propiedades de la manzanilla.

Efectos adversos: La presencia de lactonas en las preparaciones de flores de manzanilla pueden causar reacciones alérgicas en personas sensibles. El aceite esencial puede ser irritante de las mucosas.

Precauciones o contraindicaciones: No han sido registrados efectos carcinogénicos, mutagénicos o teratogénicos. No se recomienda el uso del aceite esencial de la manzanilla durante un período prolongado o a dosis mayores a las recomendadas debido a su posible neurotoxicidad. No se recomienda su uso en niños menores de 3 años. Usar con precaución en embarazadas o durante la lactancia.

Interacciones con medicamentos: Potencia la anticoagulación de heparinas, antiagregantes y anticoagulantes orales (por la presencia de cumarinas) (Segal y Pilote, 2006). Potencia la sedación de barbitúricos, benzodicepinas, antihistamínicos, alcohol y antipsicóticos. Interfiere en la absorción del hierro si se toma junto con este mineral (y de otros medicamentos), por la presencia de mucílagos en el tracto gastrointestinal (Ulbricht y col. 2008).

Anís verde (*Pimpinella anisum* L.)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Pimpinella_anisum

Es una planta de la familia Apiaceae (Umbelliferae), originaria de Medio Oriente y cultivada en el sur de Europa. Se usan los frutos secos, que son ovoides y perfumados, y sus semillas. Está aprobada por la Comisión E Alemana para utilizar en dispepsias y pérdida del apetito, a dosis media de 3g de droga cruda por día.

El aceite esencial evaluado por cromatografía gaseosa (GC-MS) reveló como principales componentes a trans-anetol (88.5%), γ -himachaleno (3.13%), cis-isoeugenol (2%), y linalool (1.8%). Otros componentes son cis-anetol, estragol, carvona, β -cariofileno, α -cupareno, β -bisaboleno, p-anisaldehído, y otros compuestos terpénicos (Ozcan y col. 2006). Además, en los frutos y en sus extractos se encuentran flavonoides tales como quercetin-3-glucurónido, rutina, luteolina y derivados, isoorientina, apigenina y sus derivados, e isovitexina, derivados de los ácidos cafeico y clorogénico; además de complejos lignina-carbohidrato- proteína y glicósidos fenólicos (Lee y col. 2011, Asadollahpoor y col. 2017). El *anetol* le confiere propiedades simpaticomiméticas, lo cual favorece las secreciones salivares y gástricas e incrementa el transporte mucociliar. Además, el anetol es un antagonista competitivo de los receptores de dopamina con lo cual estimula la secreción de prolactina, generando un efecto galactagogo.

Como antiespasmódico: un estudio experimental *ex vivo* (Tirapelli y col. 2007) demostró que un extracto hidroalcohólico al 60% de *P. anisum* relajó la contractura tónica evocada por acetilcolina en el músculo anococcígeo de rata. Su efecto relajante fue reducido por el tratamiento previo con L-NAME, en cambio el extracto no afectó la contractura generada por una CCR de Ca^{2+} , por lo que estos resultados sugieren que el efecto antiespasmódico del extracto se debe a que libera óxido nítrico (NO), el cual activa la vía de la guanilato-ciclasa (GC) y forma GMPc. Como es conocido, esta vía inhibe la PDE, activa mecanismos de extrusión de Ca^{2+} , y reduce el influjo de Ca^{2+} y la sensibilidad de miofilamentos (ver mecanismos en Consolini y Ragone, 2017). Sin embargo, el contenido de flavonoides sugiere que también podría contribuir un efecto inhibidor de canales de Ca^{2+} tipo L, no encontrado en ese trabajo.

Otro estudio evaluó los efectos de la tintura y del aceite esencial de los frutos de *P. anisum* en un modelo de hígado graso de origen no-alcohólico en ratas generado por administración de una dieta carente de colina durante 90 días. *P. anisum* (a dosis de 25-200 mg/kg/día de tintura, y de 0.125 a 0.5 mg/kg/día de aceite esencial) revirtió la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, y la baja concentración de HDL-colesterol, de

manera dosis-dependiente, se mejoraron los índices hepáticos como el nivel de transaminasas, biomarcadores de estrés oxidativo, y la histología hepática de esteatosis (Asadollahpoor y col. 2017). Estos efectos benéficos hipolipemiantes del anís son aplicables en riesgo metabólico.

Evidencia clínica: Los efectos en dispepsia fueron confirmados por un estudio clínico doble ciego con placebo en 107 pacientes de 18 a 65 años de edad que padecían de síndrome de distrés postprandial. El tratamiento de 47 pacientes con anís verde (3 g de polvo seco de anís después de cada comida, 3 veces al día) durante 4 semanas redujo el grado de una escala de severidad del distrés a las semanas 2, 4 y 12 posteriores al inicio del tratamiento (Ghoshegir y col. 2015). Además, fue evaluada su efectividad en el síndrome de colon irritable, en un estudio doble ciego con placebo a dosis de 3 cápsulas por día durante 4 semanas, encontrando mejoría significativa en los síntomas (Mosaffa-Jahromi y col. 2016).

Efectos adversos: La presencia de bergaptenos ha producido casos de dermatitis de contacto e hipersensibilidad (Capasso y col. 2003). En sobredosis o en uso prolongado, el aceite esencial puede producir efectos convulsivantes debidos al anetol, y actuar como estupefaciente, provocando parestesias musculares, congestión cerebral, y otros disturbios orgánicos como reacciones de hipersensibilidad cutánea, respiratoria y gastrointestinal.

Precauciones o contraindicaciones: Intolerancia al anís, al anetol o a otros aceites esenciales. No se recomienda la administración del aceite esencial de anís por vía interna durante el embarazo, lactancia, a niños menores de 6 años o pacientes con gastritis, úlceras gastroduodenales, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hepatopatías, epilepsia, Parkinson u otras enfermedades neurológicas. No administrar a personas con hiperestrogenismo o que están en tratamiento con estrógenos o progestágenos.

Interacciones con medicamentos: en ratones el aceite esencial de *P. anisum* a dosis equivalente a la humana (0.3 mg/kg) durante 5 días potenció los efectos sedantes de varios psicotrópicos, diazepam, midazolam y pentobarbital, imipramina, fluoxetina, y codeína. El aceite esencial aumentó el efecto analgésico de codeína, la incoordinación motora de midazolam, y acortó el tiempo de inducción del sueño por pentobarbital, mientras que redujo el efecto antidepresivo de imipramina y fluoxetina. El anís mejoró la absorción del hierro y glucosa en ratas debido al contenido de taninos, ácido fítico y ácido ascórbico y disminuyó el volumen urinario (Kreydiyyeh y col. 2002).

Anís estrellado o badiana (*Illicium verum* Hook F.)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Illicium_verum#/media/Archivo:StarAnise.jpg

Esta planta de la familia Schisandraceae es originaria de la China y Vietnam del Norte. Se usan los frutos secos, caracterizados por tener 8 a 11 polifolículos que contienen una única semilla, son aromáticos y de sabor dulce.

Son ricos en aceite esencial, que contiene un 80% de trans-anetol, y estragol en menor proporción, anisaldehído y otros terpenos. Como compuestos fijos, los frutos poseen compuestos fenólicos, como flavonoides, ácido sikímico, taninos y lignanos (Castillo García y Martínez Solís, 2016). Se usan los frutos como antiespasmódico y carminativo. Es muy importante que provengan de una herboristería certificada que efectúe el control de calidad para el reconocimiento de los frutos, a fin de evitar una posible adulteración con otra especie parecida que es el *Illicium religiosum* o badana del Japón, muy neurotóxico por la presencia de lactonas sesquiterpénicas siquimina y siquimitoxina. Este adulterante ha resultado convulsivante en ratones a dosis de 3 mg/kg vía oral, y ha sido el causante de intoxicaciones especialmente en niños y lactantes. Se reconoce visualmente por el aspecto más pequeño e irregular de los frutos estrellados (ver foto).

Como antiespasmódico: en un modelo de diarrea en ratones provocada por aceite de ricino, una mezcla 50/50 de anís estrellado y manzanilla a dosis de 40 y 80 mg/kg ha resultado reducir las deposiciones y tránsito intestinal evaluado por carbón activado (Calva y Rodríguez, 2018). Uno de sus principales componentes, el ácido 3,4-oxo-isopropiliden-shikímico (ISA) fue evaluado en un modelo de colitis inflamatoria en ratones, inducida por administración colónica de ácido 2,4,6-trinitrobencensulfónico (TNBS). Se encontró que ISA administrado 12 días después del TNBS, a dosis de 50-200 mg/kg redujo en modo dosis-dependiente el daño macroscópico, la relación de peso/longitud del colon, y la actividad de mieloperoxidasa (MPO), malondialdehído (MDA), los niveles de NO y la actividad de iNOS, mientras que aumentó el nivel de glutatión (GSH) y las actividades de GSH-Peroxidasa y superóxido-dismutasa (SOD) en el tejido colónico luego de la colitis experimental, por lo cual se concluye que actúa como antioxidante y espasmolítico (Xing y col. 2012). Su aceite esencial rico en *anetol* es la base de sus propiedades carminativas.

Otros usos: por contener *limoneno* y *cineol* es empleado como expectorante. Otros reportes han descripto su actividad antibacteriana, en problemas respiratorios e intestinales. Contribuye a reducir la absorción intestinal de glucosa inhibiendo a la enzima alfa-glucosidasa. Es emenagogo y galactagogo por el contenido de anetol, y se describe cierta acción ansiolítica asociada al aceite esencial.

Precauciones: no se recomienda su uso en el embarazo o la lactancia, y tampoco a bebés o niños menores de 2 años.

Interacciones: evitar asociarlo con alcohol porque potencia su sedación y toxicidad.

Hinojo (*Funiculum vulgare* Mill.)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Foeniculum_vulgare

Es una planta de la familia Apiaceae, originaria de la región del Mediterráneo, y se cultiva en todo el mundo. Se emplean los frutos del hinojo (*F. vulgare*) en sus variedades dulce y amargo. El fruto contiene gran cantidad de un aceite esencial rico en trans-anetol (más del 80% en el dulce y del 60% en el amargo), estragol (10% en el dulce y 5% en el amargo) y fenchona que aporta sabor amargo (7 y 15%, respectivamente), además de pequeñas cantidades de anisaldehído, pinenos, fenantreno, entre otros. El fruto contiene también otros componentes fijos, como cumarinas, flavonoides (quercetina, isoquercitrina y rutina), lípidos, glúcidos y proteínas (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Propiedades espasmolíticas y antidiarreicas: la presencia de los flavonoides descritos sería la responsable de la actividad espasmolítica, porque *quercetina* y *rutina* son, entre otros, inhibidores de los canales de calcio tipo L (Hammad y Abdala, 1997; Kawabata y col. 2015; Nigusse et al. 2019). Se evaluó el efecto del *aceite esencial* de *F. vulgare* (100, 200, 400 mg/kg) vía oral, durante 5 días, administrado 2 horas después de la inducción de un modelo de colitis inflamatoria en ratas (por la administración intra-rectal of 2 ml de ácido acético diluido al 4%). El grupo tratado con aceite esencial (200 y 400 mg/kg) y otro grupo control positivo tratado con dexametasona tuvieron reducción de las lesiones macroscópicas y microscópicas, redujeron la actividad de mieloperoxidasa (MPO), y la expresión del factor de necrosis tisular TNF- α , así como la expresión de la proteína p-NF-kB p65. Estos resultados sugieren que la actividad anti-inflamatoria del aceite esencial de *F. vulgare* en el modelo de colitis ulcerativa involucra la inhibición de la vía de NF-kB (Rezayat y col. 2018).

Recientemente se evaluó la acción de uno de sus principios activos, presente también en el boldo, y responsable del sabor amargo, *fenchona*, en un modelo de colitis inflamatoria por aceite de ricino (10 ml/kg oral de aceite después de 1 hora de administrar fenchona, o loperamida en el grupo control positivo). Se encontró que fenchona generó actividad antidiarreica en dosis de 75 a 300 mg/kg, efecto que fue reducido en presencia de yohimbina, L-NAME y de glibenclamida. Estos resultados sugieren que el mecanismo espasmolítico se asocia a una activación de los receptores alfa-2 adrenérgicos presinápticos de las terminales vagales en el plexo mientérico, a la activación de las NOS con la consecuente acción del NO activando las vías relajantes

dependientes de guanilato ciclasa (GC), y a la activación de canales de K⁺ sensibles a ATP (KATP). Sin embargo, fenchona no redujo el peso de fluido intestinal en el modelo de diarrea, por lo cual no demostró efecto antisecretorio, ni tampoco fue antibacteriano, aunque mostró un efecto antifúngico, inhibidor de *Candida albicans* (Pessoa y col. 2020).

Precauciones: no se recomienda su uso en el embarazo o la lactancia, y tampoco a bebés o niños menores de 2 años. No prolongar el tratamiento por más de 2 semanas en adultos y 1 semana en niños. A dosis altas del aceite esencial podría producirse neurotoxicidad por el anetol y el estragol.

Interacciones: evitar asociarlo con alcohol porque potencia su sedación y toxicidad.

Angelica (*Angelica archangelica* L.)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Angelica_archangelica

Esta planta de la familia Apiaceae es originaria del este de Europa y Asia. La droga está constituida por un rizoma voluminoso, y la actividad se debe principalmente al aceite esencial, constituido por compuestos terpénicos como felandreno α (15 a 42%), felandreno β (2-14%) y pineno (14-31%). Además, contiene compuestos fijos cumarinas y furanocumarinas (arcangelicina, bergapteno), flavonoides, ácidos fenólicos (clorogénico y cafeico), azúcares, fitoesteroles, taninos y ácidos grasos (oleico, linoleico y palmítico) (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Propiedades: antiespasmódicas, eupépticas, carminativas y antiinflamatoria tópica. Los flavonoides y la furanocumarina tienen actividad de antagonista cálcico. También se usa como expectorante en afecciones bronquiales. Para estudiar su capacidad antioxidante, un trabajo investigó los efectos de *Angelica* contra la hepatotoxicidad inducida por una sola dosis de etanol (70%, 0.1 ml, p.o.) lo cual produce un significativo incremento en la peroxidación lipídica hepática manifestada por la presencia de malondialdehído. A dosis de 10, 25, y 50 mg/kg p.o. de extracto durante 2 semanas mejoró la hepatotoxicidad inducida por etanol y manifestada por acumulación de malondialdehído, y resultó citoprotector contra la hepatotoxicidad crónica por un efecto antioxidante previniendo la formación de radicales libres (Yeh y col. 2003). Además, tiene propiedades carminativas y anorexígena.

Efectos adversos: puede producir fotodermatitis y fototoxicidad por la presencia de furanocumarinas.

Precauciones: no usar en casos de úlceras gástrica o duodenal. No usar en embarazo y lactancia.

Menta (*Mentha piperita* L.)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Field_of_Mentha_x_piperita_02.jpg

Las hojas de esta planta originaria de Europa, de la familia Lamiaceae, son tradicionalmente empleadas como carminativo y espasmolítico. Está avalada por la comisión E Germana para el tratamiento de dispepsias y espasmos. Las hojas poseen ácidos grasos saturados e insaturados, como palmitico (16:0), linoleico (18:2) y linolénico (18:3), e incluyen carotenoides, clorofilas, alfa-tocoferol y ácido ascórbico, que le brindan una importante capacidad antioxidante. El aceite esencial posee mentol (33–60%), mentona (15–32%), isomentona (2–8%), 1,8-cineol (eucaliptol) (5–13%), mentil-acetato (2–11%), mentofurano (1–10%), limoneno (1–7%), β -mirceno (0.1–1.7%), β -cariofileno (2–4%), pulegona (0.5–1.6%) y carvona (1%). Las hojas contienen hasta un 4% p/v de aceite esencial, y un 20% del mismo pasa a la infusión, por lo cual es muy aromática (McCay y Blumberg, 2006).

Propiedades antiespasmódicas: La actividad antiespasmódica de los extractos acuosos de *M. piperita* se evaluó en duodeno aislado de conejo, en el cual mostró una significativa relajación dosis-dependiente (Mahmood y col. 2003). El efecto fue mayor con el extracto de hojas secas que con el de hojas húmedas, y se observó reducción de la actividad espontánea pero apenas afectó a la contracción colinérgica. En cambio, redujo la contracción evocada por cloruro de bario, compitiendo con los antagonistas de canales de calcio como lo hace nitrendipina (Hawthorn y col. 1988). Mediante técnicas de patch-clamp en intestino de conejo y cobayo se ha comprobado la actividad bloqueante de los canales de Ca^{2+} tipo T del aceite esencial de menta (Hills y Aaronson, 1991). Debido a dicha propiedad la menta reduce la presión intracolónica, acción que no solo se atribuye al *aceite esencial* sino también a la presencia de *flavonoides*. Los extractos de *M. piperita* son empleados para tratar el síndrome de colon irritable, y varios ensayos clínicos han sido realizados para evaluar su efectividad, aunque los resultados no son concluyentes

(Pittler y Ernst, 1998). En otro estudio, el aceite esencial de menta resultó protector de las lesiones intestinales en ratones expuestos a radiación gamma, debido a sus mecanismos antioxidantes (Samarth y col. 2002). Por otra parte, el componente mayoritario del aceite esencial, *mentol* a dosis de 50 mg/kg/día fue efectivo en reducir el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y la inflamación del modelo ulceroso intestinal (inducido por administración de ácido acético en intestino) en ratas, cuando se administró por vía oral 3 días antes o 30 minutos después del estímulo ulceroso (Bastaki y col. 2018).

Además, la menta afecta la actividad secretoria intestinal por inhibir los transportes de glucosa y de aminoácidos mediados por Na⁺ y estimular la actividad colerética (McCay y Blumberg, 2006). También el mentol y el aceite esencial de menta ejercen una acción antiemética por un antagonismo no-competitivo de la acción de la serotonina (receptor 5-HT₃) y en clínica fue comprobada su actividad antiemética en la incidencia de vómitos en el post-quirúrgico cardíaco (Maghami y col. 2020) y en quimioterapia (Tayarani-Najaran y col. 2013).

Otros efectos: se evaluó la actividad analgésica de la menta sobre el dolor de cabeza usando tópicamente aceite esencial de menta combinado con aceite esencial de eucaliptos. Cuando la piel toma contacto con el mentol se produce un aumento del umbral algésico en la inervación somatosensitiva produciendo atenuación del dolor (McCay y Blumberg, 2006). Además, se ha encontrado que el uso tópico de dicho aceite es tan efectivo como la administración de dos cápsulas de paracetamol en el tratamiento del dolor de cabeza crónico.

Efectos adversos: A altas dosis o en tratamientos prolongados se pueden presentar trastornos digestivos o reacciones de hipersensibilidad y dermatitis de contacto (Capasso y col. 2003).

Precauciones: evitar en pacientes con reflujo gastrointestinal, hernia hiatal o cálculos renales. Las preparaciones que contengan menta no deben ser aplicadas sobre el rostro, especialmente en la nariz de niños menores. Debido a que no hay información que avale la seguridad del uso de menta en el embarazo, lactancia y niños pequeños no debe ser administrado sin supervisión médica.

Interacciones con medicamentos: interfiere con la absorción de hierro, ya que reemplazando el agua de bebida de ratas por una infusión de 20 g/L de *M. piperita* durante 30 días inhibió la absorción de hierro y sus niveles plasmáticos, así como los de ferritina (Akgodan y col. 2004).

Cedrón (*Aloysia citriodora* Palau), burrito (*Aloysia polystachia* Griseb. & Moldenke) y palo amarillo (*Aloysia gratissima* Gillies & Hook.)



Foto de cedrón, autor: H.Zell en: <https://es.m.wikipedia.org/wiki/>

Archivo: Aloysia_citriodora_002.jpg

Estas tres plantas de la familia Verbenaceae son nativas y muy empleadas en nuestro país, y se caracterizan por ser aromáticas alimonadas dado que contienen aceite esencial. Además, contienen compuestos fijos como los flavonoides, principalmente verbascósido. Ambos tipos de principios activos son responsables de la acción antiespasmódica.

Propiedades antiespasmódicas: en el extracto acuoso de hojas de cedrón hemos caracterizado en el laboratorio su acción antagonista no-competitivo de las curvas concentración-respuesta (CCR) de acetilcolina y de calcio en medio despolarizante en duodenos e íleons aislados. Además, el efecto del extracto acuoso de cedrón fue reducido por el tratamiento con azul de metileno y con TEA previo a las CCR, lo cual respectivamente sugiere que al menos parte del efecto espasmolítico del extracto se debe a activación de la guanilato-ciclasa y a activación de canales de K^+ , además de interferir con el influjo de Ca^{2+} (Ragone y col. 2007). Por otra parte, y como acción complementaria, recientemente se encontró que *A. citriodora* ejerce un efecto antibacteriano sobre los biofilms de *Salmonella enteritidis* en intestino humano (Elgueta y col. 2021).

Foto de burrito de: <https://commons.wikimedia.org/wiki/>



File:T%C3%A9_de_Burro.JPG

Los extractos acuosos de burrito y de palo amarillo también se comportan como antagonistas no-competitivos de CCR de acetilcolina y de calcio, y además produjeron relajación de una contractura tónica concentración-dependiente, efecto que fue reducido por la presencia de tetraetilamonio (TEA) pero no afectado por metoclopramida. Esto sugiere que el efecto espasmolítico del extracto se debe a que interfiere con el influjo de Ca^{2+} y activa a los canales de K^+ pero no libera prostaciclina. El extracto de burrito fue un espasmolítico más potente que el de palo amarillo. Por otra parte, en su composición se encontraron *flavonoides* y en su aceite esencial *terpenos como carvona*, que también se comportó como antagonista no-competitivo de las CCR de acetilcolina y de calcio, demostrando que contribuye al efecto del extracto de burrito (Consolini y col. 2011).

Otros efectos: Además, *A. polystachya* exhibe actividad antioxidante (Aguado y col. 2013) y actividad ansiolítica (Hellió-Ibarrola y col. 2006).

Usos: en infusión, 2 a 3 veces al día, como plantas aromáticas, eupépticas, espasmolíticas, carminativas.

Precauciones: no usar en embarazo, lactancia o niños menores de 3 años. Evitar en pacientes con lesiones urinarias. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Interacciones: Potencia sedación en pacientes medicados con sedantes o antihistamínicos.



Foto de palo amarillo: <https://es.wikipedia.org/wiki/>

Archivo:Aloysia_gratissima.jpg

Incayuyo (*Lippia integrifolia* (Griseb.) Hieron.) y poleo (*Lippia turbinata* (Griseb.) Hieron.; *Lippia fissicalyx* Tronc.)



Foto de poleo en: <http://hierbasmedicinales.com.ar/poleo/>

Estas plantas de la familia Verbenaceae, originarias de Sudamérica y América central, son muy empleadas en el norte y centro de Argentina, se usan las partes aéreas. Las 2 drogas herbáceas tienen hojas muy aromáticas y actúan como eupépticas, espasmolíticas y carminativas. También se emplean como diurético, emenagogo y febrífugo (Rondina y col. 2003). Son ricas en esencias, lo cual le da esas propiedades y además una acción antibacteriana. El incayuyo está incluido en el Código Alimentario Argentino, y se lo conoce ancestralmente, como “té del inca”. El poleo, conocido como “té del país” es una de las plantas empleadas en el norte de Argentina contra el “empacho” (Campos Navarra y Scarpa, 2013).

El poleo contiene *flavonoides (apigenina)*, *iridoides*, y 0.5% de aceite esencial (rico en lippiona, cineol, carvona, limoneno, pulegona y otros terpenos).

En el incayuyo el aceite esencial es rico en cineol y limoneno, también alcanfor, carvona, sesquiterpenos, y monoterpenos oxigenados. Entre los compuestos fijos posee ácido cafeoil-kínico, encontrando en el extracto acuoso obtenido por decocción la presencia de flavonoides acteósido e isoacteósido, y de sesquiterpenos (Marcial y col. 2014).



Foto de incayuyo en:

<http://www2.darwin.edu.ar/Proyectos/FloraArgentina/DetalleEspecie.asp?forma=&variedad=&subespecie=&especie=integrifolia&genero=Lippia&espcod=25313>

Actividad colerética, antiespasmódica y gastroprotectora: la actividad colerética del incayuyo fue evaluada en ratas, a las cuales se les administró en ayunas un extracto acuoso obtenido por maceración al 10%, vía oral en dosis desde 250 a 750 mg/kg, luego de ser anestesiadas, se canuló el conducto colédoco para recolectar la bilis por gravedad cada 30 minutos (Gorzalczany y col. 2008). Se encontró que *L. integrifolia* a 500 mg/kg aumentó el flujo biliar durante las 2 horas del experimento, y a 750 mg/kg sólo en los primeros 30 minutos, al igual que el control positivo de dihidrocolato (DHC), e incrementó la excreción de ácidos biliares. Además, los autores evaluaron la actividad de los extractos en intestino aislado contraído mediante CCR de acetilcolina y de calcio, encontrando que el incayuyo inhibía en forma no-competitiva a las CCR, entre 0.3 y 3 mg/ml. Esto sugiere que el efecto antiespasmódico del incayuyo es debido a una inhibición del influjo de calcio a través de los canales L al músculo liso, típico de la presencia de flavonoides. En otro trabajo se evaluó la actividad gastroprotectora in vitro contra el *Helicobacter pylori* marcado y en células AGS estomacales humanas, encontrando que el extracto poseía una fuerte capacidad antioxidante in vitro e inhibidora de la adhesión del

Helicobacter pylori a las células estomacales entre un 40 y 60% (Marcial y col. 2014). La decocción también aumentó la viabilidad de células AGS, y exhibió actividad antiinflamatoria por reducir la secreción de IL-8 inducida por *H. pylori* (cuantificado por test ELISA) y estimular la velocidad de fagocitosis en macrófagos (ensayo de viabilidad MTT), además de inhibir la secreción de óxido nítrico (NO) inducido por lipopolisacárido (LPS).

Barbieri y col. (2016) identificaron los compuestos bioactivos del aceite esencial (AE) de *Lippia turbinata* Griseb y *Lippia integrifolia* (Griseb.) Hieron (Verbenaceae) de La Rioja, y sus actividades antioxidantes en emulsiones AE/agua (concentración de 0.1–6 mg/mL, usando las metodologías de ABTS, DPPH, y ensayos de atrapamiento (scavenging) del radical peroxilo, y una prueba de decoloración de β -caroteno. Encontraron que el mayor constituyente en *L. turbinata* fue óxido de piperitenona, y β -cariofileno lo fue en *L. integrifolia*. El AE de *Lippia turbinata* (poleo) fue el más activo como antioxidante en los tests de ABTS y DPPH. La actividad antioxidante se vincula con la presencia de monoterpenos oxigenados, principalmente piperitenona, por lo cual *L. turbinata* podría usarse como preservante en alimentos y cosméticos. Otros usos de estos aceites esenciales incluyen acción antibacteriana, antiviral contra Herpes, antimicótica, antiparasitaria e insecticida frente a ácaros.

Precauciones: puede producir alergias. Precaución en embarazo por la posibilidad de contracción uterina y aborto (por contener lippiona). Como toda especie aromática y con importante cantidad de aceite esencial, no debe prescribirse en niños pequeños, embarazo y lactancia. Evitar el consumo crónico.

Salvia (*Salvia officinalis* L.)



Foto de: <https://es.wikipedia.org/wiki/Salvia>

Esta planta de la familia Labiadas, cuyo nombre deriva del latín *salvere* (estar a salvo), es empleada desde épocas romanas, cuando la utilizaban para facilitar la fertilidad. Existen varias especies, entre ellas una sudamericana, *S. guaranítica*, que es empleada regionalmente, además de ser una especie ornamental. En su composición es característico el aceite esencial (rico en linalool en tallos, α -pineno y cineol en flores, y camfeno, camfor, humuleno, limoneno, y tuyona en las hojas), y la presencia de compuestos fijos como flavonoides, derivados del ácido cafeico, cumarinas, taninos, terpenos (Capasso y col. 2003; Ghorbani y Esmaeilzadeh, 2017).

Los efectos carminativo y antiespasmódico se deben al *aceite esencial*, cuyos componentes interfieren con el flujo de Ca^{2+} al músculo liso. Para conservar los aceites volátiles de la planta, debe prepararse como tintura en maceración a temperatura ambiente, o como infusión. Además, los flavonoides y los terpenos son los compuestos que más contribuyen a las acciones antiinflamatoria y antinociceptiva de la planta (Ghorbani y Esmailizadeh, 2017). Los flavonoides extraídos de *S. officinalis* redujeron la inflamación en el edema por carragenina en ratón e indujeron analgesia de modo dependiente de la dosis (Mansourabadi y col. 2015).

Es antiséptica por aplicación tópica, ya que el aceite esencial y la tintura de *S. officinalis* muestran fuertes efectos bactericida y bacteriostático contra ambos tipos de bacterias, Gram-positivos y Gram-negativos. Esto sumado a la acción antiinflamatoria avalan el uso externo de la *Salvia* como colutorio en aftas bucales, encías irritadas o inflamación. Para infecciones de la piel se incluyen en cremas las flores frescas o su extracto (Lauría Sorge, 2016).

Efectos centrales: el extracto hidroalcohólico de *S. officinalis* y su principal flavonoide, el *ácido rosmarínico* mejoraron la cognición en ratas y previnieron los déficits de aprendizaje y memoria inducido por diabetes. Se reportó que el extracto de *S. officinalis* inhibió a la acetilcolinesterasa, y se bloqueó por antagonistas nicotínicos y muscarínicos, lo cual podría contribuir a la mejoría de la memoria. En estudios clínicos, *S. officinalis* aumentó el desempeño cognitivo en voluntarios sanos y en pacientes con problemas cognitivos o demencia, y se reportó que el aroma del aceite esencial ejerció efectos benéficos en la memoria prospectiva en adultos sanos (Ghorbani y Esmailizadeh, 2017).

Efectos metabólicos: varios extractos de partes aéreas de *S. officinalis* reducen la glucemia en condiciones normal y diabética. Se sugieren dos mecanismos, la inhibición de la gluconeogénesis en hepatocitos y la disminución de la resistencia a la insulina mediante la estimulación del receptor gamma activador de proliferación de peroxisomas (PPAR γ). Otro estudio reportó que el extracto de *S. officinalis* aumentó la insulinemia en ratas diabéticas por estreptozotocina, pero no afectó la liberación de insulina de ratas normales. Además, la infusión de *S. officinalis* redujo los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total, y LDL-colesterol en ratas obesas por dieta, y este efecto podría relacionarse a la presencia de *ácido rosmarínico*, que demostró tener estos efectos en ratas diabéticas (Ghorbani y Esmailizadeh, 2017).

Usos: se emplean las hojas en infusión con acciones carminativa, antiespasmódica, colerética, diurética, orexígena, emenagoga, antidiabética. Está recomendada por la comisión E Germana para el tratamiento de la estomatitis, inflamación y dispepsia.

Peperina (*Minthostachys verticillata* Griseb., *M. mollis* Kunth. Gris.)



Foto de: <https://www.infocampo.com.ar/que-pasa-con-la-peperina-la-clasica-aromatica-cordobesa-en-peligro-de-extincion/>

Esta planta de la familia Lamiaceae, es nativa de nuestro país, de las sierras de Córdoba. Es aromática, ya que posee un aceite esencial mentolado, rico en mentona, pulegona y carvona, con 5 quimiotipos.

Se emplean las hojas y sumidades floridas en infusión como antiespasmódico y antidiarreico, carminativo.

En un modelo de colitis inducida por ácido acético *M. verticillata* indujo una significativa reducción en la relación peso/longitud del colon, el estrés oxidativo, los niveles de expresión de IL-1 β , iNOS y COX-2, y la severidad del daño tisular microscópico, y mostró efecto protector. La motilidad intestinal, diarrea, comportamientos asociados al dolor visceral y la hiperalgesia fueron reducidos por el extracto. Además, en el yeyuno aislado, *M. verticillata* redujo la contracción inducida por serotonina y acetilcolina, e inhibió no-competitivamente las CCR de calcio en medio despolarizante (Rodríguez Basso y col. 2021).

El aceite esencial de *Minthostachys verticillata* (Griseb.) Epling (Lamiaceae) demostró tener fuerte actividad antimicrobiana contra *Staphilococcus aureus*, y pudo formularse en nanoemulsiones que resultaron más estables y citocompatibles (Cecchini y col. 2021).

Precauciones: en gastritis, en embarazo, lactancia o menores de 6 años.

Usos: en infusión, sola o agregada al mate, y en tinturas para diluir. Como espasmolítico y como eupéptico, como bebida.

Plantas hepatoprotectoras

Boldo (*Peumus boldus* Molina)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Peumus_boldus

Es una planta perenne originaria de Chile, de la familia Monimiaceae, cuyas hojas poseen un 2% de aceite esencial de perfume fuerte y sabor ligeramente amargo, rico en monoterpenos. Las hojas poseen también compuestos fijos como flavonoides y 18 alcaloides (siendo boldina el más abundante), que contribuyen al sabor amargo. Es empleado como digestivo, espasmolítico, colerético y hepatoprotector, avalado por la Comisión E Germana. Su actividad hepatoprotectora se explica en base a sus principios activos, especialmente boldina, que ejerce acción preventiva de la peroxidación lipídica de las membranas celulares, por ejemplo, la desarrollada por drogas hepatotóxicas como cisplatino (Fernández y col. 2009). Se demostró que frente a la toxicidad inducida por el tetracloruro de carbono o el terbutilhidroperóxido sobre hepatocitos aislados de ratas, el boldo generaba un mecanismo defensivo donde la boldina es el principal neutralizante de radicales hidroxilos y peróxidos (Lanhers y col. 1991; Cederbaum y col. 1992). Esta acción citoprotectora de la boldina es complementada por una acción antiedematosa, dosis-dependiente, demostrada a través del test de inducción del edema por carragenina en cobayos (Lanhers y col. 1991). Más recientemente, en un modelo de ratas con hepatectomía parcial se ha demostrado que la administración del extracto acuoso de *P. boldus* 100 mg/kg vía oral durante 4 días previos a la cirugía indujo un aumento de la proliferación de hepatocitos (Figueiredo y col. 2016).

Actividad gastroprotectora: se evaluó en boldina sobre un modelo de úlcera gástrica inducida por administración oral de 60% etanol/0.3 M HCl o indometacina (100 mg/kg) en ratones. Boldina protegió la mucosa contra el daño ulceroso; reduciendo el área de la lesión e incrementando el contenido de mucina y otras glicoproteínas. Además, redujo el estrés oxidativo y los mediadores inflamatorios en el tejido gástrico ulcerado por etanol. Los mecanismos involucrados fueron evaluados en ratones pretratados con NEM (un quelante de grupo sulfidrilo vía i.p.), y se evaluó el efecto sobre la actividad H⁺/K⁺-ATPasa gástrica. Se encontró que el efecto de *boldina* fue dependiente de los grupos sulfidrilo no-proteicos y de prostanoïdes que estimulan la producción del mucus protector, aunque no involucra la inhibición de la actividad de la H⁺/K⁺-ATPasa, por lo cual podría ser útil para tratar úlceras gástricas (Boeing y col. 2020).

Precauciones: no se recomienda su uso en pacientes con obstrucción biliar o coleditiasis, ya que podría producir cólicos biliares y agravar la obstrucción debido a su efecto colerético y colagogo. No se recomienda su uso en embarazadas por contener componentes oxitócicos (esparteína, boldina). La presencia de alcaloides desaconseja su uso en niños y durante la lactancia. El tratamiento no debe superar las dosis recomendadas y el tiempo de administración no debe ser mayor a 4 semanas.

Cardo mariano (*Silybum marianum* L.)



Foto de: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8992>

El fruto seco de este cardo común de la familia Asteraceae, nativo de Europa y cultivado en América, el cardo mariano, es el principal recurso herbario para el cuidado del hígado. Además, se revela como un gran aliado contra las alergias, los trastornos digestivos y la astenia. Tiene otros efectos como antiinflamatorio, antialérgico, antioxidante, astringente, venotónico, hemostático, diurético, hipoglucemiante, colagogo y orexígeno por contener principios amargos. Numerosos estudios clínicos han demostrado la importancia de la *silimarina* –el principal componente del cardo mariano junto a la *silibina*, ambos flavolignanós– como agente hepatoprotector (protege al hígado de agentes externos), por su capacidad para estimular el efecto desintoxicante de las células hepáticas. Además, puede incrementar la síntesis de la proteína hepatocitina, con lo que promueve la regeneración del tejido hepático. Entre sus mecanismos de acción se han demostrado el aumento en la síntesis proteica del hepatocito, la estimulación de su regeneración (activa a la RNA-polimerasa), efectos antioxidantes y captadores de radicales libres que reducen la peroxidación lipídica en hígado y en tejido nervioso, el aumento de los niveles de glutatión hepático (GSH) y de superóxido-dismutasa (SOD), reduce la captación hepática de toxinas, y tiene efectos antiinflamatorios como la estabilización de mastocitos, inhibición de neutrófilos y de la síntesis de prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT) (Capasso y col. 2003).

Evidencias clínicas: entre las revisiones estadísticas de estudios clínicos, un meta-análisis compara 10.904 publicaciones de estudios clínicos doble ciego y aleatorizados, con pacientes

adultos y geriátricos, de ambos sexos, con enfermedad hepática, que tomaron suplementación de silimarina oral, como extracto o purificada, o combinada con otros nutrientes. Se compararon niveles séricos de transaminasas ALT, AST y γ GT antes del tratamiento y al final del mismo. Como resultado estadístico de las comparaciones del meta-análisis resulta que silimarina generó una reducción de 0.26 UI/mL de ALT y 0.53 UI/mL de AST sin relevancia clínica. Los estudios presentaban alto grado de heterogeneidad y evidencia de pobre calidad, concluyendo que silimarina minimamente redujo las transaminasas (de Avelar y col. 2017). Con respecto al abuso de alcohol, silimarina puede aumentar la viabilidad celular y reducir la peroxidación lipídica y la necrosis celular. Además, silimarina/silibina tienen uso en la enfermedad del hígado graso no-alcohólico, reduciendo la progresión mediante varios blancos terapéuticos: estrés oxidativo, resistencia a insulina, acumulación de grasa hepática, y disfunción mitocondrial. Silimarina también se usa en la cirrosis hepática y en el carcinoma hepatocelular, por modulación de diferentes blancos moleculares (Federico y col. 2017).

Efectos adversos: pueden incluir náusea, diarrea, dispepsia, calambres abdominales, anorexia, debilidad muscular, insomnio, dolor articular, congestión nasal, impotencia.

Usos: alcoholismo crónico, problemas hepáticos, constipación crónica.

Precauciones: evitar en embarazo, lactancia, alergias, hipertensos, obstrucción biliar.

Interacciones: Precaución en pacientes medicados con antidepresivos, antipsicóticos, anticoagulantes, nifedipina o dextrometorfano porque la silimarina inhibe al CYP2C9 por lo cual puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos que son sustrato.

Alcachofa o alcaucil (*Cynara scolymus* L.)



Foto de: <https://commons.wikimedia.org/wiki/>

File: Artichoke_plant_(Cynara_scolymus)_(61044604).jpg

Las hojas basales desecadas de esta planta de la familia Asteraceae, cultivada en el mundo y ya utilizada por griegos y romanos, es empleada como digestivo y colerético y recomendada por la Comisión E Alemana. Contiene flavonoides, derivados del ácido cafeico como el ácido clorogénico y la cinarina, hidroxiácidos y lactonas sesquiterpénicas que le dan amargor (Capasso y col. 2003). Contiene hasta el 1% de flavonoides (luteolina, apigenina, cinarósido y escolimósido) los cuales demostraron capacidad antioxidante frente al hidróperóxido de terbutilo siendo más activa la luteolina-7-glucósido, seguido de cinarina y del ácido clorogénico (Castillo

García y Martínez Solís, 2016). Los efectos colerético y hepatoprotector de *Cynnara* fueron confirmados con numerosos ensayos. En cultivos celulares de hepatocitos de rata se demostró acción antioxidante, inhibidora de la peroxidación lipídica. Además, inhibió la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en células polimorfonucleares humanas y hepatoprotectora. Otros estudios mostraron que cinarina y ácido cafeico son citoprotectores de hepatocitos aislados de rata, reduciendo la liberación de transaminasas (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

En un estudio se compararon 4 diversos extractos comerciales italianos de *Cynnara* para evaluar si había una relación entre las propiedades hepatobiliares y el contenido de compuestos fenólicos. Se analizó la actividad antioxidante de las preparaciones comerciales *in vitro*, y se encontró que el extracto con mayor contenido de compuestos fenólicos fue el que más mejoró el flujo biliar y produjo mayor hepatoprotección. Sin embargo, administrar a ratas con solo ácido clorogénico no produjo acción colerética ni hepatoprotectora, por lo cual otros compuestos deben reforzar su acción en un sinergismo (Speroni y col. 2003). Más recientemente, se evaluó la acción colerética y colagoga de *Cynnara* en cerdos, los cuales fueron canulados con un tubo en T en el ducto biliar, para medir continuamente la producción de bilis, y reinfundirla al duodeno a través del esfínter de Oddi a igual flujo. Se compararon un grupo control negativo, el grupo tratado con extracto de *C. scolymus* (300 g/tonelada) y otro grupo tratado con silimarina (300 g/ton). El grupo de *Cynnara* tuvo una producción de bilis 66% más alta que los otros 2 grupos y mostró aumento de la concentración de ácidos biliares después de las comidas, concluyendo que *C. scolymus* fue el único con acción colerética y colagoga en cerdos, ya que aumentó la producción y excreción biliar (Martínez y col. 2018).

Hay muchos estudios que ahondan en su utilidad, entre los cuales un meta-análisis de estudios clínicos publicados durante 2 años demostró los efectos del consumo de corazones de alcaucil (A) y del extracto acuoso de las hojas (AqA) en el perfil lipídico humano, con reducido nivel sérico de LDL (de 8-49 mg/dl), de colesterol total (12-55 mg/dl) y de triglicéridos (11-51 mg/dl), sin evidencia sobre el HDL. Esos cambios se atribuyen a 2 to 3 g/día AqA y a sus componentes luteolina y ácido clorogénico, mientras que con los corazones de alcaucil cocinados se alcanzan cambios análogos por la presencia de la fibra soluble, particularmente inulina (Santos y col. 2018). Otro meta-análisis revisó las evidencias de actividad antioxidante del extracto de *Cynnara*, incluyendo 39 artículos (2 en humanos, 23 en animales, y 14 *in vitro*). Los estudios *in vitro* confirmaron la actividad antioxidante, mientras los clínicos fueron menos concluyentes o de leve actividad. Los estudios en animales mostraron que la suplementación de la dieta con extracto incrementó los niveles de superóxido dismutasa, catalasa, glutatión, y glutatión peroxidasa en hígado, así como redujo el nivel de malondialdehído en hígado y plasma en un modelo de daño hepático comparado al grupo no tratado (Salekzamani y col. 2019).

Posología: hasta 1.5 g de hojas secas por día, en 4 tomas,

Efectos adversos: pueden incluir distensión abdominal, flatulencia, aumento del apetito. Riesgo de alergias.

Precauciones: evitar en alergias, y en obstrucción biliar.

Carqueja (*Baccharis trimera* Less DC; *Baccharis articulata* Lam.Pers.)



Foto en: <https://www.argentinat.org/observations/37166702>,
<https://www.argentinat.org/taxa/450291-Baccharis-trimera>

Se utilizan las partes aéreas desecadas de esta planta de la familia Asteraceae originaria de Sudamérica y Méjico. Entre sus componentes principales se encuentran: flavonoides (apigenina, quercetina, neopentina) y aceite esencial compuesto por acetato de carquejilla y acetato de carquejol. Es reconocida como antiespasmódica, colerética, hipotensora, diurética e hipoglucemiante, y emenagoga, en infusión. Las acciones antiulcerosa, hepatoprotectora y colagoga son atribuidas a su contenido de flavonoides. Estos compuestos son antagonistas cálcicos, por lo que reducen el influjo de calcio a nivel intracelular y, por ende, relajan el músculo liso vesical o intestinal, al igual que se reportó para otra especie mejicana de *Baccharis* (Tortoriello y Aguilar-Santamaría 1996). Otra especie de *Baccharis* fue estudiada en ileon de cobayo contraído por histamina o por KCl, en el cual una fracción de extracto rico en flavonoides relajó, en modo dependiente de la concentración, conteniendo apigenin-4',7-dimetileter, naringenin-4,7-dimetileter, pectolarigenina y cirsimaritina (Weimann y col. 2002). Sin embargo, el efecto espasmolítico no fue significativo con el método de tránsito intestinal en ratones (Toso y Boeris, 2010). Otra especie de *Baccharis* demostró ser gastroprotectora ya que el extracto hidroalcohólico de hojas y tallos (0.1 g/kg, p.o.) incrementó la motilidad intestinal en ratones, y protegió a ratas contra lesiones inducidas por etanol o por inmovilidad, mientras el extracto de raíces protegió contra úlceras inducidas por etanol o por indometacina (al igual que el de flores) y cuando se inyectó en el lumen duodenal inhibió la secreción ácida basal en ratas con ligadura pilórica (Baggio y col. 2003).

Otros efectos: Los flavonoides además le confieren actividad diurética, lo cual puede generar hipotensión arterial. El efecto diurético ha sido demostrado en ensayos in vitro con ratas. Administrado a personas normoglucémicas provoca un descenso marcado de los niveles de glucosa en sangre, lo cual fue también comprobado en ratas hiperglucémicas en las cuales incrementó la secreción de insulina (Kappel y col. 2012). Algunos flavonoides de *Baccharis*

demonstraron tener in vitro una importante actividad antioxidante e inhibidora de la peroxidación lipídica (de Oliveira y col. 2014). Antiséptico de heridas (decocción en uso externo).

Precauciones: El extracto acuoso administrado durante quince días en ratas resultó abortivo por acción uterotónica.

Efectos adversos: Puede provocar mareos por disminución marcada de la presión arterial en pacientes hipotensos, e hipoglucemia en diabéticos tratados.

Plantas para gastritis (Antiácidas)

Regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.)



Foto de: <http://antropocene.it/wp-content/uploads/2018/10/Glycyrrhiza-glabra.jpg>

Se emplea la raíz y el rizoma desecado de esta planta de la familia Fabaceae, que contiene saponósidos triterpénicos y flavonoides.

La *glicirrizina* y el *ácido glicirrético* poseen propiedades antiinflamatorias, que pueden explicar la eficacia del regaliz en el tratamiento de la inflamación gastrointestinal (Fukai y col. 2002). A partir de decocciones se aislaron 11 constituyentes (liquiritina apiósido, licurasido, isoliquiritina, ononina, glicirrizina, liquiritigenin-7,4'-diglucosido, licuorice-saponina A3, ácido 2,2β-acetoxil-glicirrizico, licuorice-saponina G2, y yunganósido E2) los cuales se metabolizaron a sus respectivas agliconas en el medio intestinal humano por la flora bacteriana (Huang y col. 2012).

Los efectos antiulcerosos del regaliz se correlacionan con la inhibición de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa, una enzima que metaboliza las prostaglandinas E2 y F2 en 15-cetoprostaglandinas, compuestos inactivos. El bloqueo del catabolismo causa un aumento de las prostaglandinas protectoras en el estómago y consecuentemente una mayor secreción de mucus y proliferación de la célula de la mucosa gástrica (Capasso y col. 2003). Varios estudios clínicos avalan su efectividad antiulcerosa e inhibidora de la proliferación del *Helicobacter pylori* (Kwon y col. 2020)

Efectos adversos: inhibe la enzima (11-SDSH) que transforma el cortisol en cortisona (20% de degradación hepática), por lo que se acentúan los efectos mineralocorticoides con riesgo de hipertensión y/o edema.

Contraindicada en trastornos del colecistitis y cirrosis hepática, hipokalemia, insuficiencia renal y en embarazo. Precaución en hipertensión arterial.

Congorosa (*Maytenus ilicifolia*, Reissek ex Mart)



Foto de: <http://faunayfloradelargentinanativa.blogspot.com/2011/02/cangorosa-maytenus-ilicifolia.html>

Se usan las hojas de esta planta de la familia Celastraceae. Parece existir un efecto sinergizante entre todos los componentes triterpénicos de la planta para dar acción antiulcerogénica, que sería potenciada por los taninos de tipo catequina y por flavonoides tetrasacáridos. Se encontró una actividad inhibitoria de la bomba de protones como uno de los mecanismos de la actividad antiulcerogénica en ratas, a las cuales protegió de las lesiones gástricas por etanol inducidas en forma crónica o aguda, y por indometacina, sin alterar la baja cantidad de glutathion citoprotector y la cantidad de mucus en la mucosa gástrica agredida. Redujo la hipersecreción de ácido gástrico (DE=7 mg/kg, i.p.) por inhibición de la actividad de la bomba H^+ , K^+ -ATPasa acompañado por una reducción de la liberación de óxido nítrico (DE50= 1.6 mg/kg, i.p.) en un modelo de hiperacidez por ligadura del píloro (Baggio y col. 2007). La administración intraperitoneal de un extracto rico en flavonoides redujo el vaciamiento gástrico (DE50= 89 mg/kg) y el tránsito intestinal (DE50= 31 mg/kg) en ratones. Los efectos inhibitorios fueron revertidos por co-administración de betanecol pero no por la co-administración de metoclopramida, indicando que los principios activos inhibirían a receptores muscarínicos pero no a los dopaminérgicos (Baggio y col. 2009). Los autores identificaron 4 flavonoides por HPLC-MS (catequina, epicatequina, quercetina y kaempferol), 29 flavonol-glicósidos (los principales derivados de quercetina y kaempferol con 1 a 4 azúcares simples) y 8 taninos (compuestos por catequina/epicatequina y/o afzelequina/epiafzelequina. En pacientes con diagnóstico de dispepsia alta no ulcerativa, el grupo tratado con un extracto liofilizado de infusión de congorosa demostró mejorías clínicas. En un estudio clínico en fase I con 24 voluntarios sanos (12 de cada sexo) de entre 20 y 40 años de edad, se administraron tabletas de *M. ilicifolia* incrementando semanalmente las dosis desde 100 mg hasta la final de 2000 mg, para evaluar la seguridad, y

se encontró que las más frecuentes reacciones adversas reportadas fueron xerostomia (16.7%) y poliuria (20.8%), las cuales revirtieron sin tratamiento, y que la dosis más alta no originó toxicidad en la evaluación clínica y bioquímica (Tabach y col. 2017).

Además, exhibe acciones antibacteriano, fungicida y antiparasitario.

Precaución: se lo reportó como abortivo en animales.

Marcela (*Achyrocline satureioides* Lam. DC)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Achyrocline_satureioides#/media/

Archivo: Macela.JPG

Las partes aéreas de esta planta originaria de Sudamérica, de la familia Asteraceae, orden Compuestas, tienen acción digestiva, eupéptica, emenagoga, antiséptica, antiinflamatoria, aperitivas. Las hojas y flores contienen flavonoides (luteolina, quercetina, quercetina-3-metil éter), ácido cafeico, cumarinas, aceite esencial (con beta-cariofileno, limoneno, pineno), polisacáridos, polifenoles (ácido clorogénico).

Tiene mecanismos antiespasmódicos, hepatoprotector (inhibe la peroxidación lipídica), colerética, colagoga, antiulcerosa (aumenta el mucus protector y reduce oxidación en lesiones). Es analgésica, antiinflamatoria, antimicrobiana, hipotensora y bradicardizante (agonista de receptores M), antioxidante (Alonso y Desmarchelier, 2015). Se evaluó la actividad del extracto hidroalcohólico de las inflorescencias en un modelo de colitis en ratones inducida por dextran sulfato de sodio (DSS) en el cual el extracto de marcela normalizó los niveles de mucina, la actividad de superóxido-dismutasa (SOD), de lípido hidroperóxido (LOOH) y mieloperoxidasa (MPO), de TNF- α , y la acumulación de IL-6 en colon, además de incrementar los niveles de IL-4 e IL-10 en colon e inhibir la liberación de NO por los macrófagos, confirmando la actividad atrapadora de especies reactivas de oxígeno (“ROS scavenger”) y antiinflamatoria como mecanismo de control de diarreas inflamatorias (da Silva y col. 2016). La actividad antiulcerosa del extracto hidroalcohólico de las inflorescencias se evaluó en el modelo de úlceras inducidas por etanol, en el cual significativamente redujo el índice de lesiones a las dosis de 100 a 500 mg/kg de extracto, en grado similar al omeprazol (30 mg/kg). Similarmente inhibió las lesiones en el modelo inducido por indometacina comparado a cimetidina (100 mg/kg), sin alteraciones en los parámetros de secreción gástrica (pH, volumen, [H⁺]) pero con aumento de la producción de mucus mayor al obtenido en los grupos tratados con omeprazol o cimetidina, y sin signos de

toxicidad aguda, demostrando que el mecanismo antiulceroso de “marcela” no es antsecretor ácido sino estimulante del mucus protector (Santin y col. 2020). Por otra parte, se evaluó la actividad hepatoprotectora en un modelo de hepatotoxicidad inducida por bromobenceno en ratones, encontrando que la previa administración del extracto acuoso de “marcela” a dosis de 300 mg/kg vía oral significativamente inhibió el incremento en los niveles hepáticos de transaminasas (ALT y AST) y aumentó el contenido de sustancias antioxidantes (TBARS). Además, aumentó los niveles deplecionados de glutatión hepático y el flujo de bilis en ratas a igual dosis, demostrando en conjunto que *A. satureioides* es hepatoprotectora y digestiva, efectos mediados por acciones antioxidante y colerética (Kadarian y col. 2002).

Demostó actividad antioxidante debido al alto contenido de polifenoles, expresados como ácido gálico, y la infusión es rica en minerales. En ratones diabéticos resultó hipoglucemiante y preventiva de la glicación de proteínas, y en otros con dieta rica en grasas resultó hipolipemiante. En piel, previno el daño oxidativo producido por radiación UV en conejos, debido a la actividad captadora de ROS de quercetina, 3-O-metilquercetina y luteolina (Alonso y Desmarchelier, 2015).

Usos: como infusión, tintura (al 20% en etanol de 60°) en aperitivos, fitocosmético en extracto glicólico como antiinflamatorio y antibacteriano.

Efectos adversos: no produce a dosis terapéuticas, aunque experimentalmente resultó hipotensora (en ratas). Puede potenciar efectos sedantes.

Plantas antidiarreicas a base de taninos

Té negro, té verde (*Camellia sinensis* L., *Thea sinensis*)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Camellia_sinensis

El árbol del té nativo de Asia, principalmente Ceylán, es cultivado en todo el mundo. Pertenecce a la familia Theaceae. Las hojas desecadas al aire (té verde) o luego oxidadas por trituración y contacto con sus propias polifenol-oxidadas, fermentado y fijado a alta temperatura (té negro) da lugar a un producto aromático, muy astringente y algo amargo. Contiene de 2 a 5% de cafeína,

0.04% de teofilina y de teobromina, 5-20% de taninos tipo catequina, y 1% de aceite esencial (Capasso y col. 2003). Los taninos producen una acción astringente debido a que generan una capa de proteínas coaguladas sobre la membrana mucosa de las células epiteliales. Eso desensibiliza las terminaciones sensoriales que conduce a reflejos peristálticos. Ambas clases de té tienen actividad antibacteriana contra patógenos, por lo que son útiles en la diarrea infecciosa. Los taninos condensados son más abundantes en el té negro, e inactivan la hipersecreción activada por toxinas.

Efectos adversos: la ingesta crónica inhibe las enzimas digestivas que se unen a la mucosa intestinal, pueden inhibir la absorción de hierro y minerales, son irritantes y constipantes.

Otras plantas antidiarreicas

Zarzamora, mora, blackberry (*Rubus fruticosus* L.)



Foto de: <https://es.wikipedia.org/wiki/Rubus>

Esta planta de la familia Rosaceae está avalada por la Comisión E Germana para el uso de las hojas en la diarrea aguda, como decocción. Las hojas contienen 14% taninos, ácidos cítrico e isocítrico, triterpenos. El alto contenido de taninos le da propiedades astringentes, es decir precipita proteínas en las células epiteliales del intestino, desensibilizando las aferencias sensitivas del sistema entérico, lo cual reduce la respuesta peristáltica y mejora la absorción de agua y electrolitos (Capasso y col. 2003).

Los frutos de *R. fruticosus* contienen principalmente antocianinas, tales como derivados de cianidina, significativas cantidades de ácidos fenólicos, y menor contenido de flavonoides. Los frutos de zarzamora mostraron actividad antioxidante en el método de DPPH (radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo), aumentó la potencia antioxidante reductora de ión férrico, la capacidad de captación del radical oxígeno, y el ensayo de blanqueado (“bleaching”) de β -caroteno ($72\% \pm 4.58$). Estudios *in vivo* mostraron que los frutos inhibieron significativamente el edema de la pata de rata inducido por carragenina (63-71%), mostrando efectos antiinflamatorios particularmente significativos en asociación con fenilbutazona (94-96%). Además, el pretratamiento con los frutos logró prevenir el efecto ulcerogénico inducido por etanol en ratas, lo cual se comprobó con

observaciones histopatológicas. Todos los efectos parecen depender de las acciones antioxidante y captadora de radical libres (ROS scavenging) (Monforte y col. 2018).

Usos: antidiarreico en 3-6 g de hojas por día en decocción. Los frutos como antiulceroso, demulcente, enteros o en jugo.

Roble (*Quercus robur* L.)



Foto de: <https://es.wikipedia.org/wiki/Roble>

Se emplea la corteza de esta planta de la familia Fagaceae, y está avalada por la Comisión E Germana como antidiarreica.

Contiene 8-20% de taninos, que poseen el mecanismo astringente y antidiarreico arriba descrito (Capasso y col. 2003). Además, el extracto acuoso posee elagitaninos, que provocan la formación de urolitinas A, B y C por la microbiota intestinal humana. Se ha investigado que estos extractos administrados por vía oral ejercen efecto antiinflamatorio con significativa inhibición de la producción de TNF- α (Piwowarski y col. 2014).

Usos: como decocción a dosis de 1 g/día, con opción a pasar a 3 g/día, para diarrea aguda.

Plantas con principios amargos

Estas plantas actúan como eupéptico promoviendo la secreción del jugo gástrico y de la saliva, y facilitando la digestión. Están indicadas en la pérdida del apetito, dispepsia y dolor gástrico causado por el vaciamiento y digestión lentos. Son muy útiles en ancianos y en hipoclorhidria. Además, estimulan el apetito y mejoran la digestión gástrica. Forman parte de los llamados “aperitivos”.

Son aquellas drogas herbarias que desencadenan reflejos del aparato digestivo que estimulan el apetito, la secreción de saliva y de HCl gástrico, y de enzimas propias de la digestión como gastrina, pepsina y secretina. Habiendo ya descrito algunas de las plantas, se clasifican en:

- Puras o aperitivas, con mayor contenido amargo (ej. genciana, centaurea, quassia).
- Aromáticas, a base de esencias (ej: naranja amarga, incayuyo, poleo),

- Mucilaginosas (ej. liquen islándico; manzanilla),
- Picantes o pungentes (ej. jengibre)
- Alcaloideas (ej. quina).

Genciana (*Gentiana lutea* L.)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Gentiana_lutea

Se emplea la tintura de la raíz desecada de esta planta de la familia Gentianaceae. Contiene secoiridoides (amarogentiana), oligosacáridos, xantonas, flavonoides, fitoesteroles. La raíz posee sabor amargo debido a los iridoides, con valor de amargor de 20 a 58 millones, seguido por el gentiopicrósido (amargor de 12000). Un extracto de genciana (equivalente a 0,2 g de raíz) estimula la secreción ácida gástrica por sus principios amargos que inducen una respuesta refleja, aumentando el flujo de saliva durante 20 a 30 minutos (efecto aperitivo y orexígeno). Luego estimula la liberación de gastrina, la cual activa a la secreción ácida y a otras enzimas digestivas (eupéptico). Todo ello mejora la absorción de nutrientes, y estimula el peristaltismo de la vesícula y la secreción biliar (Capasso y col. 2003).

Además de sus efectos amargos, el extracto de Genciana administrado a dosis de 100 o 200 mg/kg/día a ratones obesos por una dieta rica en grasas durante 12 semanas, inhibió la diferenciación de adipocitos por *down*-regular la expresión de genes adipogénicos. Además, previno la ganancia de peso y la deposición de grasa hepática, por reducir la secreción de leptina e insulina. En conclusión, el extracto mostró efectos antiobesidad in vitro e in vivo, por lo cual podría ser útil en la prevención de la obesidad (Park y col. 2020).

Usos: en infusión 2-4% o en tintura, como orexígeno y eupéptico. Está avalada por la comisión E Germana.

Efectos adversos: ocasionalmente cefalea en personas susceptibles

Contraindicada en pacientes con úlcera gástrica y duodenal.

Centaurea (*Centaureum erythraea* L.)



Foto de: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Centaureum_erythraea_\(Jardin_des_plantes\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Centaureum_erythraea_(Jardin_des_plantes).jpg)

Se usan las hojas, tallos y sumidades floridas de esta planta de la familia Gentianaceae. Contiene secoiridoides (amarogentiana, gentiopicrósido), oligosacáridos, xantonas, flavonoides, fitoesteroles, trazas de aceite esencial. Reduce los síntomas dispépticos y mejora el apetito, porque el amargor estimula la vía refleja de secreciones de saliva, gastrina y ácido gástrico. El extracto posee actividad antioxidante, captadora de ROS y NO, inhibe la peroxidación lipídica y la actividad de las enzimas colinesterasa (ChE) y HMG-CoA-reductasa (Guedes y col. 2019).

Usos: Está avalada por la Comisión E Germánica como orexígena y eupéptica en infusión y a dosis de 1-2 g de la droga.

Contraindicada en pacientes con úlcera gástrica y duodenal.

Cáscara de naranja amarga (*Citrus aurantium*)



Foto de: Jared Preston en

https://es.wikipedia.org/wiki/Citrus_%C3%97_aurantium#/media/Archivo:Bitter_oranges.jpg

La cáscara del fruto o pericarpio de este Citrus, está formada de 2 estratos: uno externo, compacto, anaranjado y uno interno, blando y blanco. Contiene aceite esencial y principios amargos. La esencia puede contener hasta un 96% del terpeno limoneno y su aroma es debido al geranial (2-4%). El aceite esencial se obtiene por extracción en frío y procedimiento mecánico del epicarpo del fruto fresco (se debe obtener al menos 20 ml de esencia/kg). La cáscara posee flavonoides no amargos (como hesperidina y rutina con propiedades de protección vascular, y quercetina, kaempferol, luteolina), flavonoides amargos (naranjina y neohesperidina) y lactonas sesquiterpénicas (por ej. cnicina). Está recomendada por la comisión E como eupéptico y orexígeno. La esencia y los flavonoides le dan leve efecto espasmolítico gastrointestinal, y los principios amargos (y la esencia) aumentan la secreción de jugos gástricos, actuando como eupéptico (Capasso y col. 2003).

Usos: Se prepara la tintura al 20% en etanol de 70 grados.

Fitoterapia laxante

Laxantes de volumen (o formadores de bolo)

Las fibras constituyen el laxante más natural, ideal para pacientes con síndrome de colon irritable. Su contenido de celulosa y polisacáridos absorbe agua, incrementando el volumen del bolo, lo cual estimula a las fibras nociceptivas entéricas del intestino y receptores de estiramiento del músculo liso, generando un reflejo que estimula la acción parasimpática y el peristaltismo colónico. Puede sumarse cierta acción osmótica de los polisacáridos. Además, la fibra puede adsorber glucosa y lípidos, reduciendo su absorción, por lo cual contribuye a generar efectos hipoglucemiantes e hipolipemiantes (reduce LDL-colesterol), especialmente con el salvado y el plantago. La acción laxante de volumen es lenta, en 24 a 48 horas, y debe acompañarse por la ingesta de agua en adecuada cantidad (1 a 2 litros diarios) para evitar obstrucción.

Contraindicaciones: obstrucción intestinal, apendicitis, hemorragia rectal.

Efectos adversos: Distensión abdominal, flatulencia, cólicos, diarrea, náuseas, reacciones alérgicas.

Plantago o Isfagula (*Plantago psyllium* o *P. ovata*)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Plantago_ovata

Está constituido por los tegumentos y semillas de esta planta de la familia Plantaginacea, que contienen un 10 a 30% de una fibra hidrofílica con mucilagos y glucomanano. En contacto con agua aumenta su volumen en el intestino y estimula el peristaltismo. Además, es útil en hipercolesterolemia porque absorbe ácidos biliares y colesterol intestinal, estimulando a la captación hepática de LDL-colesterol. También reduce la absorción intestinal de azúcares (Capasso y col. 2003).

Usos: en atonía intestinal, constipación espástica y post-cirugía. El polvo de la droga herbácea se toma dispersado en un volumen de 100 ml agua (5 g, hasta 3 veces al día).

Efecto adverso: dolor por distensión abdominal, podría producir alergia.

Agar-agar

Sustancia obtenida de varias especies de algas, contiene un 90% de polisacáridos (agarosa y agarpectina principalmente). En contacto con agua aumenta su volumen en el intestino y estimula el peristaltismo. Además, se usa como espesante en la industria alimenticia, y da sensación de saciedad, ayudando a reducir la ingesta en regímenes para adelgazar.

Lino (*Linum usitatissimum* L.)



Foto de: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brown_Flax_Seeds.jpg

Esta planta de la familia Linaceae posee semillas ricas en mucílagos. Se deja en contacto 10 gramos de semillas (2 cucharadas) con un vaso de agua durante 30 minutos o más horas y se obtiene el agua con cierta viscosidad, inodora, por la presencia de mucílagos. Luego se toma el líquido, y puede repetirse 2 a 3 veces por día.

En contacto con agua aumenta su volumen en el intestino y estimula el peristaltismo. Los mucílagos ejercen además una acción demulcente o lubricante sobre el epitelio intestinal, facilitando el movimiento del bolo fecal.

Laxantes estimulantes antraquinónicos

Las plantas que poseen antraquinonas bajo la forma de heterósidos tienen la capacidad de ser laxantes potentes, y de acuerdo a la dosis actuar desde laxante suave hasta severo (catártico). Su mecanismo de acción consiste en que cuando los heterósidos (prodrogas) alcanzan el colon son hidrolizados por la flora intestinal liberando los azúcares de la molécula, de modo que la aglicona antraquinónica es pobremente absorbida a plasma y ejerce efectos estimulantes sobre la mucosa intestinal y los nervios entéricos, evocando respuestas reflejas tanto de motilidad (mayor peristaltismo) como secretorias (menor absorción de iones y de agua). Estimulan la liberación de neurotransmisores como serotonina (5-HT), prostaglandinas (PG) y óxido nítrico (NO), los cuales reducen la actividad de la Na, K-ATPasa (que normalmente impulsa la reabsorción de Na⁺, Cl⁻ y agua), por lo cual se acumula fluido intestinal que resulta en un efecto laxante importante. Por ello, se emplean para acciones de corto plazo (no es recomendable usar por más de 1 semana), pudiendo ser catárticos en alta dosis para lograr un vaciamiento previo a endoscopías (aunque suelen preferirse las sales de fosfato). Ejercen acción laxante a las 6-8 horas (Capasso y col. 2003).

Efectos adversos: coloración de la orina, cólicos y heces acuosas, congestión hemorroidal

Precauciones: hipokalemia, obstrucción intestinal, enteritis, hemorroides, poco recomendados en embarazo (excepto el sen en dosis bajas como laxante suave), no pasan a la leche materna.

Cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana* DC)



Foto de: [https://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Cascara+\(Rhamnus+purshiana\)](https://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Cascara+(Rhamnus+purshiana))

La corteza de esta planta nativa de Norteamérica, de la familia Rhamnaceae, debe ser recolectada al menos un año antes de usar para que el aire oxide los glucósidos, obteniendo una actividad menos catártica, irritante y nauseosa. Los heterósidos antraquinónicos se denominan cascarósidos A, B, C y D (menos del 7% de la corteza) y se hidrolizan en el colon para liberar la aglicona ramnol y el azúcar ramnosa.

Dosis laxante: 1-2 g/día.

Sen (*Cassia angustifolia*, *C. Senna*)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Senna_alexandrina

Las hojas de esta planta de la familia Leguminosas, nativa de Egipto, son más ricas que el fruto en heterósidos antraquinónicos llamados sennósidos A y B (1 a 5%), los cuales en el colon liberan las agliconas rheína y rheína antrona.

Dosis laxante: 0.4-2 g/día o infusión al 1%.

Efectos adversos: cólicos. Podría producir alergias.

Aloe (*Aloe vera* L.)



Foto de: B. Ganghuli en: https://es.wikipedia.org/wiki/Aloe_vera

El látex o acíbar de las hojas del Aloe vera (familia Asphodelaceae) fluye por incisión de su capa externa, y posee heterósidos antraquinónicos denominados aloínas A y B, las cuales se hidrolizan en el colon para liberar la aglicona áloe-emodina. Dependiendo de la dosis exhibe diversas acciones farmacológicas: tónico digestivo y colagogo (a 0,02-0,06 g), lubricante y

laxante suave (a 0,1 g), catártico irritante (a 0,2 - 0,5 g). Tiene mayor potencia laxante que cáscara y sen, y en las bajas dosis también exhibe actividad antiulcerosa por su capacidad antibacteriana y cicatrizante.

Ruibarbo (*Rheum palmatum* L.)



Foto de A. Klink en https://en.wikipedia.org/wiki/Rheum_palmatum

Se usa el rizoma y raíces desecadas de esta planta de la familia Polygonaceae. Contiene sennósidos A-F que son laxantes, y taninos con actividad astringente, además de otros compuestos como estilbenos.

La dosis laxante es de 0.5-2 g (más alta induce cólicos) en tinturas o infusiones.

Plantas antinauseosas

Jengibre (*Zingiber officinalis* Rosc.)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Zingiber_officinale

El rizoma de esta planta de la familia Zingiberaceae, originaria de África y Jamaica, contiene aceite esencial (1-2%) alimonado rico en canfeno, cineol, citral y los sesquiterpenos bisaboleno, zingiberona y zingiberol. Contiene una oleoresina rica en gingeroles y shogaoles, y su producto

de degradación zingerona, todos con acción pungente (picante leve), además de almidón. Los gingeroles son responsables de la acción antiemética y de un efecto proquinético, que parecen estar relacionados a la inhibición de receptores 5-HT₃ en la zona quimiorreceptora gatillo del bulbo y en el estómago, respectivamente. A nivel intestinal se encontró que el extracto relaja la contractura dependiente de acetilcolina y tiene un efecto extra sobre la actividad peristáltica que involucra la activación de receptores de neuroquinina o vainilloides sensibles a capsaicina, al igual que el ají-chile (Borrelli y col. 2004).

Algunos componentes (6-sogaol, 8- y 10-gingerol) inhibieron la diarrea experimental inducida por serotonina en la rata (Capasso y col. 2003).

Usos: La decocción de rizomas se usa para tratar afecciones gastrointestinales (cólico, diarrea, inapetencia, indigestión, flatulencia, náusea) y hay evidencias de su eficacia clínica (Ernst y Pittler, 2000).

Dosis: 1 a 4 g/día.

Referencias

- Aguado, M. I.; Nuñez, M. B.; Bela, A. J.; Okulik, N. B.; Bregni, C. (2013) Caracterización fisicoquímica y actividad antioxidante de un extracto etanólico de *Aloysia polystachya* (Griseb.) Mold. (Verbenaceae). *Revista mexicana de Ciencias Farmacéutica* 44(3), 46-51. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S187001952013000300006&lng=es
- Akdogan, M.; Gultekin, F.; Yontem, M. (2004). Effect of *Mentha piperita* (Labiatae) and *Mentha spicata* (Labiatae) on iron absorption in rats. *Toxicological Industria Health* 20, 119–122.
- Alonso, J.; Desmarchelier, C. (2015). *Plantas medicinales autóctonas de la Argentina*. Buenos Aires: Editorial Corpus.
- Asadollahpoor, A.; Abdollahi, M.; Rahimi, R. (2017). *Pimpinella anisum* L. fruit: Chemical composition and effect on rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Research Medical Science* 22, 37.
- de Avelar, C.R.; Pereira, E.M.; de Farias Costa, P.R.; de Jesus, R.P.; de Oliveira, L.P.M. (2017). Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 23(27), 5004-5017.
- Baggio, C.H.; Freitas, C.S.; Rieck, L.; Marques, M.C. (2003). Gastroprotective effects of a crude extract of *Baccharis illinita* DC in rats. *Pharmacological Research* 47(1), 93-98.
- Baggio, C.H.; Freitas, C.S.; Otofujii, G. de M.; Cipriani, T.R.; Souza, L.M.; Sasaki, G.L.; Iacomini, M.; Marques, M.C.; Mesia-Vela, S. (2007). Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺, K⁺-ATPase activity and formation of nitric oxide. *Journal of Ethnopharmacology* 113(3), 433-440.
- Baggio, C.H.; Freitas, C.S.; Mayer, B.; Dos Santos, A.C.; Twardowschy, A.; Potrich, F.B.; Cipriani, T.R.; de Souza, L.M.; Sasaki, G.L.; Iacomini, M.; Marques, M.C.; Mesia-Vela, S. (2009).

- Muscarinic-dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex. Reissek. *Journal of Ethnopharmacology* 123(3), 385-391.
- Barbieri, N.; Costamagna, M.; Gilabert, M.; Perotti, M.; Schuff, C.; Isla, M.I.; Benavente, A. (2016). Antioxidant activity and chemical composition of essential oils of three aromatic plants from La Rioja province. *Pharmaceutical Biology* 54(1), 168-173.
- Bastaki, S.M.; Adeghate, E.; Amir, N.; Ojha, S.; Oz, M. (2018). Menthol inhibits oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rat colonic mucosa. *American Journal of Translational Research* 10(12), 4210-4222.
- Batista, A.L.; Lins, R.D.; de Souza Coelho, R.; et al. Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in the gingival bleeding reduction. (2014) *Complementary Therapeutic Clinical Practicy* 20(1), 93-98.
- Becker, B.; Kuhn, U.; Hardewig-Budny, B. (2006). Double-blind, randomized evaluation of clinical efficacy and tolerability of an apple pectin-chamomile extract in children with unspecific diarrhea. *Arzneimittelforschung* 56, 387-393.
- Boeing, T.; Mariano, L.N.B.; Dos Santos, A.C.; Tolentino, B.; Vargas, A.C.; de Souza, P; Nesello, L.A.N.; da Silva, L.M. (2020). Gastroprotective effect of the alkaloid boldine: Involvement of non-protein sulfhydryl groups, prostanoids and reduction on oxidative stress. *Chemical Biological Interaction* 327, 109166.
- Borrelli, F.; Capasso, R., Pinto, A., Izzo, A.A. (2004) Inhibitory effect of ginger (*Zingiber officinale*) on rat ileal motility in vitro. *Life Sciences* 74, 2889–2896.
- Calvo y Rodríguez, G. Una mezcla de manzanilla y anís estrella con actividad antimotilidad y antidiarreica en ratones. (2018) *Gaceta Medica de Mexico* 154(Supp 2), S61-S66.
- Campos-Navarro, R.; Scarpa, G.F. (2013). The cultural-bound disease "empacho" in Argentina. A comprehensive botanico-historical and ethnopharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology* 148(2), 349-360.
- Capasso, F.; Gracinnella, T.; Grandolini, G.; Izzo, A. (2003) *Phytotherapy. A quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Castillo García, E.; Martínez Solís, I. (2016). *Manual de Fitoterapia*. Barcelona: Editorial Elsevier, 2da edición.
- Cecchini, M.E.; Paoloni, C.; Campra, N.; Picco, N.; Grosso, M.C.; Soriano Perez, M.L.; Alustiza, F.; Cariddi, N.; Bellingeri, R. (2021). Nanoemulsion of *Minthostachys verticillata* essential oil. In-vitro evaluation of its antibacterial activity. *Heliyon* 7(1), e05896.
- Cederbaum, A.; Ukielka, E.K.; Speiskyf, H. (1992). Inhibition of rat liver microsomal lipid peroxidation by boldine. *Biochemical Pharmacology* 44 (9), 1765-1772.
- Cemek, M.; Yılmaz, E.; Büyükkuroğlu, M.E. (2010). Protective effect of *Matricaria chamomilla* on ethanol induced acute gastric mucosal injury in rats. *Pharmaceutical Biology* 48(7), 757–763.
- Consolini, A.E.; Berardi, A.; Rosella, M.A.; Volonté, M.G. (2011). Antispasmodic effects of *Aloysia polystachya* and *A. gratissima* tinctures and extracts are due to non-competitive inhibition of

- intestinal contractility induced by acetylcholine and calcium. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 21(5), 889-900.
- Consolini, A.E.; Ragone, M.I. (2017). *Farmacodinamia general e Interacciones medicamentosas. Mecanismos de acción y metodologías de estudio experimental*. La Plata: Editorial EDULP, 1ra edición. Recuperado de: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/67056>
- Consolini, A.E.; Ragone, M.I.; Tambussi A.; Paura, A. (2007). Estudio observacional del consumo de plantas medicinales en la provincia de Buenos Aires, Argentina, en el período diciembre de 2004-noviembre de 2005. *Latin American Journal of Pharmacy* 26 (6), 924-936.
- El Joumaa, M.M.; Taleb, R.I.; Rizk, S.; Borjac, J.M. (2020). Protective effect of *Matricaria chamomilla* extract against 1,2-dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in mice. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* 17(3), 20190143.
- Elgueta, E.; Mena, J.; Orihuela, P.A. (2021). Hydroethanolic extracts of *Haplopappus baylahuen* Remy and *Aloysia citriodora* Palau have bactericide activity and inhibit the ability of *Salmonella enteritidis* to form biofilm and adhere to human intestinal cells. *Biomedical Research International* 2021, 3491831.
- Ernst, E.; Pittler, M. H. (2000). Efficacy of ginger for nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *British Journal of Anesthesia* 84 (3): 367-371.
- Federico, A., Dallio, M., Loguercio, C. (2017). Silymarin/Silybin and chronic liver disease: a marriage of many years. *Molecules* 22(2), 191.
- Fernández, J.; Lagos, P.; Rivera, P.; Zamorano-Ponce, E. (2009) Effect of boldo (*Peumus boldus* Molina) infusion on lipoperoxidation induced by cisplatin in mice liver. *Phytotherapy Research* 23(7), 1024-1027.
- Figueiredo, M.B.; Santana, V.R.; Nardelli, M.J.; Nogueira, M.S.; Azevedo D.X.; Santana, D.P.; Figueiredo, A.G.; Duarte, Í.X.; Albuquerque, R.L. Jr; Lima SO. The effect of the aqueous extract *Peumus boldus* on the proliferation of hepatocytes and liver function in rats submitted to expanded hepatectomy. *Acta Circulatoria Brasileira* 2016 31(9), 608-614.
- Fukai, T.; Marumo, A.; Kaitou, K.; Kanda, T.; Terada, S.; Nomura, T. (2002). Anti-Helicobacter pylori flavonoids from licorice extract. *Life Sciences* 71, 1449-1463.
- Ghorbani, A.; Esmailizadeh, M. (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional Complementary Medicine* 7(4), 433-440.
- Ghoshegir, S.A.; Mazaheri, M.; Ghannadi, A.; Feizi, A.; Babaeian, M.; Tanhaee, M.; Karimi, M.; Adibi, P. (2015). *Pimpinella anisum* in the treatment of functional dyspepsia: A double-blind, randomized clinical trial. *Journal of Research in Medical Science* 20(1), 13-21.
- Gorzalczany, S.; Sülsen, V.; Redko, F.; Vescina, C.; Muschietti, L.; Martino, V.; Acevedo, C. (2008). Choleric and antispasmodic effects of *Lippia integrifolia* aqueous extract. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 18(1): 16-20.
- Guedes, L.; Reis, P.B.P.S.; Machuqueiro, M.; Ressaissi, A.; Pacheco, R.; Serralheiro, M.L. (2019). Bioactivities of *Centaurium erythraea* (Gentianaceae) Decoctions: Antioxidant Activity, Enzyme Inhibition and Docking Studies. *Molecules* 24(20), 3795.

- Hammad, H.M.; Abdalla, S.S. (1997). Pharmacological effects of selected flavonoids on rat isolated ileum: structure-activity relationship. *General Pharmacology* 28, 767-771.
- Hellión-Ibarrola, M.C.; Ibarrola, D.A.; Montalbetti, Y.; Kennedy, M.L.; Heinichen, O.; Campuzano, M.; Tortoriello, J.; Fernández, S.; Wasowski, C.; Marder, M.; De Lima, T.C.M.; Mora, S. (2006). The anxiolytic effects of *Aloysia polystachya* (Griseb.) Moldenke (Verbenaceae) in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 105, 400-408.
- Huang, W.W.; Wang, M.Y.; Shi, H.M.; Peng, Y.; Peng, C.S.; Zhang, M.; Li, Y.; Lu, J.; Li, X.B. (2012). Comparative study of bioactive constituents in crude and processed *Glycyrrhizae radix* and their respective metabolic profiles in gastrointestinal tract in vitro by HPLC-DAD and HPLC-ESI/MS analyses. *Archives in Pharmaceutical Research* 35(11), 1945-1952.
- Kadarian, C.; Broussalis, A.M.; Miño, J.; Lopez, P.; Gorzalczany, S.; Ferraro, G.; Acevedo, C. (2002). Hepatoprotective activity of *Achyrocline satureioides* (Lam) D.C. *Pharmacological Research* 45(1), 57-61.
- Kappel, V.D.; Pereira, D.F.; Cazarolli, L.H.; Guesser, S.M.; da Silva, C.H.; Schenkel, E.P.; Reginatto, F.H.; Silva, F.R. (2012). Short and long-term effects of *Baccharis articulata* on glucose homeostasis. *Molecules* 17(6), 6754-6768.
- Kawabata, K.; Mukai, R.; Ishisaka, A. (2015). Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food Function* 6, 1399-1417.
- Kreydiyyeh, S.; Uota, J.; Knio, K.; Markossian, S.; Dagher, S. (2002). Aniseed oil increases glucose absorption and reduces urine output in the rat. *Life Sciences* 74, 663-673,
- Kwon, Y.J.; Son, D.H.; Chung, T.H.; Lee, Y.J. (2020). A review of the pharmacological efficacy and safety of licorice root from corroborative clinical trial findings. *Journal of Medicine and Food*. 23(1), 12-20.
- Lanhers, M.C.; Joyeux, M.; Soulimani, R.; Fleurentin, J.; Sayag, M.; Mortier, F.; Younos, C.; Pelt, J.M. (1991). Hepatoprotective and anti-inflammatory effects of a traditional medicinal plant of Chile, *Peumus boldus*. *Planta Medica* 57(2):110-115.
- Lauría Sorge, M. *Recetario patagónico de flores y plantas medicinales nativas y exóticas*. 10ª. Ed. 2016. ISBN 987-05-0434-5.
- Lee, J.B.; Yamagishi, C.; Hayashi, K.; Hayashi, T. (2011). Antiviral and immunostimulating effects of lignin-carbohydrate-protein complexes from *Pimpinella anisum*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 75, 459–465.
- Maghami, M.; Afazel, M.R.; Azizi-Fini, I.; Maghami, M. (2020) The effect of aromatherapy with peppermint essential oil on nausea and vomiting after cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Complementary Therapeutics and Clinical Practice* 40, 101199.
- Mahmood, S.A.; Abbas, N.A.; Rojas, R.L. (2003). Effects of aqueous extracts of peppermint, fennel, dill and cumin on isolated rabbit duodenum. *Journal of Natural Applied Science* 7, 377–383.
- Marcial, G.; Sendker, J.; Brandt, S.; Perotti de Lampasona, M.; Catalán, C.A.N., Font de Valdez G., Hensel, A. (2014). Gastroprotection as an example: Antiadhesion against *Helicobacter*

- pylori*, anti-inflammatory and antioxidant activities of aqueous extracts from the aerial parts of *Lippia integrifolia* Hieron. *Journal of Ethnopharmacology* 155 (2), 1125-1133.
- Mansourabadi, A.M.; Sadeghi, H.M.; Razavi, N.; Rezvani, E. (2015). Anti-inflammatory and analgesic properties of salvigenin, *Salvia officinalis* flavonoid extracted. *Advanced Herbal Medicine* 1, 31–41.
- Martínez, G.; Diéguez, S.N.; Rodríguez, E.; Decundo, J.M.; Romanelli, A.; Fernández Paggi, M.B.; Pérez Gaudio, D.S.; Amanto, F.A.; Soraci, A.L. (2018). Effect of *Cynara scolymus* and *Silybum marianum* extracts on bile production in pigs. *Journal of Applied Animal Research*, 46 (1), 1059-1063.
- Mehmood, M.H.; Munir, S.; Khalid, U.A. et al. (2015). Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K⁺-channels activation. *BMC Complementary Alternative Medicine* 15,75.
- Monforte, M.T.; Smeriglio, A.; Germanò, M.P.; Pergolizzi, S.; Circosta, C.; Galati, E.M. (2018). Evaluation of antioxidant, antiinflammatory, and gastroprotective properties of *Rubus fruticosus* L. fruit juice. *Phytotherapy Research* 32(7), 1404-1414.
- Mosaffa-Jahromi, M.; Bagheri Lankarani, K.; Pasalar, M.; Afsharypuor, S.; Tamaddon, A-M. (2016). Efficacy and safety of enteric coated capsules of anise oil to treat irritable bowel syndrome. *Clinical Trial Journal of Ethnopharmacology* 194, 937-946.
- Nigusse, T.; Zhang, L.; Wang, R.; Wang, X.; Li, J.; Liu, C. (2019). Flavonoids in a crude extract of *Catha edulis* inhibit rat intestinal contraction via blocking Ca²⁺ channels. *Neurogastroenterology Motility* 31, e13602.
- de Oliveira, S.Q.; Kappel, V.D.; Pires, V.S.; Lencina, C.L.; Sonnet, P.; Moreira, J.C.; Gosmann, G. (2014). Antioxidant properties of phenolic compounds from *Baccharis articulata* and *B. usterii*. *Natural Products Communication* 9(7), 941-942.
- Ozcan, M.M.; Chalchat, J.C. (2006). Chemical composition and antifungal effect of anise (*Pimpinella anisum* L.) fruit oil at ripening stage. *Annual Microbiology* 56, 353–358.
- Park, E.; Lee, C.G.; Kim, J.; Yeo, S.; Kim, J.A.; Choi, C.W.; Jeong, S.Y. (2020). Antiobesity effects of *Gentiana lutea* extract on 3T3-L1 preadipocytes and a high-fat diet-induced mouse model. *Molecules* 25(10), 2453.
- Pessoa, M.L.S.; Silva, L.M.O.; Araruna, M.E.C.; Serafim, C.A.L.; Júnior, E.B.A.; Silva, A.O.; Pessoa, M.M.B.; Neto, H.D.; Lima, E.O., Batista, L.M. (2020). Antifungal activity and antidiarrheal activity via antimotility mechanisms of (-)-fenchone in experimental models. *World Journal of Gastroenterology* 26(43), 6795-6809.
- Pittler, M.H.; Ernst, E. (1998). Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and metaanalysis. *American Journal of Gastroenterology* 93(7), 1131-1135.
- Piwowski, J.P.; Granica, S.; Zwierzyńska, M.; Stefańska, J.; Schopohl, P.; Melzig, M.F., Kiss, A.K. (2014). Role of human gut microbiota metabolism in the anti-inflammatory effect of traditionally used ellagitannin-rich plant materials. *Journal of Ethnopharmacology* 155(1), 801-809.

- Rezayat, S.M.; Dehpour, A.R.; Motamed, S.M.; Yazdanparast, M.; Chamanara, M.; Sahebgharani, M.; Rashidian, A. (2018). *Foeniculum vulgare* essential oil ameliorates acetic acid-induced colitis in rats through the inhibition of NF- κ B pathway. *Inflammopharmacology* 26(3), 851-859.
- Rodríguez Basso, A.; Carranza, A.; Zainutti, V.M.; Bach, H.; Gorzalczy, S.B. (2021). Pharmacological activity of peperina (*Mintostachys verticillata*) on gastrointestinal tract. *Journal of Ethnopharmacology* 269, 113712.
- Rondina, R.; Bandoni, A.; Coussio, J. (2003). *Plantas Silvestres Argentinas con Reconocidas Propiedades Medicinales o Toxicas*. Buenos Aires: OEA-CYTED, CD-ROM.
- Salekzamani, S.; Ebrahimi-Mameghani, M.; Rezazadeh, K. (2019). The antioxidant activity of artichoke (*Cynara scolymus*): A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Phytotherapy Research* 33(1), 55-71.
- Samarth, R.M.; Saini, M.R.; Maharwal, J.; Dhaka, A.; Kumar, A. (2002). *Mentha piperita* (Linn) leaf extract provides protection against radiation induced alterations in intestinal mucosa of Swiss albino mice. *Indian Journal of Experimental Biology* 40(11), 1245-1249.
- Santin, J.R.; Lemos, M.; Klein, Jr L.C.; Niero, R., de Andrade, S.F. (2010). Antiulcer effects of *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC (Asteraceae) (Marcela), a folk medicine plant, in different experimental models. *Journal of Ethnopharmacology* 130(2), 334-339.
- Santos, H.O.; Bueno, A.A.; Mota, J.F. (2018). The effect of artichoke on lipid profile: A review of possible mechanisms of action. *Pharmacological Research* 137, 170-178.
- Sebai, H.; Jabri, M.A.; Souli, A.; Rtibi, K.; Selmi, S.; Tebourbi, O.; El-Benna, J.; Sakly, M. (2014). Antidiarrheal and antioxidant activities of chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 152(2), 327-332.
- Segal, R.; Pilote, L. (2006). Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *Canadian Medical Association Journal* 174(9): 1281–1282.
- Silva Gomes, V.T.; Silva Gomes, R.N.; Silva Gomes, M.; Moreira Joaquim, W.; Campêlo Lago, E.; Amadei Nicolau, R. (2018). Effects of *Matricaria recutita* (L.) in the treatment of oral mucositis. *Hindawi The Scientific World Journal* Article ID 4392184.
- da Silva, L.M.; Farias, J.A.; Boeing, T.; Somensi, L.B.; Beber, A.P.; Cury, B.J.; Santin, J.R.; Faloni de Andrade, S. (2016). Hydroalcoholic extract from inflorescences of *Achyrocline satureioides* (Compositae) ameliorates dextran sulphate sodium-induced colitis in mice by attenuation in the production of inflammatory cytokines and oxidative mediators. *Evidences Based Complementary and Alternative Medicine* 2016, 3475356.
- Speroni, E., Cervellati, R., Govoni, P., Guizzardi, S., Renzulli, C., Guerra, M.C. (2003). Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. *Journal of Ethnopharmacology* 86, 203–211.
- Srivastava, J.K.; Gupta, S. (2009). Extraction, characterization, stability and biological activity of flavonoids isolated from chamomile flowers. *Molecular Cellular Pharmacology* 1(3), 138.

- Tabach, R.; Duarte-Almeida, J.M.; Carlini, E.A. (2017). Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus ilicifolia* Leaf Extract Part II-Clinical Study (Phase I). *Phytotherapy Research* 31(6), 921-926.
- Tayarani-Najaran, Z.; Talasaz-Firoozi, E.; Nasiri, R.; Jalali, N.; Hassanzadeh, M. (2013). Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *E-cancermedicalscience* 7, 290.
- Tirapelli, C.R.; de Andrade, C.R.; Cassano, A.O.; De Souza, F.A.; Ambrosio, S.R.; da Costa, F.B.; de Oliveira, A.M. (2007). Antispasmodic and relaxant effects of the hidroalcoholic extract of *Pimpinella anisum* (Apiaceae) on rat anococcygeus smooth muscle. *Journal of Ethnopharmacology* 110, 23-29.
- Tortoriello, J.; Aguilar-Santamaría, L. (1996). Evaluation of the calcium-antagonist, antidiarrhoeic and central nervous system activities of *Baccharis serraefolia*. *Journal of Ethnopharmacology* 53(3), 157-163.
- Toso, R. E., Boeris, M. A. Validación de la actividad antiespasmódica de *Sida rhombifolia*, *Baccharis articulata*, *Chenopodium ambrosioides* y *Conyza bonariensis*. (2010). *Ciencia Veterinaria* 12 (1), recuperado de: <https://core.ac.uk/download/pdf/235046878.pdf>
- Ulbricht, C.; Chao, W.; Costa, D.; et al. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *Current Drug Metabolism* 9(10), 1063-1120.
- Weimann, C.; Göransson, U.; Pongprayoon-Claeson, U.; Claeson, P.; Bohlin, L.; Rimpler, H.; M. Heinrich. (2002). Spasmolytic effects of *Baccharis conferta* and some of its constituents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 54(1), 99-104.
- Yeh, M.L.; Liu, C.F.; Huang, C.L., Huang TC. (2003). Hepatoprotective effect of *Angelica archangelica* in chronically ethanol-treated mice. *Pharmacology* 68(2):70-73.
- Xing, J.F.; Sun, J.N.; Sun, J.Y. et al. Protective Effects of 3,4-Oxo-isopropylidene-Shikimic acid on experimental colitis induced by trinitrobenzenesulfonic acid in rats. *Digestive Diseases Science* 57, 2045–2054.

CAPÍTULO 3

Plantas diuréticas y antisépticos urinarios

María Inés Ragone

Cada persona brilla con luz propia entre todas las demás.

- Eduardo Galeano, *El libro de los abrazos*

En farmacología, se define una droga con actividad diurética a toda aquella sustancia que incrementa el flujo de orina y la excreción de sodio con el objetivo de regular el volumen y/o la composición de los líquidos corporales. Esto resulta útil en diversas patologías tales como la hipertensión arterial, el edema, la insuficiencia renal o cardíaca, la cirrosis o el síndrome nefrótico. La elección de un tratamiento con diuréticos de síntesis en las patologías mencionadas debería ser precedida por una restricción de la ingesta de sodio como estrategia no farmacológica para favorecer el progreso de la enfermedad. Sin embargo, los cambios en los hábitos de vida en este aspecto son frecuentemente un obstáculo para el paciente por lo que los diuréticos continúan actualmente siendo una alternativa válida y hasta irremplazable en los casos de volemia aumentada.

Tradicionalmente, se han utilizado numerosas plantas medicinales por sus propiedades diuréticas para el tratamiento del edema simple y de la hipertensión leve como alternativa a los fármacos de síntesis. Son varios los principios activos presentes en las especies vegetales que contribuyen a esta acción. Entre ellos se encuentran las sales de potasio, los flavonoides, los saponósidos, los aceites esenciales y las bases xantínicas (Pérez y col. 2011). Generalmente, la actividad diurética es atribuible a la presencia y acción sinérgica de varios de los componentes de una misma planta medicinal.

Mientras que los aceites esenciales, los saponósidos y flavonoides actúan a nivel glomerular incrementando la tasa de filtración glomerular y la formación de orina, otros principios activos como las sales de potasio (K^+) producen tanto una inhibición en la reabsorción activa de sodio (Na^+) en el túbulo proximal como un efecto osmótico suave evidenciándose así una acción natriurética (Pérez Machín y Morón Rodríguez, 2011).

Adicionalmente, algunas plantas medicinales con actividad diurética son utilizadas como coadyuvantes en el tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo no complicadas, no por su acción antimicrobiana en sí misma, sino más bien por su efecto de barrido al aumentar el volumen de orina excretado.

Modelos animales para el estudio de plantas con actividad diurética

Medida de la actividad diurética y del contenido de iones en orina en ratas conscientes

Los efectos diuréticos de una planta medicinal pueden ser investigados en estudios “in vivo” en ratas conscientes. Para ello, ratas de aproximadamente entre 200 y 250 gramos de peso son privadas de alimento 24 horas previas al experimento con agua *ad libitum*. Luego, se dividen en grupos de a dos y se les administra aleatoriamente alguno de los siguientes tratamientos en volúmenes de 4 ml por rata vía oral: solución salina (NaCl 0.9%, grupo control), diurético de síntesis (grupo testigo), extracto de planta medicinal a ensayar a las dosis elegidas. Cada par de ratas son colocadas en su respectiva jaula metabólica (de acuerdo al tratamiento recibido) sin agua ni comida y se recoge la cantidad de orina excretado de cada uno de los grupos cada 30 minutos durante 6 horas totales (volumen urinario recolectado). Al finalizar este período, se extrae una alícuota de la orina recogida de cada grupo de tratamiento para la cuantificación por fotometría de llama del contenido de Na⁺ y K⁺ (en mEq/kg de peso de rata) (Consolini y col. 1999). Esta medida será repetida en intervalos de una semana, mientras que los tratamientos serán randomizados para cada grupo de ratas. En base a los resultados obtenidos se podrá calcular la excreción urinaria volumétrica (EUV%) a partir de la siguiente fórmula (Páltinean y col. 2017):

$$EUV \% = \frac{\text{Volumen urinario recolectado} \left(\frac{ml}{Kg \text{ de peso de rata}} \right)}{\text{Volumen administrado} \left(\frac{ml}{Kg \text{ de peso de rata}} \right)} \times 100$$

Valores de EUV % mayores a 100 muestran el efecto diurético de la sustancia a ensayar.

Medida de la actividad diurética y del contenido de iones en orina en ratas inconscientes

Se eligen aleatoriamente ratas machos, con un peso promedio de 200 g, mantenidas con alimento y agua *ad libitum*, para formar tres grupos experimentales:

- Grupo 1 (control): ratas a las que se le administra de forma intragástrica 1 ml de agua destilada.
- Grupo 2 (testigo): ratas a las que se le administra 1 ml de solución conteniendo un diurético de referencia.

- Grupo 3 (grupo de tratamiento): ratas a las que se les administra 1 ml del extracto de la planta medicinal a evaluar en la concentración elegida.

Las ratas son anestesiadas y sometidas a traqueotomía para mejorar la ventilación pulmonar. Luego, se canula la vejiga de forma de poder recolectar la orina del animal y medir el flujo urinario entendido como la velocidad de producción de orina. Una vez que el animal está preparado, se inicia el tratamiento experimental el cual se divide en tres etapas. La primera de ellas es la *etapa de equilibrio*, la cual tiene una duración de 30 minutos. En esta etapa toda la orina recolectada es descartada. El objetivo de la misma es que el animal se adapte a las condiciones experimentales a las que es expuesto. La segunda etapa o etapa basal, de igual duración que la etapa previa, tiene como objetivo evaluar los parámetros basales del animal en las condiciones experimentales. Una vez culminada esta segunda etapa, cada animal recibe por vía intragástrica el tratamiento correspondiente. Por último, en la etapa experimental propiamente dicha, cuya duración es de 90 minutos, se recolecta la orina cada 30 minutos. El volumen urinario se registra después de cada recolección y se expresan los datos obtenidos como flujo urinario (μl de orina /min cada 100gr de animal). Los resultados obtenidos son analizados estadísticamente para determinar si la sustancia ensayada induce un aumento significativo en el flujo urinario con respecto al control, lo que marcaría un efecto diurético (Pinheiro y col. 2011). La orina es congelada para posteriormente cuantificar su contenido iónico por fotometría de llama tal como se describió previamente (Consolini y col. 1999).

Plantas con actividad diurética

Equisetum spp. (cola de caballo)



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/47439717@N05/4592589754>

Las especies del género *Equisetum* (Familia Equisetaceae) conocidas comúnmente como “cola de caballo”, han demostrado diversas propiedades biológicas entre las que se incluyen: actividad antioxidante, anti-espasmódica, antiinflamatoria, analgésica y diurética entre otras. La especie *arvense*, nativa de Europa, es probablemente una de las más estudiadas. Mientras que el *E. giganteum* L., conocido con el mismo nombre popular, es originario de las zonas cálidas de Centro y Sudamérica. Ambas especies poseen propiedades farmacológicas similares por lo que en ocasiones suelen sustituirse entre ellas.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: El *Equisetum arvense* contiene entre sus componentes principales flavonoides (rutina, kaempferol y principalmente isoquercetina), ácidos orgánicos (ascórbico, cinámico y dicafeico-tartárico), sales minerales (entre las que abundan las sales de potasio), saponinas, trazas de alcaloides y fundamentalmente es rica en sílice (5-6%). Mientras que para el *E. giganteum* se ha reportado la presencia de esteroides, flavonoides (apigenina, quercetina y kaempferol), compuestos fenólicos, cumarinas, β -sitosterol, derivados del kaempferol y derivados del silicio. En ambas especies se han identificado compuestos comunes como los saponósidos siendo el principal la equisetonina. Dado los preparados obtenidos de esta planta medicinal tienen actividad diurética suave, están especialmente indicados para el tratamiento de edemas metabólicos o premenstruales. Además, se utilizan como antiinflamatorio, remineralizante y en uso externo para promover la cicatrización de heridas. La vía de administración oral es la más comúnmente utilizada tanto en infusión como en decocción de sus partes aéreas. La dosis diaria promedio recomendada es de 3 a 6 gramos dividida en 2 o 3 tomas diarias de infusión para su uso interno. Por otra parte, se recomienda el uso de decocción en vendajes o baños para el facilitar la cicatrización de heridas en uso externo (Alonso y Desmachelier, 2015; Boeing y col. 2021).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: La actividad diurética de ambas especies ha sido evaluada preclínicamente por varios autores. En estos estudios se mostró que extractos clorofórmicos, hidroalcohólicos y acuosos de *E. giganteum* tienen una acción diurética similar a hidroclorotiazida en relación a la excreción de sodio y potasio y menor que furosemida en relación al volumen de orina total excretado cuando fueron administrados a ratas o ratones (Pérez Gutiérrez y col. 1985; Carhuamaca y Reyes Villanueva, 2018; Mendieta y col. 2018). Similarmente, los extractos de *E. arvense* mostraron gran capacidad para eliminar agua del organismo. Esta propiedad fue adjudicada a la acción conjunta de varios de sus componentes tales como: la equisetonina, sales de potasio, calcio, magnesio, ácido ascórbico y ácido cafeico (Mamedova y col. 1996). Además, estudios en ratas tratadas con extracto etanólico de la raíz de *E. arvense* mostraron una caída en la producción de ATP y un aumento en el intervalo entre contracciones del músculo liso. Estos resultados sugieren un potencial uso como agente terapéutico contra trastornos de la vejiga (Zhang y col. 2015).

Diversos extractos de cola de caballo han sido evaluados también en estudios clínicos. En este sentido, la administración combinada de extractos acuosos de *E. giganteum* y *Zea mays* (estigmas de maíz) a mujeres colombianas con diagnóstico de síndrome premenstrual y edema, mostró una significativa mejoría de sus síntomas. Más recientemente, Carneiro y col. (2014)

mostraron que la administración a 46 voluntarios sanos de 900 mg diarios de extracto seco estandarizado de *E. arvense* durante 4 días consecutivos tiene efecto diurético equivalente al tratamiento con 25 mg diarios de hidroclorotiazida. A diferencia de lo encontrado en los estudios preclínicos descritos previamente, estos autores mostraron que el tratamiento en humanos no indujo cambios significativos en la excreción de electrolitos (Carneiro y col. 2014). Si bien las actividades terapéuticas para el *Equisetum spp.* son variadas, su actividad remineralizante es actualmente la más descriptas en la bibliografía internacional. Este efecto es adjudicado a su alto contenido de sílice, mineral que contribuye a la formación de glucosaminoglicanos estimulando así el metabolismo de huesos y cartílagos y es independiente a su actividad diurética.

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas. Los extractos de *E. arvense* han sido sometidos a diversos estudios de toxicidad aguda en animales. En ellos, no se detectó toxicidad con referencia a signos clínicos, peso corporal, análisis de orina, datos hematológicos, bioquímicos y peso de los órganos en los animales tratados a las dosis estudiadas. Además, los exámenes microscópicos no revelaron lesiones histopatológicas asociadas con el tratamiento (Gorzalczany y col. 1999; do Vale Baracho y col. 2009; Yoshiyuki y col. 2010). Por otra parte, estudios en voluntarios sanos evidenciaron una baja incidencia de efectos adversos leves los que incluyeron dolor de cabeza, caída transitoria de la presión sistólica, flatulencias y desórdenes gastrointestinales (Carniero y col. 2014; Boeing y col. 2021). Además, no se observaron cambios en los exámenes clínicos ni en las pruebas de laboratorio, lo que sugiere que el uso agudo de esta planta medicinal es seguro (Carniero y col. 2014). Sin embargo, el uso de dosis mayores a las recomendadas o tratamientos prolongados puede ocasionar cuadros variados como cefalea, tenesmo, anorexia y disfagia posiblemente por los alcaloides presentes en los extractos. Las propiedades anticolinérgicas y oxitóxicas de estos compuestos son los responsables de que los extractos de cola de caballo estén contraindicados durante el embarazo y la lactancia (Alonso y Desmachelier, 2015). Por otra parte, su uso no se aconseja en pacientes con edema con origen en una falla renal o cardíaco dado su efecto sobre la volemia (Capasso y col. 2016).

***Zea mays* (maíz)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/71183136@N08/6981990722>

Zea mays (Familia Poaceae) es una gramínea originaria de México y cultivada para su consumo alimentario, tanto humano como animales. Por sus propiedades farmacológicas es utilizado actualmente en muchas partes del mundo para el tratamiento de edema, cistitis, gota, cálculos renales, nefritis y prostatitis (Newall y col. 1996). *Zea mays* es la especie vegetal más citada en la bibliografía internacional por su acción diurética.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Los estilos o estigmas de maíz, parte utilizada del *Zea mays*, se consumen como infusión al 5 % vía oral, en 2 a 3 tomas diarias para el tratamiento de diversas patologías asociadas al sistema urinario, como diurético, antihipertensivo y también por sus propiedades hipoglucemiantes. También es utilizado en compresas tibias para el tratamiento golpes y contusiones. Entre sus componentes principales se destaca la presencia de proteínas, vitaminas, carbohidratos, sales de Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} y Na^+ , aceites fijos y volátiles, esteroides como sitosterol y estigmasterol, alcaloides, saponinas, taninos y flavonoides (Newall y col. 1996; Capasso y col. 2006).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Los efectos diuréticos de los extractos de estigmas de maíz fueron demostrados en experimentos en ratas conscientes donde se evidenció una reducción de la presión de filtración glomerular atribuible a la vasodilatación de las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes. Simultáneamente, se evidenció su efecto kaliurético debido probablemente al contenido de potasio presente en los extractos utilizados (Velázquez y col. 2005). En otro estudio, en ratas normotensas anestesiadas, la diuresis fue medida por canulación de la vejiga. Allí se demostró que el extracto acuoso de estigma de maíz aumenta tanto el volumen total de orina recogida como la excreción de sodio y de potasio. Los mismos autores registraron un descenso significativo de la presión arterial sugiriendo que este extracto posee efectos hipotensores (Pinheiro y col. 2011). Por otra parte, estudios proteómicos y bioinformáticos identificaron en la decocción de los estigmas de maíz, un péptido bioactivo el cual induce un descenso de la presión sistólica en ratas hipertensas mediante la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina. Estos hallazgos refuerzan el uso etnomedicinal de esta planta para la hipertensión (Li y col. 2019). A pesar de su gran uso popular, son escasos los estudios clínicos que muestran su eficacia diurética. En 1992, Dat y col. estudiaron la administración del extracto acuoso de estigma de maíz durante una semana a voluntarios sanos. Estos autores no encontraron diferencias significativas en el volumen de orina excretada ni en la excreción sodio y potasio (Dat y col. 1992). Resultados similares fueron obtenidos por otros autores cuando se evaluó la producción de orina en voluntarios sanos a las 12 y 24 horas luego de la administración de extractos que contenían *Zea mays* (Doan y col. 1992). Revisiones bibliográficas más recientes evidencian la necesidad de realizar más estudios clínicos para corroborar tal actividad (Hasanudin y col. 2012). A pesar de ello, un estudio observacional realizado en la provincia de Buenos Aires durante un año (2004-2005) mostró que los estigmas de maíz son una de las plantas medicinales de mayor consumo por automedicación en esta población, por su acción diurética (Consolini y col. 2007). Por otra parte, en un estudio aleatorizado se estudiaron los efectos hipotensores del extracto acuoso de los estigmas de maíz en pacientes hipertensos. Los resultados mostraron que este tratamiento reduce la presión

arterial de forma dosis dependiente después de 3 horas de la administración (George e Idu, 2015).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: Existen varios reportes de estudios preclínicos no sólo de la eficacia terapéutica de los estilos de maíz sino también de su seguridad o toxicidad. En estudios de toxicidad aguda y subaguda en ratones tratados con extractos de maíz por vía oral mostraron que no hubo cambios en los siguientes parámetros: peso corporal, ingesta de agua y alimentos, parámetros urinarios e histopatológicos. En los mimos se estimó que la dosis letal de los extractos de maíz es mayor a 2000 mg/kg (Ha y col. 2018). Tampoco se observaron efectos adversos en estudios de toxicidad subcrónica realizados en ratas Wistar a las que se le administraron distintas dosis del extracto durante 90 días. Estos resultados pueden ser extrapolados al uso humano tal que la mayor dosis utilizada en ratas corresponde aproximadamente a dosis entre 9.354 and 10.308 g/día/kg de peso corporal, avalando de esta manera la seguridad de los extractos de estilos de maíz en humanos (Wang y col. 2011). La incidencia de efectos adversos con el uso de infusión de estigmas de maíz para la hipertensión fue estudiada recientemente en un metaanálisis de estudios clínicos controlados. En el mismo no se informaron efectos adversos graves en pacientes tratados con este extracto sólo o en combinación con otros fármacos antihipertensivos convencionales (Shi y col. 2019). Sin embargo, dada la calidad metodológica de la evidencia, los autores destacan que la seguridad del uso en humanos de *Zea mays* debe ser estudiada en mayor profundidad. Estas consideraciones en conjunto con la confirmación de la presencia de alcaloides en las preparaciones a base de estigmas de maíz determinan que deba evitarse su uso durante el embarazo y la lactancia.

***Fabiana imbricata* Ruiz et Pav. (palo pichi)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/scottzona/5188870487>

Fabiana imbricata Ruiz et Pav. (Fammlia Solanacea) es conocida popularmente como “palo pichi” o simplemente “pichi”. Es un arbusto típico de América del Sur, sobre todo de la región andina y la estepa patagónica argentino-chilena. Los mapuches y tehuelches de dicha región han usado por años sus flores y partes aéreas en forma de infusión o decocción

fundamentalmente por su actividad diurética y antiséptica de las vías urinarias, aunque también se le atribuyen propiedades antirreumáticas, antitérmicas, colagogas y para el tratamiento de enfermedades hepáticas y respiratorias (Shmeda-Hirschmann y Theoduloz, 2019).

Composición química, preparación y dosis diarias recomendadas: La parte utilizada de *F. imbricata* son las partes aéreas, las que se pueden preparar en forma de infusión al 5% en dosis de 2-3 tazas diarias, tintura al 20% (dosis de 2 a 5 ml diarios) e incluso como extracto seco (0.1 a 0.6 gramos diarios). La composición química de estos preparados presenta gran variabilidad según la estación y el estado fisiológico de la planta. Entre sus principales metabolitos secundarios se encuentran flavonoides como quercetina, rutina y kaempferol, la cumarina escopoletina, el ácido oleanólico, el ácido clorogénico y varios sesquiterpenos (Quispe y col. 2012; Carvalho y col. 2017).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Los extractos obtenidos a partir de las partes aéreas de *F. imbricata* han mostrado diversas actividades biológicas entre las que se destacan sus efectos sobre el sistema urinario, en el cual nos vamos a centrar en este capítulo. Sin embargo, es importante destacar que hay reportes bibliográficos de estudios preclínicos donde se demuestran sus efectos antibióticos, antiparasitario y antiulcerogénico (Reyes y col. 2005; Shmeda-Hirschmann y Theoduloz, 2019). A pesar de ser una especie vegetal muy utilizada por pueblos originarios, existen muy pocos estudios científicos que avalen su potencial diurético. Schmeda-Hirschmann y Theoduloz (1994) demostraron que el extracto hidroalcohólico de *F. imbricata* aumenta significativamente el volumen de orina excretado cuando se administró a ratas en comparación con el placebo. Sin embargo, este efecto fue menor al obtenido en las ratas tratadas con hidroclorotiazida (diurético de referencia). Estos mismos autores, previamente habían mostrado que dicho extracto no modifica la presión arterial en ratas normotensas (Schmeda-Hirschmann y col. 1992). Adicionalmente, Alvarez y col (2002), mostraron la actividad diurética de la infusión y del extracto acetónico de *Fabiana patagónica*, otra especie de Fabiana, en el mismo modelo animal. Estos autores sugieren que la presencia de ácido oleanólico sería el responsable al menos en parte de ésta actividad.

Por otra parte, no hay reportes de ensayos clínicos que evalúen la eficacia diurética del palo pichi.

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: Los extractos a base de *Fabiana imbricata* no han mostrado signos de toxicidad aguda ni de mutagenicidad en ratas (Schmeda-Hirschmann y Theoduloz, 2019). Si bien no hay estudios clínicos que evalúen la incidencia de efectos adversos en la población que lo consume, su uso es seguro en las cantidades utilizadas en la medicina tradicional (Molares y Ladio, 2014). Sin embargo, se recomienda evitar su uso durante el embarazo y la lactancia debido a la ausencia de datos que avalen su inocuidad (Alonso y Desmarchelier; 2005)

***Eugenia uniflora* L. (Pitanga)**

Foto en: <https://www.flickr.com/photos/43216777@N04/6274397063>

Eugenia uniflora L (Familia Myrtaceae), también conocida como “pitanga” o “ñangapiri”, es un árbol pequeño originario de América del Sur. Además del alto valor nutricional de sus frutos, esta especie es muy utilizada en la medicina popular por su actividad diurética, antihipertensiva, antimicrobiana, antiinflamatoria, digestiva, úricosúrica y antioxidante (de Souza y col. 2018).

Composición química, preparación y dosis diarias recomendadas: La infusión de sus hojas al 1% y en algunas ocasiones también de sus frutos (2%) es utilizada popularmente como digestivo y como antihipertensivo en Paraguay, Brasil y el norte de nuestro país. Las dosis recomendadas varían entre 2 o 3 tazas diarias después de las principales comidas. Entre los principales compuestos presentes en sus hojas se encuentran sesquiterpenos, eugenol, cineol, flavonoides como quercetina, miricitrina y quercitrina, ácidos fenólicos, proantocianidinas y esteroides (Cardoso Bailão y col. 2015). También se han aislado cuatro taninos (galocatequina, oenoteína B y eugeniflorinas D1 y D2) de fracciones activas de extractos (Lee y col. 2000).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: El extracto acuoso de *E. uniflora* mostró efecto diurético al aumentar el volumen excretado de orina cuando se lo administró vía oral a ratas. Este efecto fue casi tan potente como el obtenido por amilorida en las mismas condiciones experimentales. Sin embargo, contrariamente al diurético de referencia, el extracto indujo una disminución en la excreción de Na⁺ urinario sugiriendo que la acción diurética de esta planta está relacionada a un incremento del flujo sanguíneo renal probablemente debido a la presencia de flavonoides en su composición. Si bien, el efecto podría contribuir a la acción hipotensora de *E. uniflora*, estudios en ratas normotensas sugieren que este efecto es fuertemente mediado por una actividad vasodilatadora directa. (Consolini y col. 1999). A pesar de que la pitanga es una especie muy empleada en medicina popular, no hay estudios clínicos que avalen sus efectos sobre la diuresis.

Efectos adversos y contraindicaciones de su uso: Ha sido evaluada la toxicidad aguda y la citotoxicidad de los extractos acuosos, etanólicos y metanólicos de *E. uniflora* mostrando que en las dosis recomendadas son atóxicos (de Souza y col. 2018). Sin embargo, se desaconseja su uso durante el embarazo y lactancia debido a la ausencia de estudios clínicos que avalen su seguridad (Alonso y Desmachelier, 2015)

***Solidago virgaurea* L. (vara de oro)**

Foto en: <https://www.flickr.com/photos/47757737@N00/1091717180>

Solidago virgaurea L. (Familia Asteraceae), también conocida como “vara de oro” por sus numerosas flores de color amarillo dorado, es la especie perteneciente al género *Solidago* más usada y estudiada en el continente europeo. Las partes aéreas de esta especie han sido empleadas tradicionalmente por sus propiedades antiinflamatorias, espasmolíticas y diuréticas.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: La infusión o decocción de las partes aéreas de *Solidago virgaurea* L. son consideradas por la comisión E alemana como diuréticas y se recomiendan para el tratamiento de los estados inflamatorios del tracto urinario inferior y para el tratamiento y profilaxis de cálculos urinarios. Además, estos preparados también son comercializados mundialmente por sus propiedades antiinflamatorias y antibacterianas. Las dosis diarias recomendadas por la misma comisión varían entre 1 y 12 gramos de sus flores secas que contengan entre 0.5% y 1-5% de flavonoides expresado como hiperósido como marcador de calidad. Por otra parte, se recomienda que su uso esté acompañado de abundante agua para favorecer la diuresis. Entre sus principales componentes se encuentran las saponinas triterpénicas, cumarinas, flavonoides (quercetina, hiperósido y kaempferol), polisacáridos solubles, ácidos fenólicos, diterpenos, aceites esenciales y taninos.

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Si bien, los extractos de vara de oro son ampliamente utilizados para enfermedades del tracto urinario, el mecanismo de acción por el cual ejercen su efecto diurético aún no ha sido completamente dilucidado. Si bien los efectos diuréticos se han atribuido principalmente a su fracción flavonoide que inhibe la endopeptidasa neutral y por ende mejora el flujo urinario; es posible que no sea un solo constituyente aislado el que ejerza este efecto sino más bien múltiples componentes los que contribuyen conjuntamente a tal acción (Yarnel, 2002; Fursenco y col. 2020). Es por esto, que se ha evaluado la actividad diurética en animales de laboratorio de distintas fracciones de los principales componentes de *Solidago virgaurea* L. Chodera y col. (1991) mostraron que la administración oral de las fracciones flavonoides aumentan el volumen de orina excretado y provoca una disminución en la excreción de sodio y potasio acompañado de un aumento de la excreción de calcio. Adicionalmente, otros autores han reportado que la fracción de ácido hidroxicinámico y la de saponinas muestran un efecto similar a la furosemida en iguales modelos experimentales (Kaspers y col. 1998). Estudios “ex vivo” en vejiga aislada de rata y humanos demostraron que extractos de *S. virgaurea* ejercen acción

bloqueante de los receptores muscarínicos M₂ y M₃, inhibiendo así la contracción del músculo liso vesical (Borchert y col. 2004). Este efecto podría contribuir a la reducción de la micción; efecto contrapuesto al propio efecto diurético que tiende a aumentar la micción. Revisiones actuales, mencionan estudios clínicos en pacientes con disuria. Sin embargo, estos estudios son de baja calidad en su diseño por lo que es necesario la realización de estudios clínicos ampliados que avalen esta indicación (Yarnel, 2002).

Efectos adversos, interacciones y contraindicaciones de su uso: No se han informado efectos adversos ni interacciones farmacológicas con el uso de los extractos de *S virgaurea* en las dosis recomendadas. Si bien tampoco se han descrito contraindicaciones estrictas en su uso, se recomienda evitar el consumo en casos de edema por disfunción cardíaca o renal (Capasso y col. 2006).

Otras plantas medicinales con actividad diurética

Muchas plantas medicinales son actualmente utilizadas por sus propiedades diuréticas. En la siguiente tabla se resumen datos de estudios clínicos y preclínicos reportados en bibliografía e información sobre la seguridad de algunas plantas medicinales con actividad diurética.

Planta medicinal	Evidencia preclínica	Evidencia clínica	Seguridad/toxicidad	Interacciones Precauciones
<i>Carica papaya</i> (papaya)	Sus extractos mostraron actividad diurética y perfiles de excreción urinaria de electrolitos similares a los de la hidroclorotiazida en animales. (Sripanidkulchai y col. 2001)	La administración a mujeres sanas no modificó la excreción urinaria de sodio y magnesio, pero aumentó la excreción de potasio. (Tuekpe y col. 2006)	No se han reportado signos de toxicidad evidente en estudios de toxicidad aguda, subaguda y subcrónica realizados en distintas especies animales. (Afzani y col. 2012; Nghonjuyi y col. 2016, Ismail y col. 2014)	Evitar su uso en el embarazo y en pacientes con insuficiencia hepática. Evitar el uso conjunto con otros hipoglucemiantes orales, sustratos de la PGP y antibióticos con propiedades quelantes de

			El consumo en adultos es seguro para uso a corto plazo. (Lim y col. 2021)	caciones. (Lim y col. 2021)
<i>Urtica dioica</i> (ortiga)	Estudios en animales mostraron acción sobre la función renal dado que su administración indujo una mayor diuresis y natriuresis (Tahri y col. 2000)	Su administración redujo la presión arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a sus efectos diuréticos y natriuréticos (Kirchhoff, 1983)	Dosis elevadas mostraron efectos tóxicos en animales (Tahri y col. 2000) Mientras que en estudios en células aisladas a concentraciones de 350 µg/mL no mostraron efectos citotóxicos en macrófagos ni en hepatocitos, sugiriendo que el uso como alimento es seguro para la población (Carvalho y col. 2017)	Se desaconseja su uso en pacientes con insuficiencia renal, cardiaca y gastritis. Así también como en embarazo por su capacidad uterotónica. (Sharma y col.1983). Su uso puede interferir con terapias antihipertensivas, anticoagulantes y antidiabéticas (Newall y col. 1996)
<i>Smilax sp</i> (zarzaparrilla)	Ejerce acción diurética comparable a hidroclorotiazida en animales. (Abdala y col. 2012)	No hay estudios clínicos que evalúen la actividad diurética.	No se registraron eventos tóxicos en animales expuestos a estudios de toxicidad por lo que se ha administrado	Evitar la administración inyectable debido a que aumenta el riesgo de efectos hemolíticos

			clínicamente su seguridad. (Liu y col. 1992)	debido a su alto contenido de saponinas. Evitar la administración conjunta con digitálicos dado que puede aumentar la absorción del fármaco (Abdala y col. 2012)
<i>Euphorbia serpens</i> H.B.K (Yerba meona)	Los extractos acuosos y metanólicos mostraron efecto diurético en animales (Cheruse y col 1983)	No hay estudios clínicos que demuestren su diurética.	No existen reportes de estudios de toxicidad.	Evitar su uso en embarazo y lactancia por falta de estudios que avalen su inocuidad (Alonso y Desmachelier, 2015)

Plantas con acción antiséptica urinaria

Las infecciones agudas del tracto urinario bajo son una de la causa más frecuente de consulta durante la atención primaria sobre todo en mujeres. Datos epidemiológicos mundiales muestran que la incidencia actual de cistitis es mayor al 10% en el sexo femenino e incluso puede poner en riesgo su vida en el 50% de los casos donde aparecen complicaciones graves (Foxman, 2002). Su tratamiento por lo general, implica la prescripción de antibióticos ya sea de forma empírica o posterior a la tipificación bacteriológica. Sin embargo, estos tratamientos pueden ser problemáticos debido al cumplimiento de la posología recomendada y duración del mismo. Es por ello que son frecuentes los problemas de resistencia antibiótica, los efectos secundarios e inclusive el costo de los fármacos utilizados. Por otra parte, muchas mujeres que presentan síntomas de infección urinaria no presentan una infección bacteriológicamente probada y el curso de la enfermedad es autolimitado. Todos estos factores en su conjunto han derivado en la

necesidad de encontrar estrategias alternativas en mujeres que padezcan infecciones urinarias no complicadas (Afshar y col. 2018).

En este sentido, han sido identificados tratamientos alternativos con base en extractos de plantas medicinales en conjunto con analgésicos para proveer alivio sintomático y reducir el consumo de antibióticos en aquellos casos donde no se evidencia infección bacteriana.

***Arctostaphylos uva-ursi* (uva ursi)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/7147684@N03/4037850540>

Este pequeño arbusto con bayas rojas globosas no comestible, también conocido como “uva-ursi” es originario de las zonas montañosas europeas. El cultivo de *Arctostaphylos uva-ursi* (Familia Ericaceae) se extiende especialmente por la región de los Alpes y de los Apeninos. Hay registros de su uso medicinal por comunidades galesas que datan del siglo XIII y desde entonces se encuentran diversas referencias en farmacopeas de su uso como antiinflamatorio y antiséptico urinario.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: El uso medicinal de las hojas de *A. uva-ursi* ha sido aprobado por entes reguladores europeos como antiséptico urinario para el uso agudo de infecciones recurrentes del tracto urinario inferior (Little y col. 2010; Trill y col. 2017). Además, han sido reportado en bibliografía sus usos diuréticos, antibiótico, astringente y antiinflamatorio (EMA, 2012). Entre sus principales componentes se encuentran los glucósidos fenólicos (principalmente arbutina y metilbutina) cuyas agliconas son moléculas de hidroquinona y metilhidroquinona, flavonoides (miricetina, quercetina, quercitrina, miricitrina), taninos hidrolizables (ácido elálgico y gálico) terpenoides (amirina y ácido ursólico), iridoides y sustancias resinosas. (EMA, 2012). Las hojas de *A. uva-ursi* se pueden preparar en forma de infusión o macerado de sus hojas en una concentración de 3 gramos de droga seca en 150 ml de agua, consumidas 4 veces al día, principalmente alejadas de las comidas. La dosis diaria recomendada se estandariza en base al contenido de derivados de hidroquinona presentes. Por lo tanto, se recomiendan aquellas preparaciones que contengan entre 400 y 800 mg de derivados de hidroquinona (Capasso y col. 2016).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Sus propiedades medicinales se atribuyen principalmente a la presencia de compuestos fenólicos principalmente arbutina. Sin embargo, dado que sus extractos crudos son más activos como antisépticos que la arbutina aislada es posible que su actividad antiséptica dependa de la acción conjunta de varios de sus componentes. En este sentido, otros compuestos fenólicos tales como flavonoides y taninos contribuyen a tal actividad (Panusa y col. 2015; Olennikov y col. 2013). Schindler y col. (2002)

mostraron en un estudio aleatorizado en voluntarios sanos que la arbutina es excretada en orina luego de su administración oral en un porcentaje aproximado de 65%. El mecanismo por el cual la arbutina ejerce su efecto antiséptico urinario ha sido objeto de estudio y aún no ha sido dilucidado en su totalidad. Para el estudio de su mecanismo de acción se ha evaluado en detalle su farmacocinética, demostrándose que la hidroxiquinona, un metabolito de la arbutina, es el que ejerce la acción antiséptica y astringente en la mucosa del tracto urinario. Diferentes estudios sobre su farmacocinética han evaluado la formación de la hidroxiquinona y su mecanismo de acción. Por una parte, es sabido que la arbutina se hidroliza en la luz intestinal a difenol el cual se oxida inmediatamente a hidroquinona. Una vez absorbida, la hidroquinona se conjuga y llega a la orina donde ejerce su acción antiséptica y astringente como glucurónido y sulfato. También se hipotetiza que la arbutina se puede absorber sin cambios en el intestino y que durante la excreción renal se hidroliza a hidroquinona. De esta manera, cuando las dosis de hidroquinona urinaria superan 60 µg / ml se evidencia efectividad de su acción antiséptica y astringente en la mucosa del tracto urinario. El mecanismo de acción de la hidroquinona está relacionado con la destrucción de la pared bacteriana, lo que conduce a la pérdida de contenido intracelular y la muerte de las bacterias (Cela-López y col. 2021). Es motivo de estudio aún como este efecto puede variar con los cambios del pH urinario. Si bien la producción de hidroquinona en el tracto urinario es favorecida por una orina alcalina y existe la recomendación de evitar alimentos que la acidifiquen para evitar reducir su eficacia; estudios clínicos en voluntarios sanos mostraron que la alcalinización de la orina no parece ser un requisito previo para mejorar la actividad antiséptica de las hidroquinonas (Siegers y col. 2003). Por lo tanto, son necesarios estudios adicionales para esclarecer su mecanismo de acción. Adicionalmente, los extractos de *A. uva-ursi* ejercen actividad antimicrobiana contra varios microorganismos responsables de infecciones del tracto urinario, incluyendo *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Mycobacterium smegmatis*, acción que contribuye en el tratamiento de las infecciones urinarias (Jahodár y col. 1985). Por otra parte, la administración de arbutina aislada de las hojas de *Arctostaphylos uva-ursi* en conjunto con prednisolona o dexametasona en un modelo de dermatitis de contacto en ratones aumentó la acción inhibitoria de ambos glucocorticoides en dicha reacción de hipersensibilidad de tipo retardada, mostrando así sus propiedades antiinflamatorias (Matsuda y col. 1990). Los extractos de uva ursi han sido aprobados por entes regulatorios europeos para el tratamiento, pero no para la prevención de los procesos inflamatorios del tracto urinario. Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en mujeres demostraron que el tratamiento con extractos sólo de uva ursi o en combinación con otras plantas medicinales como *Taraxacum officinale*, disminuye la incidencia de cistitis y reduce la recurrencia de esta infección (Lenau y col. 1984). Recientemente se han realizado estudios clínicos randomizados, controlados y doble ciego para evaluar la eficacia del uso de analgésicos como el ibuprofeno en combinación con extracto de hoja de *Arctostaphylos uva-ursi* con el objetivo de proporcionar alivio sintomático de las infecciones urinarias no complicadas y reducir el consumo de antibióticos. Si bien no se encontraron efectos benéficos sobre la gravedad de los síntomas con ninguna de las intervenciones, existe evidencia de que el consejo de tomar

ibuprofeno reduce el consumo de antibióticos sin aumentar las complicaciones (Afshar y col. 2018; Trill y col. 2017; Moore y col. 2019).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: No hay evidencia directa en humanos que apoye el hecho de que el consumo de *Arctostaphylos uva-ursi* a las dosis recomendadas cause efectos adversos graves en sus consumidores tales como convulsiones, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad o cáncer. Por lo que se considera que, bajo las condiciones de uso recomendadas, *A. uva-ursi* es una opción terapéutica segura para el tratamiento de infecciones del tracto urinario inferior (García de Arriba y col. 2013). Ocasionalmente puede provocar un oscurecimiento de la orina como así también náuseas y vómitos en pacientes sensibles debido a su alto contenido de taninos (Capasso y col. 2006). Existen algunos reportes acerca de sus efectos inhibitorios sobre CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C19 y CYP19 (Chauhan y col. 2007; Scott y col. 2006), P-gP (Chauhan y col. 2007) y uridinadifosfato-glucuroniltransferasa (UGT) fundamentalmente sobre la isoforma UGT1A1 (Park y col. 2018). Si bien, estos hallazgos son útiles para garantizar el uso seguro y eficaz de extractos de uva-ursi en la práctica clínica, son necesarios más estudios para evaluar las consecuencias clínicas de éstos efectos. Por último, se desaconseja su uso en menores de 12 años, durante el embarazo y la lactancia por ausencia de datos que avalen su seguridad en estos grupos etarios (Capasso y col. 2006)

***Vaccinium* spp. (arándano)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/7551546@N08/2185646956>

Existen más de 30 especies nativas diferentes de arándanos que pertenecen al género *Vaccinium* (Familia Ericaceae) entre las que se encuentran el blueberry o arándano azul, el blackberry o arándano negro y el cranberry o arándano rojo. En Argentina, las especies más cultivadas son: *Vaccinium macrocarpon* (arándano rojo, foto), *Vaccinium corymbosum* (highbush o arándano alto) y *V. ashei* (rabbiteye u ojo de conejo). Tradicionalmente, el fruto y las hojas del arándano rojo han sido utilizados para el tratamiento y prevención de varias afecciones, tales como úlceras, infecciones del tracto urinario, diarrea, diabetes, dolencias estomacales y problemas hepáticos (De Benedetti, 2012).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Los arándanos están compuestos principalmente de agua (80 a 88%) y carbohidratos (10%). Además, poseen flavonoides, antocianinas, catequinas, triterpenoide, compuestos polifenólicos como los taninos, ácidos orgánicos (cítrico, málico, quínico y benzoico) y ácido ascórbico. Los productos a base de arándano, ya sea el jugo de sus frutos como las tabletas, se han utilizado por décadas como medicina alternativa para prevenir las infecciones urinarias, además del tratamiento tópico de heridas (Pérez-López y col. 2009; Amador-Mulero y col. 2014). Dentro de su amplia composición, los flavonoides y los taninos son los componentes a los que se les atribuye la mayor cantidad de propiedades medicinales. En cuanto a los taninos, éstos pueden clasificarse en taninos hidrolizables los que reaccionan con diferentes proteínas aumentando la resistencia a los agentes bacterianos y en taninos condensados (proantocianidinas) que se excretan por orinan debido a que son nutrientes hidrosolubles presentes en la piel de las bayas, semillas y parte leñosa de la planta (Amador-Mulero y col. 2014). De acuerdo con la mayor parte de los reportes bibliográficos una dosis estándar de 300 ml de jugo de arándano al día en concentración de 25 a 30% puede reducir hasta en 50% la bacteriuria.

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Ha sido ampliamente estudiado el mecanismo por el cual el arándano es efectivo en la prevención de las infecciones urinarias. Los primeros estudios propusieron que la acidez del arándano produciría un efecto antibacteriano en el tracto urinario (Blatherwick y Long, 1923). Sin embargo, más tarde esta hipótesis fue refutada por estudios clínicos que mostraron que el efecto benéfico observado no estaba relacionado al mayor contenido de ácidos en la orina (Avorn y col.1994). Actualmente, la bibliografía internacional avala que su acción como antiséptico urinario es debido a un efecto inhibitorio sobre la adherencia de las bacterias al uroepitelio, reduciendo así la infección urinaria (Ohnishi y col. 2006). Este efecto está relacionado con la prevención de la adhesión de las fimbrias tipo P de las bacterias uropatógenas mediado por la fracción ligada A de las proantocianidinas. Esta fracción de las proantocianidinas se une fuertemente a los lipopolisacáridos fundamentalmente de la membrana externa de las bacterias Gram- negativas como la *Escherichia coli* (Delehanty y col. 2007). También, es conocido que la adherencia de *E. coli* mediada por la fimbria tipo 1 al epitelio celular es alterada por el fluido vaginal. En este sentido, los extractos de arándano inhiben esta adherencia de forma dosis dependiente, por lo que el mantenimiento de flora vaginal puede ser relevante para la prevención de las infecciones urinarias (Gupta y col. 2007). La actividad del arándano se mantiene incluso frente a cepas de *E. coli* resistente a antibióticos (Howell y col. 2002). Un mecanismo adicional propuesto como responsable de su actividad antiséptica urinaria es la generación no enzimática de óxido nítrico por dismutación en condiciones ácidas del nitrato a NO₂ y NO, el que posee actividades antimicrobianas tiempo y dosis dependientes (MacMicking y col. 1997). Por otra parte, estudios in vitro más recientes mostraron que las proantocianidinas inhiben la formación de biopelículas de *Candida albicans* en orina artificial gracias a sus propiedades antiadherentes y quelantes de hierro (Rane y col. 2014). La capacidad quelante del hierro del jugo de arándanos fue previamente demostrada en cultivos de *E. coli* en los que el crecimiento bacteriano fue drásticamente disminuido debido a la alteración de genes que

transportan hierro y enzimas metabólicas esenciales. Además, esta propiedad es consistente con la presencia de proantocianidinas en los extractos evaluados (Lin y col. 2011). Sin embargo, estos componentes tienen una absorción limitada y un extenso metabolismo intestinal por lo cual no serían los únicos responsables de la actividad antiséptica urinaria de los extractos de arándanos. En este sentido se han recolectado en orina de forma posterior a la ingesta de arándanos flavonoides conjugados, ácidos fenólicos y otros metabolitos tales como la fenil-γ-valerolactonas como así también carbohidratos complejos y azúcares, terpenos y ácidos orgánicos preponderantes del arándano. Entre ellos, la D-manosa, es uno de los componentes de los cuales se ha comprobado en estudios in vitro que inhibe la adherencia bacteriana a las células uroepiteliales. También, la vitamina C (ácido ascórbico) y la fructosa son activas contra las infecciones urinarias, ya que promueven cambios en el estado físico de la orina (González de Llano y col. 2020).

Existen una amplia cantidad de ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados en bibliografía que avalan la eficacia de los extractos de arándanos como preventivo de las infecciones urinarias. Los resultados obtenidos permitieron a los autores concluir que el tratamiento con productos a base de arándano disminuyen la incidencia de infecciones urinarias recurrentes en el período de un año siendo más efectivo en mujeres que en hombres (Jepson y Craig, 2008). Bohbot y col. (2007) confirmaron a través de un estudio aleatorizado en mujeres que sufrieron 3 episodios de infección urinaria en 6 meses que la administración de los componentes totales de arándano en dosis única poscoito fue significativamente más efectiva que la administración de proantocianidinas aisladas y que el tratamiento con placebo. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que algún componente diferente a las proantocianidinas también puede contribuir al efecto preventivo del arándano rojo. Contrariamente a los estudios clínicos previamente descriptos, una revisión de estudios aleatorizados, controlados y doble ciego que involucraron mujeres premenopáusicas con antecedentes de infección reciente concluyó que no existe evidencia suficiente que avale la eficacia de la ingesta de arándano rojo para la prevención de las infecciones urinarias, marcando que la profilaxis antimicrobiana a bajas dosis continúa siendo el tratamiento de elección, a expensas de un aumento de la resistencia antibiótica (Musarella, 2012).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: No hay reportes de aparición de efectos adversos asociados al consumo de productos de arándano. Sin embargo, en algunos pacientes sensibles puede producir malestar estomacal el consumo de dosis elevadas de jugo. Tampoco hay estudios que avalen su seguridad durante la lactancia (Pérez-López y col. 2009). Por otro lado, existe vasta evidencia que respalda el uso del arándano para las infecciones urinarias durante el embarazo tanto por su efectividad como por su perfil de seguridad (Dugoua y col. 2008). Por otra parte, sólo se ha informado una posible interacción con el uso conjunto de warfarina. Aunque se ha demostrado que no se afectó el efecto anticoagulante en esos casos, se recomienda no administrar extractos de esta planta medicinal en conjunto con anticoagulantes orales (Paeng y col. 2007; Lija y col. 2007).

Referencias

- Abdala, S.; Martín-Herrera, D.; Benjume, D.; Gutierrez, S. (2012). Diuretic activity of some *Smilax canariensis* fractions. *Journal of Ethnopharmacology*, 140(2), 277– 281.
- Afshar, K.; Fleischmann, N.; Schmiemann, G.; Bleidorn, J.; Hummers-Pradier, E.; Friede, T.; Wegscheider, K.; Moore, M.; Gágyor, I. (2018). Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) - a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 203.
- Afzan A.; Abdullah, N.R.; Halim, S.Z.; Rashid, B.A.; Hazlini, R.; Semail, R.; Abdullah N.; Jantan, I.; Muhammad, H.; Ismail, A. (2012). Repeated dose 28-days oral toxicity study of *Carica papaya* L. leaf extract in Sprague Dawley rats. *Molecules*, 17(4), 4326-4342.
- Alonso, J.; Desmarchelier, C. (2015). Plantas medicinales autóctonas de la Argentina. Bases científicas para su aplicación en atención primaria de salud. Buenos Aires, Argentina: Corpus Editorial y Distribuidora.
- Alvarez, M.E.; María A.O.M.; Saad J.R. (2002). Diuretic activity of *Fabiana patagonica* in rats. *Phytotherapy Research*, 16(1), 71-73.
- Amador-Mulero, I.; Barajas de Santiago, C.; Ferreiro-García, C.; Fontán-Azpeitia, M.; García-Díaz, M.J.; García-Trabajo, E.; Lorezo-frades, R. (2014). Efectividad de la ingestión de arándano rojo sobre las infecciones del tracto urinario en embarazadas. *Matronas profesión*, 15(2), 50-55.
- Avorn, J.; Monane, M.; Gurwitz, J.H.; Glynn, R.J., Choodnovskiy, I.; Lipsitz, L.A. (1994). Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestión of cranberry juice. *JAMA*, 271(10), 751–754.
- Blatherwick, N.R.; Long, M.L. (1923). Studies of urinary acidity. II. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *Journal of Biological Chemistry*, 10, 815–818.
- Boeing, T.; Garcia Tafarelo Moreno, K.; Gasparotto Junior, A.; Mota da Silva, L.; de Souza, P. (2021). Phytochemistry and Pharmacology of the Genus Equisetum (Equisetaceae): A Narrative Review of the Species with Therapeutic Potential for Kidney Diseases. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 6658434.
- Bohbot, J.M. (2007). Résultats d'une etude randomisée en doublé aveugle sur la prévention des cystitis récidivants par GynDelta. *La Revue Pract Gynécol Obstétr. N° Special*, 3–6.
- Borchert, V.E.; Czyborra, P.; Fetscher, C.; Goepel, M.; Michel, M.C. (2004). Extracts from *Rhois aromatica* and *Solidaginis virgaurea* inhibit rat and human bladder contraction. *Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology*, 369(3), 281–286.
- Cano Perez, A.; Remigio Carhuamaca, K. y Reyes Villanueva, A.R. (2018). Efecto diurético comparativo del extracto hidroalcohólico de cola de caballo (*Equisetum giganteum*) y furosemida en ratas albinas (holtzman) (Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y Bioquímico). Recuperada de <http://repositorio.uigv.edu.pe/>

- Capasso, F.; Grandolini, G.; Izzo, A.A. (2006). *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali*. Italia: Springer-Verlag.
- Cardoso Bailão, E.F.L.; Devilla, I.A.; Cardoso da Conceição, E; Borges L.L. (2015). Bioactive compounds found in brazilian cerrado fruits. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 23760–23783.
- Carneiro, D.M.; Freire, R.C.; Deus Honório, T.C.; Zoghaib, I.; Fernandes, F.; Cardoso, S.; Leonice Manrique, L.; Tresvenzol, J.; Realino de Paula, J.; Lima Sousa, A.L.; Brandão Veiga Jardim, P.C.; da Cunha, L.C.(2014). Randomized, double-blind clinical trial to assess the acute diuretic effect of *Equisetum arvense* (field horsetail) in healthy volunteers. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 760683.
- Carvalho, A.R.; Costa G.; Figueirinha, A.; Liberal, J.; Prior, J.A. V.; Lopes, M.C.; Cruz, M.T.; Batista, M.T.(2017). *Urtica spp.*: Phenolic composition, safety, antioxidant and anti-inflammatory activities. *Food Research International*, 99(1), 485-494.
- Cela-López, J.M.; Camacho Roldán, C.J.; Gorka Gómez-Lizarraga, C.; Martínez, V. (2021). A natural alternative treatment for urinary tract infections: Itxasol©, the importance of the formulation. *Molecules*, 26(15), 4564.
- Chauhan, B.; Yu, C.; Krantis, A.; Scott, I.; Arnason, J.T.; Marles, R.J.; Foster, B.C. (2007). In vitro activity of uva-ursi against cytochrome P450 isoenzymes and P-glycoprotein. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 85(11), 1099-107.
- Cheruse, J.J.; Baldini, O.; Bruno Blanch, L.E. (1983). Ensayo Farmacodinámico Preliminar de *Euphorbia serpens* H.B.K. (Euphorbiaceae). *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 2(1),19-22.
- Chodera, A.; Dabrowska, K.; Sloderbach, A.; Skrzypczak, L.; Budzianowski, L. (1991). Effect of flavonoid fractions of *Solidago virgaurea* L on diuresis and levels of electrolytes. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 48(5-6), 35-7.
- Consolini, A.E.; Baldini, O.A.; Amat, A.G. (1999). Pharmacological basis for the empirical use of *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae) as antihypertensive. *Journal of Ethnopharmacology*, 66(1), 33-9.
- Consolini, A.E.; Ragone, M.I.; Tambussi, A.; Paura, A. (2007). Estudio observacional del consumo de plantas medicinales en la provincia de Buenos Aires, Argentina, en el periodo diciembre de 2004-noviembre de 2005. *Latin American Journal of Pharmacology*, 26(6), 924-36.
- Cornelio Mendieta, S.N. (2018). Efecto diurético del infuso de hojas de *Equisetum giganteum* L (cola de caballo) en *Rattus rattus* var. *Albinus*. (Tesis para optar al título de Profesional de Químico Farmacéutico). Recuperada de <http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/8934>
- Dat, D.D.; Ham, N.N.; Khac, D.H.; Lam, N.T.; Son, P.T.; Dau, N.V.; Grabe, M.; Johansson, R., Lindgren, G.; Stjernstrom, N.E. (1992). Studies on the individual and combined diuretics effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (*Zea mays*, *Imperata cylindrica*, *Plantago major* and *Orthosiphon stamineus*). *Journal of Ethnopharmacology*, 36(3), 225–231.
- De Benedetti, S. (2012). Recuperado de <http://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/840>

- de Souza, A.M.; Freitas de Oliveira, C.; Bednarczuk de Oliveira, V.; Martins Betim, F.C.; Gomes Miguel, O.; Dallarmi Miguel, M. (2018). Traditional Uses, Phytochemistry, and Antimicrobial Activities of *Eugenia* Species - A Review. *Planta Medica*, 84(17), 1232-1248.
- Delehanty, J.B.; Johnson, B.J.; Hickey, T.E.; Pons, T.; Ligler, F.S. (2007). Binding and neutralization of lipopolysaccharides by plant proanthocyanidins. *Journal of Natural Products*, 70(11), 1718–1724.
- do Vale Baracho, N.C.; Vicente, B.B.V.; D'Andréa, G.; Arruda, S.; Sanches, B.C.F.; de Brito, J. (2009). Study of acute hepatotoxicity of *Equisetum arvense* L. in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 24(6), 449-453.
- Doan, D.D.; Nguyen, N.H.; Doan, H.K.; Nguyen, T.L.; Phan, T.S.; van Dau, N.; Grabe, M.; Johansson, R.; Lindgren, G.; Stjernström, N.E. (1992). Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (*Zea mays*, *Imperata cylindrica*, *Plantago major* and *Orthosiphon stamineus*). *Journal of Ethnopharmacology* 36(3), 225-231.
- Dugoua, J.; Seely, D.; Perri, D.; Mills, E.; Koren, G. (2008). Safety and efficacy of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 15(1), e80-6.
- EMA European Medicines Agency. (2012). Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. folium. Recuperado de https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/draft-assessment-report-arctostaphylos-uva-ursi-l-spreng-folium_en.pdf.
- Foxman, B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *American Journal of Medicine*, 113(2), 5S-13S.
- Fursenco, C.; Calalb, T.; Uncu, L.; Dinu, M.; Ancuceanu, R. (2020). *Solidago virgaurea* L.: A Review of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. *Biomolecules*, 10(12), 1619.
- García de Arriba, S.; Belal Naser, B.; Klaus-Ulrich Nolte, K. (2013). Risk assessment of free hydroquinone derived from *Arctostaphylos Uva-ursi* folium herbal preparations. *International Journal of Toxicology*, 32(6), 442-453.
- George, G.O.; Idu, F.K. (2015). Corn silk aqueous extracts and intraocular pressure of systemic and non-systemic hypertensive subjects. *Clinical and Experimental Optometry*, 98, 138–149.
- González de Llano, D.; Moreno-Arribas, M.V.; Bartolomé, B. (2020). Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*, 25(15), 3523.
- Gozalczany, S.; Rojo, A.; Rondinaz, R.; de Benedetti, S.; Acevedo, C. (1999). Estudio de Toxicidad Aguda por Vía Oral de Plantas Medicinales Argentinas. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 18(3), 221-4.
- Gupta, K.; Chou, M.Y.; Howell, A.; Wobbe, C.; Grady, R.; Stapleton, A.E. (2007). Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *Journal of Urology*, 177(6), 2357–2360.
- Ha, A.W.; Kang, H.J.; Kim, S.L.; Kim, M.H.; Kim, W.K. (2018). Acute and Subacute Toxicity Evaluation of Corn Silk Extract. *Preventive Nutrition and Food Science*, 23(1), 70-76.

- Hasanudin, K.; Hashim, P.; Mustafa, S. (2012). Corn Silk (*Stigma Maydis*) in Healthcare: A Phytochemical and Pharmacological Review. *Molecules*. 17(8), 9697–9715.
- Howell, A.B. (2002). Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 42(3), 273-8.
- Ismail, Z.; Halim, S.Z.; Abdullah, N.R.; Afzan, A.; Abdul Rashid, B.A.; Jantan I. (2014). Safety Evaluation of Oral Toxicity of *Carica papaya* Linn. Leaves: A Subchronic Toxicity Study in Sprague Dawley Rats. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 741470.
- Jahodár, L.; Jílek, P.; Páktová, M.; Dvoráková, V. (1985). Antimicrobial effect of arbutin and an extract of the leaves of *Arctostaphylos uva-ursi* in vitro. *Ceskoslovenska farmacie*, 34,174-8.
- Jepson, R.G. y Craig, J.C. (2008). Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. CD001321.
- Kaspers, U.; Poetsch, F.; Nahrstedt, A.; Chatterjee, S.S. (1998) Diuretic effects of extracts and fractions obtained from different *Solidago* species. *Naunyn-Schmiedeberg's Archive of Pharmacology*, 358(2), S.R495
- Kirchhoff, H.W. (1983) *Urtica* juice as a diuretic. *Zeitschrift fur Phytotherapie*, 4, 621-626.
- Lee, M.H.; Chiou, J.F.; Yen, K.Y.; Yang L.L.(2000). EBV DNA polymerase inhibition of tannins from *Eugenia uniflora*. *Cancer Letters*, 154(2),131-6.
- Lenau, H.; Hoxter, G.; Muller, A.; Maier-Lenz, H. (1984). Efficacy and tolerance of a mixture of plant extracts and alpha-tocopherol acetate in patients with irritable bladder and/or urinary incontinence. *Therapiewoche*, 34, 6054-6059.
- Li, C.; Lee, Y.; Lo, H.; Huang, Y.; Hsiang, C.; Ho, T. (2019). Antihypertensive Effects of Corn Silk Extract and Its Novel Bioactive Constituent in Spontaneously Hypertensive Rats: The Involvement of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Molecules*. 24(10), 1886.
- Lilja, J.J.; Backman, J.T.; Neuvonen, P.J. (2007). Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam – probes of CYP2C9, CYP1A2, and CYP3A4. *Clinical Pharmacology & Therapeutic*, 81, 833–839.
- Lim, X.Y.; Chan, J.S.W.; Japri, N.; Lee, J.C.; Tan, T.Y.C. (2021). *Carica papaya* L. Leaf: A Systematic Scoping Review on Biological Safety and Herb-Drug Interactions. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 5511221.
- Lin, B.; Johnson, B.J.; Rubin, R.A.; Malanoski, A.P.; Ligler, F.S. (2011). Iron chelation by cranberry juice and its impact on *Escherichia coli* growth. *Biofactors*, 37, 121-30.
- Little, P.; Moore, M.V.; Turner, S.; Rumsby, K.; Warner, G.; Lowes, J.A.; Smith, H.; Hawke, C.; Leydon, G.; Arscott, A.; Turner, D.; Mullee, M. (2010). Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract. infection: randomised controlled trial. *BMJ*. 340, c199.
- Liu, X.R.; Han, W.Q.; Sun, D.R. (1992). Treatment of intestinal metaplasia and atypical hyperplasia of gastric mucosa with xiao wei yan powder. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 580, 602-603.

- MacMicking, J.; Xie, Q.W.; Nathan, C. (1997). Nitric oxide and macrophage function. *Annual Review of Immunology*, 15, 323–350.
- Mamedova, K.T.; Gysejnova, I.D. (1996). Effect of Equisetum arvense L. on diuresis. *Doklady - Akad Nauk Azerb*, 51, 175-179.
- Matsuda, H.; Nakata, H.; Tanaka, T.; Kubo, M. (1990). Pharmacological study on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. II. Combined effects of arbutin and prednisolone or dexamethazone on immuno-inflammation. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*; 110, 68-76.
- Molares, S.; Ladio, A. (2014). Medicinal plants in the cultural landscape of a Mapuche-Tehuelche community in arid Argentine Patagonia: an eco-sensorial approach. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 10 (61), 14.
- Moore, M.; Trill, J.; Simpson, C.; Webley, F.; Radford, M.; Stanton, L.; Maishman, T.; Galanopoulou, A.; Flower, A.; Eyles, C.; Willcox, M.; Hay, A.D.; van der Werf, E.; Gibbons, S.; Lewith, G.; Little, P.; Griffiths, G. (2019). Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. *Clinical Microbiology and Infection*, 25, 973-980.
- Musarella, N. (2012). Eficacia del uso de arándanos para la profilaxis de las infecciones recurrentes del tracto urinario. *Evidencia Actividad Practica Ambulatoria*, 15, 158-159.
- Newall, D.; Anderson, L.; Phillipson, J. (1996). Herbal Medicines. London: The Pharmaceutical Press.
- Nghonjuyi, N.W.; Taiwe, C.K.; Toukala, J.P.; Lisita, F.; Soares Juliano, R.; Kuokuo Kimbi, H. (2016). Acute and sub-chronic toxicity studies of three plants used in Cameroonian ethnoveterinary medicine: Aloe vera (L.) Burm. f. (Xanthorrhoeaceae) leaves, Carica papaya L. (Caricaceae) seeds or leaves, and Mimosa pudica L. (Fabaceae) leaves in Kabir chicks. *Journal of Ethnopharmacology*, 178, 40-9.
- Ohnishi, R.; Ito, H.; Kasajima, N.; Kaneda, M.; Kariyama, R.; Kumon, H.; Hatano, T.; Yoshida, T. (2006). Urinary excretion of anthocyanins in humans after cranberry juice ingestion. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 70, 681–1687.
- Olennikov, D.N.; Chekhirova, G.V. (2013). Galloylpicein and other phenolic compounds from Arctostaphylos uva-ursi. *Chemistry of Natural Compounds*, 49, 1–7.
- Paeng, C.H.; Sprague, M.; Jackevicius, C.A. (2007). Interaction between warfarin and cranberry juice. *Clinical Therapeutics*, 29, 1730–1735.
- Păltinean, R.; Mocan, A.; Vlase, L.; Gheldiu, A.M.; Crișan, G.; Ielciu, I.; Voștinaru, O.; Crișan, O. (2017). Evaluation of polyphenolic content, antioxidant and diuretic activities of six *Fumaria* species. *Molecules*. 22, 639.
- Panusa, A.; Petrucci, R.; Marrosu, G.; Multari, G.; Romana-Gallo, F. (2015). HPLC-PDAESI-TOF/MS metabolic profiling of Arctostaphylos pungens and Arctostaphylos uva-ursi: A comparative study of phenolic compounds from leaf metabolic extract. *Phytochemistry*, 115, 79–88.
- Park, J.B.; Doyun Kim, D.; Min, J.S.; Jeong, S.; Cho, D-Y.; Zheng, Y.F.; Yoon, K.D.; Bae, S.K. (2018). Identification and characterization of in vitro inhibitors against UDP-

- glucuronosyltransferase 1A1 in uva-ursi extracts and evaluation of in vivo uva-ursi-drug interactions. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 651-661.
- Pérez Gutiérrez, R.M., Laguna, G.Y.; Walkowski, A. (1985). Diuretic activity of Mexican equisetum. *Journal of Ethnopharmacology*, 14(2-3), 269-272.
- Pérez Machín, M.; Morón Rodríguez, F.J. (2011). Consideraciones farmacológicas sobre principios activos en plantas medicinales con actividad diurética. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 6(2), 35-40.
- Pérez, M.; Boffi, M. y Morón, F. (2011). Preliminary experimental diuretic activity of plants used by cuban population. *Latin American Journal of Pharmacology*, 30 (3), 588-592.
- Pinheiro, A.C.S.; Pais, A.A.; Tardivo, A.C.B.; Alves, M.J.Q.F. (2011). Effect of aqueous extract of corn silks (*Zea mays* L.) on the renal excretion of water and electrolytes and arterial pressure in anesthetized wistar rats. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 13, 375–381.
- Quispe, C.; Viveros-Valdez, E.; Schmeda-Hirschmann, G. (2012). Phenolic constituents of the Chilean herbal tea *Fabiana imbricata* R. et P. *Plant Foods for Human Nutrition*, 67(3), 242-246.
- Rane, H.S.; Bernardo, S.M.; Howell, A.B.; Lee, S.A. (2014). Cranberry-derived proanthocyanidins prevent formation of *Candida albicans* biofilms in artificial urine through biofilm- and adherence-specific mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 428-36.
- Reyes, M.; Schmeda-Hirschmann, G.; Razmilic, I.; Theoduloz, C.; Yáñez, T.; Rodríguez, J.A. (2005). Gastroprotective activity of sesquiterpene derivatives from *Fabiana imbricata*. *Phytotherapy Research*, 19(12), 1038-1042.
- Schindler, G.; Patzak, U.; Brinkhaus, B.; von Niecieck, A.; Wittig, J.; Krähmer, N.; Glöckl, I.; Veit, M. (2002). Urinary excretion and metabolism of arbutin after oral administration of *Arctostaphylos uvae ursi* extract as film-coated tablets and aqueous solution in healthy humans. *Clinical Pharmacology*, 42, 920-927.
- Schmeda-Hirschmann, G.; Theoduloz C. (2019). *Fabiana imbricata* Ruiz et Pav. (Solanaceae), a review of an important Patagonian medicinal plant. *Journal of Ethnopharmacology*. 228,26–39.
- Sharma, B.B.; Varshney, M.D.; Gupta, D.N.; Prakash, A.O. (1993). Antiinfertility screening of plants. Part I. Effect of ten indigenous plants on early pregnancy in albino rats. *Internal Journal of Crude Drug Research*, 21, 183-7.
- Shi, S.; Li, S.; Li, W.; Xu H. (2019). Corn Silk Tea for Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2915498.
- Siegers, C.; Bodinet, C.; Ali, S.S.; Siegers, C. P. (2003). Bacterial deconjugation of Arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine*. 10, 58 – 60.
- Sripanidkulchai, B., Wongpanich, V., Laupattarakasem, P., Suwansaksr, J.; Jirakulsomchok, D. (2001). Diuretic effects of selected Thai indigenous medicinal plants in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 75,185-190.

- Tago, Y.; Wei, M.; Ishii, N.; Kakehashi, A.; Wanibuchi, H. (2010). Evaluation of the Subchronic Toxicity of Dietary Administered Equisetum arvense in F344 Rats. *Journal of Toxicologic Pathology*, 23(4), 245-51.
- Tahri, A.; Yamani, S.; Legssyer, A.; Aziz, M.; Mekhfi, H.; Bnouham, M.; Ziyat, A. (2000). Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of Urtica dioica in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 73(1-2), 95-100.
- Trill, J.; Simpson, C.; Webley, F.; Radford, M.; Stanton, L.; Maishman, T.; Galanopoulou, A.; Flower, A.; Eyles, C.; Willcox, M.; Hay, A.; Griffiths, G.; Little, P.; Lewith, G.; Moore, M. (2017). Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments of adult female urinary tract infection (ATAFUTI): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18, 421.
- Tuekpe, M.K-N.; Todoriki, H.; Sasaki, S.; Zheng, K-C.; Ariizumi, M. (2006). Potassium excretion in healthy Japanese women was increased by a dietary intervention utilizing home-parcel delivery of Okinawan vegetables. *Hypertension Research*, 29(6), 389-96.
- Velázquez, D.V.O.; Xavier, H.S.; Batista, J.E.M.; de Castro-Chavesa, C. (2005). Zea mays L. extracts modify glomerular function and potassium urinary excretion in conscious rats. *Phytomedicine*, 12, 363–369.
- Wang, C.; Zhang, T.; Liu, J.; Lu, S.; Zhang, C.; Wang, E.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Liu J. (2011). Subchronic toxicity study of corn silk with rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 36-43.
- Yarnell, E.(2002). Botanical medicines for the urinary tract. *World Journal of Urology*, 20, 285–293.
- Zhang, H.; Li, N.; Li, K. y Li, P. (2015). Effect of ethanol root extract of equisetum arvense (L) on urinary bladder activity in rats and analysis of principal plant constituents. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(8), 1451–1458.

CAPÍTULO 4

Plantas medicinales para afecciones cardiovasculares

Alicia E. Consolini

Sólo con el corazón se puede ver bien.
Lo esencial es invisible a los ojos.
– Antoine de Saint Exupery, *El Principito*

Las afecciones cardiovasculares constituyen la más frecuente causa de morbi-mortalidad en el mundo, y aparecen como una enfermedad silente, sin sintomatología inicial. Sin embargo, se conocen los factores de riesgo que predisponen a ellas, particularmente el sedentarismo, el consumo de alimentos ricos en sodio o conservados, el cigarrillo, el alcohol, el estrés y la obesidad, así como la edad superior a 40 o 50 años. Por ello, una vez diagnosticadas requieren el cumplimiento de la medicación por parte del paciente, y el cambio de sus hábitos de riesgo. Además, el paciente puede utilizar plantas medicinales para optimizar algunos de los tratamientos, ya sea antihipertensivo o para las alteraciones en la circulación venosa o arteriolar. De hecho, los dos últimos trastornos basan el tratamiento medicamentoso en principios activos de plantas medicinales, sean purificados o en extracto seco como base de diversas formas farmacéuticas.

Brevemente, recordemos que la **hipertensión arterial** (aumento crónico de la presión arterial diastólica y sistólica, con consecuencias renales, cerebrales o cardíacas) puede ser tratada con fármacos o principios activos con mecanismos de acción como: inhibición de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA), antagonistas competitivos del receptor AT1, antagonistas del receptor beta1-adrenérgico (beta-bloqueantes), agonistas del receptor alfa-2 adrenérgico, antagonistas del receptor alfa-1 adrenérgico, diuréticos, antagonistas del receptor de aldosterona, vasodilatación directa por bloqueo de canales de Ca^{2+} tipo L o activación de canales de K^+ del músculo liso vascular (Goodman y Gilman 2018; Consolini y Ragone, 2017).

Entre los trastornos vasculares periféricos, las **insuficiencias venosas** son muy frecuentes (40% de la población occidental, en buena medida debido al sedentarismo). Las formas clínicas comprenden las **várices** que son ensanchamientos de las venas con debilitamiento de su pared y en ciertos casos estasis venosa, ya sea en las pequeñas vénulas superficiales (arañitas azuladas) o en las vénulas internas y venas mayores (que se engrosan y sobresalen de la piel); **sensación de piernas cansadas** por estasis y edema (puede o no acompañar a las várices); **hemorroides** que son dilataciones de las venas rectales internas o externas, agravadas por

constipación, embarazo que ejerce presión en el intestino, alimentos picantes. Los tratamientos requieren en general reducir la permeabilidad de la pared venosa para atenuar el edema, y disminuir la degradación de la pared venosa, que depende de enzimas lisosomales, de elastasa y de hialuronidasa. Las diversas formas están favorecidas por el sedentarismo, las toxinas o compuestos oxidativos y también tienen un componente hereditario. La oxidación de lípidos de membrana (peroxidación lipídica) puede formar peróxidos como el MDA (malondialdehído) que puede actuar sobre proteínas, afectando las fibras de elastina y de colágeno, además de afectar el metabolismo celular y el ADN. Los principios activos de plantas son adecuados para tratar estas insuficiencias venosas porque producen acciones venotónicas, antioxidantes y tipo vitamina P (mejora de la permeabilidad vascular).

Otro trastorno periférico son las **insuficiencias arteriolas**, en las cuales se reduce el flujo sanguíneo en ciertos lechos arteriolas como el sistema vestibular-oído interno (vértigo y tinnitus o zumbidos), las arteriolas de miembros inferiores (claudicación intermitente), el hipocampo y sistema límbico (pérdida de memoria, Alzheimer, Parkinson, o problemas motores por accidente cerebrovascular o ACV), isquemia miocárdica con riesgo de atontamiento o infarto miocárdicos. El origen de la reducción del flujo sanguíneo suele estar en el endotelio de los vasos, donde se produce la formación de ateromas por elevados niveles de LDL-colesterol que se depositan en el endotelio, seguido de factores oxidativos que generan peroxidación lipídica, factores inflamatorios locales (macrófagos que liberan prostaglandinas, PG, y peróxidos), y plaquetas hiperactivas, entre otros.

Por otra parte, entre las **enfermedades cardíacas** se encuentran:

Insuficiencias coronarias que conducen al angor o angina de pecho: patología en la cual se produce una obstrucción parcial o total de una o más arteriolas coronarias por depósito de placas de ateroma (angor estable) o debido a un vasoespasmio asociado a estrés (angor inestable). La consecuencia es que se produce una isquemia por bajo flujo que interrumpe la oxigenación de las células cardíacas (cardiomiocitos) irrigadas por esa arteriola, lo cual genera alteraciones en el metabolismo mitocondrial (sobrecarga de especies reactivas de oxígeno, ROS, y de calcio). Esto desencadena mecanismos de disfunción contráctil y apoptosis, y se producen consecuencias en la perfusión que van desde el atontamiento miocárdico (baja contractilidad) al infarto miocárdico (IM) irreversible de mayor o menor extensión y gravedad (apoptosis) según la duración del período isquémico. Las estrategias terapéuticas se basan en mejorar la irrigación por vasodilatación coronaria, reducir la producción de ROS o atraparlos (“*scavenging*”), mejorar los mecanismos de eflujo de Ca^{2+} mitocondrial y celular, y reducir la demanda de oxígeno cardíaca a partir de la reducción de la frecuencia (con bloqueantes de canales L de Ca^{2+} o beta-bloqueantes adrenérgicos) y consecuentemente del gasto cardíaco (volumen minuto).

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): patología en la cual el corazón tiene reducida su contractilidad, a causa de la edad, de la hipertensión arterial crónica y no controlada, o de otra causa. La consecuencia es una reducción del volumen sistólico (VS), lo cual origina activación de mecanismos compensadores como la descarga simpática refleja vía baroreceptores y la cascada renina-angiotensina-aldosterona. El resultado es un aumento de la poscarga

(resistencia periférica arteriolar) y de la precarga (aumento de la presión venosa) con consecuencias diversas según el lado cardíaco más afectado, y el grado de afección. Los síntomas incluyen astenia y fatiga muscular, y edemas de miembros inferiores o de pulmón. La estrategia terapéutica para tratar la ICC se basa principalmente en la reducción de la precarga y la poscarga con antihipertensivos, especialmente aquellos que reducen la cascada renina-angiotensina-aldosterona o sus efectos, y la estimulación simpática. Estos fármacos también previenen la hipertrofia a largo plazo por reducir factores inflamatorios y génicos proliferativos.

Arritmias cardíacas: es un grupo heterogéneo de alteraciones del ritmo cardíaco, que mayormente elevan la frecuencia sinusal (taquicardia) o generan alteraciones ectópicas (postdespolarizaciones tempranas o tardías, re-entradas, taquicardia polimorfa, fibrilación). Las estrategias farmacológicas incluyen la reducción de la frecuencia y/o de la actividad ectópica (por bloqueo de las corrientes de Ca^{2+} o del receptor beta-adrenérgico), y/o el aumento del período refractario (por bloqueo de las corrientes de Na^+ y/o de las corrientes de K^+).

Metodologías de estudio

La **actividad antihipertensiva** se debe evaluar in vivo, mediante alguno de los siguientes métodos:

Indirecto: con esfingomanómetro de alta sensibilidad en la arteria caudal de la rata consciente, estando ésta inmovilizada en un cepo y calefaccionada para lograr buena dilatación de la arteria. Este método sólo permite evaluar las presiones sistólicas, y calcular la frecuencia cardíaca, pero es no-invasivo, y permite evaluar tratamientos prolongados vía oral.

Directo: bajo anestesia de la rata se canula una vena mayor (puede ser la yugular externa o la safena) para la infusión de la droga a evaluar, y la arteria carótida interna para conectar el torrente sanguíneo con un transductor de presión, mediante cánula heparinizada. Se registra en polígrafo analógico-digital la presión diastólica y sistólica. Es invasivo y admite tratamientos agudos en general, excepto si se mantiene la cánula en la rata recuperada para repetir medidas.

En ratas normotensas pueden detectarse efectos hipotensores, pero las acciones antihipertensivas no hipotensoras y crónicas se podrían detectar sólo en algún *modelo de hipertensión arterial*, como por ejemplo el de ratas espontáneamente hipertensas (SHR), el de HTA dependiente de renina (un clip para estrechar una de las arterias renales), el de HTA dependiente de sodio (extirpado 1 riñón-1clip en la otra arteria renal) o DOCA-salt (tratamiento con desoxicorticoesterona y ClNa).

Entre los mecanismos de acción, pueden evaluarse las modificaciones de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona, los efectos en la inervación simpática mediante diversos modelos, y/o efectos directos en *preparados de arterias aisladas*, principalmente lecho arterial mesentérico (vasos de resistencia) o de aorta aislada contenidos en cubas de doble camisa y sumergidas en solución Krebs nutritiva oxigenada (Consolini y Ragone, 2017).

Los **efectos a nivel cardíaco** se pueden evaluar con corazones aislados perfundidos mediante la técnica de Langendorff, que consiste en la perfusión retrógrada por aorta de una

solución Krebs nutritiva y oxigenada que circula por las coronarias. Es la única vía natural que permite irrigar y oxigenar al miocardio ventricular sin riesgos de isquemias. En este preparado se introduce en el ventrículo izquierdo una cánula con un globito de látex de volumen regulable conteniendo agua, el cual se sutura para que no sea expulsado durante la actividad cardíaca, y se infla con agua al volumen óptimo para desarrollar la mayor fuerza contráctil. El corazón se estimula espontáneamente si se conservan las aurículas para evaluar efectos en la frecuencia cardíaca. En el caso en que se desee analizar efectos en la contractilidad, después de remover las aurículas se estimula por medio de 2 electrodos conectados al estimulador eléctrico (5v-5ms) a una frecuencia constante (para evitar influencia de la frecuencia sobre la fuerza). Una vez registrado las señales del experimento, se mide la máxima presión intraventricular izquierda en la contracción (LVP), la presión diastólica (LVEDP), las velocidades máximas de contracción (+dP/dt) y de relajación (-dP/dt), la integral presión-tiempo (IPt). Además, según el tipo de estudio y las metodologías del grupo de trabajo se pueden efectuar diversas mediciones bioquímicas (enzimas y sus reacciones o fosforilaciones, segundos mensajeros, entre otros muchos), calorimetría, western-blot para expresión proteica, marcadores de apoptosis o de oxidación celular (especies reactivas de oxígeno, ROS), técnicas de PCR, y calorimetría (para evaluar la economía muscular y la energética), entre otras. También es posible trabajar con un músculo cardíaco más pequeño como es el papilar o las aurículas aisladas en una cuba de superfusión. Y a nivel celular se puede trabajar con cardiomiocitos aislados o en cultivo. Para ello, a un corazón perfundido se le reemplaza la solución Krebs original por otra que contenga enzimas (colagenasa y proteasa) que bajo ciertos pasos de aislamiento permitirá disgregar las células que permanecerán vitales en un medio específico. De este modo se pueden evaluar diversas actividades, con metodologías sensibles como las electrofisiológicas (corrientes, potencial de membrana), las mecánicas (grado de acortamiento), y las fluorométricas (con fluoróforos que pueden formar complejos con Ca^{2+} libre en ciertos compartimentos, con el pH o con las mitocondrias polarizadas y despolarizadas, entre otros).

Para evaluar acción cardioprotectora frente a la insuficiencia coronaria y el daño isquémico se realizan modelos de isquemia y reperfusión (I/R) que consisten en la interrupción transitoriamente el flujo coronario al miocardio, sea in vivo (por ligadura de la arteria coronaria descendente) o ex vivo (por corte del flujo de perfusión o isquemia global, o por reducción del flujo en la hipoperfusión o isquemia de bajo flujo). Luego de un periodo establecido de isquemia (15, 20 o 30 minutos según el modelo) se reperfunde (en el primer caso con sangre al liberar la ligadura coronaria, y en el segundo reanudando la perfusión de solución nutritiva). Las consecuencias varían, según la duración de la isquemia, entre el atontamiento (reducida recuperación contráctil) y el infarto (con muerte celular irreversible). Suelen medirse, además de la contractilidad recuperada en la reperfusión, el grado de infarto, y marcadores bioquímicos como la pérdida a sangre o a la perfusión de proteínas como la lactato-deshidrogenasa (LDH), la creatina-kinasa (CrK) y el citocromo-c que indican daño de la membrana plasmática miocárdica. También se pueden medir por western-blot las proteínas miocárdicas que indican apoptosis miocárdica dependiente de proteínas proapoptóticas (Bax, caspasa-3) y de otras antiapoptóticas (Bcl2), de mediadores inflamatorios

(factor NF- κ B, COX-2, TNF- α , IL-1, and IL-6, iNOS) así como enzimas antioxidantes que marcan daño oxidativo si se reducen (catalasa, superóxido-reductasa, glutatión) y metabolitos (malondialdehído y productos de peroxidación lipídica). Otras enzimas que pueden medirse (NOS, xantino-oxidasa, glutatión-peroxidasa) son las que generan especies reactivas de oxígeno (ROS) que disparan el daño mitocondrial, y el consecuente desbalance energético celular que conduce a la apoptosis. Dado que las mitocondrias son las organelas esenciales que transforman el oxígeno y sustratos en compuestos de alta energía (ATP, CrP), se afectan sensiblemente en la I/R o en la hipoxia. La Figura 1 muestra las principales vías celulares que se activan por exceso de ROS y de Ca^{2+} , las cuales conducen a la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) y la consecuente pérdida de componentes mitocondriales que disparan la apoptosis; y las vías antiapoptóticas que atenúan la activación del mPTP y conducen a cardioprotección. Observar que niveles bajos de ROS y de NO son cardioprotectores, mientras en exceso conducen a la apoptosis.

Es posible estudiar la disfunción mitocondrial, ya sea “in situ” en el miocardio midiendo consumo de oxígeno o calorimetría, y en cardiomiocitos aislados midiendo sus niveles de Ca^{2+} y su potencial de membrana por fluorimetría, o aislándolas y midiendo además el “hinchamiento” que refleja la disfunción mitocondrial.

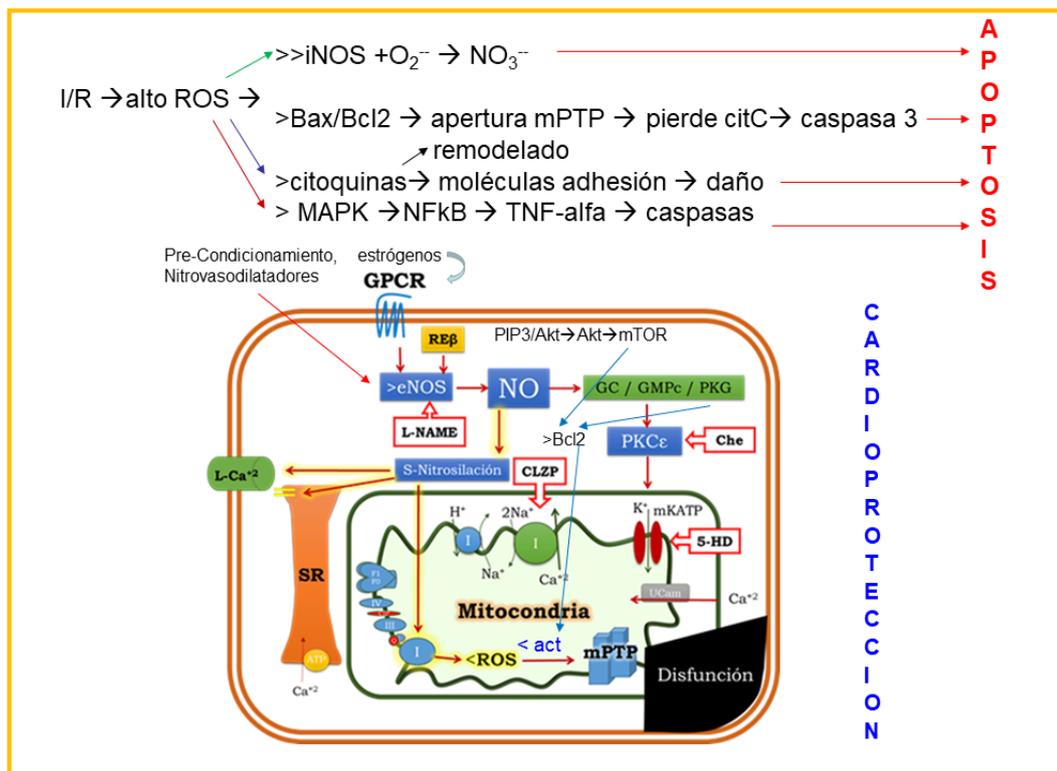


Figura 1: Esquema de vías que se activan ante un episodio de isquemia/reperfusión cardíaca (I/R) y conducen a la apoptosis que desencadena infarto (arriba), y vías que permiten atenuar la incidencia de disfunción cardíaca o apoptosis, permitiendo la cardioprotección (abajo).

Plantas para tratar la hipertensión arterial

Olivo (*Olea europea* L.)



Foto de Brandt, Wilhelm; Gürke, M.; Köhler, F. E.; Pabst, G.; Schellenberg, G.; Vogtherr, Max.
<https://www.flickr.com/photos/biodivlibrary/8232783218>

Las hojas de este árbol de la familia Oleaceae, originario de la región del Mediterráneo y empleado desde las épocas de griegos y romanos, tienen propiedades vasodilatadoras, hipolipemiantes e hipoglucemiantes, en infusión o tintura.

Su principal constituyente es el *oleoeuropeósido* u *oleoeuropeína*, que es un secoiridoide fenólico, y se ha demostrado su actividad **vasodilatadora y bradicardizante**, por inhibición de los canales de Ca^{2+} tipo L (Scheffler y col. 2008). Gilani y col. (2005) administraron vía i.v. extracto crudo acuoso-metanólico de los frutos de *O. europea* a ratas normotensas anestesiadas y detectaron una caída dosis-dependiente (30-100 mg/kg) de la presión arterial, efecto que no cambió por atropinización. Además, 0.1-3.0 mg/ml del extracto inhibió la frecuencia espontánea de aurículas de cobayo aisladas, y relajó las contracciones de aorta aislada de conejo inducidas por alta $[K^+]$ o por fenilefrina, sugiriendo el bloqueo de los canales de Ca^{2+} tipo L que están presentes en ambos tejidos. Este mecanismo fue confirmado porque además en aorta desplazó a la derecha las curvas concentración-respuesta (CCR) de Ca^{2+} realizadas en medio despolarizante, similar a verapamilo.

Por otra parte, las hojas de olivo poseen también *flavonoides derivados de la quercetina, apigenina y luteolina*, que se comportan como antagonistas no competitivos de la contracción dependiente del agonista e interfieren también con el influjo de Ca^{2+} o su activación de los miofilamentos. Estos mecanismos también le dan utilidad como vasodilatador coronario en pacientes de angor o angina de pecho. Otros estudios demostraron que el extracto de olivo también inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (ECA) in vitro y resultó efectivo para reducir la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) (Ribeiro y col. 1986). En otro modelo de ratas que adquieren hipertensión por tratamiento con L-NAME (que inhibe a la NO-sintasa endotelial, eNOS, reduciendo la producción de NO endotelial) durante 8 semanas, un extracto de hojas de olivo previno (administrado diariamente 4 semanas antes) o revirtió (administrado 4 semanas después del L-NAME) la hipertensión (Khayyal y col. 2002). Además,

los flavonoides tienen acción antioxidante, por lo cual inhiben la peroxidación lipídica y formación de ateromas (Castillo García y Martínez Solís, 2016). Las acciones del extracto acuoso de *O. europea* fueron estudiadas en un cultivo de células endoteliales vasculares, encontrando que redujo la formación intracelular de ROS y mejoró la viabilidad celular de modo dosis – dependiente, y en aurícula y en aorta aisladas de cobayo mostró respectivamente efectos inotrópico negativo y vasorelajante sin efectos cronotrópicos (Miccucci y col. 2015). Además, los autores demostraron que sus efectos se potenciaron por el extracto de *Hybiscus* especialmente en los efectos citoprotectores y antioxidantes, y se generó cronotropismo negativo, mientras se caracterizó la presencia de los secoiridoides oleoerupeína, hidroxioleoerupeína y glucósido de elenólico, y los flavonoides luteolina en diversos glucósidos y rutina, y de verbascósido.

A nivel cardíaco, se estudió un extracto de hojas de olivo en corazón aislado de conejo perfundido por el método de Langendorff, en el cual redujo la máxima presión intraventricular desarrollada en la contracción del ventrículo izquierdo (LVP) y la frecuencia cardíaca (FC), aumentó el flujo coronario relativo (FCr, estimado como el cociente entre el flujo coronario y el producto LVP*FC), todos en forma dependiente de la concentración de oleoerupeína en el medio (1 a 50 μM) (Scheffler y col. 2008). Además, los autores demostraron que el extracto se comportó como un inhibidor de las corrientes de calcio tipo-L en preparados de cardiomiocitos aislados mediante estudios electrofisiológicos de patch-clamp y medición de la intensidad de la corriente versus voltaje aplicado.

Precaución: evitar el uso de hojas de olivo en litiasis biliar, y en pacientes tratados con hipoglucemiantes.

Usos: antihipertensivo, antiarrítmico, broncodilatador, antiespasmódico, hipoglucemiante, febrífugo, reduce el nivel de ácido úrico y colesterol. Se prepara en infusión de hojas al 5%.

Efectos adversos: mareos por hipotensión, posible constipación.

Interacciones con medicamentos: Potencia la hipotensión de fármacos antihipertensivos, y la hipoglucemia de fármacos hipoglucemiantes.

Ajo (*Allium sativum* L.)



Foto de: <https://es.wikipedia.org/wiki/Allium>

El efecto hipotensor del ajo, perteneciente a la familia Liliaceae, ha sido demostrado en estudios experimentales y clínicos, y contribuye a la utilidad de esta especie en el síndrome metabólico porque además posee propiedades hipolipemiantes, hipoglucemiantes y antiinflamatorias. La presencia de constituyentes organosulfurados como alicina (el más abundante), ajoene, S-alil-l-cisteína, dialil disulfuros (DADS), metil tiosulfonatos y dialil trisulfuros, entre otros, son responsables de estas actividades farmacológicas. Se emplea fresco o desecado, en dosis equivalente a un diente o ajo por día (600-900 mg extracto seco), además como extracto acuoso o tintura.

Alicina provocó vasodilatación de las arterias pulmonares de ratas, por aumentar la biodisponibilidad de NO (Ku y col. 2002). Presenta acción vasodilatadora periférica e inhibidora de la ECA (componentes N-metilcisteína y gamma-glutamyl-cisteínas), así como acción inhibidora de la lipo-oxigenasa (5-LOX, que cataliza la síntesis de tromboxanos) y de las ciclo-oxigenasas (COX), todos efectos proporcionales al contenido de compuestos sulfurados (tiosulfonatos y ajoenes) (Sendl y col. 1992). Este y otros mecanismos le dan propiedades antiagregantes (reduce la síntesis de tromboxano TxB₂, reduce el influjo de Ca²⁺ a la plaqueta y la exposición de receptores de fibrinógeno GPIIb-IIIa). Además, tiene propiedades antioxidantes (reduce la peroxidación lipídica hepática-endotelial), todo lo cual lo hace óptimo en la prevención o complemento en el tratamiento del síndrome metabólico. Cuando allina reacciona con la enzima alliinasa, alicina antagoniza el efecto de endotelina-1 y reduce las respuestas vasoconstrictoras de Angiotensina II y desactiva al factor nuclear NF-κB, contribuyendo a los efectos antihipertensivos y antiinflamatorios a nivel endotelial (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016). En anillos de arteria aorta aislada el extracto envejecido de *A. sativum* indujo la relajación concentración-dependiente que había sido precontraída con norepinefrina, efecto que fue severamente impedido en los anillos sin endotelio, o en aquellos en que se agregó previamente un inhibidor de NOS o un atrapador de NO; además de que el tratamiento de extracto de ajo aumentó significativamente la producción de NO (Takashima y col. 2017). Todos estos mecanismos endoteliales vasodilatadores contribuyen a producir hipotensión.

Si bien una comparación de varios estudios clínicos y meta-análisis mostraron un impacto positivo del ajo en la prevención de la enfermedad cardiovascular, especialmente sus efectos en los niveles lipídicos, hay algunos resultados contradictorios. Similarmente, sus efectos sobre el control de la hipertensión y la agregación plaquetaria son suaves y hay pocos estudios clínicos que los comprueben, con diferencias en la composición de las preparaciones y variaciones en el contenido de sulfuros (Qidwai y col. 2013). Una comparación de estudios clínicos de 78 pacientes con insuficiencia arterial oclusiva periférica, que tomaron extracto de ajo durante 12 semanas versus un grupo placebo, comparó la distancia de caminata sin dolor en miembros inferiores, la cual se incrementó desde 161 to 207 metros en el grupo tratado, pero no fue estadísticamente diferente del cambio en el grupo placebo, tampoco hubo diferencia significativa en el efecto en la presión sistólica o en la diastólica, frecuencia cardíaca y presiones en lecho arterial de piernas y brazos, sin efectos adversos excepto el aroma en el grupo tratado (Jepson y col. 2013). Por

otra parte, se reportó una comparación de 7 estudios clínicos del tratamiento con *A. sativum* versus placebo demostrando que el consumo regular de ajo redujo significativamente la presión arterial diastólica y sistólica (Xiong y col. 2015). Es frecuente encontrar escasa significación en estudios clínicos, dado el bajo número de pacientes o heterogeneidad de las muestras; sin embargo, los beneficios cardiovasculares del consumo de ajo son aceptados clínicamente.

Además, se ha descrito que el extracto de ajo posee acción β -bloqueante y bradicardizante, lo cual reduce la presión arterial sistólica. Tiene una débil actividad diurética y natriurética (inhibe la Na, K-ATPasa) (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016). Y lo mejor comprobado clínicamente es su acción hipolipemiente (reduce triglicéridos y Colesterol-LDL, aumenta los niveles de HDL-colesterol, inhibe la HMGCoA-reductasa, y la síntesis de ácidos grasos). En otro capítulo se describirán las evidencias de sus efectos en el metabolismo.

Efectos adversos: Malestar gástrico, alergia cutánea o respiratoria, mal aliento, sudor.

Contraindicaciones: No usar en caso de: gastritis o úlcera. Mujeres embarazadas (evitar las dosis altas)

Interacciones con medicamentos: puede aumentar el efecto de fármacos: antihipertensivos, antidiabéticos, antiagregantes, y anticoagulantes.

Plantas para tratar problemas cardíacos, coronarios e HTA

Espino blanco (*Crataegus oxyacantha* L.; *C. monogyna* Jacq.)



Foto de Didier Descouens, en: [https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:\(MHNT\)_Crataegus_monogyna_-_Fruits.jpg](https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:(MHNT)_Crataegus_monogyna_-_Fruits.jpg)

Este árbol pequeño originario de Europa de la familia Rosaceae está avalado por la comisión E Germana. Las hojas contienen proantocianidinas (1 a 3%, son dímeros, trímeros y oligómeros de catequinas), flavonoides (1%, rutósido e hiperósido derivados de quercetina; heterósidos de vitexina, luteolina y apigenina), ácidos clorogénico y cafeico, aminas aromáticas, triterpenos (ácidos crataególico, ursólico, oleanólico), xantinas, saponinas y glucósidos cianogénéticos. En los extractos hidroalcohólicos predominan los efectos cardiovasculares, mientras en los extractos acuosos predominan los efectos sedantes (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Las antocianidinas y proantocianidinas son responsables de la acción vasodilatadora periférica y coronaria, y su acción antioxidante las hace óptimas para prevenir estados de daño celular post-isquémico en angor, infarto coronario o accidente cerebrovascular.

El **efecto vasodilatador** es inducido por aumentar la liberación de NO del endotelio vascular, por activación de la eNOS al igual que en corazón aislado. Esto resultó de su fosforilación en el sitio de Serina 1177 dependiente de la activación de ROS sobre la Akt en la arteria mamaria humana (Anselm y col. 2009). El extracto estandarizado de *Crataegus* (WS 1442) aumentó la $[Ca^{2+}]$ intracelular por inhibir a la Ca^{2+} -ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA) y por activar la vía del IP3 y la liberación de otros factores relajantes de endotelio. Otro efecto endotelial del WS-1442 es que disminuyó la permeabilidad a iones Na^+ en la capa superficial endotelial (ELS), que mantiene la homeostasis endotelial al regular la permeabilidad vascular e inactivar procesos pro-coagulantes y pro-inflamatorios en el subendotelio. La ELS es sensible a la elevada $[Na^+]$, y el WS1442 protegió provocando cambios conformacionales en ELS al originar su transición desde el estado densamente al ligeramente empaquetado (Peters y col. 2012).

En el miocardio *Crataegus* resultó ser **inotrópico positivo**, aumentando la fuerza contráctil por un mecanismo independiente del AMPc, y prolongando el período refractario (Schwinger y col. 2000). Rodríguez y col (2008) sugirieron que el mecanismo de cardioactividad del *Crataegus* es vía inhibición de la Na^+,K^+ -ATPasa, es decir como un cardiotónico. Por ello, incrementa las $[Na^+]_i$ y $[Ca^{2+}]_i$ debido a la reducción del gradiente de Na^+ que a su vez reduce el eflujo de Ca^{2+} vía intercambiador Na^+/Ca^{2+} , provocando una mayor recaptación de la SERCA, que genera subsecuentemente un RS más cargado, y eleva el transitorio de calcio y la contracción (Consolini y Ragone, 2017). En modelos de falla cardíaca en ratas, WS-1442 tuvo efectos benéficos reduciendo el remodelado cardíaco y mejorando la función cardíaca (Hwang y col. 2009).

Un estudio investigó el **efecto cardioprotector** y el mecanismo del extracto de *Crataegus oxyantha* (ECO), conocido como un buen cardiotónico natural antioxidante, contra la disfunción originada por isquemia/reperfusión (I/R). Estudios de resonancia electrónica paramagnética mostraron que ECO actuó como atrapador (*scavenger*) de radicales superóxido, hidroxilo, y peróxido, in vitro. La eficacia cardioprotectora del extracto se estudió en perfusión directa del corazón aislado y expuesto a un modelo de I/R (30 min de isquemia global seguido de 45 min reperfusión) mientras el ECO fue infundido a una dosis de 1 mg/ml/min durante 10 min. ECO aumentó significativamente la recuperación de la función contráctil cardíaca, redujo el tamaño del infarto, y redujo las actividades de creatina-kinasa (CK) y lactato-deshidrogenasa. Además, disminuyó las expresiones de xantino-oxidasa y NADPH-oxidasa, generó “upregulation” de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 y Hsp70 con simultánea “downregulation” de las proteínas pro-apoptóticas citocromo c y caspasa-3. Además, el ECO mejoró la cascada de señalización molecular que incluye aumento de la fosfo-Akt (en Ser-473) y reducción del factor HIF-1 α que conducen respectivamente a la activación o supresión de la vía apoptótica, sin cambios en los niveles de fosfo-p38. En conjunto, los resultados sugirieron que el ECO reduce el estrés oxidativo en el corazón reperfundido, y juega un significativo rol en la inhibición de las vías apoptóticas, lo cual conduce a la cardioprotección (Swaminathan y col. 2010). Otro estudio evaluó la dosis

óptima del extracto estandarizado de *Crataegus* (WS-1442) y el más benéfico período para su uso en ratas macho expuestas a un modelo in vivo de arritmias inducidas por reperfusión. Se evaluó la eficiencia de WS-1442 como la reducción del índice de mortalidad, de la incidencia y duración de arritmias ventriculares severas y en los parámetros hemodinámicos, así como reducción de la cantidad de marcadores de daño miocárdico (creatina-kinasa); todo lo cual sugiere que el extracto estandarizado WS-1442 es un potente agente cardioprotector cuya acción depende de la dosis y del período de ingesta respecto de la arritmia (Zorniak y col. 2019).

En varios estudios clínicos se describieron efectos benéficos del extracto WS-1442 en pacientes con falla cardíaca (ICC) clases II y III, a dosis de 900 mg/día (Zorniak y col. 2019). Zafpe (2001) evaluó en pacientes de insuficiencia clase II los efectos del tratamiento con WS-1442 durante 12 semanas, encontrando que produjo un aumento en la capacidad de realizar ejercicio forzado respecto del grupo placebo. La comisión E Germana avala el uso de *Crataegus* y WS-1442 para la insuficiencia cardíaca.

Efectos adversos: leves problemas gastrointestinales, palpitaciones, vértigo, cefalea, rubor. Cansancio, depresión, transpiración, náuseas, alergias. Debería emplearse bajo control médico.

Precauciones: El *Crataegus oxyacantha* reduce el tono y la motilidad uterina por lo cual no debe usarse durante el embarazo. Además, no se recomienda su prescripción durante la lactancia ya que no existen datos sobre el pasaje de sus principios activos a leche materna. El *Crataegus oxyacantha* no debe ser administrado en niños sin supervisión médica

Interacciones: No consumir en caso de estar medicados con: digoxina, vasodilatadores coronarios, sildenafil (se potencia excesiva vasodilatación y riesgo de isquemia), β -bloqueantes (atenolol), cisaprida, risperidona.

Té verde (*Camellia sinensis*)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/T%C3%A9_verde#/media/

Archivo: Green_tea_leaves.jpg

Las hojas frescas del árbol del té, familia Theaceae, contienen una alta cantidad (30-40%) de polifenoles y flavanoles de estructura monomérica, conocidos como catequinas, siendo la más abundante epigallo-catequinagallato (EGCG). Contiene también una pequeña cantidad de una gran variedad de flavonoides como la quercetina, la miricetina, y el kaempferol; y contiene cafeína

(3-4%). La EGCG tiene una alta capacidad antioxidante debida a la capacidad de atrapar radicales libres (“scavenger”), dado su potencial para deslocalizar electrones entre los anillos aromáticos y sus 8 grupos –OH (Legeay y col. 2015).

A nivel cardiovascular, la disfunción endotelial está asociada a la hipertensión arterial, y los mecanismos oxidativos inflamatorios producen especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden reaccionar con el óxido nítrico (NO) para dar peroxinitrito (ONOO-) que es muy oxidante del LDL-colesterol y reduce la actividad de la eNOS. El té verde y la EGCG evitan la formación de ateromas por su acción antioxidante sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDL), ya que la acumulación de LDL oxidadas favorece la inflamación del endotelio vascular, facilitando la formación de ateromas. En un modelo de disfunción endotelial inducida por LDL en ratas, se confirmó que EGCG (10 o 50 mg/kg) significativamente mejoró la respuesta vasodilatadora a acetilcolina mediante la disminución del nivel de nitrito/nitrato (que estaba asociado a niveles elevados de dimetilarginina, un inhibidor de la NOS por competencia con L-arginina) (Tang y col. 2006).

La EGCG y otras catequinas evitan o retrasan la oxidación de los tocoferoles (antioxidantes endógenos) contenidos en las LDL, con lo cual inhiben la oxidación de estas lipoproteínas. Las catequinas inhiben la proliferación de la musculatura lisa de la aorta, que conduce a hipertrofia y al estrechamiento del vaso. Los flavonoides también inhiben la oxidación de las LDL en endotelio, al permitir la regeneración de los tocoferoles, que son antioxidantes naturales de estas lipoproteínas. Además, el grupo –OH en posición 31 del anillo gallato es esencial para la fosforilación de la eNOS dependiente de PI3-kinasa/AkT que conduce a la relajación vascular (Kutita y col. 2013). Generan vasodilatación leve, ya que las catequinas y la EGCG inhiben la actividad de renina plasmática. Potenza y col. (2007) demostraron que 200 mg/kg/día EGCG provocó una disminución de la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) equivalente al efecto de 3 mg/kg/día de enalapril, y que la EGCG estimuló la producción endotelial de NO a través de la vía que involucra a la PI3-kinasa. Estas evidencias se suman a otras que indican que EGCG produce una inhibición de la fosfolipasa A2 endotelial, por lo cual inhiben selectivamente la formación de tromboxanos, produciendo efecto antiagregante, y es hipolipemiante (Legeay y col. 2015).

A nivel cardíaco, se han evaluado los efectos de un extracto de té verde como preventivo del daño hipóxico, en cardiomiocitos aislados de ratas neonatas expuestas a hipoxia y reoxigenación (Bordoni y col. 2002). Los cardiomiocitos se expusieron a 2–8 horas de hipoxia seguido por reoxigenación en ausencia o presencia del antioxidante celular más potente alfa-tocoferol o de extracto de té verde. Se midió la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH, que es un marcador proporcional al daño miocárdico, ya que se pierden ésta y otras enzimas por daño de membrana), y la producción de lípidos dienos conjugados que indica el grado de peroxidación lipídica, resultando ambos proporcionales a la duración de la hipoxia. Ambos marcadores fueron reducidos por alfa-tocoferol 20 µM y por el té verde en modo dependiente de la concentración (5 a 100 µg/ml), siendo éste más efectivo a 50 µg/ml. La reoxigenación no cambió la pérdida de LDH, pero aumentó la cantidad de dienos conjugados, lo cual también fue

reducido por el antioxidante alfa-tocoferol y por el té verde, que también previnieron la caída de la viabilidad celular producida por la hipoxia y por la reoxigenación. Por lo tanto, la ingesta de té verde es útil para la prevención de episodios isquémicos o hipóxicos a nivel coronario y posiblemente también cerebral.

Interacciones: la toma conjunta puede reducir la absorción de medicamentos de baja dosis debido a los taninos, como digoxina, T4, hierro, corticoides. Distanciar la toma en al menos una hora.

Soja e Isoflavonas

El elevado consumo de soja de las poblaciones orientales se ha asociado con la menor tasa de infarto miocárdico, con la posibilidad de que haya causalidad que está en estudio. Las isoflavonas se comportan como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), con mayor acción agonista en receptores beta-estrogénicos (como el raloxifeno) que en los receptores alfa, aunque también parecen estimular los receptores GPCR de membrana. Actúan como agonistas parciales (agonista o antagonista según el tejido). En base a esto, las isoflavonas se comportan como fitoestrógenos, produciendo efectos endocrinológicos que se verán en el capítulo 7, y efectos cardiovasculares, relacionados con las siguientes acciones:

- Acción hipocolesterolémica, reducción de los síntomas menopáusicos, prevención de la osteoporosis por reducir la activación osteoclástica, promoviendo la formación ósea
- Hay muchas evidencias experimentales y clínicas de que son cardioprotectoras frente al riesgo isquémico (Colareda y col. 2021).

Fitoterapia para insuficiencias arteriolares

Ginkgo (*Ginkgo biloba* L. Mant. Pl.)



Foto en: <https://salud.net.ar/ginkgo-biloba/>

Esta planta originaria de China, de la familia Ginkgoaceae, es considerada un “fósil viviente” porque tiene más de 200 millones de años en la Tierra, siendo la planta más antigua del planeta,

desde el período Jurásico. Se emplean las hojas, que contienen terpenoides como bilobáldo y ginkgólidos A y B, flavonoides y otros compuestos como aminoácidos, esteroides (sitosterol, estigmasterol), poliprenoles, ácidos orgánicos (shikímico, clorogénico, vaníllico, ascórbico, p-cumárico), polisacáridos, hidratos de carbono simples, carotenoides. Se emplea para varias condiciones de insuficiencia arteriolar como aquellas asociadas con el impedimento cognitivo, depresión, daño hepático y renal, insuficiencia vacular cerebral, isquemia miocárdica y enfermedad arterial oclusiva periférica (Capasso y col. 2003; Zhou et al., 2006; Welt et al., 2007).

Actividad cardiovascular periférica: En personas con arteritis grado II en miembros inferiores, el tratamiento con extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* resultó efectivo en la resolución de los síntomas al igual que en claudicación vascular intermitente. La actividad vasodilatadora del *Ginkgo* en miembros inferiores depende principalmente del flavonoide quercetina, el cual demostró un efecto relajante endotelial mediado por liberación de óxido nítrico (NO) en aorta aislada de ratas precontraída con noradrenalina (Satoh y Nishida, 2004). Algunos estudios mostraron que el extracto de *G. biloba* provocó vasodilatación mediante un mecanismo que involucra la liberación endotelial del NO tanto en preparados aislados de aorta contraída por agonistas (Chen y col., 1997) como en modelos de ratas hipertensas (Kubota y col., 2006). Además, el extracto estandarizado (EGb761) y sus componentes ginkgólidos A y B, incrementaron el flujo coronario en corazones aislados de rata y cobayo expuestos a modelos de isquemia y reperfusión, redujeron la contractura postisquémica, aumentaron la recuperación funcional y exhibieron actividad antioxidante atrapando especies reactivas de oxígeno (ROS) (Liebgott y col., 2000). En ratas a las que se administró un extracto etanólico de *G. biloba* a dosis de 0.32 ml/kg en el agua de bebida durante 10 a 18 días, y luego se midió la velocidad de respiración mitocondrial oxigráficamente, usando como sustratos a piruvato y malato, succinato o palmitoil-L-carnitina y malate, el tratamiento parcialmente desacopló la oxidación mitocondrial de la fosforilación, redujo la generación de radicales libres en la mitocondria, indicando que el *G. biloba* ejerce efectos cardioprotector reduciendo la disfunción mitocondrial por isquemia (Bernatoniene y col. 2011). Estos resultados demuestran efecto benéfico en miocardio, que se suman a los efectos vasodilatadores coronarios.

Además, se realizaron estudios clínicos, dado que es un medicamento herbáceo aceptado tanto por la comisión E Alemana como por otras farmacopeas a nivel mundial. Wu y col. (2008) evaluaron los efectos de *G. biloba* en un estudio aleatorizado con placebo en 60 pacientes, a los cuales se les evaluó los cambios en el flujo sanguíneo arterial en la arteria coronaria descendente y en la respuesta vasodilatadora a la distensión post-compresión de la arteria braquial, lo cual refleja un mecanismo dependiente de NO. El extracto se infundió intravenoso a 0.7 mg/min en 250 ml de solución fisiológica, y se registró con ecografía Doppler, obteniendo que el extracto aumentó la velocidad de flujo en ambos lechos arteriolares, que fue dependiente del grado de distensión, y por lo tanto de la magnitud de respuesta de la NO-sintasa.

En otro trabajo de revisión de estudios clínicos que emplearon extracto de *Ginkgo biloba* en la enfermedad isquémica, se describen efectos como antioxidante y atrapante de ROS, inhibidor del factor activador plaquetario (PAF), vasodilatador y regulador del metabolismo. Por ello, avalan

sus aplicaciones en la enfermedad cardiovascular, vascular periférica y complicaciones vasculares diabéticas e isquémicas (Tian y col. 2017).

Actividad antioxidante: Extractos estandarizados de *Ginkgo biloba* demostraron inhibir in vitro la formación del radical hidroxilo y del radical adriamicilo, con la consiguiente reducción de la peroxidación lipídica. También *G. biloba* exhibió actividad antioxidante sobre el anión superóxido, óxido nítrico y difenil-picrilhidracilo. En voluntarios sanos determinaron que los extractos de ginkgo redujeron el estrés oxidativo inducido por radiaciones ultravioleta sobre células epidérmicas, de manera superior a beta-caroteno y a la vitamina E. En su mecanismo de acción intervendrían los flavonoides y las proantocianidinas (Capasso y col. 2003).

Actividad circulatoria cerebral: Los extractos estandarizados con 24% de glucósidos flavónicos (EGb761) facilitan la circulación cerebral por su capacidad antioxidante, inhibidora del “factor activador de plaquetas” (PAF) y hemorreológica vascular. Tanto el PAF como los radicales libres pueden erosionar las membranas vasculares, aumentando su permeabilidad y alterando el flujo cerebral, el metabolismo neuronal y la actividad de los neurotransmisores. Los flavonoides del ginkgo actúan como depuradores de radicales libres, mientras que los terpenos (principalmente ginkgólido B) demostraron inhibir al PAF. Ensayos in vivo demostraron que aumenta la captación de glucosa cerebral en animales mantenidos en condiciones de hipoxia o normal, sin cambios en el flujo cerebral. El bilobárido resultó el compuesto más efectivo como neuroprotector frente a la isquemia cerebral. En ratas los extractos estandarizados de ginkgo disminuyeron la contracción de la aorta (inducida por noradrenalina, agonista del receptor alfa-1 adrenérgico) y producen liberación de prostaciclina y factor relajante de endotelio (FRE) por un mecanismo independiente de receptores muscarínicos. El mejoramiento de la circulación vascular cerebral se debe a la suma de varios factores tales como el mantenimiento del tono arteriolar y venoso sumado a un efecto de relajación arterial que disminuye el espasmo vascular. Resulta efectivo en el tratamiento de escaladores expuestos a altitud y bajas temperaturas (Nash y Shah, 2015).

Actividad sobre neurotransmisores: Diferentes estudios han demostrado que los extractos de ginkgo inhiben la captación de NA, DA y 5HT, aumentan la neurotransmisión colinérgica cerebral y producen una disminución de los receptores beta adrenérgicos, por lo cual es usado en el tratamiento del Alzheimer y en desórdenes de la memoria. Se ha demostrado que los extractos de ginkgo reparan los déficits de memoria espacial inducidos por escopolamina y difenhidramina, lo cual sugiere que el efecto benéfico de esta droga en la memoria es mediado no solo por el sistema colinérgico sino también por el sistema histaminérgico, que induce procesos de aprendizaje y de memoria (Yamamoto y col. 2007), y por factores neurotróficos (Sadeghinejad y col. 2019). Además, inhibe in vitro la actividad de la MAO y la COMT, enzimas que metabolizan a NA, DA y 5-HT, y aumenta la actividad terapéutica del haloperidol disminuyendo sus efectos extrapiramidales.

Actividad Antiagregante: Los ginkgólidos inhiben competitivamente la unión del PAF a los receptores plaquetarios de membrana, destacándose como más efectivo el ginkgólido B. Esta acción antiagregante se manifiesta en una dosis de 80 mg de ginkgólidos, particularmente

bilobáldo, aumenta los niveles de prostaciclina que reduce la acción de tromboxanos (Kudolo y col. 2002; Maerz y col. 2011).

Actividad sobre la memoria: Una disminución de la actividad muscarínica colinérgica en el cerebro contribuye a la generación de déficits mnésicos y cognitivos relacionados con la edad, lo cual en parte es atenuado por la administración de extractos estandarizados de *Gingko biloba*. Ginkgo mejora el desempeño de ratas sometidas a estrés por diversos estímulos entre ellos corticoides en pruebas de memoria (Walesiuk y Braszko, 2009). Los beneficios humanos en el área de la memoria, fueron basados en test psicométricos y pruebas electroencefalográficas realizadas en ancianos. La administración de ginkgo y melatonina en ratas sometidas a déficit cognitivo aumenta los niveles de colina-aciltransferasa y somatostatina en la corteza cerebral. En la enfermedad de Alzheimer existe una disminución significativa de la enzima colina-acetiltransferasa, y algunos autores han señalado la existencia de un debilitamiento en la unión con el receptor muscarínico a nivel de corteza cerebral y del hipocampo. Se han llevado a cabo trabajos clínicos con el extracto estandarizado (24% de glicósidos flavónicos y 6% de terpenolactonas) en dosis de 120 mg de EGb761 en pacientes con déficits cognitivos importantes demostrando mejoras en atención, memoria y psicomotricidad (Vellas y col. 2012).

Áreas oftalmológica y vestibular: Los extractos de ginkgo producen mejoras notables de retinopatías diabéticas y en algunos casos de glaucoma, mejorando el flujo sanguíneo (Labkovich y col. 2020). En su mecanismo de acción los principales responsables son los flavonoides kaempferol y quercetina que ejercen acción antioxidante frente a los ROS mejorando la microcirculación regional. Esto es debido a una estimulación de la síntesis de prostacilinas y FRDE con disminución de tromboxanos e inhibición en la agregación plaquetaria local (Capasso y col. 2003). En pacientes con síndrome vestibular y vértigo el extracto produjo mejorías parciales, no pareciendo ser benéfico en tinnitus (Kramer y Ortigoza, 2018).

Actividad antiinflamatoria, respiratoria e inmunoestimulante: Los extractos estandarizados de ginkgo (40 mg 3 veces por día) proporcionan efectos benéficos como terapia coadyuvante en asma bronquial, al disminuir el infiltrado eosinófilo en pacientes atópicos. Este efecto está asociado a la inhibición del PAF que puede provocar reacciones de tipo inmunoalérgico tales como broncoespasmo o rechazo de trasplantes. Además, inhibe la acción supresora del PAF sobre linfocitos T y la producción de citoquinas, induciendo inmunoestimulación favorecida por la acción antioxidante. *G. biloba* suprime los niveles de PGE2 debido a que regula en menos (down) la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) por reducir la expresión de NF-kB, y además *G. biloba* disminuyó los niveles de citoquinas MIP-2 y MCP-1, y la señal de citoquinas 2, resultando en un efecto anti-inflamatorio. (Labkovich y col. 2020).

Usos en: insuficiencias arteriolas como trastornos de memoria, tinnitus, claudicación intermitente, depresión, cefaleas, demencia senil o Alzheimer, degeneración macular senil (ceguera), broncoespasmo leve, inmunosupresor en trasplantes, antiinfeccioso, impotencia y síndrome premenstrual, protección en shock endotóxico, nefrotoxicidad, apunamiento (soroche).

Modo de administración: 40 a 80 mg cada 8 horas de extracto seco estandarizado.

Efectos adversos: Los extractos de *Ginkgo biloba* en dosis promedio de 120 mg diarios han demostrado gran tolerabilidad, aunque se han reportado como efectos adversos a: mareos, cefalea, náuseas, vómitos, hiperacidez gástrica, insomnio e hipotensión arterial, alergias cutáneas (Capasso y col. 2003).

Precauciones: No usar en caso de: mujeres embarazadas o que estén amamantando, pacientes hipertensos, pacientes diabéticos, niños.

Interacciones con medicamentos: dado que inhibe al PAF con efecto antiagregante, se debe tener precaución en pacientes tratados con anticoagulantes (riesgo de hemorragia intracraneal con warfarina) o con antiagregantes plaquetarios (riesgo de hemorragias menores con aspirina).

Fitoterapia de insuficiencias venosas crónicas

Castaño de Indias (*Aesculum hypocastanum* L. Sp. Pl.)



Foto de: <https://www.elblogdetere.com/salud/castao-de-indias-propiedades-y-beneficios/>

Este árbol originario del Asia Menor, de la familia Hipocastanaceae, presenta frutos ovales que contienen 1 a 3 semillas gruesas que constituyen la droga herbaria, y en algunos casos también la corteza. Es empleada para tratar condiciones de insuficiencia venosa crónica. Los principios activos de la semilla son saponósidos triterpénicos de los cuales el más importante es la **escina** (mezcla de 2 heterósidos esculósido y fraxósido). La corteza es rica en taninos y cumarinas. La Comisión E Germana avala el uso de extracto de semillas conteniendo 100 mg/día de escina.

Felixsson y col. (2010) estudiaron un extracto de semillas y corteza de castaño de Indias (*Aesculus hippocastanum* L) para abordar el mecanismo de acción en venas, arterias, y plaquetas, mediante CCR de contracción de las venas y arterias mesentéricas bovinas, y la agregación plaquetaria humana. El extracto generó contracción dependiente de la concentración más sensible en venas que en arterias, la cual fue significativamente inhibida por ketanserina, un antagonista competitivo del receptor 5-HT_{2A}. En cambio, la contracción del extracto no fue inhibida por indometacina (inhibidor de COX), por prazosina (antagonista alfa-1), o saralasin (antagonista del receptor de angiotensina AT₁ en venas o arterias). Además, el extracto redujo la agregación plaquetaria inducida por ADP, lo cual fue potenciado por el posterior agregado de ketanserina. Por todo lo anterior, el estudio concluye que el extracto de castaño de Indias mejora

el tono contráctil venoso, al menos en parte, por estimular los receptores 5-HT_{2A}, y reduce la agregación plaquetaria aditivamente a un antagonista 5HT₂, quedando la posibilidad que eso se deba a diversos compuestos o a una acción agonista parcial, que actúa diferente según el tejido (ver capítulo de interacción fármaco-receptor en Consolini y Ragone, 2017).

Escina es el componente activo de *Aesculus hippocastanum*, y se emplea en comprimidos, cápsulas o geles transdérmicos. Entre los estudios preclínicos se han descrito las propiedades anti-inflamatorias y reductoras de la permeabilidad vascular en tejidos inflamados, inhibiendo la formación del edema, y el aumento de permeabilidad capilar inducido por bradiquinina (Gallelli 2019). In vitro, escina inhibió fuertemente la actividad de hialuronidasa, enzima que degrada el ácido hialurónico, principal componente de la matriz capilar extravascular, lo cual reduce la permeabilidad del plasma al intersticio. En modelos de rata con inflamación de piel y edema, la aplicación tópica del gel incrementó la cantidad de receptores de glucocorticoides (RG) y considerando que en esos modelos la expresión de RNAm y proteica de NF-κB y P38MAPK estaba aumentada, escina 0,02-0,04 g/kg redujo la expresión del primer factor (Zhao y col. 2018). En la vena safena humana aislada precontraída con noradrenalina, escina incrementó el tono a 5–10 µg/mL, lo cual fue inhibido por incubación con indometacina (1 µg/mL) y otras drogas tipo AINE, indicando que la contracción venosa de escina es mediado por prostaglandina (PGF_{2α}) o actuando en sus receptores. En vena safena la hipoxia produce alteraciones como que reduce el nivel de ATP al 40%, incrementa PLA₂ al doble y la adhesividad de neutrófilos, afecta la normal expresión y distribución de la molécula-1 de adhesión plaqueta-endotelio PECAM-1 y promueve la expresión de proteínas inflamatorias como la VCAM-1. Escina previno esa alteración inducida por hipoxia, recuperando los niveles pre-hipóxicos, y eso puede explicar su efecto protector en la permeabilidad vascular. Escina oral y transdérmica en gel no tuvieron demostrada eficacia en la inflamación traumática y en insuficiencia venosa crónica, pero ambas formas de administración son bien toleradas (Gallelli 2019).

Para evaluar la eficacia clínica de extracto de semillas de castaño de Indias (ESCI) en la insuficiencia venosa crónica (IVC) se han comparado estudios clínicos entre 2002 y 2010 que evaluaron la eficacia y seguridad versus placebo u otra terapia de referencia (Pittler y Ernst 2012). El *Cochrane Peripheral Vascular Diseases Review Group* revisó estudios clínicos aleatorizados y controlados del ESCI en IVC. Entre los criterios de selección se incluyeron comparaciones de mono-preparaciones orales de ESCI con placebo o referencia en IVC. Se compararon estudios con un sistema estándar de escala de los datos. El dolor de piernas fue ensayado en 7 estudios controlados con placebo. Seis reportaron una reducción significativa del dolor de piernas en el grupo ESCI versus placebo, mientras otro reportó una mejoría respecto a su nivel inicial. El volumen de las piernas fue ensayado en 7 estudios con placebo, 6 de los cuales (n = 502) mostraron una diferencia de 32.1 ml (95% CI 13.49 to 50.72) a favor del ESCI versus placebo. Un ensayo indicó que ESCI puede ser tan efectivo como el tratamiento con medias de compresión. Los eventos adversos fueron usualmente suaves e infrecuentes. Las evidencias presentadas sugieren que ESCI es un eficaz y seguro tratamiento de corto término para IVC.

Usos: várices, calambres en piernas, hemorroides. En uso interno: extracto seco (5:1) 0,2-0,6 g/día. En uso externo: pomada 20%.

Precauciones: evitar en embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática, úlceras gástricas.

Interacciones: potencia efectos adversos en pacientes medicados con anticoagulantes, penicilinas o cefalosporinas.

Efectos adversos: alergias, náusea, molestias estomacales, dolor de cabeza, vértigo. Irritación dérmica local.

Rusco (*Ruscus aculeatus* L.)



Foto de https://es.wikipedia.org/wiki/Ruscus_aculeatus#/media/

Archivo: Ruscus_aculeatus_hayedo.jpeg

Se emplean las raíces y rizomas de este arbusto de origen europeo, de la familia Liliaceae, que contienen un 6% de esteroides saponósidos (ruscogenina y neoruscogenina), flavonoides, benzofuranoides y aceite esencial (Capasso y col. 2003). Está indicado para tratar hemorroides, retinopatía diabética, insuficiencia venosa crónica, varices esenciales y flebalgias o hematomas espontáneos.

Entre los estudios que comprueban su efecto, Rubanyi y col. (1984) reportaron que en venas cutáneas caninas, en las cuales el enfriamiento aumenta las respuestas a la estimulación simpática, el extracto de *Ruscus aculeatus* (rusco) causó contracciones de los anillos, que se modificaron por exposición a 24°C, 37°C y 41°C. Rusco causó un incremento de la tensión isométrica a 37°C, la cual fue reducida por prazosina (antagonista alfa-1) y rauwolscina (antagonista alfa-2) sugiriendo que se debe a estimulación simpática. El enfriamiento inhibió la respuesta a rusco, mientras el ascenso a 41° la aumentó. Rauwolscina potenció y prazosina revirtió el efecto del enfriamiento sobre el Rusco. Prazosina redujo y rauwolscina aumentó el efecto del aumento de temperatura. Los resultados demostraron que la temperatura afecta la vasoconstricción inducida por Rusco en una forma opuesta a la de la activación simpática, presumiblemente debido a que predomina el componente alfa 1-adrenérgico en la respuesta al Rusco (Rubanyi y col. 1984). En resumen, se acepta que Rusco aumenta la liberación de noradrenalina a través de los terminales nerviosos presinápticos y activa receptores alfa-1 y canales de Ca²⁺ tipo L. Mantiene también las paredes y el tono de las venas, aunque reduce la actividad de la elastasa, y es también diurético.

Aguilar Peralta y col. (2007) hicieron una evaluación clínica y capilaroscópica de una asociación de *Ruscus aculeatus*, hesperidina metilchalcona (HMC) y ácido ascórbico en insuficiencia venosa crónica (IVC), en un estudio prospectivo, multicéntrico y abierto. Pacientes de IVC fueron estudiados según una escala de síntomas (CEAP) en condición basal y después de 2-, 4-, 6- y 8 semanas del tratamiento, mediante capilaroscopia cutánea. El tratamiento consistió en 2 cápsulas por día de *Ruscus aculeatus* 150 mg/HMC 150 mg/ácido ascórbico 100 mg durante 8 semanas. Un total de 124 pacientes, 89,3% de mujeres, edad 52,5 años, con basales de dolor (79%), pesadez de piernas (85%), calambres (74%), edema (82%), síntomas que se redujeron a 20%, 12%, 8% y 14%, respectivamente en la 2da semana, y se eliminaron al final del tratamiento. En la capilaroscopia se obtuvo una reducción del 98% al 20% de fluido intercapilar, del 80% al 20% de espesamiento, y del 5% al 2% de lecho peri-capilar. En conclusión, los síntomas de IVC cedieron en 2 semanas de tratamiento con Rusco, acompañado por cambios morfológicos y el efecto a nivel capilar fue proporcional a la disminución de los síntomas.

Usos: decocción al 4% de raíces y rizomas en prevención y tratamiento de la insuficiencia venosa crónica (várices, hemorroides). O infusión al 6%, tintura (1:5), extracto seco al 2.5%.

Efectos adversos: náusea, gastritis, intolerancia gástrica debido al efecto irritativo de las saponinas. En caso de sobredosis se produce un cuadro caracterizado por calambres, espasmos, atonía y adinamia.

Precauciones: No conviene emplearlas sobre lesiones ulcerosas o heridas abiertas, debido al efecto hemolítico de las saponinas. No utilizar en pacientes con insuficiencia renal, hemorragias. No utilizar en caso de embarazo y lactancia.

Arándanos (*Vaccinium myrtillus* L.)

Foto en:



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d0/Bieszczady_Flora.jpg

Los frutos violáceos esféricos pequeños de esta planta de la familia Ericaceae, que crece en bosques de zonas montañosas de Europa y América, son comestibles y poseen antocianinas como heterósidos con glucosa, galactosa o arabinosa (antocianósidos), taninos condensados (proantocianidinas) y flavonoides. Entre sus propiedades, contribuyen al tratamiento de las insuficiencias venosas la acción antioxidante (captadora de ROS), reparadora capilar y antiagregante plaquetaria de las antocianinas (Capasso y col. 2003). Por ello se indica en hemorroides y en várices menores, además de ser útil en diarreas.

Las investigaciones confirmaron que los extractos de arándanos mejoran la agudeza visual y la acomodación de luz a oscuridad, asociado con las antocianidinas que inhiben a la enzima lactato-deshidrogenasa de la retina, por lo cual aumenta la velocidad de regeneración de rodopsina (Castillo García y Martínez Solís, 2016). También tiene propiedades antidiarreicas que son atribuidas a los taninos, las cuales se potencian en el secado, y le aportan efectos astringentes. Exhibe acción antiinflamatoria que conduce a la reducción de la permeabilidad vascular atribuida al “*cross-linking*” de colágeno por los antocianósidos y a su acción tipo vitamina P, además de mejorar la elasticidad venosa (Capasso y col. 2003; Kaye y col. 2012).

Con respecto a la **acción a nivel cardíaco**, Ahmet y col (2009) evaluaron los efectos en una condición de producción de ROS como es la isquemia, para lo cual trataron ratas durante 3 meses con dieta enriquecida en arándanos (Blueberry, BD) o con una dieta regular control (CD), y midieron el umbral para la transición de permeabilidad mitocondrial (tMPT) mediante la apertura del poro mitocondrial (MPPT) en cardiomiocitos. Comparado a CD, BD incrementó en un 24% el umbral para la tMPT dependiente de ROS. Otras ratas fueron expuestas a infarto miocárdico (IM) inducido a las 24 hs de una ligadura permanente de la arteria coronaria descendente izquierda, el cual resultó un 22% menor en las ratas BD que en las CD. Además, los cardiomiocitos de ratas con BD tuvieron menor tasa de apoptosis por efecto TUNEL (+) (2% vs 9%) y hubo un 40% menos de células inflamatorias en el área miocárdica en riesgo que en las ratas CD. Después de la ligadura coronaria, la dieta original fue continuada o cambiada a la opuesta, y el remodelado cardíaco y la expansión del IM se examinaron durante 10 semanas mediante ecocardiografía serial, encontrando que la continuación de BD atenuó y su abandono aceleró el remodelado post-IM y su expansión. En conclusión, una dieta enriquecida en arándanos protegió al miocardio del daño inducido por isquemia y demostró el potencial para atenuar el desarrollo de la falla cardíaca crónica post-IM.

Además, los antocianósidos de *Vaccinium myrtillus* L. (conteniendo más del 25% de antocianidinas) se ensayaron en un modelo de úlcera gástrica inducida por HCl/etanol en ratones. La composición de antocianidinas en el extracto poseía delphinidina, cianidina, y malvidina. Los ratones se pretrataron con el extracto (10, 30, and 100 mg/kg, per oral), 1 hora antes de administrar HCl/etanol, e inhibieron la erosión gástrica de modo dosis dependiente, confirmado por examen histológico, y por reducir las infiltraciones de neutrófilos (Kaye y col. 2012). Además, tiene aplicaciones en el sistema urinario para reducir la incidencia de infecciones y cálculos.

Usos: como astringente, venotónico y antiséptico, en hemorroides, en flebopatías. Como anti diabético. En retinopatía diabética. En diarreas (por el contenido de taninos). En infusión 1% o decocción 3-5% de hojas, extracto fluido de frutos (2 g/día), extracto seco (5:1), tintura 10%.

Efectos adversos: se reportaron suaves alteraciones gastrointestinales, especialmente irritación por ingesta de los frutos debido a su alto contenido de taninos.

Hamamelis (*Hamamelis virginiana* L.)



Foto de: [https://es.wikipedia.org/wiki/Hamamelis_virginiana#/media/ Archivo: Hamamelis_virginiana_-_Köhler-s_Medizinal-Pflanzen-070.jpg](https://es.wikipedia.org/wiki/Hamamelis_virginiana#/media/Archivo:Hamamelis_virginiana_-_Köhler-s_Medizinal-Pflanzen-070.jpg)

Este arbusto de la familia Hamamelidaceae es originario de Norteamérica, y se emplean sus hojas y cortezas desecadas. Es rico en taninos (3-10%, expresado como pirogalol) que incluyen derivados de ácido gálico, hamamelitaninos, flavanos y procianidinas. Posee aceite esencial rico en alcoholes (40%), ésteres, flavonoides (quercetina, miricetina y kaempferol), ácidos fenólicos y sustancias amargas (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Su acción astringente debida a los taninos resulta en un efecto vasoconstrictor y hemostático. Contribuye al uso un efecto antiinflamatorio debido a que el hamamelitanino es un inhibidor de la enzima 5-lipooxigenasa, de la hialuronidasa y del factor de necrosis tumoral alfa (NTF- α). Es antioxidante y venotónico, reduciendo la permeabilidad capilar por una acción tipo vitamina P debida a la presencia de flavonoides, y aumentando la resistencia venosa (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Está avalado por la Comisión E Germana para uso en hemorroides e insuficiencia venosa. Hay estudios clínicos que confirman su acción reductora del edema y la pesadez de piernas, y de reducción de las hemorragias rectales. También tiene efectos astringentes en problemas dermatológicos como acné y problemas venosos inflamatorios (Reuter y col. 2010, Abbas y col. 2020).

Usos: antihemorroidales y antivaricosos, y en diarreas agudas. Se administra por vía oral, o en pomada para las hemorroides. Se prepara en infusiones de hojas y corteza o decocciones (al 3-6%), tintura (1:10), o extracto seco (5:1), o en uso tópico extracto glicólico para cremas y geles (5-10%).

Precauciones: evitar la administración oral en casos de úlceras gástricas, evitar en embarazo y lactancia. Tomar en forma discontinua vía oral, para evitar irritación por los taninos.

Interacciones: en la toma conjunta puede reducir la absorción de fármacos de baja dosis (hierro, T4, digoxina, esteroides) debido a los taninos.

Hidrocótilo (*Centella asiatica* L. Urb.)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Centella_asiatica#/media/

Archivo:Starr_020803-0094_Centella_asiatica.jpg

Esta planta de la familia Apiaceae es originaria de las áreas tropicales de Asia. Se usa la parte herbácea completa, que contiene triterpenos (madecassosidos, asiaticósidos, centellósidos), flavonoides, aminoácidos, aceite esencial.

Mejora la circulación sanguínea en los miembros inferiores, mediante la estimulación de la síntesis de colágeno y mucopolisacáridos en la pared venosa, por lo cual mejora la elasticidad y reduce la distensión. Tiene actividad tipo vitamina P, o sea que reduce la permeabilidad capilar venosa estimulando la microcirculación periférica. Por vía tópica es desinflamatoria, cicatrizante, anticelulítica. Interfiere en el depósito excesivo de fibras y reconstruye la matriz del tejido dérmico estimulando la síntesis de glicosaminoglicanos (cicatrizante en úlceras, fistulas y heridas quirúrgicas). Los efectos fueron caracterizados en los triterpenos (Capasso y col. 2003).

Recientemente, se evaluaron los efectos de la combinación de dos extractos, de *Centella asiatica* (CA) y de hojas de *Vitis vinifera* L. (VV, rico en antocianidinas) en el efecto anti-inflamatorio y en la permeabilidad vascular (Seo y col. 2021). Usaron un modelo de inflamación de macrófagos RAW264.7 estimulados por lipopolisacárido (LPS) y varios modelos de permeabilidad vascular en ratones (modelo vascular peritoneal inducido por ácido acético, modelo vascular dérmico en oreja tratada con aceite de mostaza, y modelo de edema de la pata inducido por inyección intradérmica de carragenina). El pretratamiento con la combinación de CE/VVE de 1:3 inhibió en modo dosis dependiente la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandina E2 (PGE2) y la expresión del mRNA de la NO-sintasa inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) mediante la “downregulation” de la vía del factor nuclear κ B (NF- κ B) en macrófagos RAW264.7 LPS-estimulados. En los modelos vasculares, redujo significativamente la permeabilidad venosa a nivel peritoneal y de orejas, y disminuyó la inflamación y el edema de la pata causado por carragenina. Con el preparado combinado se demostró un efecto sinérgico superior al de cada uno de los extractos individuales.

Por otra parte, se compararon 8 estudios clínicos aleatorizados y controlados que evaluaban la efectividad de *Centella asiatica* para mejorar los signos y síntomas de insuficiencia venosa crónica y microangiopatías versus placebo, y/o con otros tratamientos estándar (Chong y Aziz, 2013). Todos mostraron mejoría de los síntomas de edema, pesadez o microcirculación, y pocos

efectos adversos: 2 pacientes experimentaron leve dolor estomacal, mientras 3 pacientes tuvieron náuseas y dolor gástrico. En bibliografía se describen también algunas reacciones alérgicas por aplicación tópica, como dermatitis de contacto.

Meliloto (*Melilotus officinalis* Lam. Pall.)



Foto de: <http://herbarivirtual.uib.es/es/general/1217/especie/melilotus-officialis-l-pall->

El meliloto, o trébol de olor, pertenece a la familia Fabaceae, y es originario de Europa y Asia, aunque crece como hierba en campos y caminos de todo el mundo. También se emplea como hierba olorosa en jardines y como aromatizante en alimentos. Su uso como anticoagulante surgió en Inglaterra cuando un grupo de bovinos se intoxicaron en un campo sufriendo hemorragias fatales en la primera mitad del siglo XX.

Las sumidades floridas poseen cumarinas, que surgen de hidrólisis del glucósido melilotósido, cuando el ácido cumárico liberado se transforma en lactona. En condiciones de marchitado del trébol de olor, la cumarina dimeriza a dicumarol, potente anticoagulante. Otras cumarinas son la melilotina, escopoletina y umbeliferona. Posee además flavonoides derivados de la quercetina y el kaempferol, saponósidos, ácidos y mucílagos, y trazas de aceite esencial (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Las cumarinas son el origen de los anticoagulantes orales, y actúan como inhibidoras de la reducción reconstitutiva de la vitamina K, que es esencial para la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X (Goodman y Gilman, 2018). Este mecanismo le da al meliloto una acción tónico venosa y vasoprotectora, aumenta la resistencia vascular y disminuye la permeabilidad capilar. Mejora la microcirculación, la oxigenación tisular debido al aumento de la actividad proteolítica de los macrófagos frente a proteínas de alto peso molecular. Además, aportan acción antiinflamatoria y anti edematosa al aumentar el flujo venoso y el drenaje linfático (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

En los primeros estudios se encontró que el extracto de *Meliloto* producía analgesia en ratones, potenciación de la sedación de pentobarbital, relajación del íleon de ratón aislado y precontraído, efecto antiinflamatorio, y acciones hipotensora y vasodilatadora en Conejos, por

relajación directa del músculo liso (Hong y col. 1983). *M. officinalis* (con 25% de cumarinas) demostró efectos antiinflamatorios en un modelo agudo de turpentina en conejos y redujo la activación de fagocitos circulantes, en grado similar a hidrocortisona sódica hemisuccinato (HC) y a cumarina, mientras en la médula ósea *M. officinalis* fue menos depresor que HC o cumarinas (Plesca-Manea y col. 2002).

Usos: en várices, tromboflebitis, hemorroides, piernas cansadas, prurito y calambres musculares, fragilidad capilar. Está avalada por la Comisión E, a dosis diarias equivalentes a 3-30 mg de cumarina. Se prepara como infusión al 3%, tintura (10%), extracto seco (190 mg 3 veces al día).

Efectos adversos: escasos, cefaleas, dispepsias, dermatitis, edema.

Precauciones: evitar en embarazo, lactancia y niños, en insuficiencia hepática (puede inducir enzimas).

Interacciones: potencia efectos de anticoagulantes orales (warfarina, acenocumarol) y de antiagregantes plaquetarios, dando riesgo de hemorragias.

Referencias

- Abbas, T.F.; Abbas, M.F.; Jarad, A. (2020). Antibacterial activity and medical properties of Witch Hazel *Hamamelis virginiana*. *Annual Tropical Medicine and Public Health* 23(S11), SP231146.
- Aguilar Peralta, G.R.; Arévalo Gardoqui, J., Llamas Macías, F.J.; Navarro Ceja, V.H.; Mendoza Cisneros, S.A.; Martínez Macías, C.G. (2007). Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with *Ruscus aculeatus*, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients. *International Angiology* 26(4), 378-384.
- Ahmet, I.; Spangler, E.; Shukitt-Hale, B.; Juhaszova, M.; Sollott, S.J.; Joseph, J.A.; Ingram, D.K.; Talan, M. (2009). Blueberry-enriched diet protects rat heart from ischemic damage. *PLoS One* 4(6), e5954.
- Anselm, E.; Socorro, V.F.; Dal-Ros, S.; Schott, C.; Bronner, C.; Schini-Kerth, V.B. (2009). *Crataegus* special extract WS 1442 causes endothelium-dependent relaxation via a redox-sensitive Src-and Akt-dependent activation of endothelial NO synthase but not via activation of estrogen receptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 53, 253-260.
- Bernatoniene, J.; Majiene, D.; Peciura, R.; Laukeviciene, A.; Bernatoniene, R.; Mekas, T.; Kasauskas, A.; Kopustinskiene, D. (2011). The effect of *Ginkgo biloba* extract on mitochondrial oxidative phosphorylation in the normal and ischemic rat heart. *Phytotherapy Research* 25(7), 1054-1060.
- Bordonia, A.; Hrelia, S.; Angeloni, C.; Giordano, E.; Guarnieri, C.; Caldarera, C.M.; Biagi, P.L. (2002). Green tea protection of hypoxia/reoxygenation injury in cultured cardiac cells. *Journal of Nutritional Biochemistry* 13, 103-111.

- Capasso, F.; Gracinella, T.; Grandolini, G.; Izzo, A. (2003). *Phytotherapy. A quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Castillo García, E.; Martínez Solís, I. (2016). *Manual de Fitoterapia*. Barcelona: Editorial Elsevier, 2da edición.
- Colareda, G.A.; Matera, S.I.; Bayley, M.; Ragone, M.I.; Flores, M.L.; Córdoba, O.L.; Consolini, A.E. (2021) *Lepidium meyenii* (maca) and soy isoflavones reduce cardiac stunning of ischemia-reperfusion in rats by mitochondrial mechanisms. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 11(6), 471-480.
- Consolini, A.E.; Ragone, M.I. (2017). *Farmacodinamia general e Interacciones medicamentosas. Mecanismos de acción y metodologías de estudio experimental*. La Plata: Editorial EDULP, 1ra edición. Archivo Digital: descarga y online: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/67056>.
- Chen, X., Salwinski, S., Lee, T.J., 1997. Extracts of *Ginkgo biloba* and ginsenosides exert cerebral vasorelaxation via a nitric oxide pathway. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 24, 958–959.
- Chong, N.J.; Aziz, Z. (2013). A systematic review of the efficacy of *Centella asiatica* for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine* 2013, 627182.
- Felixsson, E.; Persson, I.A.; Eriksson, A.C.; Persson, K. (2010). Horse chestnut extract contracts bovine vessels and affects human platelet aggregation through 5-HT (2A) receptors: an in vitro study. *Phytotherapy Research* 24(9), 1297-1301.
- Gallelli, L. (2019). Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Disease Development Therapy* 13, 3425-3437.
- Gilani, A.H.; Khan, A.U.; Shah, A.J.; Connor, J.; Jabeen, Q. (2005). Blood pressure lowering effect of olive is mediated through calcium channel blockade. *International Journal of Food Science Nutrition* 56(8), 613-620.
- Goodman y Gilman (2018). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. New York: McGraw-Hill.
- Hong, N.D.; Won, D.H.; Kim, N.J. (1983). Pharmacological studies on *Melilotus officinalis* Extract. *Korean Journal of Pharmacognosy* 14(2), 51-59
- Hwang, H.S.; Boluyt, M.O.; Converso, K., Russell, M.W.; Bleske, B.E. (2009). Effects on the progression of heart failure in a rat model of aortic constriction. *Pharmacotherapy* 29, 639-648.
- Jepson, R.G.; Kleijnen, J.; Leng, G.C. (2013). Garlic for peripheral arterial occlusive disease. *Cochrane Database Systematic Review* 2013(4), CD000095.
- Kaye, A.D.; Baluch, A.; Adam, M.D.; Kaye, M. (2012). *Vaccinium myrtillus*: an overview. Elsevier series. En: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437727876000164>
- Khayyal, M.T.; El-Ghazalyb, M.A.; Abdallaha, D.M.; Nassar, N.N.; Okpanyic, S.N.; Kreuter; M-H. (2002). Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (*Olea europaea*) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 52(11), 797–802.
- Kramer, F.; Ortigoza, Á. (2018). *Ginkgo biloba* for the treatment of tinnitus. *Medwave* 18(6), e7295.

- Ku, D.D.; Abdel-Razek, T.T.; Dai, J.; Kim-Park, S.; Fallon, M.B.; Abrams, G.A. (2002). Garlic and its active metabolite allicin produce endothelium- and nitric oxide-dependent relaxation in rat pulmonary arteries. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 29, 84–91.
- Kudolo, G.B.; Dorsey, S.; Blodgett, J. (2002). Effect of the ingestion of *Ginkgo biloba* extract on platelet aggregation and urinary prostanoid excretion in healthy and Type 2 diabetic subjects. *Thrombosis Research* 108(2-3), 151-160.
- Kurita, I.; Kim, J.H.; Auger, C.; Kinoshita, Y.; Miyase, T.; Ito, T.; Schini-Kerth, V.B. (2013). Hydroxylation of (–)-epigallocatechin-3-O-gallate at 311, but not 411, is essential for the PI3-kinase/Akt-dependent phosphorylation of endothelial NO synthase in endothelial cells and relaxation of coronary artery rings. *Food Function* 4, 249–257.
- Labkovich, M.; Jacobs, E.B.; Bhargava, S.; Pasquale, L.R.; Ritch, R. (2020). *Ginkgo biloba* extract in ophthalmic and systemic disease, with a focus on normal-tension glaucoma. *Asia Pacific Journal of Ophthalmology* (Phila) 9(3), 215-225.
- Legeay, S.; Rodier, M.; Fillon, L.; Faure, S.; Clere, N. (2015). Epigallocatechin gallate: A review of its beneficial properties to prevent metabolic syndrome. *Nutrients* 7(7), 5443-5468.
- Liebgott, T.; Miollan, M.; Berchadsky, Y.; Drieu, K.; Culcasi, M.; Pietri, S. (2000). Complementary cardioprotective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) during ischemia and reperfusion. *Basic Research in Cardiology* 95, 368–377.
- Maerz, S.; Liu, C.H.; Guo, W.; Zhu, Y.Z. (2011). Anti-ischaemic effects of bilobalide on neonatal rat cardiomyocytes and the involvement of the platelet-activating factor receptor. *Bioscience Reports* 31(5), 439-47.
- Micucci, M.; Malaguti, M.; Toschi, T.G.; Di Lecce, G.; Aldini, R.; Angeletti, A.; Chiarini, A.; Budriesi, R.; Hrelia, S. (2015). Cardiac and vascular synergic protective effect of *Olea europea* L. leaves and *Hibiscus sabdariffa* L. flower extracts. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2015, 318125.
- Nash, K.M.; Shah, Z.A. (2015). Current perspectives on the beneficial role of *Ginkgo biloba* in neurological and cerebrovascular disorders. *Integrative Medicine Insights* 10, 1-9.
- Peters, W.; Druempel, V.; Kusche-Vihrog, K.; Schubert, C.; Oberleithner, H. (2012). Nanomechanics and sodium permeability of endothelial surface layer modulated by hawthorn extract WS1442. *PLoS One* 7, e29972.
- Pittler, M.H.; Ernst, E. (2012). Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Systematic Reviews* 11(11), CD003230.
- Plesca-Manea, L.; Parvu, A.E.; Parvu, M.; Taamas, M.; Buia, R.; Puia, M. (2002). Effects of *Melilotus officinalis* on acute inflammation. *Phytotherapy Research* 16, 316–319
- Potenza, M.A.; Marasciulo, F.L.; Tarquinio, M.; Tiravanti, E.; Colantuono, G.; Federici, A.; Kim, J.A.; Quon, M.J.; Montagnani, M. (2007) EGCG, a green tea polyphenol, improves endothelial function and insulin sensitivity, reduces blood pressure, and protects against myocardial I/R injury in SHR. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism* 292, 1378–1387.

- Qidwai, W.; Ashfaq, T. (2013). Role of garlic usage in cardiovascular disease prevention: an evidence-based approach. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 201, 125649.
- Reuter, J.; Wölflle, U.; Korting, H.C.; Schempp, C. (2010). Which plant for which skin disease? Part 2: Dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss, cosmetic indications. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 8(11), 866-873.
- Ribeiro, R.; Fiuza De Melo, M.M.R.; De Barros, F.; Gomes, C.; Trolin, G. (2002). Acute antihypertensive effect in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo. *Journal of Ethnopharmacology* 15(3), 261-269.
- Rodriguez, M.E.; Poindexter, B.J.; Bick, R.J.; Dasgupta, A. (2008). A comparison of the effects of commercially available hawthorn preparations on calcium transients of isolated cardiomyocytes. *Journal of Medical Food* 11, 680-686.
- Rubanyi, G.; Marcelon, G.; Vanhoutte, P.M. (1984) Effect of temperature on the responsiveness of cutaneous veins to the extract of *Ruscus aculeatus*. *General Pharmacology* 15(5), 431-434.
- Sadeghinejad, M.; Soltani, Z.; Afzalpour, M.E.; Khaksari, M.; Pourranjbar, M. (2019). What is the combined effect of intense intermittent exercise and *Ginkgo biloba* plant on the brain neurotrophic factors levels, and learning and memory in young rats? *Pharmacological Reports* 71(3), 503-508.
- Satoh, H.; Nishida, S. (2004). Electropharmacological actions of *Ginkgo biloba* extract on vascular smooth and heart muscles. *Clinica Chimica Acta* 342(1-2), 13-22.
- Scheffler, A.; Rauwald, H.W.; Kampa, B.; Mann, U.; Mohr, F.W.; Dhein, S (2008). *Olea europaea* leaf extract exerts L-type Ca²⁺ channel antagonistic effects. *Journal of Ethnopharmacology* 120, 233–240.
- Schwinger, R.H.; Pietsch, M.; Frank, K.; Brixius, K. (2000). *Crataegus* special extract WS 1442 increases force of contraction in human myocardium cAMP-independently. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 35, 700-707.
- Sendl, A.; Elbl, G.; Steinke, B.; Redl, K.; Breu, W.; Wagner, H. (1992). Comparative pharmacological investigations of *Allium ursinum* and *Allium sativum*. *Planta Medica* 58,1–7.
- Seo, M.G.; Jo, M.J.; Hong, N.I.; Kim, M.J.; Shim, K.S.; Shin, E.; Lee, J.J.; Park, S.J. (2021). Anti-inflammatory and anti-vascular leakage effects by combination of *Centella asiatica* and *Vitis vinifera* L. leaf extracts. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine* 2021, 7381620.
- Swaminathan, J.K.; Khan, M.; Mohan, I.K.; Selvendiran, K.; Devaraj, S. N.; BK Rivera, P Kuppusamy. (2010). Cardioprotective properties of *Crataegus oxycantha* extract against ischemia-reperfusion injury. *Phytomedicine* 17(10), 744–752.
- Takashima, M.; Kanamori, Y.; Koderu, Y.; Morihara, N.; Tamura, K. (2017) Aged garlic extract exerts endothelium-dependent vasorelaxant effect on rat aorta by increasing nitric oxide production. *Phytomedicine* 24, 56-61.

- Tang, W.J.; Hu, C.P.; Chen, M.F.; Deng, P.Y.; Li, Y.J. (2006). Epigallocatechin gallate preserves endothelial function by reducing the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 84, 163–171.
- Tian, J.; Liu, Y.; Chen, K. (2017). *Ginkgo biloba* extract in vascular protection: molecular mechanisms and clinical applications. *Current Vascular Pharmacology* 15(6), 532-548.
- Vellas, B.; Coley, N.; Ousset, P.J.; Berrut, G.; Dartigues, J.F.; Dubois, B.; Grandjean, H.; Pasquier, F.; Piette, F.; Robert, P.; Touchon, J.; Garnier, P.; Mathiex-Fortunet, H.; Andrieu, S. (2012). GuidAge Study Group. Long-term use of standardised *Ginkgo biloba* extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 11(10), 851-859.
- Walesiuk, A.; Braszko, J.J. (2009). Preventive action of *Ginkgo biloba* in stress- and corticosterone-induced impairment of spatial memory in rats. *Phytomedicine* 16(1), 40-46.
- Welt, K.; Weiss, J.; Martin, R.; Hermsdorf, T.; Drews, S.; Fitzl, G. (2007). *Ginkgo biloba* extract protects rat kidney from diabetic and hypoxic damage. *Phytomedicine* 14, 196–203.
- Wu, Y.; Li, S.; Cui, W.; Zu, X.; Du, J.; Wang, F. (2008). *Ginkgo biloba* extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: Role of endothelium-dependent vasodilation. *Phytomedicine* 15(3), 164-169.
- Xiang, Y.Z.; Shang, H.C.; Gao, X.M.; Zhang, B.L. (2008). A comparison of the ancient use of ginseng in traditional Chinese medicine with modern pharmacological experiments and clinical trials. *Phytotherapy Research* 22(7), 851-858.
- Zhao, S.Q.; Xu, S.Q.; Cheng, J.; Cao, X-L.; Zhang, Y.; Zhou, W-P.; Huang, Y-J.; Wang, J.; Hu, X-M. (2018). Anti-inflammatory effect of external use of escin on cutaneous inflammation: possible involvement of glucocorticoids receptor. *Chinese Journal of Natural Medicines* 16(2), 105–112.
- Zhou, W.; Chai, H.; Courson, A.; Lin, PH.; Lumsden, A.B.; Yao, Q.; Chen, C. (2006). Ginkgolide A attenuates homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *Journal of Vascular Surgery* 44, 853–862.
- Żorniak, M.; Szydło, B.; Krzemiński, T.F. (2017). *Crataegus* special extract WS 1442: Up-to-date review of experimental and clinical experiences. *Journal of physiology and pharmacology* 68(4), 521-526

CAPÍTULO 5

Plantas medicinales antiinflamatorias

María Inés Ragone

El dolor es para la humanidad un tirano
más terrible que la misma muerte.
-Albert Schweitzer

Cuando algún tejido del organismo es dañado, ya sea por una infección microbiana, por agentes físicos o químicos, se desencadena una respuesta fisiopatológica de defensa a esta lesión denominada *inflamación*. El proceso inflamatorio se caracteriza por presentar cuatro síntomas fundamentales: dolor, calor, enrojecimiento e hinchazón. Dependiendo del sitio y de la gravedad, el daño puede desencadenar en una falta de funcionalidad del órgano o tejido afectado. La finalidad principal de la respuesta inflamatoria es destruir el agente dañino, limitar su efecto sobre el organismo y reparar o reemplazar el tejido lesionado.

Según los mecanismos que se pongan en juego durante el desarrollo de la inflamación, se pueden distinguir tres fases: *aguda*, *subaguda* y *crónica*. En la fase aguda se presenta un aumento de la permeabilidad capilar y vasodilatación local, mientras que en la fase subaguda ocurre la infiltración leucocitaria y de células fagocíticas. Por otra parte, la inflamación crónica se caracteriza por la aparición de signos de fibrosis y degeneración de los tejidos afectados. La aparición de los síntomas característicos de las fases del proceso es causada por la liberación de mediadores químicos a través de células endoteliales, mastocitos, macrófagos, leucocitos y plaquetas (Figura 1).

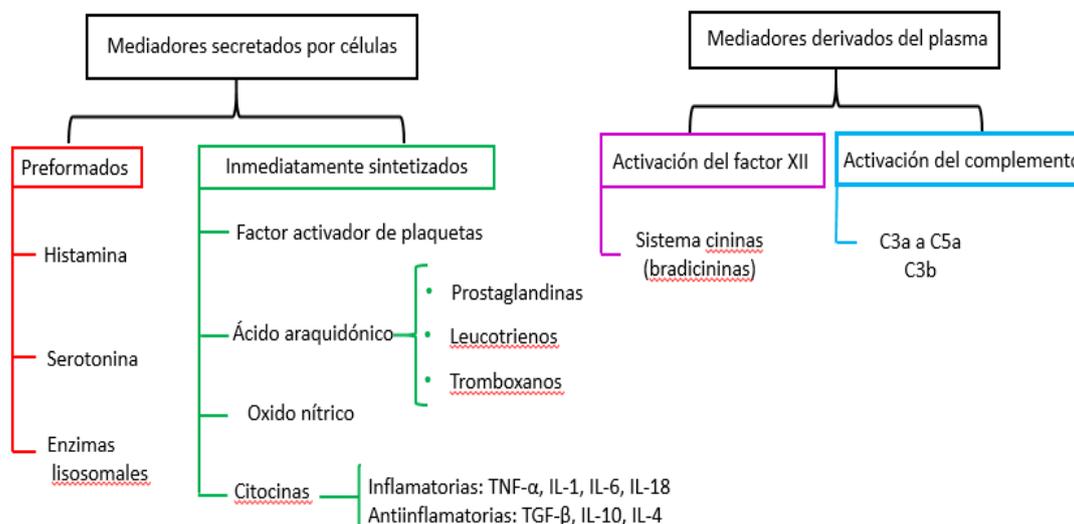


Figura 1: Esquema de los principales mediadores de la inflamación

Los principales mediadores preformados de la inflamación son las aminas: histamina y serotonina (5-HT), las que son liberadas inmediatamente por los gránulos citoplasmáticos en respuesta al estímulo nocivo. Unos pocos minutos después, se pueden formar mediadores lipídicos como las prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y factor de activación plaquetaria (PAF), mientras que los mediadores proteicos (citoquinas como las interleuquinas (IL) y el factor de necrosis tumoral (TNF)) se sintetizan 30 minutos después del inicio del estímulo nocivo. En la tabla 1 se describe el origen de los mismos y sus acciones.

Tabla 1: Origen de los diversos mediadores de la inflamación y sus principales acciones en el proceso inflamatorio

Mediador de la inflamación	Origen	Función
Histamina	Almacenada en mastocitos, basófilos y plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> - Dilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad venosa - Contracción de ciertos músculos lisos - Principal mediador de la fase transitoria inmediata del aumento de la permeabilidad vascular
Serotonina	Almacenada en plaquetas y células neuroendocrinas	<ul style="list-style-type: none"> - Acción vasoconstrictora - Neurotransmisión central - Neurotransmisión en el tubo digestivo
Prostaglandinas	Sintetizados por mastocitos, macrófagos y células endoteliales en respuesta a la acción de la ciclooxygenasa 1 y 2.	<ul style="list-style-type: none"> - Participan en reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación - Involucradas en la aparición del dolor, la fiebre, la vasodilatación y el edema
Tromboxanos	Plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> - Agregación plaquetaria - Vasoconstrictor y broncoconstrictor
Leucotrienos	Sintetizados en leucocitos	<ul style="list-style-type: none"> - Quimiotaxia
Factor activador de plaquetas	Sintetizados en leucocitos y células endoteliales	<ul style="list-style-type: none"> - Vasoconstricción - Agregación plaquetaria - Quimiotaxia
Óxido nítrico	Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatación

Citocinas	Linfocitos, macrófagos y células endoteliales	<ul style="list-style-type: none"> - Reclutamiento celular y adhesión - Activación de células efectoras - Estimulación de la síntesis de quimiocinas
-----------	---	---

Las citoquinas o citocinas son un grupo de glucoproteínas y proteínas producidas por diferentes células que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria con funciones particulares y específicas (Tabla 2). Dentro de este grupo se incluyen las interleuquinas, los factores de necrosis tumoral, los interferones, los factores estimulantes de colonias y las quimocinas. Todos ellos se sintetizan de forma transitoria mediante una nueva transcripción genética y en respuesta a una activación celular y su secreción es un proceso breve y autolimitado.

Tabla 2: Origen, diana celular y efecto biológico de citoquinas

Citoquina	Origen	Diana celular Efecto biológico
Interleuquina 1 (IL-1)	Macrófagos, células epiteliales, células endoteliales	<p>Células endoteliales Proceso inflamatorio y coagulación</p> <p>Hígado Síntesis de proteínas</p> <p>Hipotálamo fiebre</p>
Factor de necrosis tumoral (TNF)	Linfocitos T y macrófagos	<p>Células endoteliales Proceso inflamatorio y coagulación</p> <p>Neutrófilos: activación</p> <p>Hipotálamo: fiebre</p> <p>Musculo, tejido adiposo: catabolismo</p> <p>Hígado Síntesis de proteínas</p> <p>Tejidos: apoptosis celular</p>
Interleuquina 12 (IL-12)	Células dendríticas y macrófagos	<p>Linfocitos T y NK: síntesis de interferón γ y citotoxicidad</p> <p>Linfocitos T: diferenciación de TH</p>
Interferón de tipo 1 (INF- α e INF- β)	INF- α macrófagos INF- β : fibroblastos	<p>Linfocitos NK: activación</p> <p>Células: estado antivírico, aumento de la expresión de complejos de histocompatibilidad (CMH) tipo I</p>

Interlequina 10 (IL-10)	Linfocitos T y macrófagos	Macrófagos / células dendríticas: inhibición de la síntesis de IL-2 y de CMH tipo II
Interlequina 6 (IL-6)	Macrófagos, linfocitos T y células endoteliales	Hígado Síntesis de proteínas Linfocitos B: proliferación de la síntesis de anticuerpos
Interlequina 15 (IL-15)	Macrófagos y otras células	Linfocitos NK: proliferación Linfocitos T: proliferación
Interlequina 18 (IL-18)	Macrófagos	Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de interferón α
Interlequina 23 (IL-23)	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos T: mantenimiento de los linfocitos T productores de IL-17
Interlequina 27 (IL-27)	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos NK: síntesis de interferón α Linfocitos T: inhibición de los linfocitos TH

La gran variedad de mediadores químicos implicados en el proceso inflamatorio justifica el hecho de la diferencia en eficacia de los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de desórdenes inflamatorios. Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los fármacos más empleados para el tratamiento paliativo del dolor y la inflamación. Su eficacia es alta y se fundamenta en su capacidad de inhibir las ciclooxigenasas involucradas en el metabolismo del ácido araquidónico (Figura 2) induciendo la consecuente disminución de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

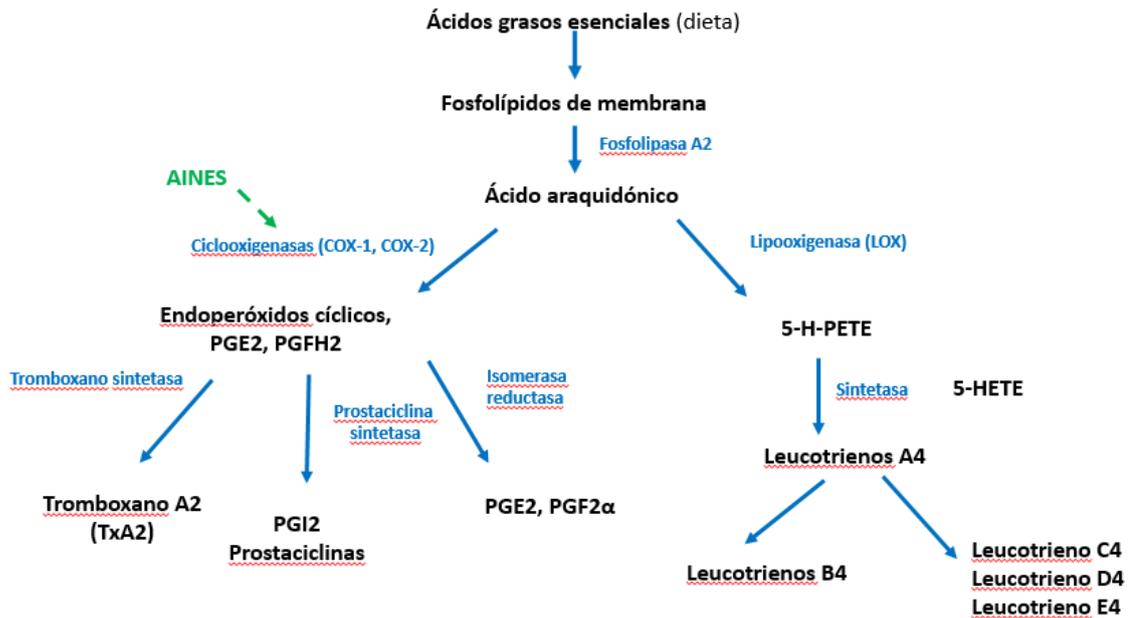


Figura 2: Metabolismo del ácido araquidónico, su participación en la síntesis de tromboxanos, prostaglandinas (PGE2, PGF2α, PGI2) y leucotrienos (A, B, C, D, E) y sitio de acción de los analgésicos y antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Sin embargo, el uso crónico de los AINES puede ocasionar en los pacientes efectos adversos graves fundamentalmente a nivel del sistema gastrointestinal y vascular. Es por ello que la búsqueda de antiinflamatorios y analgésicos de origen vegetal con demostrada eficacia y con baja incidencia de efectos adversos es un campo de interés en la medicina actual.

En este capítulo describiremos las principales plantas medicinales con actividad analgésica y antiinflamatoria cuyos usos han sido validados mediante ensayos preclínicos y clínicos.

Procesos inflamatorios involucrados en las enfermedades reumáticas

Las enfermedades reumáticas se caracterizan por la aparición de alteraciones en el sistema musculoesqueléticos pudiendo afectar: huesos, músculos, articulaciones, tendones y/o ligamentos. Si bien existen más de 250 enfermedades reumáticas, según la Organización Mundial de la Salud, la artritis reumatoidea, artrosis y lumbalgia son las que se presentan con mayor prevalencia en la población mundial y representan el 50% de las causas de invalidez total o parcial (D Seoane-Mato y col. 2019).

En los siguientes párrafos describiremos brevemente la etiología de estas enfermedades y los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su progresión.

Artritis reumatoidea

La *artritis reumatoidea* es un trastorno inflamatorio inespecífico, crónico y progresivo que afecta predominantemente las articulaciones periféricas con origen multifactorial. Su etiología involucra tanto componentes genéticos como micro-ambientales. Las primeras manifestaciones tales como la tumefacción, la sensibilidad y el dolor de las articulaciones interfalángicas distales están asociadas a la inflamación de las membranas sinoviales, daño en el cartílago y erosión de las articulaciones. Sin embargo, con el progreso de la enfermedad pueden aparecer síntomas extra-articulares como compromiso cardíaco y neurológico. La mayoría de los pacientes presentan un anticuerpo dirigido contra la parte Fc (fragmento cristalizante) de la IgG (inmunoglobulina G) conocido como Factor Reumatoide además de anticuerpos proteína/péptido anticitrulinado (Morales López, 2013; Dudics y col. 2018).

La artritis reumatoidea se desencadena a partir de la activación de las células T por medio de la interacción con células B activadas y células presentadoras de antígenos artritogénicos. Simultáneamente, la interleucina-12 (IL-12), el interferón- γ (IFN- γ), la IL6 e IL-1 β promueven la diferenciación de las células T en células T activadas que migran hacia el tejido sinovial a través de un proceso quimiotáctico e inician la destrucción de las articulaciones segregando citoquinas y otros mediadores. Este proceso atrae a neutrófilos, macrófagos y fibroblastos, lo que desencadena una inflamación perivascular que progresa en daño articular por afectación del hueso y del cartílago adyacente a la articulación. Por su parte, las células B producen citoquinas y anticuerpos que refuerzan el proceso inflamatorio antes descrito (Morales López, 2013; Dudics y col. 2018).

Los tratamientos farmacológicos que tienen como objetivo disminuir el dolor, también conocidos como “tratamientos paliativos”, consisten en pautas posológicas basadas en fármacos del grupo de los AINES. Sin embargo, en la actualidad, los tratamientos más utilizados son aquellos denominados “modificadores de la enfermedad o antireumáticos”. Entre ellos tenemos dos categorías: los *inmunosupresores* y los *anticuerpos monoclonales anti-TNF- α y anti-IL6*. Dentro del primer grupo encontramos fármacos como el metotrexato que suprimen la producción de citoquinas proinflamatorias y modulan los niveles de metaloproteinasas en el cartílago. En cambio, los anticuerpos monoclonales están dirigidos hacia las citoquinas promotoras de la patogénesis de la artritis reumatoidea (Goodman & Gillman, 2016). Sin embargo, los pacientes bajo estos tratamientos crónicos padecen gran cantidad de efectos adversos. Es por ello que actualmente un número creciente de pacientes ha recurrido a terapias alternativas y/o complementarias basada en productos naturales para aliviar las dolencias ocasionadas por este padecimiento.

Artrosis u osteoartritis

Esta patología articular degenerativa que se caracteriza por el desgaste progresivo del cartílago acompañado por la inflamación de la membrana sinovial asociada a una reacción proliferativa del hueso subcondrial (Guía de buenas prácticas clínicas en Artrosis, 2013). El elemento primordial en la patogénesis de la osteoartritis es la degradación del cartílago articular que ocurre por el predominio de los procesos catabólicos de destrucción del cartílago frente a los procesos anabólicos de síntesis de nuevo cartílago. La destrucción de la matriz extracelular es mediada por acción de los condrocitos articulares y macrófagos sinoviales los que liberan TNF- α e IL-1 β las que estimulan la expresión de las metaloproteasas que degradan la matriz extracelular. También contribuyen en este proceso, otros mediadores de la inflamación como son el radical superóxido, el radical hidroxilo, radicales libres de nitrógeno y óxido nítrico.

El principal síntoma de la artrosis es el dolor de tipo mecánico que en los inicios de la enfermedad suele aparecer solo con el uso de la articulación y está originado en la mayoría de los pacientes por la sinovitis.

De manera similar a lo que sucede con la artritis reumatoidea los fármacos más utilizados para el tratamiento de la artrosis son aquellos que modifican los síntomas de la inflamación y el dolor. También son a menudo utilizados fármacos que tienen como objetivo primordial conservar la estructura del cartílago tales como el condroitín sulfato, sulfato de glucosamina, ácido hialurónico y diacereína (Goodman & Gillman, 2016).

Lumbalgia

La lumbalgia o dolor de espalda bajo es causado por trastornos musculoesqueléticos en la zona lumbar. Muy pocos pacientes pueden conocer fehacientemente el origen de esta enfermedad; sin embargo, todos ellos comparten el dolor como el principal síntoma de este padecimiento. Debido a la subjetividad en la apreciación de los síntomas dolorosos, las manifestaciones clínicas de la lumbalgia no son el reflejo de la gravedad ni de la causa de la misma, mientras que no existe relación conocida entre el dolor y los signos degenerativos vertebrales.

Ha sido demostrado que el proceso inflamatorio de la lumbalgia está mediado por bradicininas, serotonina, prostaglandinas E2 y otros mediadores del dolor (sustancia P y somatostatina entre otros) (Peña Sagredo y col. 2002). El tratamiento de esta patología inflamatoria es combinado. En casos agudos se utilizan AINEs asociados a fármacos relajantes musculares, mientras que en casos crónicos se sugiere iniciar un programa de sesiones de fisioterapia (Carpio y col. 2018).

Modelos experimentales *in vivo* para evaluar efectos antiinflamatorios y antinociceptivos

El empleo etnofarmacológico de plantas medicinales en el manejo de procesos inflamatorios y dolorosos promueve la necesidad su caracterización farmacológica y la evaluación de ambas actividades (antiinflamatoria y antinociceptiva) en modelos experimentales en animales *in vivo* como parte de los estudios preclínicos. A continuación se describirán brevemente los más utilizados en la actualidad.

Modelos de inflamación en animales de laboratorio

Edema de pata de rata inducido por carragenina

El edema inducido por carragenina se usa comúnmente como un modelo experimental para evaluar el potencial antiinflamatorio de los productos naturales. El edema es inducido por inyección subplantar de 0,1 mL al 1% de suspensión de carragenina en la pata trasera derecha de cada rata. El volumen de la pata es medido antes (0 h) y 2 h después de la inyección de carragenina usando un pletismógrafo. El pretratamiento de la sustancia a ensayar se administra 1 h antes de la inyección de carragenina.

La inflamación producida por carragenina es debida a la liberación de mediadores de la inflamación de manera bifásica. La primera fase es debida a la liberación de serotonina, histamina y quininas y ocurre en la primera hora después de la administración. La segunda fase es más pronunciada que la primera y ocurre a las horas subsecuentes debida a la liberación de bradiquininas, proteasas, prostaglandinas y lisosomas. Esta última fase es la más sensible a la mayoría de los agentes antiinflamatorios usados en clínica (Sinha y col. 2001). Habitualmente se usa indometacina, un conocido AINE, como sustancia antiinflamatoria de referencia.

Edema de pata de rata inducido por serotonina

Este modelo es a menudo utilizado para profundizar el mecanismo de acción antiinflamatorio de la sustancia que se está ensayando. El edema de la pata es inducido por inyección subplantar de 0.05 mL de serotonina al 1% en la pata trasera derecha (Maity y col. 1998). Los volúmenes de las patas son medidos 30 minutos antes y después de la inyección de serotonina por pleistimografía de forma similar al test de carragenina. La inhibición de la inflamación inducida por la serotonina sugiere un efecto diferido en el tiempo, similar al que inducen los glucocorticoides (Sinha y col. 2001).

Edema de pata de rata inducido por histamina

La inducción del edema se realiza mediante la administración de histamina (0,1% p / v, 0,1 ml) en la región subplantar de la pata trasera derecha de la rata. Los cambios en el volumen de la pata de la rata se miden por plestimografía a partir de la media hora desde su inducción y periódicamente durante 4 horas. La histamina, principalmente por su acción en los receptores H1 del tejido vascular, produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, extravasación de proteínas y líquido intravascular en el intersticio. Todos estos efectos en conjunto son los responsables de la formación del edema, por lo que en respuesta a la inflamación local ocasionada se induce la infiltración de leucocitos polimorfonucleares y liberación de citoquinas. Toda sustancia que reduzca el edema producido por histamina entonces, es posible que actúe como antihistamínico (anti-H1) (Nunes-Neto y col. 2017).

Inducción de granuloma

El modelo de inflamación inducido por granuloma de algodón es utilizado como modelo de inflamación crónica. Para realizar el mismo, se implantan gránulos de algodón pre-pesados (10 mg) mediante una incisión en la región axilar de una rata anestesiada. Ocho días después, se extraen los gránulos mediante cirugía y se separan de él los tejidos extraños. Los gránulos son incubados a 37 ° C durante 24 h y secado a 60 ° C hasta peso constante. El incremento en el peso seco de los gránulos es considerado un signo de la formación de granulomas. Por el contrario, cuando la droga ensayada inhibe su formación, se evidencia la capacidad de inhibir la inflamación crónica. Esta eficacia está asociada a la facultad de inhibir el aumento del número de fibroblastos, síntesis de colágeno y mucopolisacáridos durante la formación de tejido granulomatoso (Arrigoni-Martellie, 1977).

Modelos de inducción de procesos nociceptivos en animales de laboratorio

Test de formalina

La prueba de formalina es un modelo animal para el estudio del dolor agudo y duradero. La misma consiste en la inyección subcutánea o intradérmica de una solución al 37% de formaldehído en la zona subplantar de la pata trasera de la rata o ratón. El dolor inducido por la inyección de esta sustancia evoca tres respuestas conductuales en el animal tratado: lamido, flexión tónica y flexión fásica de la extremidad inyectada. Todas ellas aparecen inmediatamente después del tratamiento y comienzan a desaparecer a partir de la primera hora desde el inicio del mismo. Sin embargo, la inflamación de la zona tratada puede persistir por más tiempo. La respuesta del animal al dolor es bifásica. La primera fase también conocida como período de inactividad (primeros 5 a 10 minutos) es debida esencialmente a la estimulación de los nociceptores (dolor neurogénico) mientras que la segunda fase (entre los 20 y 30 min) implica

un período de sensibilización y la aparición de procesos inflamatorios (dolor inflamatorio). El comportamiento doloroso producido por formalina es evaluado por el número de lengüetazos por unidad de tiempo, lamido/mordedura o medida de agitación general del animal. Toda sustancia con efecto antinociceptivo disminuirá este comportamiento (Lopes y col. 2019).

Prueba de calambres abdominales inducida por la administración de ácido acético

Esta prueba es utilizada para evaluar sustancias con efecto antinociceptivo frente a la inducción de calambres abdominales provocados por la inyección intraperitoneal de una solución de ácido acético al 1%. Los calambres abdominales se definen como una distensión exagerada del abdomen combinada con el estiramiento de las patas traseras. Se registra entonces el número total de calambres durante los 30 minutos siguientes a la inyección de ácido acético. Aquellas sustancias que disminuyen el número de calambres poseen efecto antinociceptivo. Este es el caso por ejemplo de sustancias opiáceas (Reichert y col. 2002).

Test de la placa caliente

La prueba de la placa caliente se basa en la estimulación térmica de una de placa de vidrio de 10 cm de ancho. La temperatura se mantiene a 55 ± 1 °C. Los ratones tratados con la sustancia a ensayar se colocan sobre la superficie caliente midiéndose el tiempo que tardan en saltar de la misma o lamerse la pata (tiempo de latencia térmica). Previamente, se determinan dos latencias de control con al menos 10 minutos de diferencia para cada ratón. Los animales son retirados del aparato inmediatamente después del comportamiento nociceptivo. Un período de latencia de 30 s se define como *antinocicepción completa*. Los ratones son tratados con la sustancia a ensayar, placebo o analgésico de síntesis (control positivo) 30 minutos antes de la prueba mediante administración de inyecciones intraperitoneales. Se evalúa la latencia térmica cada 30 min durante 240 minutos totales (Malpezzi-Marinho y col. 2020).

Plantas medicinales utilizadas en procesos reumáticos

Las principales plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de patologías reumáticas son las siguientes: *Salix sp* (“sauce blanco”), *Uncaria tormentosa* D.C. (“Uña de gato”), *Harpagophytum procumbens* D.C. (“Harpagofito”), *Urtica dioica* L. y *Urtica urens* L. (“Ortiga”), *Arnica montana* (“árnica”) y *Boswellia serrata* Roxb.

En los siguientes párrafos realizaremos una revisión de las características de cada una de las especies mencionadas.

***Salix spp* (“sauce blanco”)**

Foto de: <https://www.flickr.com/photos/74738817@N07/29452001680>

El uso medicinal como analgésico y antiinflamatorio de la corteza de varias especies de género *Salix* (Fam. Salicaceae) data de la antigüedad (1550 AC). Su alta efectividad en el tratamiento de las enfermedades artríticas ha hecho que su uso se extienda hasta la actualidad (Appelboom, 2002).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Las preparaciones a base de corteza de especies del género *Salix*, que incluyen *S. purpurea* L (foto), *S. daphnoides* Vill y *S. fragilis* L, están indicadas para el tratamiento de la inflamación y el dolor en procesos reumáticos tales como artritis reumatoidea, artrosis y lumbalgia (Capasso y col. 2006). Adicionalmente, pueden ser utilizadas para el tratamiento del dolor de cabeza y en estados febriles y gripales. (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Sus principales constituyentes son los derivados salicílicos entre los cuales se destacan los glucósidos de alcohol salicílico o saligenina (salicina o salicósido), tremulacina, populina y salicortina con sus derivados benzoilados. Dichos compuestos son profármacos, por lo que su actividad depende de su biotransformación a ácido salicílico. Al ser ingeridos por vía oral, son hidrolizados a salicilina por la acción de esterasas en el intestino delgado. Posteriormente, en el intestino grueso por acción de las beta-glucosidasas, la salicilina es hidrolizada a alcohol salicílico (saligenina). Es allí donde la saligenina es absorbida en gran proporción (aproximadamente 86%) para luego ser oxidada en el hígado a ácido salicílico, compuesto farmacológicamente activo (Figura 3) (Capasso y col. 2006; López Luengo, 2003). Además, la corteza de sauce contiene ácidos orgánicos (salicílico, vinílico, siríngico y cafeico), vanillina, flavonoides (isosalipurpósido, 0,2-1,5%) y taninos (López Luengo, 2003).



Figura 3: Farmacocinética de los derivados salicílicos derivados de la corteza de *Salix spp*

La comisión E del Ministerio de Sanidad Alemán recomienda una dosis diaria equivalente a 60- 120 mg de salicósido (correspondientes a 6-12 gramos de corteza) preparada como tintura, extracto acuoso, fluido o en polvo (López Luengo, 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: La actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética de los extractos obtenidos a partir de la corteza de *Salix sp* es debida al menos en parte a la capacidad de los derivados salicílicos de inhibir la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2), bloquear la actividad de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1 β e IL-6), y mediadores de la inflamación (NF- κ B) (Bonaterra y col. 2010). Estudios en modelos animales de artritis aguda y crónica demostraron que estos extractos tienen una potencia equivalente al ácido acetilsalicílico (AAS) en su capacidad para disminuir el infiltrado inflamatorio y disminuir el nivel de prostaglandinas. Debido a que reducción de los niveles de leucotrienos, inhibición de la COX-2 y la capacidad antioxidante resultó mayor con la corteza que con AAS; es posible que principios activos diferentes a la salicilina actúen potenciando su acción. En este sentido, compuestos de naturaleza polifenólica como los proantocianidoles y flavonoides presentes en la corteza del sauce han mostrado marcados efectos antiinflamatorios en estudios *in vitro* en monocitos humanos y macrófagos (Dragos y col. 2017).

La eficacia y la seguridad de los extractos de corteza de sauce en la reducción del dolor fueron evaluadas en diversos ensayos clínicos aleatorizados de corta duración utilizando dosis diarias de corteza equivalentes a 240 mg de salicina. Si bien los resultados obtenidos fueron variables, una revisión sistemática de los mismos, muestra una eficacia moderada en el tratamiento del dolor lumbar. Sin embargo, los datos obtenidos son escasos para evaluar éste mismo parámetro

frente a patologías como la artritis reumatoidea y la artrosis (Vlachojannis y col. 2009). Por otra parte, un estudio observacional a largo plazo (6 meses) mostró que los extractos acuosos de sauce pueden utilizarse como tratamiento básico de trastornos músculo esqueléticos dolorosos pudiendo combinarse con AINE u opiodes si fuese necesario (Uehleke y col. 2013).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: El uso de la corteza de sauce debe evitarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a los derivados del ácido salicílico así también como en aquellos pacientes que padezcan úlcera péptica o gastritis dado que pueden originar malestar gastrointestinal debido al alto contenido de taninos y al efecto ulcerogénico de la saligenina y el salicilato sódico. Por otra parte, debe utilizarse con precaución en paciente con asma debido a los efectos broncoconstrictores inducidos al inhibir la síntesis de prostaglandinas y en pacientes con problemas de coagulación por aumentar la incidencia de hemorragias. El aumento en el tiempo de sangrado puede ser potenciado por otros fármacos como heparina, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetario e incluso por otros AINEs. Además, debe evitarse el uso conjunto de drogas depresoras del sistema nervioso central como los barbitúricos o el consumo de alcohol dado que la toxicidad de los mismos puede potenciarse y enmascarar los síntomas de sobredosis por salicilatos (Capasso y col. 2006; López Luengo, 2003).

No se recomienda su uso en mujeres embarazadas por inducir partos prematuros. Tampoco se aconseja emplearla durante el período de lactancia dado que pasa a la leche materna. De igual manera, debe evitarse su uso en niños pequeños que estén cursando una infección viral por posible aparición de síndrome de Reye (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

***Uncaria tomentosa* DC (Uña de gato)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/115357548@N08/46491010275>

Uncaria tomentosa DC. (Fam. Rubiáceas) es una planta medicinal que crece en la selva amazónica conocida comúnmente como “uña de gato” por sus espinas curvas. Esta planta medicinal ha sido ampliamente utilizada entre varias tribus peruanas para el tratamiento de la artritis y otros trastornos inflamatorios, diabetes, cirrosis y alteraciones menstruales (Reinhard, 1995; Rojas-Durana, 2012; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: La parte utilizada de la *U. tomentosa* es la corteza, cuyos principales compuestos son los derivados fenólicos (flavonoides y procianidina); derivados de ácidos triterpenicos (ácido ursólico y ácido

quinóvico) y sus heterósidos, terpenos, iridoides, esteroides y α -hidroxiácidos y sus derivados (Castillo García y Martínez Solís, 2016). También posee alcaloides oxindólicos tetracíclicos y pentacíclicos como la mirtafilina. Este último componente es considerado uno de los principales responsables de la acción antiinflamatoria de la corteza de la uña de gato (Aquino y col. 1998). Si bien las dosis empleadas de extracto de uña de gato dependen del contenido de alcaloides oxindólicos, para el tratamiento de la artrosis se recomienda la administración de 380 mg de corteza de *U. tormentosa* 3 veces al día (con un contenido de alcaloides mayor al 0.9%), mientras que la dosis es de 200 mg en 3 tomas diarias para pacientes con artritis reumatoidea (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Además de su uso como antiinflamatorio para enfermedades músculo-esqueléticas, los preparados de *U. tormentosa* han sido aprobados para el tratamiento de las infecciones recurrentes asociadas a depresión inmunológica (Williams 2001).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Como se describió previamente, la *capacidad antiinflamatoria* de la uña de gato está ligada principalmente al contenido de alcaloides oxindólicos y en menor medida a la presencia de esteroides y derivados del ácido quinóvico (Castillo García y Martínez Solís, 2016). Los mecanismos involucrados en esta actividad son variados. La uña de gato degrada directamente el peroxinitrito y desacelera la tasa de degradación oxidativa del óxido nítrico lo que le confiere una alta capacidad antioxidante. Además, previene la activación del factor transcripcional NF- κ B inhibiendo así la COX-1 y COX-2 (Aguilar y col. 2002) y la expresión de genes inducibles asociados con la inflamación tales como citoquinas y moléculas de adhesión (Sandoval-Chacón y col. 1998). Por otra parte, estudios en condrocitos obtenidos a partir del cartílago humano han mostrado un aumento en la expresión del gen IGF-1, hecho que favorecería la regeneración del cartílago en pacientes con enfermedades reumáticas (Miller y col. 2006). Estudios en un modelo de inflamación murino *in vivo* estudiaron los efectos en el proceso inflamatorio de mirtafilina, principal alcaloide oxindólico pentacíclico presente en el extracto clorofórmico de la corteza de la uña de gato. Mirtafilina inhibió aproximadamente en un 50% de la liberación de interleuquinas 1 α , 1 β , 17 y TNF- α y en un 40% de la producción de interleucina 4 (IL-4), confirmando así que este componente es uno de los principales responsables de la actividad antiinflamatoria de esta planta medicinal (Rojas Duran y col. 2012).

Los efectos benéficos de la uña de gato en pacientes con procesos musculoesqueléticos inflamatorios han sido demostrado en varios ensayos clínicos. Pacientes con osteoartritis de rodilla disminuyeron significativamente el dolor en movimiento con el uso de extractos de *U. tormentosa* durante 4 semanas, sin embargo no se observaron cambios en el dolor en reposo (Piscoya y col. 2001). Por otra parte, pacientes en tratamiento con la combinación de extracto de uña de gato y un suplemento mineral mostraron mayor efecto antiinflamatorio en iguales condiciones patológicas después de 8 semanas en comparación con el placebo (Miller y col. 2005). Sin embargo, no hay reportes bibliográficos que evalúen en un gran número de pacientes, la eficacia antiinflamatoria y el perfil de seguridad a largo plazo de la uña de gato.

Preparaciones con *U. tormentosa* son utilizadas a menudo por su actividad inmunomoduladoras y adaptogénica la cual involucra diversos mecanismos que incluyen la estimulación de la síntesis de linfocitos B y T e IL-1 e IL-6. En el capítulo 10 se profundizará este importante aspecto de la uña de gato.

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: Estudios preclínicos muestran que los preparados que contienen uña de gato presentan baja toxicidad, sin embargo, a dosis elevadas puede causar náuseas, diarrea e hipotensión debido a su contenido de alcaloides (Capasso y col. 2016; Castillo García y Martínez Solís, 2016). Por otra parte, el uso prolongado de uña de gato puede disminuir los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol y ocasionar eventualmente en pacientes sensibles un cuadro de insuficiencia renal aguda (Capasso y col 2016). Los extractos de *U. tormentosa* pueden inhibir el citocromo P450 en su isoforma 3A4. La administración conjunta con fármacos que se metabolizan por dicha isoforma debe ser monitorizada para reducir la incidencia de efectos indeseados (Jalloh y col 2017). Debido a la ausencia de estudios que avalen su inocuidad durante el embarazo o lactancia, se desaconseja su uso en tales casos. Además, los extractos de uña de gato no deben administrarse en pacientes con enfermedades autoinmunes o que padezcan tuberculosis activa debido a sus efectos sobre el sistema inmune (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

***Urtica dioica* L y *Urtica urens* L. (ortiga)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/83789606@N02/33602672243>

La *Urtica dioica* (ortiga mayor, foto) y la *Urtica urens* (ortiga menor) son plantas herbáceas presentes a la familia Urticaceae que crecen mayoritariamente en las regiones templadas de nuestro planeta. Su nombre hace referencia a la reacción de hipersensibilidad de tipo I que producen los pelos presentes en sus hojas cuando entran en contacto con la piel.

La ortiga se ha consumido tradicionalmente durante muchos años por sus propiedades antiinflamatorias en diferentes enfermedades como la artritis reumatoide. En la actualidad existen una gran variedad de estudios científicos que evalúan su actividad en otras patologías como la hiperplasia prostática benigna, diabetes, infecciones del tracto urinario y problemas de la circulación periférica (Bezhadi y col. 2016; Nahata y col. 2012; Saponaro y col.2020).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Las hojas desecadas o las sumidades floridas de las especies de *Urtica* son las partes utilizadas en terapéutica. En la composición de sus hojas se destaca la presencia de esteroides (sitosterol), glicoproteínas, ácidos (silícico, málico, carbónico y fórmico), ácidos fenólicos (ácido cafeico y neoclorogénico), flavonoides (rutina, kaempferol, quercetina, isoramnetina), sales minerales (sílice, hierro, magnesio, calcio y potasio) aminas (histamina, acetilcolina, serotonina), pequeñas cantidades de leucotrienos y taninos. Por su parte, las raíces contienen polisacáridos, lectinas, esteroides y sus glucósidos (principalmente 3-sitosterol.), lignanos, ácidos grasos y escopoletina (Capasso y col. 2016; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Para el tratamiento sintomático de las enfermedades reumáticas se utilizan sus hojas tanto por vía externa como interna. La posología recomendada varía según la indicación propuesta. Puntualmente como antiinflamatorio ha sido aprobado el uso interno en polvo de las partes aéreas (estandarizados en flavonoides, 210 mg, 1-2 cápsulas por día), en infusión (3 a 5 gramos 3 veces al día) o en tintura 1:5 (2 a 6 ml, 3 veces por día) (Castillo García y Martínez Solís, 2016). Para uso externo se recomienda la aplicación una vez al día y por tiempos cortos (30 segundos) de las hojas frescas sobre la piel en la zona del dolor.

Mecanismo de acción y eficacia clínica: La acción conjunta de los componentes de ortiga en distintos blancos terapéuticos induce la respuesta antiinflamatoria. Su principal sitio de acción se encuentra a nivel de la inhibición de la ciclooxigenasa y de la lipoxigenasa, debido principalmente a la presencia de ácido fenólico en sus tallos (Capasso y col. 2016). Además, inhibe la producción de citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-4) y del factor de activación plaquetario (PAF). Sus propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas han sido probadas en diversos estudios preclínicos. El extracto hidroalcohólico de *U. dioica* redujo significativamente las contracciones abdominales inducidas por ácido acético, suprimió el comportamiento de lamido en ratas en el ensayo de formalina y disminuyó el edema en la prueba de carragenina. Sus efectos benéficos parecen estar asociados al menos en parte a la presencia de flavonoides y ésteres de polifenoles como el ácido clorogénico, a su actividad antioxidante, inhibición de la liberación de histamina de mastocitos y del metabolismo del ácido araquidónico (Hajhashemi y Klooshani, 2012). Congruentemente, los extractos de ortiga han mostrado importante actividad quelante de metales y en la captación de radicales libres, capacidad que es atribuida principalmente a heterósidos flavónicos como rutinósido de quercetina y kaempferol y al glucósido de isoramnetina (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Por otra parte, la eficacia clínica de la ortiga se ha probado en diversos estudios controlados y aleatorizados. En uno de ellos se mostró una notable mejoría en los procesos artríticos similar a la producida por diclofenac luego de 3 semanas de tratamiento con ortiga (Chrugasil y col. 1997). También la administración tópica diaria de ortiga durante 7 días redujo significativamente el dolor en pacientes con osteoartritis del dedo pulgar con ausencia de efectos adversos importantes (Randall y col. 2000). Adicionalmente, la presencia de ortiga en suplementos dietarios permitió disminuir la necesidad de analgésicos en pacientes con osteoartritis (Jacquet y col. 2009).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: El uso de los extractos de las partes aéreas de ortiga han mostrado muy buena tolerabilidad siendo leves los efectos adversos detectados (gastrointestinales y reacciones alérgicas). Sin embargo, debido a la ausencia de estudios que avalen su seguridad, no se recomienda su uso en pacientes embarazadas ni en niños.

Además, esta planta medicinal debe ser utilizada con precaución en pacientes que estén en tratamiento simultáneamente con fármacos sedantes, hipoglucemiantes y antihipertensivos dado que puede potenciar sus efectos (Doukkali y col. 2015. Ahangarpour y col. 2012; Qayyum y col. 2016)

***Arnica montana* (arnica)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/14161500@N08/1934323980>

Arnica montana (Fam. Asteraceas) es una planta tradicionalmente utilizada desde la antigüedad como remedio para aliviar el dolor y la inflamación asociado a enfermedades del sistema locomotor (Dragos y col. 2017).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Las partes utilizadas en terapéutica de árnica son sus sumidades floridas debido a su alto contenido de lactonas sesquiterpénicas (especialmente derivados de la helenalina), aceite esencial rico en timol y sus derivados, flavonoides (betuletolo, eupafolina, isoquercetrina, luteolina-7-glucósido y astragalina) y compuestos fenólicos (Capasso y col. 2016). Su acción analgésica, antiinflamatoria, antibacteriana y antihistamínica es evidenciada con el uso mediante compresas empapadas con infusiones al 2% o tinturas. El efecto antiinflamatorio dérmico por uso tópico es aprovechado en pacientes con urticaria o picaduras de insectos (Castillo García y Martínez Solís, 2016). Dado que la administración oral de esta planta medicinal resulta tóxica también se recomienda su uso tópico para el tratamiento de procesos osteoartrotróficos (Cameron y Chrubasik, 2015).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: La actividad antiinflamatoria de las preparaciones de árnica se fundamenta principalmente en su capacidad de inhibir la actividad lisosomal de los neutrófilos, mientras que a altas dosis también se produce la inhibición de la ciclooxigenasa (Capasso y col. 2016). En estudios preclínicos se mostró que sus extractos metanólicos alivian la artritis en ratas por reducir los niveles de NO, TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-12 a través de la acción sinérgica de sus compuestos fenólicos y flavonoides. Este efecto previene el daño tisular y la hiperproliferación sinovial en estos animales (Sharma y col. 2016). Por otra parte, la helenalina

podría ser responsable de la actividad antimicrobiana de la árnica frente a múltiples cepas incluyendo la *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* entre otras (Capasso y col. 2016).

Estudios clínicos multicéntricos mostraron alivio de los síntomas en pacientes con osteoartritis tratados durante 6 semanas con gel conteniendo *Arnica montana*. En otro estudio doble ciego que incluyó 204 pacientes se comparó la efectividad y seguridad de árnica e ibuprofeno en aplicación tópica, sin encontrarse diferencias entre ambos tratamientos en los parámetros medidos (Kučera y col. 2019). Estos resultados fueron corroborados en posteriores revisiones.

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: El efecto adverso más frecuente del uso de árnica son las reacciones alérgicas dérmicas producidas por las lactonas sesquiterénicas, principalmente helenalina. Este metabolito secundario es un conocido agente desestabilizante que provoca dermatitis por formación de pústulas e incluso vesículas y necrosis cutánea a concentraciones elevadas. Por esto, los preparados con árnica sólo deben aplicarse en piel intacta y debe evitarse el contacto con mucosas. Su elevada toxicidad sistémica hace que esté contraindicado su uso interno dado que puede causar dolor abdominal y de cabeza, arritmias cardíacas y problemas respiratorios. (Capasso y col. 2016; Castillo García y Martínez Solís, 2016). Existen reportes de falla multiorgánica asociados al uso de árnica durante el embarazo por lo cual se desestima el mismo. (Alonso-Castro y col. 2018).

***Boswellia serrata* Roxb**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/127280380@N06/50416557442>

Boswellia serrata Roxb. (Burseraceae) es un árbol originario de la India, el norte de África y Medio Oriente. La resina obtenida por incisión de su corteza, representa la parte medicinal de la planta, que tradicionalmente se ha utilizado como un remedio eficaz para la disentería, enfermedades de la piel, enfermedades cardiovasculares, como antifebril y antiinflamatorio. (Ammon 2016; Siddiqui 2011).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: La resina de *Boswellia serrata* contiene monoterpenos, diterpenos, triterpenos, polisacáridos, ácidos triterpénicos tetracíclicos y cuatro ácidos triterpénicos pentacíclicos a saber: ácido β -boswélico, ácido acetil- β -boswélico, ácido 11-keto- β -boswélico y acetil-11-ceto- β -boswélico, siendo estos

últimos los responsables de su efecto antiinflamatorio. Su uso está aprobado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias osteoartríticas, gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal y el asma (Siddiqui, 2011). La dosis recomendada varía entre 2 y 3 gramos de resina por día; mientras que en estudios clínicos se han estudiado dosis entre 900 y 3600 mg diarios de extractos estandarizados al 37,5% de ácidos boswéllicos (Capasso y col. 2016).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Los extractos de *Boswellia serrata* presentan efectos antiinflamatorios y analgésicos como resultado de varias acciones que se desencadenan de forma simultánea. Entre ellas se destacan la inhibición de la síntesis de enzimas pro-inflamatorias tales como la 5-lipooxigenasa con la consecuente disminución de leucotrienos y prostaglandinas y la inhibición de la cascada del complemento. Si bien estos mecanismos son debidos a la presencia de ácidos boswéllicos, otros constituyentes de la resina como flavonoides, en especialmente quercetina han mostrado efectos antiinflamatorios debidos también al bloqueo de la 5-lipooxigenasa (Siddiqui, 2011). Además, concentraciones elevadas de ácidos boswéllicos mostraron gran poder antioxidante y capacidad reguladora de los linfocitos T (Beghelli y col. 2007). Estudios in vitro muestran que la acción conjunta de los ácidos boswéllicos involucra supresión de la actividad proteolítica de catepsina G y de la elastasa de leucocitos humanos además de la inhibición de enzimas lisosomales y disminución en la formación de radicales libres; siendo el 2 acetil-11-ceto- β - ácido boswéllico el más potente inhibidor de la 5-lipooxigenasa. El efecto antiinflamatorio de estos extractos fue evidenciado mediante el test de edema plantar en ratas y ratones donde mostró una disminución significativa del mismo comparado con placebo (Singh 1984). También ha sido reportada su efectividad antiartrítica evidenciada por el test del formaldehído así como su actividad antipirética y ulcerogénica.

Estudios clínicos mostraron que productos enriquecidos con resina extraída de *Boswellia serrata* reducen el dolor mejorando la función articular luego de una semana de tratamiento en pacientes con osteoartritis (Anonymus, 2008), mientras que otros autores mostraron la mejoría de los síntomas en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoidea con el uso de la resina sola (Murray, 1995).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: Los tratamientos que incluyen *Boswellia serrata* son seguros y por lo general no se manifiestan efectos adversos. Ocasionalmente, en pacientes sensibles pueden aparecer náuseas, diarrea, y erupciones en la piel. No existen datos bibliográficos que reporten contraindicaciones o interacciones con otros medicamentos (Capasso y col. 2016).

Harpagophytum procumbens



Foto en: <https://wellcomecollection.org/works/gqdgkw86>

Las raíces de *Harpagophytum procumbens* (Pedaliaceae) también conocida como harpagofito o “uña del diablo” son popularmente utilizadas en África para el tratamiento de afecciones reumáticas y desordenes músculo-esqueléticos, uso que más tarde fue extendido a toda Europa donde fue aprobado por la Comisión E Germana (Dragos y col. 2017).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Los tubérculos y raíces de *H. procumbens* contienen grandes cantidades de glicósidos iridoides también conocidos como harpagogeninas (harpagósido, harpagido y proxumbina) lo cuales son responsables de su acción antiinflamatoria y analgésica. Las tres harpagogeninas poseen una estructura cíclica común caracterizada por la asociación de un ciclopirano y un ciclopentano (Berdonces, 1986). La raíz de harpagofito es la parte más utilizada en terapéutica para el tratamiento de dolores asociados a desordenes osteoarticulares como artrosis, artritis y lumbalgia (Crespo Gil y col. 2012). También, ha sido utilizada como tónico amargo en desórdenes gastrointestinales y en la cicatrización de heridas (Berdonces, 1986).

La dosis recomendada de *H. procumbens* dependen del tipo de preparación. Los componentes activos de esta planta medicinal son hidrosolubles por lo que una forma de administración cómoda y de fácil preparación es la infusión al 5%. También se utilizan extractos acuosos y polvo seco de la raíz el cual suele presentarse en forma de cápsulas con aditivos que enmascaren su clásico sabor amargo. En líneas generales, para un extracto estandarizado al 2.7% en harpagósido la dosis recomendada es de 800 mg al día. En cuanto a la farmacocinética de los componentes activos, se puede destacar una buena absorción oral y un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (Berdonces 1986).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: El harpagósido inhibe la expresión de la ciclooxigenasa-2 y de la óxido nítrico-sintetasa inducible (iNOS) produciendo una supresión de la activación de NF-kappaB (NF-kB), inhibiendo así el proceso inflamatorio (Huang y col. 2006). Sin embargo, los efectos antiinflamatorios y analgésicos de la raíz de *H. procumbens* no son solamente debidos a la presencia de harpagoside. En este sentido, efectos harpagoside-independientes mediados por la inhibición de la iNOS y acción fuertemente antioxidante han sido reportados (Kazkin y col, 2004). La presencia de compuestos fenólicos y flavonoides en los extractos de esta planta probablemente son los responsables de las propiedades antioxidantes mediadas por una reducción de la peroxidación lipídica y aumento de la actividad de catalasa,

superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa. Recientemente, se mostró que el efecto antinociceptivo del *H. procumbens* depende del funcionamiento de la vía hemo-oxigenasa, la cual contribuye también a la acción antioxidante y antiinflamatorio (Parenti y col. 2015).

Por otra parte, estudios clínicos mostraron que la administración de preparados de extractos de *H. procumbens* equivalentes a 50 mg de harpagoside inducen efectos benéficos en el tratamiento de la artrosis de cadera y rodilla (Wegener y Lupke, 2003). Con el fin de determinar la efectividad de diferentes preparaciones de *H. procumbens* en tratamientos de trastornos musculoesqueléticos, Gagnier y col (2006) realizaron una revisión de los estudios clínicos publicados. En la misma encontraron sólida evidencia que la administración diaria de extractos acuosos de esta planta medicinal es beneficioso en el tratamiento agudo de la exacerbación del dolor crónico y no específico de la zona lumbar y cintura siempre que se utilicen dosis equivalentes a 50 mg de harpagósido (Gagnier y col. 2006).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: En general los preparados a base de *H. procumbens* son bien tolerados. En algunos pacientes se presentan sólo reacciones adversas gastrointestinales leves como diarrea y náuseas especialmente asociadas a tratamientos largos. A pesar de esto se desaconseja su uso en pacientes con úlcera péptica o con cálculos biliares dado que es posible que estas patologías empeoren con el uso conjunto de esta planta medicinal. Por sus propiedades oxiotóxicas su uso está contraindicado durante el embarazo. Se ha demostrado también en estudios in vitro que extractos de harpagofito inhiben diversas isoformas de la isoenzima CYP450 entre las cuales se encuentran el CYP2C8/9/19, CYP3A4 y CYP2D6. Se desaconseja entonces el uso simultáneo de *H. procumbens* con fármacos que sean metabolizados por tales isoenzimas aunque no hay datos que evalúen las posibles consecuencias clínicas de tal interacción. Desde el punto de vista farmacodinámico, son importantes las posibles interacciones con anticoagulantes orales por potenciación de la inhibición del ácido araquidónico; e hipoglucemiantes y antiarrítmicos por sinergismo funcional (Crespo Gil y col. 2012).

Otras plantas medicinales con actividad antiinflamatoria y analgésica

Muchas plantas medicinales utilizadas en tratamientos de otras patologías han sido también evaluadas en procesos inflamatorios músculo-articulares.

En la siguiente tabla (Tabla 3) se resumen los mecanismos de acción antiinflamatorio y los principales componentes responsables de tal acción.

Tabla 3: Características de otras plantas medicinales con actividad antiinflamatoria y analgésica

Planta medicinal	Mecanismo de acción	Principales componentes activos
<i>Curcuma spp</i>	(+) superóxido dismutasa y glutatión, inhibición de neutrófilos en las articulaciones, (+) proteína quinasa de mitógenos activada (<i>in vitro</i>)	Curcuminoides y β -elemene
<i>Sesamum indicum</i>	(-) lipooxigenasa y COX-2, disminución de la producción de interleuquinas (IL-1, IL-6), prostaglandinas (PGE2) y factor de necrosis tumoral. Efectos antioxidantes (disminución de la producción de radicales libres de oxígeno)	sesamin, sesamol, sesamolín
<i>Panax notoginseng</i>	(-) NOS inducible, IL-1 y factor de necrosis tubular.	saponinas
<i>Symphitum officinalis</i>	(-) PG (<i>in vitro</i>)	Aminoácidos, ácido rosmarínico y glicopépticos.
<i>Whitania somnifera</i>	(-) TNF- α , IL-1, IL-12, colagenasa, NF-kB (estudios <i>in vitro</i>)	whitaferina A

Referencias

- Aguilar, J.L.; Rojas, P.; Marcelo, A.; Plaza, A.; Bauer, R.; Reiningger, E.; Klaas, C.A.; Merfort, I. (2002). Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae) *Journal of Ethnopharmacology*, 81(2), 271-276.
- Ahangarpour, A.; Mohammadian, M.; Dianat, M. (2012). Antidiabetic effect of hydroalcoholic *Urtica dioica* leaf extract in male rats with fructose-induced insulin resistance. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 37(3), 181-186.
- Alonso-Castro, A.J.; Ruiz-Padilla, A.J.; Ruiz-Noa, Y; Alba-Betancourt, C.; Domínguez, F.; Ibarra-Reynoso, L.; Maldonado-Miranda, J.J.; Carranza-Álvarez, C.; Blanco-Sandate, C.; Ramírez-Morales, M.A.; Zapata-Morales, J.R.; Deveze-Álvarez, M.A.; Mendoza-Macías, C.L.; Solorio-Alvarado, C.R.; Rangel-Velázquez, J.E. (2018). Self-medication practice in pregnant women from central Mexico. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(6), 886–890.
- Ammon, H.P.T. (2016). Boswellic acids and their role in chronic inflammatory diseases. Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology book series*, 928, 291-237.
- Anonymous (2008). Indian herb hope for arthritis relief. The Telegraph Calcutta. from:http://www.telegraphindia.com/1080804/jsp/nation/story_9643877.jsp#top,
- Appelboom, T. (2002). Arthropathy in art and the history of pain management--through the centuries to cyclooxygenase-2 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 41(1), 28-34.
- Aquino, R.; De Simone, F.; Pizza, C.; Conti, C.; Stein, M.L. (1989). Plant Metabolites structure and in vitro antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*. *Journal of Natural Products*, 52, 679–685.
- Arrigoni-Martellie E. (1977). Inflammation and Anti-inflammatory. New York: Spectrum Publications Inc.
- Beghelli, D.; Isani, G.; Roncada, P.; Andreani, G.; Bistoni, O.; Bertocchi, M.; Lupidi, G.; Alunno, A. (2017). Antioxidant and Ex Vivo Immune System Regulatory Properties of *Boswellia serrata* Extracts. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 7468064.
- Behzadi, A.A.; Kalalian-Moghaddam, H.; Ahmadi, A.H. (2016). Effects of *Urtica dioica* supplementation on blood lipids, hepatic enzymes and nitric oxide levels in type 2 diabetic patients: A double blind, randomized clinical trial. *Avicenna. Journal of Phytomedicine*,. 6(6), 686–695.
- Berdonces, J.L. (1986). La raíz del harpagofito. *Natura Medicatrix: Revista médica para el estudio y difusión de las medicinas alternativas*, 13, 30-33.
- Bonaterra, G.A.; Heinrich; E.U.; Kelber, O.; Weiser, D.; Metz, J.; Kinscherf, R. (2010). Anti-inflammatory effects of the willow bark extract STW 33-I (Proaktiv®) in LPS-activated human monocytes and differentiated macrophages. *Phytomedicine*. 17(14), 1106-1113.
- Cameron, M.; Chrubasik, S. (2015). Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5; CD002947.

- Capasso, F.; Grandolini, G.; Izzo, A.A. (2006). *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali*. Italia: Springer-Verlag:
- Carpio, R.; Goicochea-Lugo, S.; Chávez Corrales, J.; Santayana Calizaya, N.; Collins, J.; Robles Recalde, J.; Henández, A.V.; Piscocoya, A.; Suárez Moreno, V.; Timaná-Ruiz, R. (2018). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de lumbalgia aguda y subaguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Anales de la Facultad de Medicina*, 79(4), 351-359.
- Castillo García, E.; Martínez Solís, I. (2015). *Manual de fitoterapia*. Barcelona: Elsevier.
- Chrubasik, S.; Enderlein, W.; Bauer, R.; Grabner, W. (1997) Evidence for antirheumatic effectiveness of Herba *Urticae dioica* in acute arthritis: a pilot study. *Phytomedicine* 4(2), 105–108.
- Crespo Gil, M.E.; Navarro Moll, M.C. (2012). La raíz del harpagofito en el tratamiento de afecciones reumáticas / Devil's claw in the treatment of rheumatic conditions. *Revista de Fitoterapia*, 12(1), 5-14.
- Doukkali, Z.; Taghzouti, K.; Boudida, E.L.H.; Nadjmouddine, M.; Cherrah, Y.; Alaoui, K. (2015) Evaluation of anxiolytic activity of methanolic extract of *Urtica urens* in a mice model. *Behavioral and Brain Functions*, 11, 19.
- Dragos, D.; Gilca, M.; Gaman, L.; Vlad, A.; Iosif, L.; Stoian, I.; Lupescu, O. (2017). Phytomedicine in Joint Disorders. *Nutrients*, 9(1), 70.
- Dudics, S.; Venkatesha, S.H.; Moudgil, K.D. (2018). The Micro-RNA Expression Profiles of Autoimmune Arthritis Reveal Novel Biomarkers of the Disease and Therapeutic Response. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2293.
- Gagnier, J.J.; Chrubasik, S.; Manheimer, E. (2004). BMC *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. *Complementary and Alternative Medicine*, 4, 13.
- Goodman & Gillman (2014). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. XII Edición. México: Interamericana.
- Guía de buenas prácticas clínicas en Artrosis. (2008). España: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Hajhashemi, V.; Klooshani, V. (2013). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 3(2), 193–200.
- Huang, T.; Tran, V.H.; Duke, R.K.; Tan, S.; Chrubasik, S.; Roufogalis, B.D.; Duke, C.C. (2006). Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation. *Journal of Ethnopharmacology*, 104(1-2), 149-155.
- Jacquet, A.; Girodet, P.; Pariente, A.; Forest, K.; Mallet, L.; Moore, N. (2009). Phytalgic®, a food supplement, vs placebo in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Research & Therapy*, 11(6), R192.
- Jalloh, M.A.; Gregory, P.J.; Hein, D.; Risoldi Cochrane, Z.; Rodriguez, A. (2017). Dietary supplement interactions with antiretrovirals: a systematic review. *International Journal of STD & AIDS*, 28(1), 4-15.
- Kaszkin, M.; Beck, K.F.; Koch, E.; Erdelmeier, C.; Kusch, S.; Pfeilschifter, J.; Loew, D. (2004). Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of

- Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects. *Phytomedicine*. 11(7-8), 585-595.
- Kučera, M.; Kolar, P.; Barna, M.; Kučera, A.; Hladíková, M. (2011). Arnica/hydroxyethyl salicylate combination spray for ankle distortion: a four-arm randomised double-blind study. *Pain Research and Treatment*, 2011, 365625.
- Lopes, D.M.; Cater, H.L.; Thakur, M.; Wells, S.; McMahon, S.B. (2019). A refinement to the formalin test in mice. *F1000Research*, 8, 891.
- López Luengo, M.T. (2003). Plantas medicinales antiinflamatorias utilizadas en el tratamiento del reumatismo. *Offarm: farmacia y sociedad*. 22(6), 118-122.
- Maity, T.K.; Manda, S.C.; Mukherjee, P.K.; Saha, K.; Das, J.; Saha, B.P.; Pal, M. (1998) Studies on anti-inflammatory effect of Cassia tora leaf extract (Fam: Leguminosae). *Phytotherapy Research*, 12, 221–223.
- Malpezzi-Marinho, E.L.A.; Zanoni, C.I.; Rigueira Molska, G.; Paraventi, C.; Wuo-Silva, R.; Berro, L.F.; Parada, C.A.; Koji Tamura, E.; Villela Marinho, E.A. (2020). Antinociceptive Activity of the Skin Secretion of *Phyllomedusa rohdei* (Amphibia, Anura). *Toxins (Basel)*, 12(9), 589.
- Miller, M.J.S.; Ahmed, S.; Bobrowski, P.; Haqqi, T.M. (2006). The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1 β . *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6, 13
- Miller, M.J.S.; Mehta, K., Kunte, S.; Raut, V.; Gala, J.; Dhumale, R.; Shukla, A.; Tupalli, H.; Parikh, H.; Bobrowski, P.; Chaudhary, J. (2005). Early relief of osteoarthritis symptoms with a natural mineral supplement and a herbomineral combination: a randomized controlled trial. *Journal of Inflammation*, 21(2),11.
- Morales López, A. (2013). Artritis reumatoidea. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*. 70(607), 523 – 528.
- Murray, M.T.; Rocklin, C.A. (1995) . The Healing Power of Herbs. Rocklin: Prima Publishing.
- Nahata, A.; Dixit, V.K. (2012) Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*. 44 (1), 396-409.
- Nunes-Neto, P.A.; Peixoto-Sobrinho, T.J.D.S.; da Silva Júnior, E.D.; da Silva, L.J.; da Silva Oliveira, R.A.; Pupo, A.S.; Araújo, A.V.; da Costa-Silva, J.H.; Wanderley, A.G. (2017). The effect of Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae) bark extract on histamine-induced paw edema and ileum smooth muscle contraction. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1416375.
- Parenti, C.; Aricò, G.; Chiechio, S.; Di Benedetto, G.; Parenti, R.M.; Scoto, G.M. (2015). Article Involvement of the Heme-Oxygenase Pathway in the Antiallodynic and Antihyperalgesic Activity of *Harpagophytum procumbens* in Rats. *Molecules*. 20, 16758-16769.
- Peña Sagredo, J.L.; Peña, C.; Brieva, P.; Pérez Núñez, M.; Humbría Mendiola, A. (2002). Fisiopatología de la lumbalgia. *Revista Española de Reumatología*. 29(10), 483-488.
- Piscoya, J.; Rodríguez, Z.; Bustamante, S.A., Okuhama, N.N.; Miller, M.J.; Sandoval, M. (2001) Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflammation Research*, 50, 442–448.

- Qayyum, B.; Qamar, H.; Khan, S.; Salma, U.; Khan, T.; Shah, A.J. (2016). Mechanisms underlying the antihypertensive properties of *Urtica dioica*. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 254.
- Randall, C.; Randall, H.; Dobbs, F.; Hutton, C.; Sanders, H. (2000). Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93(6), 305–309.
- Reichert, J.A.; Daughtersn, R.S.; Rivard, R.; Simone, D.A.(2002). Antinocicepción opiácea periférica y preventiva en un modelo de dolor visceral en ratón. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 9, 423-431.
- Reinhard, K.H. (1999). *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C.: Cat's claw, uña de gato, or saventaro. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 5, 143–151.
- Rojas-Duran, R.; González-Aspajo, G.; Ruiz-Martel, C.; Bourdy, G.; Doroteo-Ortega, V.H.; Alban-Castillo, J.; Robert, G.; Auberger, P.M; Deharo, E. (2012). Anti-inflammatory activity of mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark. *Journal of Ethnopharmacology*, 143, 801–804.
- Sandoval-Chacón, M.; Thompson, J.H., Zhang, X.J.; Liu, X.; Mannick, E.E., Sadowska-Krowicka, H.; Charbonnet, R.M.; Clark, D.A.; Miller, M.J. (1998). Antiinflammatory actions of cat's claw: the role of NF-kappaB. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 12, 1279-89.
- Saponaro, M.; Giacomini, I.; Morandin, G.; Cocetta, V.; Ragazzi, E.; Orso, G.; Carnevali, I.; Berretta, M.; Mancini, M.; Pagano, F.; Montopoli, M. (2020). *Serenoa repens* and *Urtica dioica* fixed combination: in-vitro validation of a therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9178.
- Seoane-Mato, D.; Sánchez-Piedra, C.; Silva-Fernández, L. y col. (2019). Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología. *Reumatología Clínica*, 15(2), 90–96.
- Sharma, S.; Arif, M.; Nirala, R.K.; Gupta, R.; Thakur, S.C. (2016). Cumulative therapeutic effects of phytochemicals in *Arnica montana* flower extract alleviated collagen-induced arthritis: inhibition of both pro-inflammatory mediators and oxidative stress. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(5), 1500-1510.
- Siddiqui, M.Z. (2011). *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian Journal of Pharmacology Science*, 73(3), 255–261.
- Singh, G.B.; Atal, C.K. (1994). Pharmacology of an extract of salai guggul ex- *Boswellia serrata*. *Indian Journal of Pharmacology*, 16, 51.
- Sinha, S.; Murugesan, T.; Maiti, K.; Rahaman Gayen, J.; Pal, M.; Saha, B.P. (2001). Evaluation of anti-inflammatory potential of *Bergenia ciliata* Sternb. rhizome extract in rats. *Journal of Pharmaceutics & Pharmacology*, 53, 193-196.
- Uehleke, B.; Müller, J.; Stange, R.; Kelber, O.; Melzer, J. (2013). Willow bark extract STW 33-I in the long-term treatment of outpatients with rheumatic pain mainly osteoarthritis or back pain. *Phytomedicine*, 20(11), 980-984.
- Vlachoianis, J.E.; Cameron, M.; Chrubasik, S. (2009). A systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain. *Phytherapy Research*, 23, 897–900.

Wegener, T.; Lüpke, N. (2003). Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytotherapy Research*, 17(10), 1165-1172.

Williams, J.E. (2001). review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the peruvian rainforest with a particular emphasis on uña de gato and sangre de grado. *Alternative Medicine Review*, 6(6), 567-579.

CAPÍTULO 6

Plantas medicinales con acción en el sistema respiratorio

María Inés Ragone

Pensar, analizar, inventar no son actos anómalos,
son la normal respiración de la inteligencia
-Jorge Luis Borges

La Organización Mundial de la Salud define a las patologías respiratorias como aquellas enfermedades que afectan a las vías nasales, bronquios y/o pulmones. Estas enfermedades constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, siendo una de las principales razones por las que se realiza la consulta médica. Su tratamiento depende fundamentalmente de su correcto diagnóstico. Si bien los agentes etiológicos más frecuentes son los virus, estas patologías conllevan una alta prescripción de antibióticos en los países desarrollados. Un gran número de drogas con distintas actividades farmacológicas son también a menudo utilizadas.

La fitoterapia es un recurso útil para el tratamiento de las enfermedades respiratorias de las vías superiores e inferiores entre las que podemos citar: el resfriado común, la sinusitis, faringitis, bronquitis, asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Fitoterapia de la tos

La tos es un mecanismo reflejo del aparato respiratorio complejo cuyo objetivo es preservar el intercambio gaseoso de las vías respiratorias. Este reflejo corresponde a una espiración forzada y explosiva de aire mediada por la contracción de los músculos espiratorios cuando se alcanza una presión intratorácica elevada. Como mecanismo primario de defensa ante el estímulo de un cuerpo extraño y en ausencia de inspiración previa, se desencadena el reflejo espiratorio. La regulación de la tos involucra la presencia de estímulos mecánicos, químicos o inflamatorios, receptores sensoriales, vías aferentes y eferentes siendo los músculos espiratorios y la glotis los efectores finales. Este reflejo está controlado por el centro tusígeno que se encuentra cercano al centro respiratorio en el bulbo raquídeo y es modulado por la corteza cerebral. El efecto tusivo depende de la interacción de este centro regulador con otros cuatro elementos: receptores sensoriales, nervios o vías aferentes, vías eferentes y músculos efectores como se muestra en la Figura 1.

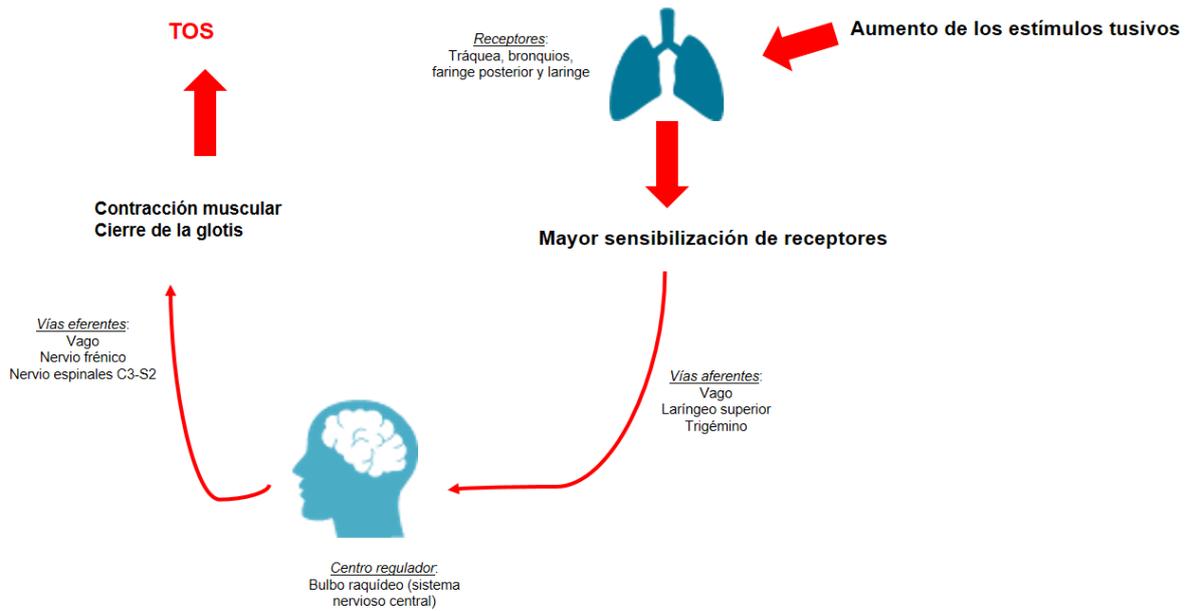


Figura 1: Esquema de los elementos involucrados en la manifestación de la tos

La tos, entonces, es un síntoma clínico que está presente en una gran variedad de enfermedades sin embargo es posible segmentar las causas posibles de acuerdo a la duración de la misma. La tos que se presenta con una duración menor a 3 semanas es considerada aguda y es a menudo causada por infecciones propias del aparato respiratorio mientras que la tos de duración mayor es habitual en fumadores, en pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en pacientes con asma o con reflujo gastroesofágico.

Para evaluar los *efectos antitusivos* y *expectorante* de una droga o planta medicinal sobre el aparato respiratorio se utilizan modelos animales. En el próximo apartado describiremos los más utilizados.

Modelos animales para el estudio de drogas antitusivas

Modelo murino de tos inducido por amoníaco

Este modelo se basa en la inducción de la tos en ratones utilizando amoníaco como agente irritante de la mucosa bronquial y por ende inductor de la tos. Los ratones son previamente tratados con la sustancia a ensayar (droga sintética, extracto de la planta medicinal en estudio o un componente aislado de ella). Treinta minutos luego de la administración, los ratones son colocados en una cámara de vidrio y expuestos a vaporización de solución de NH_4OH al 25 % durante 60 segundos. Los ratones son monitoreados durante 3 minutos mediante un estetoscopio sobre el vidrio de la cámara. La tos es detectada como una contracción de los

músculos torácicos y abdominales seguidos de la apertura de la boca y el sonido característico. Además, se observa en cada tos la sacudida de la parte delantera de su cuerpo. Se registra el tiempo en el que el ratón comienza a toser (latencia) y el número de episodios de tos que ocurren durante los 3 minutos (frecuencia de toses) (Wang y col. 2012). La actividad antitusiva es medida como el porcentaje de inhibición del número de en términos de los de los grupos de control utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{(C_o - C_t)}{C_o} \times 100\%$$

Co: número de toses del grupo control (sin tratamiento)

Ct: número de toses del grupo tratado.

Modelo de tos inducido por ácido cítrico en cobayos

En este modelo animal se induce la tos en cobayos a través de la exposición al aerosol de una solución de ácido cítrico diluido en agua al 20% p/v en un campana de vidrio, de forma similar al modelo descrito anteriormente para ratones. La nebulización se realiza 20 minutos después de la administración de la sustancia a ensayar y durante un periodo de 1 minutos mediante el uso de un nebulizador. Se registra el tiempo de latencia (tiempo al que comienza a toser) y el número total de toses durante los 5 minutos siguientes (Ruiz, 2006).

Modelos animales para evaluar actividad expectorante

Método de rojo de fenol

Engler y Szelenyi (1984) describieron un método sencillo para la detección de fármacos que influyen en la secreción traqueobronquial. Este método consiste en aplicar una solución de rojo fenol (al 5% en solución salina, p / v, 0,2 ml / 20 g peso animal) de forma intraperitoneal a ratones. El tinte es secretado posteriormente en la luz traqueal. Los ratones son tratados con las sustancias a ensayar 30 minutos antes a la inyección del colorante. Media hora más tarde, tras el sacrificio de los animales, se extraen cuidadosamente sus tráqueas para medir la cantidad de rojo fenol secretado por espectrofotometría. Las sustancias que tienen actividad expectorante poseen la capacidad de aumentar la producción de rojo de fenol en la tráquea.

Tratamiento sintomático de la tos

Según el mecanismo por el cual alivian la tos los productos fitoterápicos se clasifican en: (a) **drogas mucilaginosas**: aquellas que alivian la irritación local, (b) **drogas que contienen aceites esenciales**: inhiben el reflejo de la tos periférica y (c) **drogas que disminuyen la sensibilidad del centro de la tos a nivel central**. En los párrafos siguientes se detallarán las características de cada una de las plantas utilizadas para el tratamiento sintomático de la tos.

Plantas para el tratamiento de la tos con alto contenido de mucílagos

Las plantas medicinales con alto contenido de mucílagos son utilizadas como remedios caseros para aliviar la tos seca dado que forman una capa protectora que protege a la mucosa de las irritaciones tanto en la faringe como en el epitelio traqueobronquial.

La *Malva sylvestris* L., la *Althaea officinalis* L. y la *Tilia cordata* Mill. son algunas de las especies vegetales utilizadas para este fin por su contenido en mucílagos.

***Malva sylvestris* L. (malva)**



Foto en: <https://www.calflora.org/app/taxon?crn=5355>

Las flores enteras, desecadas o fragmentadas de *Malva sylvestris* L. (Familia Malvaceae) son utilizadas ampliamente en todo el mundo por su amplio espectro de propiedades farmacológicas entre las cuales se destacan su actividad antitusiva, antiinflamatoria, antifúngica, laxante e hipoglucemiante entre otras. Sus propiedades antitusivas se deben a la presencia de los mucílagos en sus flores. La proporción de ellos varía entre un 6 y 10 % y están constituidos por monosacáridos neutros como galactosa, ramnosa, arabinosa, glucosa y xilosa y monosacáridos ácidos como galacturónico y glucurónico. (Capasso y col. 2016). Ensayos preclínicos mostraron que, tanto el mucílago aislado de las flores de malva como su fracción ramnogalacturonana suprimieron la tos en un modelo mecánico de inducción en gatos anestesiados. Esta inhibición

fue de potencia similar a fármacos de síntesis con acción desensibilizadores de los receptores de estiramiento muscular. Sin embargo, el efecto del extracto aislado fue inferior al encontrado con codeína, un antitusivo de acción central (Nosalova y col. 2005). Por otra parte no hay evidencia clínica del uso de malva en el tratamiento de desórdenes del sistema respiratorio. Pese a esto y debido a que no hay reportes de presencia de efectos tóxicos con el uso tradicional de esta planta medicinal, se ha propuesto su uso en el alivio de los síntomas de COVID-19 por ejercer un potencial efecto calmante de las vías respiratorias (Silveira y col. 2020). La posología recomendada en adultos para uso por vía interna es de 1.5 a 2 g de droga en forma de infusión y extracto acuoso, administrado en varias tomas diarias evitando superar dosis de 5 g/día. Administraciones que superen esta dosis pueden provocar en los pacientes efectos adversos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea además de insomnio y excitación del sistema nervioso central. Tampoco se recomienda su empleo durante el embarazo y a lactancia debido a la ausencia de datos específicos (Capasso y col. 2016).

***Althaea officinalis* L.**



Foto en: <https://wellcomecollection.org/works/u9vhtcu6>

La planta entera de *Althaea officinalis* L. (Familia Malvaceae) es utilizada en desórdenes respiratorios como irritación de la mucosa faríngea o tos irritativa debido a la presencia de mucílagos en su composición. Además de mucílagos como galacturonoramnanos, arabinanos y arabinoglucanos también posee una gran variedad de flavonoides, cumarinas, ácidos fenólicos y taninos (Kianitalaei y col. 2019). Existen varios reportes de estudios preclínicos que muestran los efectos antitusivos de los extractos acuosos de la raíz de esta planta medicinal así como también de sus componentes aislados. En ellos se mostró la disminución en las contracciones del músculo liso traquebronquial y la disminución de la frecuencia e intensidad de la tos. Este efecto fue dosis dependiente y no fue relacionado a una acción agonista sobre los receptores β -adrenérgicos (Alani y col. 2015; Nosalova y col. 2005).

Por otra parte, estudios clínicos probaron los efectos sobre la tos de las preparaciones de *Althaea officinalis* L. En ellos se mostró que su uso reduce significativamente la tos irritativa y la

tos seca en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Además, los extractos utilizados mostraron tener buena tolerabilidad (Rouhi y Ganji, 2007; Fink y col. 2017).

La posología utilizada en terapéutica está basada en sus usos tradicionales, mientras que los extractos acuosos que contienen entre 0.5 a 5 g de planta en 150 ml de agua pueden consumirse hasta 3 veces por día, el jarabe constituido a partir de la raíz es comúnmente consumido a diario en dosis entre 2 y 8 ml (Kianitalaei y col. 2019). Por otra parte, si bien no se ha reportado toxicidad, la presencia de mucílagos puede retardar la absorción de otras drogas, por lo tanto se recomienda tomarlo 1 hora antes de otros medicamentos.

***Tilia cordata* Mill. (tilo)**



Foto en: <http://luirig.altervista.org/schedenam/fnam.php?taxon=Tilia+cordata>

Por su contenido de mucílagos las hojas de *Tilia cordata* Mill. (Familia Malvaceae) es utilizada popularmente para tratar síntomas del resfriado incluidos la tos. Entre sus principales componentes se destaca el aceite esencial con alto contenido de alcanos, flavonoides y antocianidinas (Fitsiou y col. 2007; Kowalski y col. 2017). A pesar de su uso tradicional, no hay datos bibliográficos de estudios preclínicos ni clínicos que evalúen su actividad en el tratamiento de los síntomas asociados a patologías respiratorias. Sin embargo, se han demostrado ampliamente sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios los que podrían ser benéficos en dichas patologías (Fawzy y col. 2018). El consumo de hojas de tilo es seguro y no se evidencian efectos adversos graves por su ingestión. La preparación más utilizada es la infusión de sus hojas al 5% distribuidas en 2 a 4 tomas diarias.

Plantas para el tratamiento de la tos con aceites esenciales

Los aceites esenciales obtenidos a partir de plantas medicinales presentan distintas propiedades antisépticas, expectorantes y antitusivas. La acción antitusiva es atribuida a la capacidad de estos aceites para reducir la sensibilidad de los receptores de la tos sobre las fibras correspondientes de las vías respiratorias bajas. Estos aceites también poseen acción demulcente, estimulante ciliar y al excretarse por vía pulmonar actúan como surfactantes en los

alvéolos. Es por ello que las plantas que contienen aceites esenciales presentan también acción expectorante. Por sí misma, la acción expectorante favorece la eliminación de moco disminuyendo uno de los principales estímulos para la tos.

Los aceites esenciales más comúnmente utilizados en los remedios contra la tos son: a) el aceite esencial de los frutos maduros de *Pimpinella anisum* L., Fam. b) el aceite esencial extraído de las hojas frescas de *Eucalyptus globulus* Labill y c) el aceite esencial de las hojas de *Mentha piperita* L.

***Pimpinella anisum* L. (anís verde)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/39861583@N07/3936816734>

Los frutos del *Pimpinella anisum* L. (Familia Apiaceae) contienen entre el 2 y 5 % del aceite esencial de esta planta medicinal el cual se obtiene por destilación a partir de éstos frutos desecados. Su principal componente es el trans-anetol. Además, se posee derivados del ácido clorogénico, flavonoides, derivados cumarínicos, triterpenos y esteroides (Zobel y col. 1991). El uso de aceite esencial de anís para el tratamiento de la tos es debido principalmente a su acción como expectorante en cuadros de tos asociados a resfríos (Horváth y col. 2015). Basado en su uso tradicional se recomienda consumir una dosis de 50-200 µL de aceite esencial de anís, 3 veces por día. Además del aceite esencial, los extractos etanólicos y acuosos de anís han mostrado efectos broncodilatadores en estudios en cobayos mediado por la inhibición de los receptores muscarínicos. Estos efectos fueron similares a los obtenidos con teofilina, un conocido relajante del músculo liso bronquial. Por el contrario, el efecto del aceite esencial fue significativamente menor que el producido por la teofilina (Boskabady y Ramazani-Assari, 2001). Extensa evidencia clínica valida el uso de preparaciones de anís en el tratamiento del asma por sus efectos broncodilatadores. Contrariamente, el uso para la tos simple y fiebre no ha sido probado clínicamente (Paheerathan, 2019). Por otra parte, no se presentan reacciones adversas graves con su uso a dosis recomendadas. En algunos pacientes pueden presentarse náuseas y reacciones alérgicas al anetol (García-González JJ y col. 2002). Puntualmente, el anetol posee propiedades estrogénicas por lo que los preparados con anís están contraindicados tanto durante el embarazo como en la lactancia.

***Mentha piperita* L. (menta)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/18580415@N04/2452485708>

El aceite esencial obtenido a partir de las hojas de *Mentha piperita* L. (Familia Lamiaceae) es rico en mentol, mentón, mentofurano, limoneno y 1,8-cineol. Además de sus propiedades digestivas, es utilizado popularmente para el tratamiento sintomático de la tos y los resfriados aunque no hay evidencias científicas que avalen dicho uso (Blumenthal, 2003). En cambio, ha sido probado que su inhalación puede ser benéfico en el asma por inhibir las vías de señalización intracelulares dependientes de IL-6 (interleuquina 6) (Kim y col. 2021). Es importante destacar que, la aplicación directa del aceite esencial de menta en el área nasal de niños pequeños puede aumentar el riesgo de espasmos bronquiales y laríngeos debido a la presencia de mentol, es por ello que no se recomienda su uso en este grupo etario. Tampoco se aconseja su uso durante el embarazo debido a la ausencia de estudios que avalen su seguridad (Horváth y col. 2015).

***Eucalyptus globulus* Labill. (eucalipto)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/95905799@N00/15345095225>

El principal uso del aceite obtenido de las hojas frescas de *Eucalyptus globulus* Labill. (familia Myrtaceae) es el tratamiento de la tos, bronquitis y catarro. Este aceite posee como principal componente al eucaliptol (1,8-cineol) además de ácidos fenólicos, taninos y flavonoides (Capasso y col. 2016). Aunque varios usos medicinales tales como su acción antiinflamatoria han sido validados en estudios en animales, no hay estudios preclínicos que evalúen el uso de

este aceite esencial para patologías respiratorias (Brezáni y col. 2018). Por el contrario, existen evidencias clínicas de su uso en bronquitis y rinitis. En ellos se mostró que la inhalación del aceite disminuye la tos y síntomas de malestar tales como la sensación de picazón en la garganta (Song y Kim, 2014). Resultados similares fueron obtenidos en el tratamiento con 1,8-cineol aislado del aceite esencial de *Eucalyptus globulus* (Kehrl y col. 2004). En estos estudios clínicos no se evidenció toxicidad ni para el aceite esencial ni para el 1,8-cineol aislado; sin embargo, dosis elevadas de ambos pueden producir náuseas, vómitos y diarreas. Debe tenerse especial cuidado con la aplicación de este aceite en niños menores de 2 años dado que puede producir laringoespasmos, por lo que se desaconseja su uso en este grupo etario. Tampoco se recomienda su utilización en embarazo y lactancia debido a la ausencia de datos que avalen su inocuidad (Capasso y col. 2016).

Plantas con acción antitusiva central



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/27857804@N00/2734737425>

La activación de los receptores opioides en el centro de la tos mediada por alcaloides extraídos del látex condensado de las cápsulas inmaduras de *Papaver somniferum* L. tales como morfina, codeína y noscapina, aumentan el umbral de aparición de la tos. Este efecto antitusivo ha sido demostrado tanto en ensayos preclínicos como clínicos, además es alcanzado a dosis menores que las necesarias para lograr efecto analgésico propio de estos opioides (Capasso y col. 2016). Una importante desventaja del uso de estos alcaloides es su baja seguridad. Si bien los efectos adversos más comunes del uso de codeína incluyen somnolencia, mareos, sedación, constipación, náuseas y vómitos, a dosis elevadas o en pacientes sensibles pueden producir hipotensión, taquicardia, depresión circulatoria y depresión respiratoria entre otros (Goodman y Gilman, 2016). Además, como otros opioides, la codeína puede producir abuso y conducta adictiva (Casati y col. 2012).

Fitoterapia de la bronquitis

La bronquitis es una enfermedad inflamatoria común del tracto traqueo-bronquial. Se puede presentar de forma aguda asociada a una infección del tracto respiratorio superior o de forma crónica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En su *forma aguda* se presenta con síntomas típicos como son el malestar general, tos, sibilancias e incluso fiebre; mientras que su *forma crónica* se asocia a hipoventilación, hipercapnia e hipoxia. En ambas situaciones, los pacientes poseen dificultad para respirar debido a la obstrucción al paso del aire producido por el exceso de mucosidad.

El tratamiento tradicional de esta patología abarca el uso de broncodilatadores fundamentalmente los agonistas β 2-adrenérgicos como el salbutamol, expectorantes, antitusivos, antipiréticos y antibióticos si lo requiere el paciente.

En la medicina popular varias plantas medicinales son utilizadas para el tratamiento de la bronquitis. Dentro de ellas, las más recomendadas e incluso aprobadas para su uso son: la *Hedera helix* L. y el *Thymus vulgaris* L. También plantas con acción expectorantes pueden ser utilizadas para aliviar un cuadro de bronquitis.

***Hedera helix* L. (hiedra)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/71921367@N00/4653292093>

Las hojas de *Hedera helix* (Fam. Araliaceae) tienen propiedades antiespasmódicas, mucolíticas y expectorantes. Ha sido probado su uso para el tratamiento sintomático de la bronquitis aguda y crónica y otros desórdenes respiratorios que incluyen principalmente tos productiva debido a sus efectos expectorantes, bronquiolíticos, antiinflamatorios y a su capacidad para reducir la frecuencia e intensidad de la tos (Hong y col. 2015; Barnes y col. 2020). Contienen principalmente saponinas, esteroides, flavonoides, ésteres de ácido cafeico, alcaloides y aceites esenciales (b-cariofileno, germacron, limoneno, α y β -pineno y sabineno) (Rim y col. 2004). Sus componentes activos incluyen hederasaponina-C, hederacosido C, hederagenina y α -hederina. (Barnes y col. 2020). Pruebas en intestino aislado de cobayo demostraron los efectos espasmolíticos de los extractos de *Hedera helix* y de sus componentes aislados. Existe amplia evidencia clínica del uso de esta planta medicinal como opción terapéutica en el tratamiento de síntomas relacionados con patologías respiratorias en niños y en adultos. Pacientes tratados con

extractos estandarizados de *Hedera helix* mostraron una reducción significativa de la tos y de la severidad de los síntomas asociados a la bronquitis comparado con el grupo tratado con placebo (Schaefer y col. 2016). Además, sólo se reportaron reacciones adversas gastrointestinales en caso de sobredosis y ocasionalmente reacciones alérgicas a las saponinas, por lo que los preparados de *Hedera* son considerados seguros para el uso tanto en adultos como en niños (Kruttschnitt y col. 2020). A pesar de su perfil de seguridad elevado, se debe utilizar con cuidado en pacientes con gastritis y úlcera péptica. Además, estudios in vitro mostraron que suplementos a base de extractos de *Hedera helix* inhiben el metabolismo hepático, específicamente los citocromos 2C8 y 2C19, por lo que se recomienda tener principal cuidado para evitar interacciones medicamentosas con fármacos que se metabolizan por estos citocromos (Rehman y col. 2017).

***Thymus vulgaris* L. (tomillo)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/9016747@N03/2569853043>

El aceite esencial obtenido de las flores del *Thymus vulgaris* L. (Fam. Lamiáceas) ha mostrado poseer expectorantes, espasmolíticos y antitusivos. Estos efectos han sido atribuidos principalmente a la presencia de timol, carvacrol, geraniol y linalool. Adicionalmente, los flavonoides como timonina, el circilineol y el 8-metoxicircilineol, son potentes agentes espasmolíticos en preparaciones de tráqueas aisladas lo que potencia sus efectos benéficos en los tratamientos de desórdenes respiratorios como la bronquitis y enfermedades con manifestación de tos. Este efecto relajante del músculo liso traqueal está mediado por el bloqueo de los canales de calcio, acción adjudicada justamente a los flavonoides (Micucci y col. 2020). Sus propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y sus beneficios en el aclaramiento mucociliar fueron demostradas en estudios en animales (Barnes y col. 2020). Si bien, su uso presenta muy buena tolerabilidad en humanos, dosis altas de timol pueden producir náuseas, vómitos, dolor de estómago y cabeza e inclusive convulsiones, confusión, paro cardíaco y coma (Capasso y col. 2016; Barnes y col. 2020).

Expectorantes indirectos

Aquellas plantas medicinales que poseen componentes irritantes de la mucosa gástrica pueden estimular *indirectamente* las secreciones bronquiales mediante el reflejo gastro-pulmonar. Entre ellas podemos citar a la *Polygala senega* L y *Primula veris* L.

Polygala senega L (polígola)



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/59003943@N00/7200307220>

La actividad expectorante de *Polygala senega* L (Fam. Polygalaceae) es debida a la presencia de saponinas entre sus constituyentes las cuales producen una irritación local en la mucosa de la garganta y tracto digestivo que incrementa la secreción bronquial por reflejo. Esto trae como resultado que la mucosidad se vaya diluyendo, reduciendo su viscosidad y facilitando la expectoración (Reynolds y Parfil, 1996). Estas saponinas no son capaces de ser absorbidas; sin embargo, su acción local sobre la mucosa gástrica puede provocar en los pacientes que las consumen náuseas y vómitos. Se debe tener precaución con el uso en pacientes con problemas de absorción y está contraindicada en pacientes con úlceras o inflamación gastrointestinal (Capasso y col. 2016).

Primula veris L. (primula o primavera)



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/108116588@N03/40510939323>

El contenido de saponinas del tipo primulasaponina I y primulasaponina II en la raíz de la *Primula veris* L (Fam Primulaceae) le confieren acción expectorante indirecta. Sin embargo, son

escasos los estudios preclínicos y clínicos que avalen el uso de esta planta medicinal para patologías respiratorias con síntomas de tos (Silveira y col 2020). Se consume comúnmente como una infusión al 5%, aunque se recomienda preferencialmente utilizar preparaciones comerciales con composición definida. Dosis mayores a la recomendada pueden producir alteraciones gastrointestinales en los pacientes. Por otro lado, se debe evitar su uso en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (Řehulková, 2001).

Expectorantes directos

Los *expectorantes directos* contienen aceites esenciales que se absorben luego de su administración oral y son excretados parcialmente por vía pulmonar. En el pulmón, estos aceites estimulan a las células glandulares serosas bronquiales, suprimen la actividad de las glándulas mucosas del epitelio, reducen la tensión superficial y mejoran la actividad mucociliar. El aceite de *Eucalyptus globulus* (descrito previamente en este capítulo), la esencia de *Pinus sylvestris* y la de *Melaleuca viridiflora* constituyen los principales preparados a base de plantas medicinales utilizadas con este fin.

Esencia de pino



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/32005048@N06/3048926067>

El aceite de *Pinus sylvestris* (Fam Pinaceae), compuesto por el 80% de hidrocarburos monoterpénicos que incluyen al pineno y canfeno, posee propiedades antisépticas y secretolíticas. Sin embargo, debido a que puede producir broncoespasmos en pacientes sensibles, su uso debe evitarse en pacientes con asma bronquial. Por otra parte la esencia obtenida de las hojas aciculares y ramas de pino, contiene alrededor del 4% de ésteres calculados como aceto de bornilo, el que es recomendado para su uso vía inhalatoria en el tratamiento de flema bronquial (Capasso y col. 2016). Se debe tener especial precaución con la resina de trementina presente en varias especies de pináceas debido a que se han reportado signos de intoxicación cuando es aplicada de forma tópica en una gran superficie. Además, las preparaciones a base de aceite de *Pinus sylvestris* están contraindicadas en pacientes con

sensibilidad a los aceites esenciales y en cuadros inflamatorios agudos del tracto respiratorio (Waizel y Waizel, 2005).

Esencia de *Melaleuca viridiflora* (esencia de naouli)



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/62938898@N00/5210953935>

Esta esencia obtenida por destilación al vapor de las hojas de *Melaleuca viridiflora* Sol. (Familia Myrtaceae) es popularmente conocida como esencia de naouli. La misma contiene 1.8-cineol, terpineol, limoneno, aldehídos y compuestos sulfurados. Está indicada para disminuir la viscosidad del mucus y la inflamación bronquial debido a que reduce la expresión del NF-κB. También posee actividad antibacteriana demostrada (Amaral-Machado y col. 2020). Para uso externo puede utilizarse el aceite al 10-30% o en solución al 2-5% en forma de gotas nasales. Esta forma de administración está contraindicada en niños mientras que el uso interno puede ocasionar efectos adversos gastrointestinales por lo que no se aconseja su uso en pacientes con inflamación del tracto digestivo o enfermedad hepática grave (Capasso y col. 2016).

Fitoterapia del asma bronquial

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias caracterizada por el estrechamiento episódico de los bronquios, eosinofilia, hipersensibilidad, hipersecreción e inflamación bronquial. La liberación de innumerables mediadores de la inflamación al espacio intersticial que influyen en el crecimiento y la función de las células de la pared de las vías respiratorias es la principal causa de esta enfermedad. Entre éstos mediadores podemos destacar la acción de las interleuquinas 5 (IL-5) y 13 (IL-13), mientras que IL-5 es responsable del crecimiento, diferenciación, reclutamiento y activación de los eosinófilos, la IL-13 promueve el proceso inflamatorio agudo por favorecer la diferenciación de las células T y la producción de IgE a partir de las células B.

En la figura 2 se esquematizan las etapas de la inflamación de las vías respiratorias producidas en el asma.

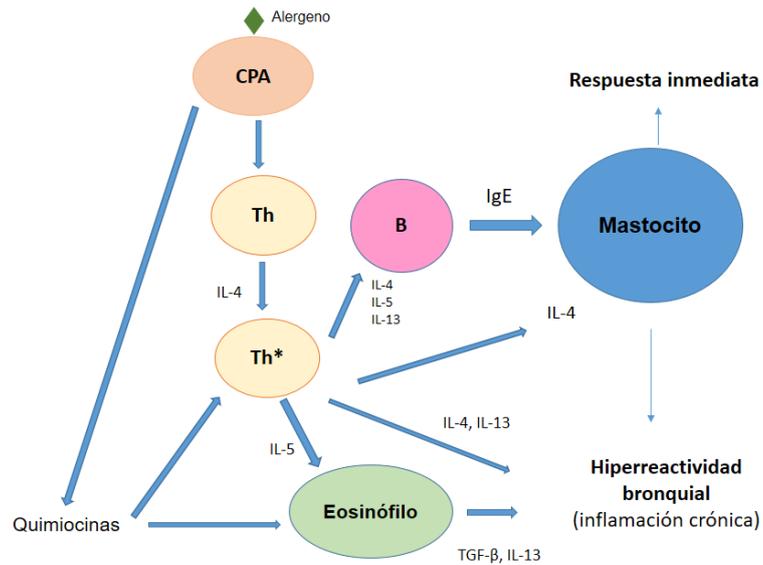


Figura 2: Esquema de los mecanismos involucrados en la patogenia del asma con origen alérgico (adaptado de Florez J, 2014). Referencias: CPA: célula presentadora de antígenos, Th: linfocitos T cooperadores, Th*: linfocitos T cooperadores activados, B: Linfocitos B.

En la actualidad, los tratamientos farmacológicos más utilizados en el asma han tenido su origen en plantas medicinales. Entre ellos podemos citar: los agonistas β_2 -adrenérgicos, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los antagonistas colinérgicos y los inhibidores de la desgranulación.

Ephedra sinica* (efedra de China) – *Ephedra sp



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/33037982@N04/14242939787>

Los componentes activos de las especies de *Ephedra* (Fam Ephedraeaceae) son la (-)-efedrina y la (+)-pseudoefedrina. La efedrina es una amina indirecta que provoca la liberación de noradrenalina desde la terminal nerviosa al espacio sináptico. Adicionalmente, activa directamente los receptores adrenérgicos. Su acción sobre los receptores α_1 - adrenérgicos produce vasoconstricción por lo que es muy efectiva como descongestivo nasal. Además, provoca broncodilatación por activación de los receptores β_2 -adrenérgicos presentes en el músculo liso bronquial, aumenta la actividad ciliar y fluidifica el mucus mejorando los episodios asmáticos tanto por su acción espasmolítica como expectorante. La pseudoefedrina por su parte es menos activa que la efedrina y posee mayor selectividad por los receptores α que por los β -adrenérgicos, por lo que su uso se limita casi exclusivamente a la congestión nasal (Goodman y Gillman, 2016). Estudios preclínicos mostraron que la decocción de *Ephedra sp* inhibió el recuento de eosinófilos, los niveles de IL-4 e IL-17 y aumentó los niveles de IFN- γ en un modelo de asma inducido por ovoalbúmina en ratones (Ma y col. 2014). Si bien no hay estudios clínicos que muestren su eficacia en el tratamiento del asma, el uso de preparados con efedra en la medicina popular como antiasmático es amplio. Su actividad como amina de acción indirecta produce efectos a nivel cardiovascular y a nivel del sistema nervioso central motivo por el cual la prescripción médica de estas sustancias es controlada y en la actualidad ha sido reemplazada por otras drogas broncodilatadoras agonistas selectivas de los receptores β_2 - adrenérgico como el salbutamol (Garbis, 2007). La seguridad clínica de las preparaciones de efedra y de su componente activo efedrina fueron evaluadas en un estudio clínico doble ciego y randomizado, donde no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos a causa del uso de esta planta medicinal (Odaguchi y col. 2018). Entre los efectos adversos a dosis terapéuticas se observa insomnio, irritabilidad, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y taquicardia. Además, debido a la posible aparición de taquifilaxia, es recomendable que la administración sea por períodos cortos de tiempo (Capasso y col. 2016).

***Ginkgo biloba* L. (ginkgo)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/32454422@N00/6377232489>

El *Ginkgo biloba* L. (Fam Ginkgoaceae) es un árbol originario de China, ampliamente utilizado en la medicina oriental durante miles de años por sus múltiples propiedades medicinales. En este párrafo nos centraremos específicamente en sus propiedades antiasmáticas. La parte utilizada en terapéutica son sus hojas cuyos principales componentes son: los flavonoides como quercetina, kaempferol e isoramnetina, los diterpenos (ginkgólidos A, B, C, J y M) y sequiterpenos entre los que se encuentra la bilobalida. El ginkgólido B es el principal componente activo de los extractos de ginkgo frente a cuadros asmáticos debido a que es un inhibidor del factor de activación plaquetario (PAF), importante mediador del asma (Hu y col. 2000). Además, estudios en células madres de ratones mostró que el ginkólido induce la apoptosis de células proinflamatorias mediante la activación de la vía de la JNK y p21 (Lenoir y col. 2005). Adicionalmente, se demostró una disminución marcada de la hipersecreción de mucus en el tejido pulmonar inducido por ovoalbúmina en ratones vía la regulación de la vía de las MAP quinasas (Chu y col. 2011). Conjuntamente estos resultados sugieren que el ginkólido B puede ser utilizado para el tratamiento del asma bronquial. Los flavonoides presentes en las hojas de ginkgo sinergizan la acción antiasmática del ginkgólido B dado que potencian la broncodilatación por bloquear los canales de calcio del músculo liso bronquial (Capasso y col. 2016). Por otra parte, pacientes asmáticos tratados con preparados alcohólicos de ginkgo durante 8 semanas aumentaron el volumen espiratorio forzado comparado con aquellos pacientes tratados con placebo (Huntley y Erns, 2000). Estudios clínicos muestran que los preparados a base de ginkgo son bien tolerados. Sin embargo, debido a su acción inhibitoria del PAF pueden presentarse aisladamente un aumento en el tiempo de sangrado, por lo que debe considerarse la posible potenciación del efecto de fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. ellas preparaciones de *Ginkgo biloba* deben utilizarse con precaución durante el embarazo (especialmente durante el parto) y durante la lactancia por su acción sobre el PAF (Dugoua y col. 2006).

***Drosera rotundifolia* L. (rocío de sol)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/44096805@N07/10056876924>

Las raíces y las partes aéreas de *Drosera rotundifolia* L. (Familia Droseraceae) han sido utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de desórdenes respiratorios como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Entre sus principales componentes se encuentran los flavonoides kaempferol, miricetina, quercetina e hiperósido, quinonas y ácidos. Los efectos espasmolíticos de esta planta medicinal han sido probados en diferentes modelos experimentales. En este aspecto, los extractos etanólico y acuoso de *D. rotundifolia* produjeron un efecto antiespasmódico posiblemente al afectar un sitio de unión alostérico de los receptores muscarínicos M₃ en ileon aislado de cobayo. Debido a la similitud en los mecanismos contráctiles con el músculo liso bronquial, se infiere que parte de los efectos antiasmáticos de esta planta medicinal son debidos a su efecto broncodilatador (Krenn y col. 2004). *Drosera mdagascariensis*, otra especie de *Drosera*, también utilizada popularmente para el tratamiento del asma, indujo un efecto espasmolítico mediante el bloqueo de receptores colinérgicos M₃ y receptores de histamina H₁ en ileon aislado de cobayos. Por otra parte, afectó la vía contráctil mediada por prostaglandinas en preparados de tráquea de cobayo aislada (Melzig y col. 2001). Estudios *in vitro* demostraron que ambas especies de *Drosera* inhiben la elastasa de neutrófilos humanos, una de las principales proteasas secretadas por los neutrófilos en el espacio alveolar en el desarrollo de enfermedades pulmonares inflamatorias. Los flavonoides presentes en estos extractos contribuyen a esta actividad, mientras que la naftoquinona no parece ser responsable de ese efecto dado que no mostró efectividad cuando se la probó como componente aislado en el modelo experimental utilizado (Melzig y col. 2001; Krenn y col. 2004).

Con el objetivo de profundizar el mecanismo por el cual los extractos de *Drosera rotundifolia* son efectivos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, se evaluaron sus funciones biológica en estudios *in vitro*. La adición de extracto etanólico de *D. rotundifolia* al cultivo de células epiteliales bronquiales reguló la expresión de un conjunto de genes complejos que pueden afectar potencialmente a diferentes capas de la mucosa bronquial sin afectar su viabilidad (Arruda-Silva y col. 2021). Resultados que refuerzan su uso como antiasmática.

***Cecropia pachystachya* L. (ambay)**



Foto en: <https://www.flickr.com/photos/43256055@N03/10872700416>

Cecropia pachystachya L. (Familia: Moráceas – Cecropiáceas) también conocido como “ambay” es un árbol que crece en Sudamérica, generalmente en Paraguay, Brasil y el noroeste de Argentina. Sus hojas y brotes secos son popularmente utilizados en tratamiento de enfermedades respiratorias como antitusivo, expectorante y antiasmático. Además, se utiliza tradicionalmente como diurético, hipoglucemiante, antiinflamatorio y antipirético (Rivera-Mondragón y col. 2017). En este capítulo nos centraremos en su uso para trastornos del sistema respiratorio. Si bien los estudios son escasos, se ha mostrado que las infusiones de ambay al 5 % producen inhibición de las terminaciones vagales en el bronquio induciendo broncodilatación, con aumento de la amplitud de los movimientos respiratorios al inicio del tratamiento (Domínguez y Soto, 1925). Este efecto ha sido adjudicado posteriormente a la presencia de isovitexina entre sus flavonoides, la cual posee propiedades espasmolítica (Souza Brito, 1996), sugiriendo que su efecto antiasmático es justamente por su propiedades relajante del músculo liso bronquial. A las dosis utilizadas tradicionalmente no presenta efectos adversos graves, sin embargo en estudios preclínicos se mostró que puede producir hipotensión, taquicardia y sedación (Consolini y Migliori, 2005, Consolini y col. 2006). No se aconseja su uso en embarazo y lactancia debido a la ausencia de datos clínicos que avalen su seguridad. Además, debido a sus efectos cardiotónicos su uso está contraindicado en paciente tratados con digoxina (Domínguez Soto, 1925).

Referencias

- Alani, B.; Zare, M. ; Noureddini, M. (2015). Bronchodilatory and B-adrenergic effects of methanolic and aqueous extracts of *Althaea* root on isolated tracheobronchial smooth rat muscle. *Advanced Biomedical Research*, 4(1), 78.
- Amaral-Machado, L.; Oliveira, W.N.; Moreira-Oliveira, S.S.; Pereira, D.T.; Alencar, É.N.; Tsapis, N.; Egito, E.S.T. (2020). Use of Natural Products in Asthma Treatment. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1021258.
- Arruda-Silva, F.; Bellavite, P.; Marzotto, M. (2021). Low-dose *Drosera rotundifolia* induces gene expression changes in 16HBE human bronchial epithelial cells. *Scientific reports*,. 11, 2356.
- Barnes, L.A.; Leach, M.; Anheyer, D.; Brown, D.; Carè, J.; Lauche, R.; Medina, D.N.; Pinder, T.; Bugarcic, A.; Steel, A. (2020). The effects of *Hedera helix* on viral respiratory infections in humans: A rapid review. *Advances in Integrative Medicine*, 7(4), 222-226.
- Blumenthal, M. (2003) *The ABC Clinical Guide to Herbs*. Austin: American Botanical Council.
- Boskabady, M.H.; Ramazani-Assari, M. (2001). Relaxant effect of *Pimpinella anisum* on isolated guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). *Journal of Ethnopharmacology*, 74(1), 83-88.
- Brezáni, V.; Leláková, V.; Hassan, S.T.S.; Berchová-Bímová, K.; Nový, P.; Klouček, P.; Maršík, P.; Dall'Acqua, S.; Hošek, J.; Šmejkal, K. (2018). Anti-Infectivity against Herpes Simplex Virus

- and Selected Microbes and Anti-Inflammatory Activities of Compounds Isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. *Viruses*, 10(7), 360.
- Capasso, F.; Grandolini, G.; Izzo, A.A. (2006). *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali*. Italia: Springer-Verlag.
- Casati, A.; Sedefov, R.; Pfeiffer-Gerschel, T. (2012). Misuse of Medicines in the European Union: A Systematic Review of the Literature. *European Addiction Research*, 18, 228–245.
- Chu, X.; Ci, X.; He, J.; Wei, M.; Yang, X.; Cao, Q.; Li, H.; Guan, S.; Deng, Y.; Pang, D.; Deng, X. (2011). A Novel Anti-Inflammatory Role for Ginkgolide B in Asthma via Inhibition of the ERK/MAPK Signaling Pathway. *Molecules*, 16(9), 7634–7648.
- Consolini, A.E.; Migliori, G.N. (2005). Cardiovascular effects of the South American medicinal plant *Cecropia pachystachya* (ambay) on rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 96(3), 417-422.
- Consolini, A.E.; Ragone, M.I.; Migliori, G.N.; Conforti, P.; Volonté, M.G. (2006). Cardiotonic and sedative effects of *Cecropia pachystachya* Mart. (ambay) on isolated rat hearts and conscious mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 106(1), 90-96.
- Domínguez, J.A.; Soto, M. (1925). Monografías farmacológicas argentinas: el ambay. *Trabajos del Instituto de Botánica y Farmacología*. 43, 1-47.
- Dugoua, J.J.; Mills, E.; Perri, D.; Koren, G. (2006). Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 13(3), e277-84.
- Engler, H.; Szelenyi, I. (1984). Tracheal Phenol Red Secretion, a New Method for Screening Mucosecretolytic Compounds. *Journal of Pharmacological Methods*, 11(3), 151-157.
- Fawzy, G.; Younes, K.; Waked, E.; Mahmoud, H. (2018). Anti-inflammatory, Antinociceptive and Nephroprotective activities of *Tilia cordata* and Isolation of Bioactive Compounds. *Journal of Materials and Environmental Science*, 9, 1908–1914.
- Fink, C.; Müller, J., Kelber, O.; Nieber, K.; Kraft, K. (2017). Dry cough associated with pharyngeal irritation: Survey on *Althaea officinalis* L. *Planta Medica International Open*, 4, We–SL-02.
- Fitsiou, L.; Tzakou, O.; Hancianu, M.; Poiata, A. (2007). Volatile Constituents and Antimicrobial Activity of *Tilia tomentosa* Moench and *Tilia cordata* Miller Oils. *Journal of Essential Oil Research*, 19, 183–185.
- Garbis, H. (2007). Antiasthmatic and cough medication. En: Schaefer C., Peters P., Miller R.K. (Eds). *Drugs during Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment* (pp. 63–77). London, UK: Elsevier.
- García-González, J.J.; Bartolomé-Zavala, B.; Fernández-Meléndez, S.; Barceló-Muñoz, J.M.; Miranda Páez, A.; Carmona-Bueno, M.J.; Vega-Chicote; J.M., Negro Carrasco, M.A.; Godoy, A.; Pamies Espinosa, R (2002). Occupational rhinoconjunctivitis and food allergy because of aniseed sensitization. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 88(5), 518-22.
- Goodman & Gilman (2014). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. XII Edición. México: Interamericana.

- Hong, E.H.; Song, J.H.; Shim, A.; Lee, B.R.; Kwon, B.E.; Song, H.H.; Kim, Y.J.; Chang, S.Y., Jeong, H.G.; Kim, J.G.; Seo, S.U.; Kim, H.; Kwon, Y.; Ko, H.J. (2015). Coadministration of *Hedera helix* L. Extract Enabled Mice to Overcome Insufficient Protection against Influenza A/PR/8 Virus Infection under Suboptimal Treatment with Oseltamivir. *PLoS One*. 10(6), e0131089.
- Horváth, G.; Ács, K. (2015). Essential oils in the treatment of respiratory tract diseases highlighting their role in bacterial infections and their anti-inflammatory action: a review. *Flavour and Fragrance Journal*, 30(5), 331–341.
- Hu, L.; Chen, Z.; Xie, Y.; Jiang, Y.; Zhen, H. (2000) Alkyl and alkoxy carbonyl derivatives of ginkgolide B: synthesis and biological evaluation of PAF inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8(6), 1515-21.
- Huntley, A.; Ernst, E. (2000). Herbal medicines for asthma: a systematic review. *Thorax*, 55, 925-929.
- Kehrl, W.; Sonnemann, U.; Dethlefsen, U. (2004). Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope*, 114(4), 738-742.
- Kianitalaei, A.; Feyzabadi, Z.; Hamed, S.; Qaraaty, M. J. (2019). *Althaea officinalis* in Traditional Medicine and modern phytotherapy. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 9, 154–161.
- Kim, M.H.; Park, S.J.; Yang, W.M. (2021). Inhalation of Essential Oil from *Mentha piperita* Ameliorates PM10-Exposed Asthma by Targeting IL-6/JAK2/STAT3 Pathway Based on a Network Pharmacological Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(1), 2.
- Kowalski, R.; Baj, T.; Kalwa, K.; Kowlaska, G. y Sujka, M. (2017). Essential Oil Composition of *Tilia cordata* Flowers. *Journal of essential oil-bearing plants*, 20(4), 1137-1142
- Krenn, L.; Beyer, G.; Pertz H. H., Karall, E.; Kremser, M.; Galambosi, B.; Melzig M.F. (2004). In vitro antispasmodic and anti-inflammatory effects of *Drosera rotundifolia*. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 54(7), 402–405.
- Kruttschnitt, E.; Wegener, T.; Zahner, C.; Henzen-Bücking, S. (2020). Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf (*Hedera helix*) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1910656.
- Lenoir, M.; Muntaner, O.; Pedruzzi, E.; Roch-Arveiller, M.; Tissot, M.; Drieu, K.; Périanin, A. (2005). Ginkgolide B stimulates signaling events in neutrophils and primes defense activities. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 335(4), 1149-54.
- Ma, C.H.; Ma, Z.Q.; Fu, Q.; Ma, S.P. (2014). Ma Huang Tang ameliorates asthma through modulation of Th1/Th2 cytokines and inhibition of Th17 cells in ovalbumin-sensitized mice. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 12(5), 361-366.

- Melzig, M.F.; Pertz, H.H.; Krenn, L. (2001) Anti-inflammatory and spasmolytic activity of extracts from *Droserae Herba*. *Phytomedicine*. 8(3), 225-229.
- Micucci, M.; Protti, M.; Aldini, R.; Frosini, M.; Corazza, I.; Marzetti, C.; Mattioli, L.B.; Tocci, G.; Chiarini, A.; Mercolini, L.; Budriesi, R. (2020). *Thymus vulgaris* L. Essential Oil Solid Formulation: Chemical Profile and Spasmolytic and Antimicrobial Effects. *Biomolecules*. 10(6), 860.
- Nosalova, G.; Sutovska, M.; Mokry, J.; Kardosova, A.; Capek, P.; Khan, M.T.H. (2005). Efficacy of herbal substances according to cough reflex. *Minerva Biotechnology*, 17, 141–150.
- Odaguchi, H.; Sekine, M.; Hyuga, S.; Hanawa, T.; Hoshi, K.; Sasaki, Y.; Aso, M.; Yang, J.; Hyuga, M.; Kobayashi, Y.; Hakamatsuka, T.; Goda, Y.; Yuji Kumagai, Y. (2018). A Double-Blind, Randomized, Crossover Comparative Study for Evaluating the Clinical Safety of Ephedrine Alkaloids-Free Ephedra Herb Extract (EFE). *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 4625358.
- Paheerathan, V. (2019). Therapeutic validity of *Pimpinellaanisum* on iraippu noi (bronchial asthma). *International Journal Complementary and Alternative Medicine*, 12, 179–18.
- Rehman, S.U.; Kim, I.S.; Choi, M.S.; Kim, S.H., Zhang, Y.; Yoo, H.H. (2017) Time-dependent Inhibition of CYP2C8 and CYP2C19 by *Hedera helix* Extracts, A Traditional Respiratory Herbal Medicine. *Molecules*, 22(7), 1241.
- Řehulková, O. (2001). Interactions of warfarin. *BioMed. Papers*, 145, 27–38.
- Reynolds, J.E.F.; Parfitt, K. (1996). *Martindale -The extra pharmacopoeia*. London: Pharmaceutical Press.
- Rim, E.; Díaz-Lanza; A.M.; Ollivier, E.; Balansard, G.; Faure, R.; Babadjamian, A. (2004). Triterpenoid Saponins from the Leaves of *Hedera helix*. *Journal of Natural Products*, 54(1).
- Rivera-Mondragón, A.; Ortíz, O.O.; Bijttebier, S.; Vlietinck, A.; Apers, S.; Pieters, L.; Caballero-George, C. (2017). Selection of chemical markers for the quality control of medicinal plants of the genus *Cecropia*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1500–1512.
- Rouhi, H.; Ganji, F. (2007). Effect of *Althaea officinalis* on cough associated with ACE inhibitors. *Pakistan Journal of Nutrition*, 6, 256–258.
- Ruiz, M. (2006). Evaluación del efecto antitusígeno de los extractos acuosos e hidroalcohólico de las hojas y flores de *Malva sylvestris* L. “malva” en cobayos. (Tesis de grado). Ayacucho – Perú. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH.
- Schaefer, A.; Kehr, M.S.; Giannetti, B.M.; Bulitta, M.; Staiger, C. (2016). A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575 ®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie*. 71(9), 504-509.
- Silveira, D.; Prieto-Garcia, J.M.; Boylan, F.; Estrada, O.; Fonseca-Bazzo, M.; Jamal, C.M.; Oliveira Magalhães, P.; Oliveira Pereira, E.; Tomczyk, M.; Heinrich, M.(2020). COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy? *Frontiers in Pharmacology*, 11, 581840.

- Song, M.R.; Kim, E.K. (2014). Effects of eucalyptus aroma therapy on the allergic rhinitis of university students. *Journal of Korean Biological Nursing Science*, 16, 300–308.
- Souza Brito, A.R.M. (1996). How to study the pharmacology of medicinal plants in underdeveloped countries. *Journal of Ethnopharmacology*, 54,131-138
- Waizel, B.J.; Waizel, H.S. (2005). Algunas plantas utilizadas popularmente en el tratamiento de enfermedades respiratorias. Parte I. *Otorrinolaringología*. 50(4),76-87.
- Wang, D.; Wang, S.; Chen, X.; Xu, X.; Zhu, J.; Nie, L.; Long, X. (2012). Antitussive, expectorant and anti-inflammatory activities of four alkaloids isolated from Bulbus of *Fritillaria wabuensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(1), 189-193
- Zobel, A.M.; Wang, J.; March, R.E.; Brown, S.A. (1991). Identification of eight coumarins occurring with psoralen, xanthotoxin, and bergapten on leaf surfaces. *Journal of Chemical Ecology*, 17(9), 1859-1870.

CAPÍTULO 7

Fitoterapia de trastornos del sistema reproductor

Alicia E. Consolini

Utiliza a las plantas para dar vida.

-Douglas Wilson

Algunas alteraciones del sistema reproductor son propias de la edad o de cambios hormonales, y frecuentes en su incidencia en la población. Particularmente, en la mujer se producen algunos síntomas, tanto en edad fértil (síndrome pre-menstrual) como al finalizar la etapa de fertilidad (menopausia). Por otra parte, en hombres suele ocurrir un crecimiento benigno de la próstata dependiente de la edad y estimulación androgénica, generando dolor y alteraciones en la micción (hiperplasia prostática benigna). Si bien existen algunas estrategias terapéuticas para dichos trastornos, los efectos adversos o riesgos pueden limitarlas en algunos casos, por lo cual la fitoterapia brinda una alternativa más segura.

A continuación, se describen los principales trastornos y la fitoterapia aceptada a nivel internacional o regional.

Síndrome premenstrual

Se caracteriza por la aparición de síntomas psíquicos y/o físicos, en forma cíclica uno o dos días previos a la menstruación, y suelen incrementarse después de los 30 años de edad. Entre los síntomas, suelen aparecer labilidad emocional, ansiedad, palpitaciones, cefalea, mastalgia, calambres, insomnio, fobias, pérdida de concentración, desmotivación, aislamiento, edemas, aumento de peso, acné.

Tales síntomas se originan en alteraciones hormonales, principalmente altos niveles de estrógenos y de prolactina y bajos niveles de progesterona. Las consecuencias del hiperestrogenismo (a corto plazo) son síntomas variados como tensión mamaria, retención de líquidos, aumento de peso, acné, síndrome premenstrual, alteración de los ciclos menstruales, alteración del estado anímico con irritabilidad y ansiedad (recordar que el estradiol es estimulante central y la progesterona es sedante), incremento compulsivo del apetito y cierto nivel de depresión. A largo plazo, el hiperestrogenismo produce riesgo de alteraciones mamarias (mastopatía, fibroadenomas, cáncer), alteraciones cutáneas (acné, hirsutismo), y alteración de la fertilidad. El tono dopaminérgico se encuentra reducido en el síndrome premenstrual,

provocando hiperprolactinemia, lo cual contribuye a la estimulación y tensión mamaria (mastalgia).

En el síndrome premenstrual también se describen altos niveles de hormona luteinizante (LH), aumento del nivel de la hormona folículo-estimulante (FSH) 6 a 9 días previos a menstruar, alteraciones de neurotransmisores (NT) del sistema límbico serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), aumento del eje corticotrófico (CRH-ACTH-cortisol y aldosterona, 2 a 6 días previos a menstruar), y alteración en la producción de endorfinas (reduciendo la analgesia natural). Los cambios en los niveles de 5-HT desarrollando picos, y la aumentada liberación de cortisol también producen tensión nerviosa, sopor, palpitaciones, edemas, astenia, pérdida de concentración. La elevación noradrenérgica (NA) contribuye a la tensión, ansiedad, palpitaciones. El aumento de liberación de prostaglandinas (PG) a nivel uterino y pélvico genera el dolor dismenorreico.

Síntomas menopáusicos

En el período perimenopáusico aparecen síntomas agudos que pueden durar unos 2 a 3 años, y son originados en la disminución estrogénica y en el consecuente aumento de los niveles de hormona luteinizante (LH) por la atenuación de la retroalimentación negativa desarrollada por los estrógenos (Fig. 1). Estos síntomas se caracterizan por alteraciones vasomotoras (acaloramientos, sudoración, que se atribuyen al alto nivel de LH), alteraciones en la regulación de temperatura, insomnio, depresión, ansiedad, y a nivel local vaginitis y sequedad mucosa. Crónicamente, la falta de estrógenos podría predisponer a osteoporosis.

Si bien hace años se empleaba una terapia de reemplazo hormonal (TRH) constituida por una combinación de estradiol y un progestágeno, los estudios y evidencias clínicas desalentaron el uso de hormonas por predisponer a riesgos proliferativos y de cáncer. A largo plazo, el suplemento estrogénico puede incrementar el riesgo de padecer síndrome varicoso, quistes de ovario, cambios endometriales (desde la hiperplasia al cáncer de endometrio) incremento de número y tamaño de miomas. El estudio WHI (julio de 2002) demostró que la combinación de estrógenos y progestágenos provocaba un aumento del riesgo de cáncer de mama y de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas. Dada la calidad científica de dichos estudios (ensayos clínicos aleatorizados), las nuevas recomendaciones van dirigidas a limitar el uso indiscriminado de la terapia hormonal. Más recientemente surgió un fármaco (tibolona), con acciones agonistas en varios receptores hormonales que combinan sus acciones para corregir los síntomas, sin incidencia de efectos proliferativos a nivel mamario o uterino. Sin embargo, hay cierta resistencia en llevar adelante un tratamiento crónico con fármacos, y en cambio es muy aceptado el uso de fitoterápicos en ciertos períodos cortos de incidencia de los síntomas.

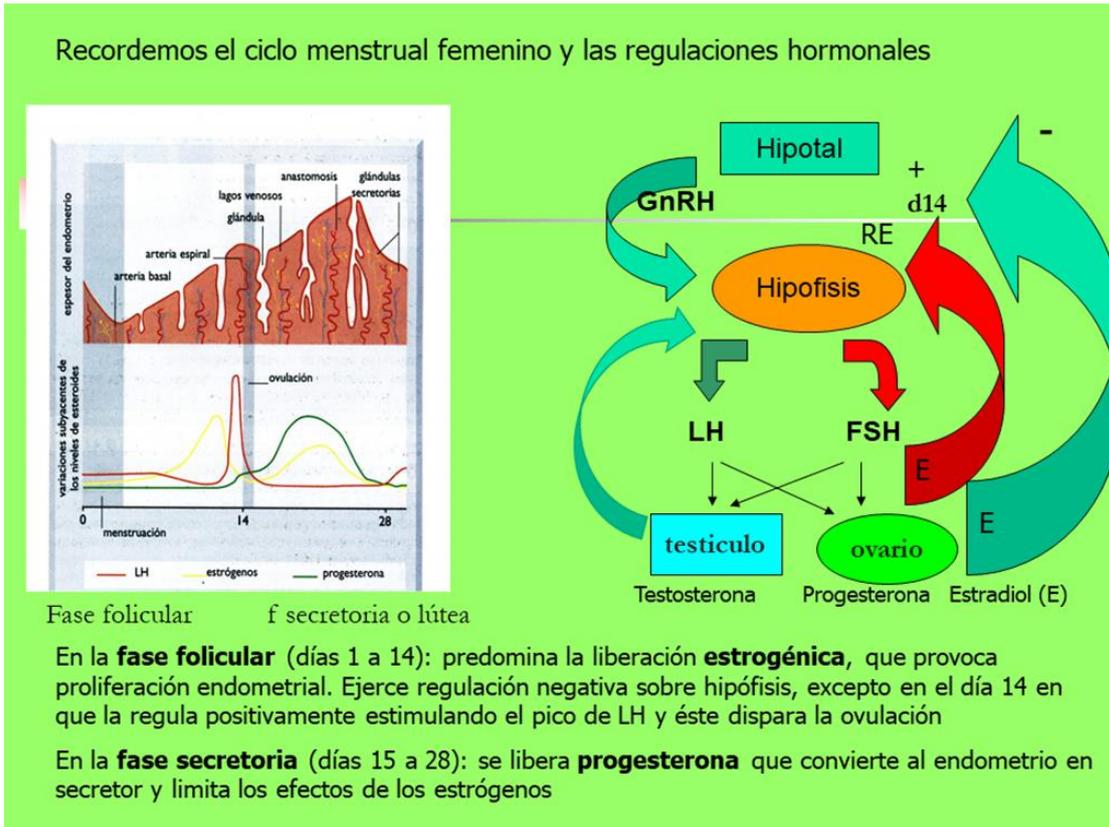


Figura 1: Ciclo menstrual y regulaciones hormonales del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en ambos sexos (observar las retroalimentaciones negativas por estradiol y por testosterona, en el respectivo género).

Una revisión analizó los ensayos clínicos publicados entre 1994 y 2016 con palabras clave que incluían menopausia, climaterio, sofocos (*hot flushes*), planta medicinal y fitoestrógenos en bases de datos de PubMed, Medline, Scopus, Google scholar, SID y Magiran. Los resultados mostraron que las plantas medicinales que fueron efectivas en los síntomas perimenopáusicos incluyen salvia (*Salvia officinalis*), melisa (*Melissa officinalis*), valeriana (*Valeriana officinalis*), cimicífuga (*Cimicifuga racemosa*), heno griego (*Trigonella foenum-graecum*), *Nigella sativa*, agnocasto (*Vitex agnus-castus*), hinojo (*Foeniculum vulgare*), onagra (*Oenothera biennis*), *Ginkgo biloba*, alfalfa (*Medicago sativa*), *Hypericum perforatum*, *Panax ginseng*, anís (*Pimpinella anisum*), regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), *Passiflora incarnata*, trébol rojo (*Trifolium pratense*), y soja, todas con diferentes mecanismos de acción (Kargozar y col. 2017). Se describen a continuación las más empleadas, mientras otras están mencionadas en otros capítulos de este libro por sus otros efectos.

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos constituyen una alternativa para tratar síntomas menopáusicos. Cada vez es mayor el interés que los fitoestrógenos despiertan entre pacientes y científicos, de modo que mientras décadas atrás se utilizaban de forma empírica, en los últimos años aumenta el número de artículos sobre el tema publicados en revistas científicas. Por un lado, algunos autores señalan que su administración reduce la sintomatología menopáusica, las enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria, aterosclerosis, hipercolesterolemia), el cáncer de mama, endometrio, colon y próstata, y la osteoporosis. Sin embargo, otras publicaciones no son tan concluyentes, con discrepancias que se originan en el tipo de estudio, la mayoría observacionales, y la falta de ensayos clínicos aleatorizados.

Los fitoestrógenos son compuestos de origen vegetal que presentan una actividad biológica estrogénica débil debido a su similitud con el estrógeno endógeno (17-beta-estradiol). Actualmente, están descriptos más de 4.000 fitoestrógenos, que se agrupan en cuatro familias: isoflavonas, lignanos, cumestanos y lactonas. La familia de las isoflavonas es la más estudiada, sobre todo desde que se encontraron como componentes de la soja, allá por 1931. Si bien se encuentran fitoestrógenos en cereales (trigo, cebada, arroz, centeno), legumbres (lentejas, porotos, habas, garbanzos) y hortalizas, la fuente más abundante de estas moléculas son los granos de soja. Las principales isoflavonas son genisteína y daidzeína, y su estructura relativamente similar al estradiol (Fig. 2) es la responsable de que exhiban afinidad por los receptores estrogénicos de tipo alfa, beta y acoplado a proteína G ($RE\alpha$, $RE\beta$ y GPCR) (Suetsugu y col. 2003). Sin embargo, la afinidad es diferente en los diversos tejidos in vivo, actuando como “moduladores selectivos del receptor estrogénico” (SERM), por lo cual no estimulan a los receptores $RE\alpha$ en mamas y útero, evitando efectos proliferativos. En cambio, estimulan a los RE en la hipófisis, generando la retroalimentación negativa, por la cual reducen los niveles de LH y con ello los síntomas de sofocos. También estimulan a los $RE\beta$ en hueso y a nivel cardiovascular, en este caso junto al GPCR.

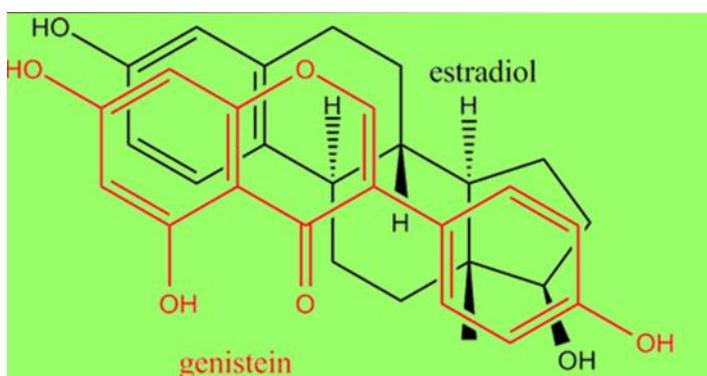


Figura 2: Comparación de las estructuras químicas del fitoestrógeno genisteína y de la hormona beta-estradiol.

Isoflavonas de soja

En los países occidentales, el 70-80% de las mujeres menopáusicas experimenta sofocos, mientras que en los países orientales esta cifra se reduce al 14-18%. Estudios epidemiológicos retrospectivos atribuyen parcialmente esta diferencia a las diversas composiciones dietéticas entre ambas poblaciones, ya que existe una relación inversa entre el consumo de isoflavonas y la tasa de sofocos, y a que genisteína parece reducir los sofocos (Messina 2014). No obstante, al revisar la bibliografía aparecen conclusiones discrepantes. Cuatro de 10 ensayos clínicos aleatorizados demuestran un efecto positivo de los fitoestrógenos sobre los sofocos y seis fueron negativos. Los problemas que se observan a la hora de evaluar la eficacia de los fitoestrógenos sobre la sintomatología vasomotora son, por una parte, la disminución en la tasa de sofocos en las mujeres del grupo control (25-30% después de varias semanas de tratamiento), que los sofocos tienden a disminuir con el paso del tiempo (los ensayos clínicos duraron entre 6 y 24 semanas), y que la dosis y la frecuencia de administración fueron variables, entre 34 y 134 mg isoflavonas (Arbués y col. 2005). Por todo ello, se describen beneficios, pero es necesario buscar la dosis individual más efectiva.

Respecto a la prevención de enfermedad cardiovascular, las isoflavonas de soja han demostrado disminuir el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos, aumentar el HDL-colesterol (Arbués y col. 2005) y reducir el riesgo cardiovascular (Sathyapalan y col. 2018). Las isoflavonas resultaron tener beneficios en pacientes isquémicos por generar capacidad antioxidante después de 24 semanas de tratamiento (Li y Zhang 2017). Otras propiedades relacionadas serían la inhibición de la agregación plaquetaria (efecto antitrombótico), su efecto antioxidante (inhiben la formación de especies reactivas de oxígeno, ROS) y su efecto directo en la pared vascular (acción protectora contra el desarrollo de la placa de ateroma). Respecto al modo de acción a nivel cardíaco, no sólo se relaciona con los receptores estrogénicos, sino que activa diversas vías celulares. En ratas ovariectomizadas, las isoflavonas redujeron el tamaño de infarto miocárdico provocado por oclusión de la arteria coronaria, y mejoraron la función ventricular por estimular la vía de PI3K/Akt/eNOS y disminuir el estrés oxidativo (Tang y col. 2016). En nuestro laboratorio demostramos que genisteína es más efectiva en ratas macho jóvenes y en ratas hembra seniles en proteger del daño cardíaco por isquemia y reperfusión (en un modelo de atontamiento sin infarto). En esa cardioprotección se detectó el rol protector de los canales mitocondriales de K dependientes de ATP (mKATP) y la vía de la PKC (Colareda y col. 2020). Además, el efecto cardioprotector de las isoflavonas de soja fue sinérgico, es decir mayor que el de cada isoflavona simple genisteína o daidzeína, e independiente del género y debido a más mecanismos que el mKATP (Colareda y col. 2021).

Respecto al posible rol de los fitoestrógenos sobre el epitelio vaginal y los síntomas perimenopáusicos, algunos autores encontraron modificaciones favorables en el índice de maduración del epitelio vaginal, reduciendo la sequedad, mientras otros no hallaron diferencias (Arbués y col. 2005). En cambio, en el útero, que tiene receptores estrogénicos alfa, las

isoflavonas no tienen efecto, ya que tienen afinidad aproximadamente 10.000 veces mayor por el receptor estrogénico beta que por el alfa.

En relación a la prevención de la osteoporosis, algunos estudios demuestran un efecto positivo con una dosis de isoflavonas de 80,4 mg/día en mujeres perimenopáusicas durante 24 semanas, la cual disminuía la pérdida de masa ósea en la columna y mejoraba los marcadores de metabolismo óseo (Alekel y col. 2000). De todas formas, otros estudios no son tan concluyentes (Arbués y col. 2005).

Posología: se recomienda una dosis diaria de 40-100 mg de isoflavonas

Efectos adversos: problemas estomacales e intestinales como hinchazón, flatulencia, náuseas y estreñimiento.

Precauciones: evitar el uso en problemas tiroideos, en cáncer estrógeno-dependiente.

Plantas para tratar alteraciones estrogénicas

Cimicífuga (*Cimicifuga racemosa* L.)



Foto de <https://www.nutricion.net/cimicifuga-racemosa/>

Se usa el rizoma y raíces de esta planta de la familia Ranunculaceae para la dismenorrea, en el síndrome pre-menstrual y en la menopausia.

Entre sus principios activos contiene glucósidos triterpenos (acteína, 23-epi-26-deoxiacteina, antes llamada 27-deoxiacteina), cimicifugosido), ácidos fenólicos (isoferúlico y fukinólico), flavonoides, aceites volátiles, taninos, 15-20% de resinas (cimicifugina), y otros principios activos. Contrariamente a algunas publicaciones, no contiene isoflavonas como formononetina, kaempferol o genisteína, y no está clasificado como fitoestrógeno (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Mecanismo de acción: Reduce selectivamente el nivel de hormona luteinizante, LH (acción atribuida a acteína y cimicifugosido). Actúa como un “modulador selectivo del receptor estrogénico” (SERM, agonista o antagonista según el tipo de receptor y la cantidad de receptores

en el tipo de tejido). No cambia los niveles de hormona folículo-estimulante (FSH) ni de prolactina (PRL). Se ha descrito una posible actividad dopaminérgica. *Cimicifuga racemosa* activa los receptores hipotalámicos de serotonina y ejerce efectos similares a los del neurotransmisor, y así contrarresta los síntomas autonómicos en las mujeres posmenopáusicas. Sus efectos benéficos pueden demorarse 2 semanas en aparecer. Asimismo, se ha demostrado la presencia de N-metil serotonina (un derivado de la 5-HT) y triterpenos (con acción GABAérgica) en varios extractos de cimicífuga. Según los resultados de un estudio, cimicífuga podría asociarse con efectos positivos sobre el remodelado óseo y el trofismo de la mucosa vaginal. Reduce la producción de radicales libres (ROS). Además, se describió que *Cimicifuga racemosa* no estimula los receptores estrogénicos de tipo alfa, e inhibe la proliferación de células MCF-7, una línea celular de cáncer de mama que responde a estradiol. También, cimicífuga suprime la conversión de andrógenos en estrógenos dependiente de la aromataasa, una enzima que se expresa en el tejido glandular mamario y en células MCF-7 (Borrelli y Ernst, 2008; Capasso y col. 2003; Straquadanio y col. 2017, Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Evidencias clínicas: El estudio clínico más grande sobre *C. racemosa* se hizo en Alemania con 6141 mujeres post-menopáusicas, iniciado en 2005 y totalmente publicado en 2007. Incluyó un período de tratamiento de 12 meses con extracto isopropanólico (iCR) sobre la seguridad (con 736 mujeres), y luego como estudio controlado, abierto, no-intervencional. El iCR fue comparado con la combinación de iCR y hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*, HP). Los pacientes se siguieron hasta 6 meses (en algunos casos hasta 12 meses). La efectividad primaria variable fue determinada mediante una subescala “psíquica” a los 3 meses, que comprende síntomas climatéricos depresivos, nerviosismo, irritabilidad, e impedimento de funciones cognitivas (Henneicke-von Zepelin 2017). La graduación de la escala total (score) mejoró con ambos tratamientos durante los primeros 3 meses, y aún más en los siguientes 3 meses, para mantenerse constante durante los siguientes 6 a 12 meses. El grupo iCR-HP fue superior al iCR respecto al beneficio en el componente psicológico de ansiedad y mal humor. La aparición de efectos adversos fue del 0.16%, ninguno serio, y el ensayo global de tolerabilidad mostró que era buena o muy buena en el 90% de los pacientes. La seguridad en el endometrio se evaluó en un estudio clínico con terapia de 12 meses de cimicífuga, que era prospectivo, abierto y multicentrico, realizado en Polonia y Republica Checa incluyendo 400 pacientes, que se evaluaron con ultrasonografía, no encontrando ningún caso de hiperplasia endometrial ni de engrosamiento endometrial (Henneicke-von Zepelin, 2017). También se refieren estudios comparativos con otras terapias, en 2005 y 2007 se demostró que el tratamiento con iCR durante 3 meses no mostró diferencias de eficacia con los tratamientos con parches de estradiol o con tibolona oral en la incidencia de sofocos, pero iCR fue superior en seguridad. Los niveles séricos hormonales (LH, FSH, estradiol, prolactina), los niveles de enzimas hepáticas, y el espesor endometrial no cambiaron durante el tratamiento con iCR. En contraste, los niveles de LDL-colesterol disminuyeron y los de HDL-colesterol aumentaron en el grupo iCR. La comparación de iCR con tibolona se hizo en un estudio doble-ciego, controlado, y aleatorizado, con 244 pacientes distribuidos en estos 2 grupos, tratados durante 3 meses, concluyendo que no hubieron

diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento, aún para síntomas moderados a severos de la menopausia, y con menor incidencia de efectos adversos en el grupo con iCR. Ninguna de las pacientes postmenopausicas tratadas con iCR experimentaron hemorragias vaginales, en contraste al grupo de tibolona (17 casos) (Henneicke-von Zepelin, 2017).

En otro estudio clínico, se analizó la eficacia de un preparado con *Cimicifuga racemosa*, *Agnus-Castus*, jengibre, ácido hialurónico y cinc, comparado con un grupo placebo, sobre los síntomas menopáusicos, y con otro grupo de pacientes de cáncer mamario, en quienes está contraindicada la TRH y el uso de fitoestrógenos (Straquadanio y col. 2017). Fue requisito que las pacientes tuvieran entre 50 y 56 años, y menopausia espontánea de 18 meses de duración (niveles séricos de FSH > 40 mUI/ ml y estradiol < 20 pg/ml). Las pacientes (100) no debían haber recibido fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial, dislipidemias u otras enfermedades clínicas o psiquiátricas en los 3 meses previos al reclutamiento, como mínimo. Todas las pacientes tenían antecedente de cáncer de mama con diversos tratamientos; y se dividieron en dos grupos para su comparación. En el grupo A se incluyeron 50 pacientes que recibieron un extracto con 80 mg de *Cimicifuga racemosa* (CR) + 40 mg de *Agnus-Castus* + 50 mg de Jengibre + 30 mg de ácido hialurónico + 12.5 mg de cinc (1 comprimido por día durante 6 meses continuos), mientras que el grupo B estuvo integrado por 50 mujeres que recibieron un comprimido de placebo durante el mismo período. En todas las participantes se efectuó mamografía bilateral y ecografía mamaria, antes y después del tratamiento; ninguna paciente refirió efectos adversos y ninguna interrumpió el estudio. Se evaluaron en una escala los tres síntomas vasomotores más relevantes: los sofocos, la sudoración nocturna y el insomnio. Los síntomas pudieron ser leves (3 a 9 puntos), moderados (10 a 14 puntos) o graves (15 a 21 puntos). Las pacientes también refirieron el número de sofocos y su intensidad, cada día, mediante una escala (IK) de 0 (ausentes) a 4 puntos. Antes del tratamiento, el puntaje promedio del IK en el grupo A fue de 15 ± 2 , y los sofocos moderados a graves, mientras en el grupo B fue de 14 ± 2 puntos, y los sofocos moderados. Luego del tratamiento, en el grupo A, el IK fue de 6 ± 1 puntos y los sofocos resultaron leves ($p < 0.05$), mientras no se observaron diferencias significativas de valoración en el grupo B (IK de 12 ± 2 y los sofocos siguieron siendo moderados). Las pacientes del grupo A no presentaron cambios anormales en los controles de mamografía o ecografía mamaria, luego del tratamiento, ni otros efectos adversos (Straquadanio y col. 2017).

Posología: según las recomendaciones, la dosis de extracto de *C. racemosa* no debería ser superior a los 80 mg por día.

Efectos adversos: raramente se describió cefalea y molestias gastrointestinales.

Agnocasto o sauzgatillo (*Vitex agnus castus* L.)



Foto de: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/sauzgatillo.html>

La tintura del fruto (baya) de esta planta de la familia Lamiaceae era empleada por Hipócrates en ginecología, y en la edad media por los monjes, porque se le atribuía la propiedad de reducir la libido. Exhibe un fitocomplejo con glucósidos iridoides (agnósido) y flavonoides (casticina, vitexina, luteolina, entre otros), además de un aceite esencial rico en cariofileno y cineol (eucaliptol).

Mecanismo de acción: El agnósido, es el principal ingrediente activo, y aumenta el nivel dopaminérgico hipotalámico, su síntesis y liberación. Este tono DA-érgico se encuentra reducido en el síndrome premenstrual, provocando hiperprolactinemia (dado que la DA inhibe la liberación de prolactina, PRL, a nivel hipotálamo-hipofisario). En consecuencia, la elevada PRL contribuye a desarrollar tensión mamaria dolorosa (mastodinia y mastalgia) e hipoglucemia entre otros síntomas, todo lo cual puede ser controlado por esta planta medicinal. Con la inhibición de PRL mejora la función del cuerpo lúteo, corrigiendo una relativa deficiencia de progesterona que podría influir en la ansiedad premenstrual. El agnocasto no afecta los niveles de LH y FSH, pero modula sus efectos. Activa receptores opioides mu y delta (MOR, DOR) pero no a los kappa (KOR) (Webster y col. 2006; 2011). Además, induce la apoptosis de fibroblastos cervicales uterinos humanos, o líneas de carcinoma mamario (MCF-7) o de ovario (SKOV3) (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Estudios clínicos: La comisión E Alemana recomienda al agnocasto para tratar el síndrome premenstrual, la mastalgia y los síntomas post-menopáusicos. El efecto ha sido comprobado en estudios clínicos, uno de ellos controlado con placebo y randomizado en 178 mujeres tratadas con extracto etanólico de agnocasto 20 mg/día durante 3 ciclos menstruales, a las que liberó de los síntomas premenstruales (Schellenberg 2001). En otro estudio se asoció al extracto de *C. racemosa*, según se describió anteriormente (Straquadanio y col. 2017). También el agnocasto mejora los síntomas en la perimenopausia, y se comparó su efecto con otros medicamentos. En meta-análisis de 13 ensayos clínicos se concluyó que para el síndrome premenstrual, 7 de 8 ensayos encontraron que los extractos de *Vitex* fueron superior al placebo (en 5 de 6 estudios),

mientras piridoxina (vitamina B6) lo fue en uno, y MgO en otro. En el trastorno disfórico premenstrual un estudio reportó a *Vitex* como equivalente a fluoxetina, mientras en otro fluoxetina superó a *Vitex*. En la hiperprolactinemia latente, un ensayo reportó al agnocasto como superior al placebo para reducir la secreción de prolactina estimulada por TRH, normalizando una fase lútea acortada, incrementando los niveles de progesterona y 17β -estradiol, mientras el otro ensayo encontró a *Vitex* comparable a bromocriptina para reducir los niveles de prolactina y mejorar la mastalgia cíclica. Los efectos adversos con *Vitex* fueron suaves e infrecuentes (van Die y col. 2013). En ataques migrañosos el agnocasto se ha empleado en forma segura y bien tolerada, disminuyendo la frecuencia de ataques y la duración. Este efecto se relacionó con el aumento de los niveles de prolactina y con una acción agonista en receptores mu-opioide, todo lo cual contribuye a tratar el síndrome premenstrual (Rafieian-Kopaei y Movahedi, 2017).

Usos: en síndrome premenstrual, en síntomas perimenopáusicos, en hiperprolactinemia, para cesar la lactancia.

Efectos adversos: leves (acné, urticaria, insomnio, cefalea, dolor epigástrico).

Contraindicaciones o precaución: evitar en embarazo y en tratamientos con fármacos agonistas o antagonistas dopaminérgicos.

Posología: se pueden tomar de forma cíclica: la semana previa a la menstruación, cuando haya ciclos regulares; o de forma continuada hasta conseguir que los ciclos vuelvan a ser regulares y desaparezca la sintomatología. Dosis de 20-100 mg extracto seco, 1 vez al día. El extracto seco se prepara en proporción (6-12:1) en etanol 60%. Tintura al 20%. Infusión de una baya por taza y beber 2 tazas por día.

Onagra (*Oenothera biennis* L)



Foto de Fritzflohreynolds en https://es.wikipedia.org/wiki/Oenothera_biennis

Esta planta de la familia Onagraceae se conoce como “*Evening Primrose*” (primavera del atardecer). Se utiliza el aceite de onagra obtenido de las semillas, que es rico en ácidos grasos esenciales cis-linoleico (65-80%) y ácido gamma linolénico conocido como omega-6 (8-14%), y no esenciales como el palmítico (7-10%), el esteárico (1.3-3.5%) y oleico (6-11%). Además, es rico en polifenoles.

Mecanismo de acción: El omega-6 es precursor de prostaglandinas (PG) beneficiosas, tales como la PGE1 (vasodilatadora arterial); es hipolipemiante (reduce LDL-colesterol y triglicéridos

e incrementa al HDL-colesterol), es antiagregante y antiinflamatorio. Inhibe a la fosfolipasa A2 (PLA2) que cataliza la síntesis de PG proinflamatorias como la PGE2. La suplementación con aceite de onagra resulta en un aumento de los niveles plasmáticos de ácido γ -linolénico y su metabolito ácido dihomo- γ -linolenico (DGLA). Este compuesto se oxida por la lipoxigenasa (15-LOX) a ácido 15-hidroxiicosatrienoico (15-HETrE); o por catálisis de la ciclooxigenasa (COX) el DGLA se metaboliza a PGE1. Ambos compuestos tienen propiedades anti-inflamatoria y anti-proliferativa. Además, 15-HETrE bloquea la conversión del ácido araquidónico (AA) a leucotrieno A_4 (LTA_4) por inhibición directa de 5-LOX. Por otra parte, el ácido γ -linolénico suprime a los mediadores inflamatorios interleuquina 1 β (IL-1 β), interleuquina 6 (IL-6), y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (Timoszuk y col. 2018). En el síndrome premenstrual, la revisión de 4 ensayos clínicos mostró mejorías, mientras otros 2 no la demostraron.

En mujeres con mastalgia en estudio controlado con placebo y aleatorizado a doble ciego redujo el dolor y sensibilidad, con 6 cápsulas de 500 mg de aceite onagra por día (Castillo García y Martínez Solís, 2016; Mahboubi 2019). Los efectos beneficiosos del aceite de onagra aparecen también en otras patologías como dermatitis atópica, psoriasis, síndrome de Sjögren's, asma, y coadyuvante en tratamientos anti-cancerígenos (Timoszuk y col. 2018).

Usos: síndrome premenstrual, en dermatitis atópica, en mastalgia. Pueden requerirse más de 3 meses para obtener efectividad.

Efectos adversos: son poco frecuentes y leves, puede presentarse dolor de cabeza y náuseas.

Interacciones: No se debe administrar conjuntamente con fenotiazinas en pacientes esquizofrénicos, ni con fármacos anticonvulsivantes, pues pueden disminuir el umbral de estimulación (Miller, 1998).

Posología: 3 a 6 g del aceite por día. Puede administrarse solo, con leche u otros líquidos o con alimentos.

Angélica o Dong-quai (*Angélica sinensis* Oliv)



Foto en: <https://es.dreamstime.com/angelica>

La raíz de angélica (familia Umbellifereae) es empleada desde la antigüedad en China y Japón para el tratamiento de la dismenorrea, la amenorrea o la hipermenorrea, es decir de trastornos del ciclo menstrual con dolor, falta del período o excesivo flujo menstrual, respectivamente. Contiene fitoesteroides, flavonoides, cumarinas, polisacáridos, y sustancias volátiles.

Mecanismo de acción: los compuestos volátiles reducen la contracción uterina y las sustancias no-volátiles aumentan la contracción uterina. Parece tener un efecto estrogénico indirecto, mediado por la acción de otra sustancia que se une a esos receptores. Aumenta el metabolismo, reduce la presión arterial, es antiagregante y antiinflamatorio (Capasso y col. 2003, Wei y col. 2016).

Recientemente, se encontraron efectos hepatoprotectores del lipopolisacárido derivado del extracto acuoso de *Angelica sinensis*, en ratas expuestas a sobredosis de paracetamol (acetaminofeno). Respecto a los mecanismos, in vivo redujo la degeneración de hepatocitos y la extensión de la vacuolación citoplásmica, por un aumento de los niveles de glutatión reducido (GSH) e inhibición de la apoptosis hepática. In vitro, elevó la tasa de supervivencia de los hepatocitos, al menos en parte debido a la mejoría de la peroxidación lipídica y del estrés oxidativo, además de inhibir la apoptosis (Cao y col. 2018). Por otra parte, el lipopolisacárido alivia la fibrosis hepática crónica inducida por CCl₄ en un modelo de ratón por estimular una vía celular mediada por interleuquina 22 (IL-22/STAT3) (Wang y col. 2020). También en China la raíz de angélica es empleada para el tratamiento del accidente cerebrovascular, y recientemente se investigó el mecanismo de un tratamiento de extracto de angélica en el daño por reperfusión en el hipocampo de ratas 7 días después de inducir una isquemia global transitoria. Se encontró que los extractos aumentaron la supervivencia de células hipotalámicas (neuroprotección) por activar la vía antiapoptótica dependiente de la activación de las quinasas p38 MAPK /p90RSK/p-Bad CytC/caspasa-3 y la vía de supervivencia consistente en p90RSK/CREB/BDNF (Cheng y col. 2020).

Indicaciones: dismenorrea, amenorrea, metrorragia, hepatoprotector en intoxicación, neuroprotector en accidente cerebrovascular.

Dosis: 3-15 g/día (de raíz desecada en decocción) puede tomarse por largo tiempo.

Efectos adversos: escasos, fotosensibilización, dermatitis.

Contraindicaciones: diarrea, tendencia a hemorragias o al aborto espontáneo, infecciones virales, resfríos o gripe. Interacciona con warfarina o acenocumarol, potenciándolos debido a la presencia de cumarinas.

Hiperplasia prostática benigna

Una patología frecuente con el envejecimiento en hombres es la hiperplasia prostática benigna (HPB), cuyo origen consiste en la formación de múltiples nódulos fibroadenomatosos. Dado que produce un aumento de volumen del tejido que rodea a la uretra, se originan diferentes

grados de obstrucción, reduciendo el flujo de orina, así como aumentos en la frecuencia miccional y en el volumen residual de la vejiga. Esto provoca hipertrofia del músculo detrusor de la vejiga y vaciamiento incompleto, con síntomas de dolor en la micción y riesgos de infecciones urinarias y cálculos. Pueden acentuarse la incontinencia o la excesiva retención urinaria.

Las estrategias de tratamiento intentan restaurar el flujo uretral y aliviar la presión de micción y el dolor inflamatorio. Entre los blancos preferidos están la reducción de la estimulación androgénica en el crecimiento prostático, y la reducción del tono del esfínter vesical, constituido por el trígono (en la base de la vejiga) y la uretra (canal de extrusión de orina). La capa muscular de trígono y uretra presenta receptores alfa-1 adrenérgicos que responden con contracción a la estimulación simpática, ayudando a retener orina en la fase de llenado fisiológica (en terapéutica se emplea un bloqueante de estos receptores como es tamsulosina). El crecimiento prostático es favorecido por los altos niveles de hormona dihidrotestosterona (DHT) la cual es responsable de los efectos androgénicos secundarios y del mantenimiento de la libido durante toda la vida adulta. La DHT se forma en los tejidos periféricos a partir de la testosterona secretada a nivel testicular, gracias a la acción catalítica de la 5- α -reductasa presente en los tejidos (en terapéutica de la HPB esta enzima es el blanco de inhibición del finasteride).

Plantas para tratar la hiperplasia prostática benigna

Sabal (*Serenoa repens* Bartram)



Foto de J.H. Miller and K.V. Miller, en https://es.wikipedia.org/wiki/Serenoa_repens

Esta planta de la familia Arecaceae es una palmera o palma enana americana, conocida como “sabal”, o como palmito salvaje. Es de origen caribeño. En fitoterapia se usa el fruto maduro, que es una drupa con una semilla, inicialmente son de color rojo oscuro y cuando maduran se arrugan y adquieren tonos azulados.

Los frutos globulares son ricos en lípidos, principalmente ácidos grasos libres, entre los que predominan los ácidos como oleico, láurico, mirístico, palmítico y linoleico, y esteroides como el β -sitosterol y el estigmasterol y sus glucósidos o ésteres con el ácido mirístico. Además, contienen flavonoides, polisacáridos heterogéneos, resinas y taninos (Castillo-García y Martínez Solís, 2016).

Mecanismo de acción: el extracto lipofílico del fruto de sabal inhibe a la enzima 5- α -reductasa, y por lo tanto reduce los niveles tisulares de dihidrotestosterona (DHT). Por ello, atenúa el estímulo hormonal que induce la hiperplasia y alivia la sintomatología reduciendo el tamaño de la glándula prostática. Esta inhibición fue comprobada in vitro, como también se encontró que inhibe la unión de DHT a su receptor androgénico, y que los ácidos grasos y los fitoesteroides serían los responsables del efecto. Además, posee acción antiinflamatoria (inhibidora de las enzimas ciclo-oxigenasas, COX, y lipo-oxigenasa-5, LOX-5) y espasmolítica en la vejiga (bloqueo de canales de Ca^{2+} y antagonismo α -adrenérgico), todo lo cual contribuye a disminuir el tamaño de la próstata y su tejido inflamatorio, y a reducir la resistencia al flujo de orina uretral (Capasso y col. 2003; Castillo-García y Martínez Solís, 2016).

Está bastante explorada la efectividad clínica de *Serenoa repens* y está avalada por la Comisión E Alemana. En una revisión sistemática y meta-análisis de 21 estudios, 18 de los cuales eran doble-ciego, con tratamientos de entre 4 y 48 semanas, aleatorizados versus control, e incluyendo 3139 pacientes, se demostró que *Serenoa repens* fue superior al placebo (el flujo de orina aumentó en 1.86 ml/seg, con intervalo de confianza IC95% de 0,60 a 3,12 en 9 estudios). Además, fue tan efectivo como el finasteride en mejorar los síntomas urinarios estimados mediante una escala, mejorando el flujo urinario algo menos que finasteride en 2 estudios; mientras los efectos adversos debidos a *Serenoa repens* fueron suaves e infrecuentes (Wilt y col. 2002). Sin embargo, otras comparaciones en meta-análisis no arrojaron diferencias significativas respecto al placebo en el flujo urinario ni en el tamaño prostático, considerando 32 ensayos clínicos, aleatorizados, con tratamientos que duraron desde 4 a 72 semanas, e incluyeron 5666 pacientes (Tacklind y col. 2012). Muchos otros estudios encontraron que *Serenoa repens* jugaba un importante rol en el tratamiento de la HPB, pero pocos artículos la comparan con los fármacos de uso frecuente. La eficacia y seguridad de tamsulosina (0,4 mg) se comparó con la del extracto de *Serenoa repens* (320 mg) en el tratamiento de la HPB, en una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, después de al menos 6 meses de tratamiento. Se incluyeron 4 estudios que involucraron 1.080 pacientes (543 en el grupo de *Serenoa repens* y 537 en el de tamsulosina). *Serenoa repens* produjo el mismo efecto que tamsulosina en la escala de síntomas de HPB (IPSS) con diferencias medias no significativas, al igual que en la calidad de vida, flujo urinario máximo, volumen residual, y antígeno prostático-específico (PSA), con excepción de la reducción significativa del volumen de próstata (VP) (-0.29 ml, IC95% -0.41 a -0.17, $p < 0.00001$) que fue aún más reducido por tamsulosina. Respecto a los efectos adversos, *Serenoa repens* fue bien tolerada, con menor incidencia en trastornos de eyaculación o de reducción de la libido. O sea que *Serenoa repens*

fue tan efectiva como tamsulosina en tratar la HPB en un tratamiento de al menos 6 meses, aunque con menor reducción del volumen prostático (Cai y col. 2020).

Efectos adversos: se reportaron suaves molestias gastrointestinales, siendo mejor tolerado que finasteride, con mucha menor incidencia, o nula, de impotencia o reducción de la libido.

Posología: 1 a 2 g/día de droga cruda, o 360 mg del extracto lipoesterólico (conteniendo 85 a 95% de ácidos grasos y esteroides).

Ortiga (*Urtica dioica* L.)



Foto en: <https://antropocene.it/es/2017/05/20/urtica-dioica/>

Este arbusto de la familia Urticaceae crece en zonas templadas y contiene en sus hojas sitosterol, glicoproteínas, ácidos salicílico, málico, carbónico y fórmico, flavonoides como rutina, kaemferol y quercetina, minerales (Ca, K), taninos, y gran contenido de histamina que se libera al contacto con las hojas, dando una reacción urticante. En fitoterapia se usa la raíz de ortiga, que contiene polisacáridos, lectinas, esteroides, y sus glucósidos (3-beta-sitosterol, sitosterol-3-D glucósido), lignanos, ácidos grasos y escopoletina (Capasso y col. 2003).

Mecanismo de acción: los lignanos reducen la unión de DHT a la globulina plasmática enlazante de hormonas sexuales (SHBG), y los extractos de ortiga inhiben a la aromatasas en la próstata (que convierte andrógenos a estrógenos). Esto ayuda a corregir la anomalía de la HPB que se caracteriza por un aumento de la relación estrógeno/andrógeno, recordando que los estrógenos estimulan la proliferación tisular. Además, los polisacáridos y la lectina denominada aglutina de *U. dioica*, puede bloquear la unión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) secretado por el tejido prostático a su receptor, y así suprimir el metabolismo celular y el crecimiento prostático. Además, el extracto de ortiga desarrolla una acción antiinflamatoria por inhibición de las COX y LOX y de la producción de citoquinas, e inhibe las enzimas proteolíticas (elastasa de leucocito humano, HLE), todo lo cual contribuye a inhibir el crecimiento prostático inflamatorio y la infección urinaria. Es un débil inhibidor de la 5- α -reductasa, y no interfiere en la unión de la DHT a su receptor (Capasso y col. 2003).

Los altos niveles de vitamina K le confieren propiedades coagulantes, detiene las hemorragias y previene el flujo descontrolado de sangre. Los altos contenidos de sales minerales, en especial hierro y silicio, son muy útiles en la corrección de trastornos de la fragilidad capilar. En ratas con diabetes inducida por estreptozotocina se observó que la administración de una porción del

extracto de *Urtica dioica* (separada por TLC) produjo un aumento en la secreción de insulina y una reducción de la glucemia (Farzami y col. 2003). La infusión de hojas protege al hígado y ayuda a su recuperación en caso de enfermedad hepática. Favorece la función biliar; los ácidos cafeico, linoleico y oleico intervienen en su poder hepato-protector. Los taninos, debido a su efecto astringente, presentan una acción antidiarreica y cicatrizante de heridas. El extracto crudo metanólico y sus fracciones posee efecto antihipertensivo, y se investigó en aorta aislada de conejo mediante curvas concentración respuesta con fenilefrina, que la vasodilatación está mediada por liberación del NO endotelial, y que además posee un efecto antagonista no-competitivo de los canales de calcio (Qayyum y col. 2016). La acción tópica astringente, acción vasodilatadora de los flavonoides, y posible acción antiandrogénica mejoran la cutícula y el crecimiento capilar, especialmente cuando se masajea la loción en el cuero cabelludo.

En un estudio se realizó un modelo de HPB en ratas adultas macho, que se dividieron en 5 grupos: el grupo Control, un grupo recibió 10 mg/kg de testosterona subcutánea, otro grupo recibió 50 mg/kg del extracto de raíz de *U. dioica* por vía oral, otro grupo recibió 50 mg/kg del extracto de ortiga oral y 10 mg/kg testosterona s.c., y el último grupo recibió 10 mg/kg s.c. de aceite de almendras (disolvente de testosterona) como control negativo. A las 6 semanas, el volumen y peso de cada lóbulo prostático fue medido y se tomaron muestras. El volumen prostático y la relación de peso de próstata a corporal, se aumentaron significativamente en el grupo tratado con testosterona. Con métodos histológicos e histométricos se demostró que los lóbulos dorsal and lateral no cambiaron, pero el ventral y el anterior sí aumentaron significativamente. La raíz de ortiga previno los efectos de la hiperplasia, tal que el porcentaje de alveolos plegados en el lóbulo ventral se redujo levemente (Reza Moradi y col. 2015).

Evidencias clínicas: Respecto a la efectividad clínica del extracto de raíz de *U. dioica* en la HPB está avalado por la Comisión E Alemana, pero hay más evidencias de su efectividad en asociación con otras plantas que sola. Un estudio evaluó la actividad antioxidante y anti-inflamatoria de una formulación combinada de *Serenoa repens* y *Urtica dioica* (SR/UD) en un modelo humano in vitro de HPB. Los resultados confirmaron ambos efectos antioxidante y anti-inflamatorio de SR/UD. La fórmula SR/UD redujo simultáneamente la producción de ROS, la translocación de NF-κB hacia el núcleo, y consecuentemente la producción de interleuquina 6 (IL-6) e interleuquina 8 (IL-8). Además, el efecto de SR/UD fue también testeado en un modelo humano de célula prostática independiente de andrógenos (células PC3). En ese modelo SR/UD no mostró efectos significativos como antioxidante y anti-inflamatorio, pero pudo reducir la translocación de NF-κB. Esto sugirió cierta efectividad de la fórmula SR/UD para tratar o prevenir los síntomas inflamatorios o proliferativos dependientes del NF-κB y ROS en la HPB (Saponaro y col. 2020).

Usos y posología: para la HPB, 250 mg de la raíz diarios en infusión (1/2 taza) en 2 tomas. Como extracto en cápsulas: 600 mg/día durante 6 a 8 semanas. Como digestivo y antihipertensivo: infusión con dos cucharadas de hojas desecadas por litro de agua. Como tónico capilar se usa la infusión, o la tintura por maceración de hojas, aplicándolas directamente sobre el cuero cabelludo.

Precauciones: Evaluar riesgos en personas alérgicas y con gastritis (por la histamina). Pacientes con tromboflebitis, insuficiencia cardíaca o renal (el uso de las partes aéreas se desaconseja en casos edematosos porque tiende a disminuir la actividad renal o cardíaca). Personas hipotensas, hipoglucémicas y personas anticoaguladas. Debido a sus propiedades coagulantes no debe suministrarse a pacientes con tromboflebitis o aquellos que contengan elevados porcentajes de protrombina en sangre.

Efectos adversos: Se encontró un caso de ginecomastia en un hombre y galactorrea en una mujer cuyo único factor de riesgo identificado fue *Urtica dioica*. En contacto con la piel los pelos urticantes de las hojas son capaces de provocar un fuerte escozor.

Interacciones: El empleo de extractos de ortiga puede interferir con terapias antidiabéticas, antihipertensivas y anticoagulantes.

Muña-muña (*Satureja parvifolia* Phil. Epling)



Foto de <https://www.ecoregistros.org/ficha/Satureja-parvifolia>

El género *Satureja* está constituido por más de 100 especies de la familia Lamiaceae, que se encuentran distribuidas en las regiones templadas de ambos hemisferios. Dentro de ellas se encuentran cinco especies típicas de Argentina, de las cuales tres crecen preferentemente en la región Noroeste: *Satureja odora*, *S. parvifolia* y *S. boliviana*. La primera de ellas se encuentra particularmente en las Sierras de Córdoba y en Tafí del Valle en Tucumán, mientras que las otras dos crecen en mesetas y en la alta montaña del sur de Perú, norte de Chile y en las provincias de Jujuy, Salta y Tucumán (Hernandez y col. 2000). Se usan las hojas en terapéutica.

Entre sus principales componentes se encuentran flavonoides dihidroxilados en el anillo B y aceites esenciales. La composición del aceite esencial varía según la altura y la región en donde crece la especie vegetal, siendo el componente principal de *S. parvifolia* el óxido de piperitenona (Viturro y col. 2000).

Acciones y mecanismos: Se le atribuye acción afrodisíaca, y propiedades eupépticas o antiespasmódicas. En un estudio realizado sobre músculo liso del cuerpo cavernoso de cobayos se observó actividad relajante del extracto diclorometánico de *Satureja parvifolia* (95% de

relajación a una concentración de 2,5 mg/ml del extracto) y también con el extracto metanólico de muña-muña (Hnatyszyn y col. 2003).

El extracto metanólico de *Satureja parvifolia* mostró actividad antiparasitaria en estudios in vitro (IC50 de 3 g/ml), siendo activo frente a *Plasmodium falciparum*. Esta actividad fue relacionada con la presencia de eriodictiol, luteolina y ácido oleanólico en las partes aéreas de la planta. El aceite esencial de *S. parvifolia* fue activo en estudios in vitro frente a *Trypanosoma cruzi*. Los componentes responsables de dicha actividad serían el óxido de piperitona, piperitenona y lipiafenol (van Baren y col. 2006). El extracto acuoso de Muña-muña mostró actividad frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomna aureginosa*, *Shigella sp* y *Streptococcus pyogens*. Esta actividad antimicrobiana se ha asociado tanto a la presencia de aceites esenciales como a la de flavonoides mono y dihidroxilados en el anillo B (Hernandez y col. 2000).

Efectos adversos: se han reportado casos de intolerancia digestiva y cefaleas.

Precauciones: no se recomienda la toma de infusiones de muña-muña durante períodos prolongados.

Posología: Como afrodisíaco, decocción al 2%, a razón de 3 tazas al día. Para trastornos digestivos infusión al 2%, a razón de 2 o 3 tazas al día.

Referencias

- Alekel, D.L.; Germain, A.S.; Peterson, C.T.; Hanson, K.B.; Stewart, J.W.; Toda, T. (2000) Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 72(3), 844-852.
- Arbués, J.; Escalante, J.M.; Hernández, J.M.; Cabrera, T. (2005) Fitoestrógenos–isoflavonas– y menopausia. *Matronas Profesión* 6(1), 5-10.
- Borrelli, F.; Ernst, E. (2008) Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: A systematic review of its efficacy. *Pharmacological Research* 58, 8–14.
- Cai, T.; Cui, Y.; Yu, S.; Li, Q.; Zhou, Z.; Gao, Z. (2020). Comparison of *Serenoa repens* with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Mens Health* 14(2), 1557988320905407.
- Cao, P.; Sun, J.; Sullivan, M.A.; Huang, X.; Wang, H.; Zhang, Y.; Wang, N.; Wang, K. (2018). *Angelica sinensis* polysaccharide protects against acetaminophen-induced acute liver injury and cell death by suppressing oxidative stress and hepatic apoptosis in vivo and in vitro. *International Journal of Biological Macromolecules* 111, 1133-1139.
- Capasso, F.; Gracinella, T.; Grandolini, G.; Izzo, A. (2003). *Phytotherapy. A quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Castillo García, E.; Martínez Solís, I. (2016). *Manual de Fitoterapia*. Barcelona: Editorial Elsevier, 2da edición.

- Cheng, C.Y.; Kao, S.T.; Lee, Y.C. (2020). *Angelica sinensis* extract protects against ischemia-reperfusion injury in the hippocampus by activating p38 MAPK-mediated p90RSK/p-Bad and p90RSK/CREB/BDNF signaling after transient global cerebral ischemia in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 252, 112612.
- Colareda, G.A.; Ragone, M.I.; Bonazzola, P.; Consolini, AE. (2020). The mKATP channels and PKC are involved in the cardioprotective effects of genistein on estrogen-deficient rat hearts exposed to ischemia/reperfusion: energetic study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 75, 460-474.
- Colareda, G.A.; Matera, S.I.; Bayley, M.; Ragone, M.I.; Flores, M.L.; Córdoba, O.L.; Consolini, AE (2021). *Lepidium meyenii* (maca) and soy isoflavones reduce cardiac stunning of ischemia-reperfusion in rats by mitochondrial mechanisms. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 11, 471-480.
- Farzami, B.; Ahmadvand, D.; Vardasbi, S.; Majin, F.J.; Khaghani, Sh. (2003). Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 89(1), 47-53.
- Henneicke-von Zepelin, H.H. (2017). 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products: Clinical research milestones, current study findings and current development. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 167(7-8):147-159.
- Hernandez, N.E; Tereschuk M.L.; Abdala LR. (2000). Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Tafí del Valle (Tucumán, Argentina). *Journal of Ethnopharmacology* 73, 317-22.
- Hnatyszyn, O.; Moscatelli, V.; Garcia, J.; Rondina, R.; Costa, M.; Arranz, C.; Balaszczuk, A.; Ferraro, G.; Coussio, J.D. (2003). Argentinian plant extracts with relaxant effect on the smooth muscle of the corpus cavernosum of guinea pig. *Phytomedicine* 10, 669-674.
- Kargozar, R.; Azizi, H.; Salari, R. (2017). A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electronic Physician* 9(11), 5826-5833.
- Li, Y.; Zhang, H. (2017). Soybean isoflavones ameliorate ischemic cardiomyopathy by activating Nrf2-mediated antioxidant responses. *Food Function* 8, 2935-2944.
- Mahboubi, M. (2019). Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in management of female ailments. *Journal of Menopausal Medicine* 25(2), 74-82.
- Messina, M. (2014). Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 100 Suppl 1, 423S-30S.
- Miller, L.G. (1998). Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Archives International of Medicine* 158(20), 2200-2211.
- Qayyum, R.; Misbah-ud-Din Qamar, H.; Khan, S.; Salma, U.; Khan, T.; Jabbar Shah, A. (2016). Mechanisms underlying the antihypertensive properties of *Urtica dioica*. *Journal of Translational Medicine* 14(1), 254.
- Rafieian-Kopaei, M.; Movahedi, M. (2017). Systematic review of premenstrual, postmenstrual and infertility disorders of *Vitex Agnus Castus*. *Electronic Physician* 9(1), 3685-3689.

- Reza Moradi, H.; Erfani Majd, N.; Esmaeilzadeh, S.; Reza Fatemi Tabatabaei, S. (2015) The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia. *Veterinary Research Forum Winter* 6(1), 23–29.
- Saponaro, M.; Giacomini, I.; Morandin, G.; Cocetta, V.; Ragazzi, E.; Orso, G.; Carnevali, I.; Berretta, M.; Mancini, M.; Pagano, F.; Montopoli, M. (2020). *Serenoa repens* and *Urtica dioica* fixed combination: in-vitro validation of a therapy for benign prostatic hyperplasia (BPH). *International Journal of Molecular Science* 21(23): 9178.
- Sathyapalan, T.; Aye, M.; Rigby, A.S.; Thatcher, N.J.; Dargham, S.R.; Kilpatrick, E.S.; Atkin, S.L. (2018) Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutrition Metabolic and Cardiovascular Diseases* 28, 691-697.
- Schellenberg R. (2001). Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *British Medical Journal* 322, 134-137.
- Stracquadanio, M.; Giunta, M.; D'Agati, A.; Pafumi, C.; Ciotta L.; Palumbo, M. (2017). Efficacy of a new compound containing *Cimicifuga racemosa* on menopausal symptoms in women with breast cancer. *Gynecology and Obstetrics* 7(8), 1-4.
- Tacklind, J.; Mac Donald, R.; Rutks, I.; Stanke, J.U.; Wilt, T.J. (2012). *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Systematic Review* 12(12), CD001423.
- Tang, Y.; Li, S.; Zhang, P.; Zhu, J.; Meng, G.; Xie, L.; Yu, Y.; Ji, Y.; Han, Y. (2016). Soy isoflavone protects myocardial ischemia/reperfusion injury through increasing endothelial nitric oxide synthase and decreasing oxidative stress in ovariectomized rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016, 1-14.
- Timoszuk, M.; Bielawska, K.; Skrzydlewska, E. (2018). Evening primrose (*Oenothera biennis*) biological activity dependent on chemical composition. *Antioxidants* (Basel). 7(8), 108.
- van Baren, C.; Anao, I.; Di Leo Lira, P.; Debenedetti, S.; Houghton, P.; Croft, S.; Martino, V. (2006). Triterpenic acids and flavonoids from *Satureja parvifolia*. Evaluation of their antiprotozoal activity. *Zeitschrift fur Naturforschung C* 61, 189-192.
- van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Medica* 79(7), 562-575.
- Vituro, C.; Molina, A.; Guy, I.; Carles, B.; Guinaudeau, H.; Fournet, A. (2000). Essential oils of *Satureja boliviana* and *S. parvifolia* growing in the region of Jujuy, Argentina. *Flavour and Fragrance Journal* 15, 377-382.
- Wang, K.; Wang, J.; Song, M.; Wang, H.; Xia, N.; Zhang, Y. (2020). *Angelica sinensis* polysaccharide attenuates CCl₄-induced liver fibrosis via the IL-22/STAT3 pathway. *International Journal of Biological Macromolecules* 162, 273-283.
- Webster, D.E.; Lu, J.; Chen, S.N.; Farnsworth, N.R.; Wang, Z.J. (2006). Activation of the μ -opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: Implication for its use in PMS. *Journal of Ethnopharmacology* 106(2), 216-221.
- Webster, D.E.; He, Y.; Chen, S.N.; Pauli, G.F.; Farnsworth, N.R.; Wang, Z.J. (2011). Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochemical pharmacology* 81(1), 170-177.

- Wei, W.L.; Zeng, R.; Gu, C.M.; Qu, Y.; Huang, L.F. (2016). *Angelica sinensis* in China-A review of botanical profile, ethnopharmacology, phytochemistry and chemical analysis. *Journal of Ethnopharmacology* 190, 116-141.
- Wilt, T.; Ishani, A.; Mac Donald, R. (2002). *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Systematic Revisions* 2002(3), CD001423.

CAPÍTULO 8

Fitoterapia de trastornos del sistema nervioso central

Alicia E. Consolini y María I. Ragone

Flores de tilo y naranjo al más malo vuelve manso.

-Refrán español

Las alteraciones del estado de ánimo y del ritmo de sueño son muy frecuentes en la sociedad. Si bien las patologías psiquiátricas requieren un tratamiento farmacológico preciso con fármacos de síntesis, los trastornos menores como la ansiedad, el insomnio y la neurosis depresiva pueden tratarse con fitoterapia, de modo más seguro que con el uso de las benzodiazepinas. Es necesario siempre que el paciente efectúe la consulta médica. A continuación, se describen los principales trastornos menores y la fitoterapia aceptada a nivel internacional.

Fitoterapia para tratar el insomnio y la ansiedad

El **insomnio** es una alteración de la cantidad o calidad del sueño, que se presenta como dificultad para iniciar o mantener el sueño. Es de importancia cuando se presenta durante varias noches a la semana durante uno o varios meses. Considerando que es un trastorno no-específico, la causa principal puede ser difícil de diagnosticar, y el neurólogo debe descartar que sea consecuencia de otras enfermedades, dolor crónico, u otro origen, para decidir el tratamiento. Podría ser consecuencia de enfermedad psiquiátrica (30-35% de los casos), de problemas psicosomáticos (1-20%), consumo de alcohol o drogas (15%), apnea del sueño (5-10%) u otra enfermedad con dolor (5-10%) (Capasso y col. 2003).

El control central del sueño está mediado por neurotransmisores tales como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina. La actividad eléctrica del sueño medida en un electroencefalograma muestra 5 fases: 4 períodos de sueño NO REM, y un período REM (*rapid eyes movement*).

El **sueño no-REM** se caracteriza por la pérdida de la conciencia y del tono muscular, aunque se subdivide en diversas etapas: Etapa 1: la actividad del cerebro es lenta y amplia. El ritmo de ondas alfa (reposo sensorial) es sustituido por un ritmo de ondas theta (sueño inicial). Etapa 2: la actividad del electromiograma es reducida indicando relajación. Etapa 3: se caracteriza porque el registro del electroencefalograma indica entre un 20 y 50% de ondas delta (sueño profundo).

Etapa 4: a diferencia de la etapa anterior, existe más de un 50% de estas últimas ondas. Pueden producirse las pesadillas en esta etapa.

El **sueño REM** (con movimiento involuntario de ojos rápido): también llamado "sueño paradójico", dura alrededor de 25 minutos y se desarrolla en varios episodios intercalados con el sueño no-REM. El REM es el período de las ensoñaciones, y necesario para el buen descanso y la recuperación neuronal. Cuando una persona comienza a dormir, su sueño pasa por las etapas 1, 2, 3 y 4. Esta última dura alrededor de 50 minutos, volviendo luego a las etapas 3, 2. A continuación le sigue el sueño REM. La alternancia entre el período no-REM y sueño REM se repite 4 a 5 veces durante la noche. La privación del sueño REM causa irritabilidad y cansancio, y se considera que es el período en el cual las neuronas se recuperan de la actividad diurna.

Los trastornos del sueño se clasifican en: insomnios, hipersomnias (somnia excesiva), parasomnias (comportamiento anormal durante el sueño). El insomnio se clasifica de acuerdo a su duración en:

- **Insomnio transitorio:** se relaciona con la adaptación a nuevos horarios por viajes (jet-lag) o a ambientes no acostumbrados, y no suele durar más de 3 días.
- **Insomnio de corta duración:** es aquel que se presenta por alguna enfermedad breve, dolor, problemas en el ámbito laboral, familiar, social; suele extenderse hasta 3 semanas.
- **Insomnio de larga duración:** está relacionado con problemas psiquiátricos y psicológicos, o trastornos emocionales fuertes; también se vincula a la droga-dependencia y consumo de alcohol; se mantiene durante varios meses o años.

Las causas de este trastorno pueden ser variadas, entre ellas las debidas a otras enfermedades como las reumatológicas, el uso de glucocorticoides, los trastornos primarios como apneas del sueño, movimientos anormales durante el sueño (temblor, Parkinson), alteraciones del ritmo circadiano, trastornos psiquiátricos o psicológicos como la depresión, insomnio posterior a una situación de gran sobrecarga física o emocional. La dificultad para dormir (insomnio) puede persistir una vez que se resuelve la situación que desencadenó el trastorno (insomnio condicionado). Existen además otros factores que pueden influir en la duración del sueño, como la alimentación, actividad física, temperatura del ambiente, género (la mujer posee un sueño más superficial), edad, y otros. Las consecuencias o síntomas del insomnio incluyen la ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, cansancio físico y mental, problemas de rendimiento en el trabajo, disminución de la memoria y concentración, fatiga, falta de energía, somnolencia diurna, que puede llegar a provocar accidentes domésticos o en el lugar de trabajo.

Antes de comenzar con un tratamiento farmacológico es conveniente modificar los hábitos de vida para favorecer la conciliación del sueño, tales como tener un horario definido para dormir y levantarse, no realizar siestas largas (sólo de unos 15 minutos), procurar un ambiente oscuro, sin luces, pantallas de celular o computadoras, ni sonidos del exterior, y con buena temperatura ambiental, evitar cenar comidas pesadas, realizar alguna actividad física moderada, evitar leer en la cama o situación de efecto negativo sobre el sueño, como las pantallas que por su luminosidad generan alteración del ritmo circadiano, especialmente evitar mirar películas

violentas antes de dormir, beber un vaso de leche tibia o tomar un baño caliente antes de dormir, evitar tomar té, café, alcohol, y el tabaco.

El objetivo del tratamiento fitoterápico es que el paciente recupere el control del sueño ajustando la tendencia natural del sueño normal y el ritmo circadiano, y valorar la importancia del buen dormir. Dentro de los tratamientos naturales encontramos inductores naturales del sueño como la melatonina o sedantes naturales a base de plantas medicinales.

Melatonina

Si bien no proviene de plantas, la melatonina es un producto natural de gran relevancia, cuyo uso se ha extendido no sólo bajo prescripción médica sino también como OTC (*over the counter*, término empleado para la dispensa sin receta), por lo cual es importante el consejo farmacéutico. Es una hormona segregada en forma natural por la glándula pineal del cerebro. Tanto la síntesis como la liberación presentan un ritmo circadiano diario: son estimuladas por la oscuridad (al atardecer se secreta el pico máximo y 2 horas después facilita la somnolencia induciendo el sueño natural). En cambio, la secreción es inhibida por la luz que penetra a través de la pupila hacia la retina, y además va disminuyendo con la edad debido a que esta glándula se calcifica y, como consecuencia, el pico plasmático de melatonina cae. Cuando se utiliza como inductor del sueño en el insomnio, no actúa como sedante sino que contribuye a inhibir los mecanismos cerebrales del alerta. Ante una situación de insomnio, la mayoría de los médicos recomienda tomar 1–3 mg de melatonina una a dos horas antes de acostarse ya que induce un sueño natural, con relajación muscular y mental. La melatonina produce pocos efectos secundarios.

En la revisión de Zisapel (2018) se describen diversas consecuencias de las deficiencias de melatonina con la edad o por otras causas, las cuales se han asociado al aumento de la presión arterial y al riesgo de enfermedad coronaria. También se ha reportado una fuerte asociación de la calidad del sueño, objetiva y subjetivamente medida, con la subsecuente declinación cognitiva. Se encontró que con la edad se reduce la expresión de los receptores de melatonina MT1 en el núcleo supraquiasmático, pero no se sabe si con el tratamiento aumentan los receptores mejorando la sensibilidad y respuesta neuronal, o si la mejoría representa una sincronización temporal. Un meta-análisis de estudios clínicos controlados en personas de sueño normal con insomnio primario indicaron una reducción significativa de la latencia de la inducción del sueño siguiendo al consumo de melatonina de liberación inmediata, aunque no mejoró ningún otro aspecto de la cantidad de sueño. Melatonina se absorbe rápidamente luego de la administración oral, y sufre metabolismo hepático con niveles plasmáticos pico entre 20 min y 2 h, que persisten por hasta 1.5 h, dependiendo de la dosis, antes de declinar con una vida media de unos 40 min. Cuando los desórdenes involucran disminuida secreción nocturna podría requerirse una formulación prolongada, y los ensayos con ella no sólo acortaron la latencia, sino que también mejoraron la calidad del sueño y el despertar sin producir somnolencia ni amnesia, ni generar interacciones con otros medicamentos. La eficacia se incrementa con el tiempo de consumo,

alcanzando el máximo estable a partir de las 13 semanas de uso. Por otra parte, la enfermedad de Alzheimer, neurodegenerativa, está acompañada por una reducción de la producción y secreción de melatonina, exacerbando la alteración del ritmo sueño-despertar propio de la patología. Una reciente revisión Cochrane de 2016 demostró que no hay evidencia acerca de que el tratamiento con melatonina de liberación prolongada, 10 mg/día durante 8 a 10 semanas resultara en significativa mejoría en medidas objetivas de sueño versus placebo. Sin embargo, algunos otros estudios clínicos con dosis gradualmente crecientes en pasos de 2,5 mg de melatonina de liberación lenta (total de 30 a 50 mg/día) han demostrado beneficios en la inducción del sueño a largo término (tratamiento de más de 6 meses) en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada, y mejoras en la memoria y cognición (Cardinali y col. 2012).

La melatonina es antioxidante, regula la actividad de NOS, e inhibe a las COX-2 y la activación de la NFκ-β, aumenta factor Nfr2, inhibe receptores ACE-1 y estimula los receptores ACE-2, por lo cual genera efectos antiinflamatorios (Cardinali y col. 2020). A nivel de la conducta, también contribuyen sus efectos antidepresivos, bien comprobados en diversos tests preclínicos como el test de nado forzado y el de suspensión de la cola en ratones. Estos efectos se atribuyen a una estimulación de la vía dopaminérgica a nivel del sistema límbico, con participación de los receptores D1 y D2 (Binfaré y col. 2010). A este efecto se le atribuyen mejorías en pacientes que no responden a los clásicos antidepresivos que potencian a la serotonina.

En clínica, se reportó un estudio aleatorizado de 13 semanas, con control de placebo y doble ciego, en 125 pacientes pediátricos de entre 2 y 17,5 años con trastornos del autismo y otros síntomas de insomnio (Schroder y col. 2019). Se administró la melatonina en mini-tabletas (2–5 mg) fácilmente ingeribles y de liberación prolongada, y se evaluó la mejoría en la calidad de vida y el comportamiento, demostrando que se mejoraba la inducción y duración del sueño. El tratamiento mejoró significativamente los parámetros de comportamiento de externalización e internalización de los niños autistas, obtenidos mediante cuestionario de fortalezas y dificultades (SDQ) comparado al placebo en el 53,7% de pacientes tratados con melatonina versus el 27,6% de los tratados con placebo. Se aliviaron los trastornos de insomnio y el comportamiento de externalización.

Usos: controla la crono-disrupción del sueño en estados agudos (dosis de 10 mg/día) y crónicos, es antioxidante de utilidad en pacientes con riesgo de infarto (a dosis de 30 mg/día), es antiinflamatorio, y es cito y neuroprotector en patologías neurológicas (Alzheimer, autismo, secuelas de ACV, secuelas neurológicas de la infección de SARS-Cov2, todas a dosis de 30 a 50 mg/día) (Cardinali y col. 2020).

Precauciones: Se sugiere evitar el uso de melatonina en mujeres embarazadas, período de lactancia, personas con depresión o esquizofrenia y pacientes con enfermedades autoinmunes ya que no existen trabajos que avalen la seguridad de dicha administración en estos casos.

Además de melatonina, pueden emplearse como hipnóticas algunas de las plantas que son ansiolíticas y se verán a continuación, siendo las más potentes la Valeriana, el Tilo y Passiflora.

Ansiedad

La ansiedad es un trastorno común que involucra síntomas psicológicos tales como insomnio, aprehensión, tensión, que van acompañados de síntomas físicos como dolor de cabeza, palpitación, hiperventilación, desórdenes estomacales, etc. La ansiedad puede aparecer a partir de un evento traumático o sin causa aparente. Tanto en ese comportamiento como en el control central de las respuestas autonómicas asociadas (taquicardia, trastornos intestinales, sequedad bucal, etc.) hay neurotransmisores implicados en la etiología: exceso de aminas biógenas excitatorias (5-HT y NA) y deficiencia de sinapsis inhibitorias del GABA, que actúa en 2 tipos de receptores, GABA-A y GABA-B. El exceso de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) está implicada en procesos de ansiedad (por exceso), sola o asociada a episodios de pánico.

Existen diferentes tipos de trastornos de ansiedad, cada uno con sus propias características:

Trastorno de ansiedad generalizada: se trata de una tensión crónica aún cuando nada parece provocarla. Se presenta como nerviosismo diario excesivo y se diagnostica como tal cuando tiene una duración mínima de seis meses.

Trastorno de pánico (o ataque de angustia): el paciente experimenta crisis recurrentes de angustia que surgen espontáneamente, aguda y extrema en la que se siente en riesgo súbito, y suelen experimentar una situación de mucha angustia previa al ataque llamada ansiedad anticipatoria.

Trastorno fóbico: trastorno que tiene como rasgo esencial la presencia de un temor irracional y persistente ante un objeto específico, actividad o situación con la consecuente evitación del objeto temido.

Trastorno obsesivo-compulsivo: se trata de pensamientos o acciones no voluntarios que el paciente no puede dejar de pensar o hacer para no generar ansiedad. En todo caso, el sujeto reconoce el carácter absurdo de sus pensamientos o acciones.

Trastorno por estrés post-traumático: en aquellos casos en los que se presentan secuelas psicológicas desagradables tras el impacto de un trauma emocional, con recuerdos persistentes del suceso traumático, un estado emocional con exaltada vigilancia y la reducción general de interés por los sucesos cotidianos.

Probablemente los trastornos más leves puedan ser tratados con Fitoterapia, mientras en los más serios se requiere una medicación más potente y exhaustivamente dosificada. Las plantas medicinales que han comprobado su actividad ansiolítica pueden ser un interesante complemento, por su efectividad y seguridad, la cual evita estados de tolerancia y dependencia propios de las benzodiazepinas, que son los ansiolíticos más prescritos.

Pruebas preclínicas para evaluar actividad central

Para evaluar las actividades sedantes, ansiolíticas y antidepresivas se utilizan varios tests, y a continuación describiremos los más frecuentemente empleados para el estudio de dichas propiedades en un fármaco o en un extracto de planta medicinal.

Prueba del campo abierto (*open field test*): Permite evaluar el comportamiento espontáneo del ratón, locomoción y exploración, en un espacio amplio, y por lo tanto evaluar si un grupo tratado con un fármaco o extracto experimenta efecto sedante (si reduce esas actividades) o estimulante (si las aumenta) respecto a un grupo control tratado con el vehículo (control negativo). Además, debe incluirse un grupo tratado con una droga estándar de conocida acción sedante o estimulante (control positivo). El campo abierto consiste en una caja blanca de 30 cm × 50 cm con paredes de 27 cm de alto y dividida en el piso en 15 cuadrados de 10 cm². Los ratones se inyectan intraperitonealmente con diferentes dosis de los extractos de la planta medicinal a estudiar. Luego de 30 minutos, cada ratón se introduce en la caja descrita y se observa durante 5 minutos, midiendo simultáneamente el número de líneas cruzadas como estimación de la locomoción espontánea, y el número de enderezamientos como estimación de la actividad exploratoria. Las medidas se repiten en cada ratón cada 30 minutos durante 3 horas (Consolini y col 2006; Vanegas Andrade y col 2021).

Laberinto en cruz elevada (*elevated plus-maze*): permite evaluar actividad ansiolítica, basándose en el comportamiento de roedores, que naturalmente tienen preferencia por espacios oscuros y protegidos o cerrados, mientras que una droga ansiolítica permite desinhibir esa conducta natural, por lo cual el ratón aumenta la exploración en zonas más abiertas. El laberinto es un recinto en cruz, negro, que consta de 4 ramas: dos ramas abiertas (30 cm x 6 cm, sin paredes) y dos ramas cerradas (30 cm x 6 cm, cuyas paredes tienen una altura de 20 cm). Cada una de las ramas converge a un área central de 6 cm por 6 cm, y el laberinto entero se coloca elevado a una altura de 50 cm encima del piso. Los procedimientos experimentales se realizan en un ambiente controlado de luz y ruido. Los ratones se inyectarán intraperitonealmente con las distintas concentraciones de los extractos de plantas medicinales a estudiar, un control positivo (diazepam) y uno negativo (vehículo) antes de la colocación sobre el laberinto. Los ratones tratados se colocan en la plataforma central del laberinto y durante 5 minutos se observará su comportamiento, midiendo los siguientes parámetros: número de entradas a las ramas abiertas, número de entradas a las ramas cerradas, tiempo de permanencia tanto en ramas abiertas como en cerradas y número de cruces entre ramas. Todas las mediciones se realizan en simultáneo durante 5 minutos.

Test de la placa cribada (*hole-board*): permite evaluar actividad ansiolítica, basándose en el comportamiento de roedores, que exploran naturalmente, y lo hacen más cuando están en una situación desestresada. Consiste en colocar al ratón en una caja transparente que posee una placa a unos 5 cm del fondo de la caja, parte que se mantiene a oscuras, y la placa tiene orificios para que pueda ingresar sólo su hocico. Se evalúa el número de veces que el ratón ingresa su hocico en la zona inferior a través de la placa cribada, en 5 minutos, en un grupo control versus uno tratado.

Test de bolitas tapadas (*marble buried*): permite evaluar actividad ansiolítica, basándose en el comportamiento de roedores, que si están estresados tienden a ocultar objetos en su nido. Consiste en colocar al ratón en una caja transparente con una capa de viruta en su fondo y un número de bolitas distribuidas en la superficie y visibles. Se contará cuántas bolitas oculta el ratón debajo de la viruta en un determinado tiempo, si el fármaco posee actividad ansiolítica tenderá a reducir el número de bolitas tapadas respecto del grupo control.

Test de natación forzada (*forced swimming test*): permite evaluar una actividad anti-inmovilidad que se correlaciona con la actividad antidepresiva en clínica. Cada ratón se coloca en un recipiente que contiene un volumen de agua tibia a 10 cm de altura (para evitar que el ratón toque el fondo). El ratón nadará para desplazarse y alternará con períodos de inmovilidad en los cuales sólo deja al aire su cabeza y flota inmóvil. Se deja al ratón en el recipiente durante 6 minutos, mientras en los últimos 4 minutos se miden los tiempos en que permanece inmóvil, que pueden estar alternados con los de nado (Yankelevitch-Yahav y col. 2015). La prueba se realiza después de 30 minutos de la inyección i.p. del vehículo correspondiente, del control positivo (antidepresivo de síntesis) y de los extractos de las plantas medicinales a evaluar.

Test de suspensión de la cola (*tail suspensión test*): permite evaluar una actividad anti-inmovilidad que se correlaciona con la actividad antidepresiva en clínica. Cada ratón se suspende por la cola mediante una cinta a un gancho metálico (la distancia del piso: 18 cm y la cinta adhesiva se distancia de la punta de cola en 2 cm) durante 6 minutos. La duración de inmovilidad será registrada durante un intervalo de 4 minutos. Los ratones serán considerados en inmovilidad sólo cuando se encuentren colgados pasivamente y completamente inmóviles. La prueba está basada en el hecho que los animales sujetos a la tensión, a corto plazo ineludible, de suspensión por sus colas desarrollarán una postura inmóvil (Steru y col 1985). La prueba se realiza después de 30 minutos de la inyección i.p. del vehículo correspondiente, del control positivo (antidepresivo de síntesis) y de los extractos de las plantas medicinales a evaluar.

Ansiolíticos y sedantes fitoterápicos

Valeriana (*Valeriana officinalis* L.)



Foto de AmRo0002 en: https://es.wikipedia.org/wiki/Valeriana_officinalis

El rizoma, raíces y estolones subterráneos, desecados a temperatura menor de 40°C de *Valeriana officinalis* (familia Valerianaceae) se utiliza como ansiolítico, sedante o hipnótico, dependiendo de la dosis. Su uso nos llega desde las culturas más antiguas como Grecia y Roma. Al desecarse, la valeriana posee un característico olor desagradable atribuible a la ruptura de enlaces éster de los valepotriatos (dihidrovaltrato y valtrato) que son inestables, y están presentes en la droga cruda carente de ese aroma. Por otra parte, tanto en las tinturas como por acción de la flora intestinal, los valepotriatos se transforman en baldrinales que son compuestos iridoideos activos. Además, presenta lignanos y alcaloides (actinidina) y altos niveles de ácido gama-aminobutírico (GABA) y de glutamina que es su precursor, aunque estos compuestos no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

La droga exhibe 2-20 ml/kg de aceite esencial, constituido por monoterpenos como borneol, y sesquiterpenos como valeranona, valerenal y ácidos valerénicos. El efecto ansiolítico y sedante se adjudica a la presencia del ácido valerénico y a la valeranona. Si bien los mecanismos completos no han sido definidos totalmente, y hay un sinergismo importante entre componentes, se encontraron evidencias de que los extractos tienen afinidad por los receptores GABA-A, estimulan la síntesis y liberación del GABA a nivel central, e inhiben su recaptación y catabolismo, todo lo cual potencia las descargas de sinapsis inhibitorias. Además, se detectó afinidad por el receptor de 5-HT1A en el lignano 5-hidroxi-pinoreosinal, y por los receptores de adenosina, que son levemente inhibitorios (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

En un estudio de Murphy y col. (2010) el extracto de raíz de *V. officinalis* (3 ml/kg) se administró intraperitonealmente a ratas y se evaluó en el laberinto en cruz elevado, en el cual aumentó el número de entradas y tiempo transcurrido en las ramas abiertas respecto al grupo control. Se ensayó al ácido valerénico (3 mg/kg) como el principal componente ansiolítico del extracto. Sin embargo, otros estudios sugieren que los constituyentes borneol, lignanos, y

flavonoides también exhibieron acción sedante y ansiolítica (Marder y col. 2003; Das y col. 2021). Otras especies de *Valeriana* también contienen bajas cantidades de ácido valerénico (por ejemplo *V. edulis*). Además del mecanismo GABA-érgico, *V. officinalis* exhibió acción inhibitoria de la degradación del GABA por afectar a la enzima GABA-T y efecto agonista en receptores 5-HT_{5A} (presente en la médula y asociado a la reducción del dolor neuropático), tanto en los extractos como en el ácido valerénico, que contribuye a sus efectos ansiolíticos (Dietz y col., 2016; Bruni y col. 2021).

Evidencias clínicas: Valeriana fue incluida en estudios clínicos de plantas que tenían evidencia in vitro de actividad moduladora de GABA, y estudios preclínicos del efecto ansiolítico de estas plantas, confirmando la actividad en pacientes, con reducción de la latencia del sueño y aspectos subjetivos (Bruni y col. 2021). Además, en un ensayo clínico doble-ciego y controlado por placebo, 68 mujeres recibieron cápsulas con 255 mg de extracto de valeriana 3 veces diarias durante 8 semanas y se demostró una significativa reducción en la frecuencia e intensidad de los acaloramientos perimenopáusicos (Mirabi y Mojab, 2013). Otro ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo recibiendo una mezcla de valeriana y melisa (100 mujeres, 50–60 años de edad, 160 mg/día de valeriana) mostró una significativa reducción en los trastornos del sueño (Dietz y col., 2016). Otro estudio doble ciego frente a placebo, con 121 pacientes con insomnio, que recibieron extracto alcohólico de valeriana, y fueron analizados con 4 tipos de escalas antes de iniciar el tratamiento, y a los 14 y 28 días después, encontró que los efectos benéficos de valeriana no son inmediatos, sino que demoran entre 2 y 4 semanas (Villar del Fresno, 2001). Por ello debe advertirse a los pacientes para que no interrumpan el tratamiento. Otro estudio clínico piloto, con 36 pacientes que padecían trastornos de ansiedad generalizada y recibieron durante 4 semanas valeriana, diazepam o placebo, no encontró diferencias significativas entre los grupos de valeriana y placebo en las escala psiquiátrica de ansiedad o en los factores somáticos y psíquicos, ni tampoco entre los grupos de valeriana y diazepam, ya sea en eficacia o en efectos adversos (Miyasaka y col. 2006). Aunque la significación estadística no siempre se logra en estudios clínicos, suele haber mucho aval médico individual para el uso de esta planta medicinal.

Posología: 2 tazas diarias de infusión al 10%, 1-3 ml de tintura al 20% en alcohol de 70°, 400-900 mg de extracto seco (conteniendo 0.25-0.35% de sesquiterpenos expresados como ácido valerénico). Los efectos pueden demorarse 1 a 2 semanas.

Efectos adversos: Se debe tomar por lo menos una hora antes de acostarse, ya que puede provocar cierto estado de intranquilidad en un principio. Las altas dosis de valeriana pueden provocar diarreas, cefaleas y vértigo, por lo que se debe suspender el tratamiento. En sobredosis (20 veces la recomendada) origina síntomas benignos (fatiga, calambres abdominales, opresión de pecho, mareos, temblor de manos y midriasis) que desaparecen dentro de las 24 horas.

Precauciones: No se recomienda en embarazadas ni en períodos de lactancia, en insuficiencia hepática, ni tampoco su uso prolongado porque puede provocar dependencia.

Interacciones: no debe tomarse junto con alcohol ni con otras drogas sedantes o supresoras.

Tilo (*Tilia cordata* Mill.)



Foto de Andrew Butko en: https://es.wikipedia.org/wiki/Tilia_cordata

Las especies de *Tilia* (familia Malvaceae) son sedantes suaves, empleando la infusión de las inflorescencias junto a la bráctea. El flavonoide presente en las inflorescencias, kaempferol (tilosol) es el que presenta un efecto ansiolítico y conserva actividad sedante, a diferencia de la crisina (de la pasionaria) y apigenina (de la manzanilla), que ejercen su acción ansiolítica sin provocar sedación. Disminuye el período de inducción del sueño, y es calmante de la tos y diaforética. Además, el tilo posee 10% de mucílagos, que le dan acción demulcente a nivel digestivo y respiratorio (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Entre los estudios más recientes, se evaluó la actividad de otra especie *Tilia americana* L. var. mexicana (Schltdl.) como extractos hexánico y metanólico de inflorescencias en el test de potenciación de la hipnosis inducida por pentobarbital sódico (PS), así como en la actividad ambulatoria y respuesta anti-ansiedad en 3 diferentes modelos experimentales (Aguirre-Hernández y col. 2007). Ambos extractos produjeron un significativo y dosis-dependiente alargamiento en el tiempo de sedación de PS, siendo más potente el extracto metanólico a los 60 min de la administración. Además, se produjo disminución dosis-dependiente en la respuesta de ansiedad en el laberinto en cruz elevada y en la actividad en el cilindro exploratorio, pero también una disminución en la actividad ambulatoria y en la exploración en el método de la placa cribada, en modo similar a la respuesta de diazepam. La toxicidad aguda fue observada a menor dosis con el extracto metanólico (DL50 de 375 mg/kg). Así, *Tilia americana* var. mexicana posee actividad sedante similar a las especies de *Tilia europea* más activas, y avala su uso como ansiolítico y sedante en la medicina tradicional. En la purificación cromatográfica bio guiada, resultaron efectivos ansiolíticos en el laberinto en cruz elevada los flavonoides tilirosido (el más abundante) y quercetina, quercitrina, kaempferol, y sus glucósidos (Herrera Ruiz y col. 2008).

Precauciones: El consumo de alta cantidad de infusiones de tilo puede provocar el efecto contrario, insomnio, además de taquicardia y disminución de la tonicidad cardíaca. Por lo tanto, se recomienda realizar intervalos de una semana cada 3 de tratamiento. No se recomienda en embarazadas ni en períodos de lactancia, como tampoco su uso prolongado. Evitar en dolencias abdominales o trastornos intestinales como obstrucción.

Interacciones: No se aconseja utilizar este sedante en aquellos pacientes que siguen terapias anticoagulantes porque posee cumarinas que pueden potenciar sus efectos. De igual modo, evitar tomar junto con alcohol u otras drogas sedantes o supresoras, ya que potencia los efectos y somnolencia. Separar la toma de la infusión de tilo de la de cualquier medicamento, porque sus mucílagos tapizan la mucosa y reducen la absorción intestinal (alejar en al menos 1 hora).

Posología: infusión de 2 g inflorescencias (2 cucharaditas) por taza de agua, por la noche.

Pasiflora (*Passiflora coerulea* L., *P. incarnata* L., *P. edulis* L.)



Foto de Zanchetta Fabio en https://es.wikipedia.org/wiki/Passiflora_caerulea

Esta planta de la familia Passifloraceae posee diversos nombres comunes, como: pasionaria, flor de la pasión, mburucuyá, granadilla, entre otros. Se usan varias especies de *Passiflora* como *P. edulis*, *P. coerulea* y *P. incarnata*. Se emplean para el tratamiento de la ansiedad, tensión nerviosa e insomnio, asociados a estados tan diversos como trastorno de ansiedad generalizado (TAG), síntomas de abstinencia de drogas, insomnio, neuralgia, convulsión, asma espasmódica, palpitaciones cardíacas, hipertensión, disfunción sexual y menopausia (Bruni y col. 2021). Su acción sedante fue citada desde 1840 y está reconocida por la Comisión E Germana y varias farmacopeas.

En ratas se describe que reduce la latencia e incrementa la duración del sueño (Guerrero y Medina, 2017), y sus efectos son principalmente debidos a la presencia de apigenina, que es un regulador alostérico del receptor GABA-A (canal de cloruro) que se une al sitio de benzodiazepinas (BZ) (Cicek 2018). Acerca del mecanismo de acción de *Passiflora incarnata*, se han reportado más detalles. En estudios in vitro Appel y col. (2011) encontraron que el extracto inhibió la recaptación de [3H]-GABA (GABA marcado con tritio radioactivo) en los sinaptosomas corticales de rata, pero no tuvo efecto sobre la liberación de GABA ni la actividad de la enzima que lo degrada, GABA transaminasa (GABA-T). Compitió con la unión (*binding*) de agonistas a los receptores GABA-A y GABA-B, demostrando que se une a ellos, y los modula. Contiene altas cantidades de GABA que podría actuar en los receptores, dependiendo de la fracción que acceda a ellos (Bruni y col. 2021).

En estudios preclínicos se encontró actividad antiepiléptica que podría relacionarse a la acción GABA-érgica, pero también efecto ansiogénico, dependiendo del método de fraccionamiento (Elsas y col. 2010). En ratones y por vía oral, el extracto hidroalcohólico exhibió actividad ansiolítica a dosis de 1,2-2,5 mg/kg de droga seca, el extracto seco (con 2,6% flavonoides) fue efectivo a 800 mg/kg, el metanólico a 100 mg/kg (Castillo García y Martínez Solís, 2016). Su efecto es semejante al de la inducción del sueño fisiológico, pero además potenció el sueño inducido por barbitúricos. Los responsables del efecto ansiolítico son los flavonoides, principalmente *apigenina* y *crisina* (ansiolítico a 1 mg/kg). Posee también el flavonoide *vitexina* que es cuantificado como control de calidad, alcaloides (*harmano*) y glicósidos cianogénéticos.

Evidencias clínicas: En estudios clínicos, recientemente se efectuó una comparación de 9 ensayos clínicos que evaluaron los efectos de *Passiflora incarnata* en trastornos neuropsiquiátricos que duraron desde 1 día hasta 30 días, con adultos. Los efectos se midieron usando diferentes tests y escalas, pero la mayoría reportaron que redujo los niveles de ansiedad, siendo el efecto menos evidente en los pacientes con ansiedad leve, sin aparecer efectos adversos (Janda y col. 2020).

Posología: Se recomiendan tomar infusiones de hojas y flores de esta planta, 2 tazas al día. Se puede acompañar con melisa, valeriana y tilo para el insomnio.

Interacciones: También pueden potenciar a los fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Evitar tomar junto con alcohol u otras drogas sedantes o supresoras.

Precauciones: No se aconsejan las infusiones en embarazadas o mujeres en período de lactancia, como tampoco en niños.

Efectos adversos: Dosis altas pueden provocar náuseas y vómitos por su amargo sabor, cefaleas y taquicardias.

Melisa (*Melissa officinalis* L.)



Foto de Silar en: https://es.wikipedia.org/wiki/Melissa_officinalis

La melisa es también conocida como toronjil y pertenece a la familia Lamiaceae. Se utilizan las hojas, en las cuales el aceite esencial y los flavonoides son los responsables del efecto sedante suave y ligeramente hipnótico. Con ese uso la melisa está avalada por la comisión E germana y diversas farmacopeas. El aceite esencial (0.05%) es alimonado y rico en los monoterpenos geranial, neral y citronelal, y en los sesquiterpenos cariofileno y germacreno. Además, posee ácido rosmarínico (4%), flavonoides y taninos. La presencia del aceite esencial también es responsable de los efectos hidrocolerético y carminativo. Para potenciar el efecto, se puede administrar junto con extracto de manzanilla. En casos de ansiedad e insomnio se usa en forma de infusión (Capasso y col. 2003).

Ibarra y col. (2010) determinaron los efectos de la administración crónica de un extracto estandarizado de *Melissa officinalis* L. (durante 15 días consecutivos de tratamiento) en el *test* de reactividad tipo ansiedad en ratones. Por HPLC midieron que el extracto contiene significativas cantidades de ácido rosmarínico y los triterpenoides ácidos oleanólico y ursólico, los cuales inhiben la actividad de la enzima GABA-transaminasa (GABA-T) y por lo tanto elevan los niveles de GABA en el cerebro. Los ratones C57BL/6 se evaluaron en un laberinto en cruz elevado y en un campo abierto, y *M. officinalis* redujo significativamente la reactividad tipo ansiedad en el laberinto en cruz, pero no se observó efecto en el campo abierto. Esos resultados concluyen que el extracto presenta en ratones un efecto ansiolítico sin alterar el comportamiento exploratorio o el ritmo circadiano.

Cases y col. (2011) realizaron un estudio clínico prospectivo y abierto con un extracto estandarizado de *M. officinalis* administrado durante 15 días a voluntarios estresados, quienes tenían trastornos de ansiedad suave a moderado y alteraciones del sueño. Usando criterios clínicos, se demostró la mejoría de los síntomas. El extracto redujo las manifestaciones de ansiedad en un 18% ($p < 0.01$), mejoró síntomas de ansiedad, y redujo el insomnio en un 42% ($p < 0.01$). El 95% de los pacientes (19/20) respondió al tratamiento, el 70% alcanzó remisión total de la ansiedad, el 85% corrigió el insomnio, y el 70% corrigió ambos. Así, demostraron que la administración crónica de *Melissa officinalis* L. alivia los efectos del estrés, aunque este estudio no tuvo un grupo placebo.

Varias publicaciones han demostrado que el extracto de *Melisa* produce cardioprotección frente a la isquemia y reperfusión cardíaca en modelos animales, y bradicardia (Draginic y col. 2021), por lo cual puede ser utilizada como coadyuvante de patologías cardíacas. Sin embargo, en el hipotiroidismo en ratas la cardioprotección desaparece y se agrava la disfunción cardíaca post-isquémica (Ragone y col. 2018). La suplementación de *Melisa* para tratar depresión, ansiedad, estrés e insomnio en pacientes con angina estable crónica se estudió en un ensayo clínico doble-ciego con placebo en 80 pacientes aleatorizados en 2 grupos (tomando cápsulas de 3 g de extracto o placebo diariamente durante 8 semanas). El grupo tratado con melisa redujo significativamente sus valores de escala de depresión, ansiedad y trastornos del sueño (Haybar y col. 2018).

Precauciones: el extracto de *Melisa* tiene propiedades antitiroideas (bloquea el receptor de TSH en la glándula tiroides), por lo cual no se aconseja administrar en pacientes hipotiroideos,

ni utilizar crónicamente. No se recomienda en embarazadas ni en períodos de lactancia, como tampoco su uso prolongado.

Efectos adversos: somnolencia. Además, en aplicación tópica puede producir fotosensibilización.

Interacciones: Potencia a sedantes. De igual modo, evitar tomar junto con alcohol.

Manzanilla (*Matricaria recutita* L.)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Matricaria_recutita

También se la conoce como *Matricaria chamomilla*, y vulgarmente como chamomilla o manzanilla, familia Asteraceae. El efecto ansiolítico se debe al flavonoide apigenina (Cicek 2018, Bruni y col. 2021). Esta acción sedante es menor que la inducida por el diazepam, sin provocar relajación muscular. Está avalada por la Comisión E Germana como ansiolítico y sedante.

El trabajo de Viola y col. (1995) realizó el fraccionamiento del extracto acuoso de esta planta, detectando varias fracciones con afinidad por el receptor central de benzodiazepinas, y aisló e identificó al compuesto 5, 7,4'-trihidroxi-flavona (apigenina) de una de ellas. Apigenina inhibió competitivamente la unión (*binding*) de flunitrazepam (con K_i 4 μM) que es un agonista del receptor de benzodiazepinas (BZ) en el GABA-A, demostrando que actúa en el mismo sitio. No mostró tener efecto sobre receptores muscarínicos, alfa 1-adrenoceptores, o en el sitio de unión de GABA en receptores GABA-A. Apigenina también exhibió actividad ansiolítica en ratones en el laberinto en cruz elevada, sin evidenciar sedación o efectos relajantes musculares, en dosis similar a la usada para las benzodiazepinas, ni tampoco demostró acción anticonvulsivante. A una dosis 10 veces mayor a la ansiolítica se produjo efecto sedante suave, desde que redujo en un 26% la locomoción espontánea, y en un 35% a los parámetros medidos en la placa cribada (hole-board). Todos estos resultados demostraron que apigenina es un ligando de los receptores BZ, y por lo tanto regula alostérica y positivamente la actividad GABA-érgica, lo cual explica que genere efecto ansiolítico y sedante suave. Della Loggia y col. (1982) observaron que los efectos sedantes de la infusión liofilizada de chamomilla se ven en dosis de 90 a 360 mg/kg, mientras en clínica se estandarizaron extractos secos con 1.2% de apigenina. Más recientemente, se publicó un trabajo (Pereira Chaves y col. 2020) en el cual se dilucidó la estructura de polisacáridos de la infusión de chamomilla, purificando y caracterizando químicamente un 4-O-metil-glucuronoxilano

altamente sustituido de 500 kDa. Este compuesto exhibió efecto antinociceptivo, y una disminución dosis-dependiente en el número de cruzamientos del ratón en la cámara clara/oscura y de locomoción en el campo abierto, así como una significativa reducción en el número de bolitas escondidas en el test (marble buried) cuando se comparó al control. Estos resultados sugieren que este polisacárido denominado SN-50R produce efectos ansiolítico y sedante, y puede contribuir al efecto de la apigenina y flavonoides en la infusión de manzanilla.

Recientemente se publicaron estudios clínicos con extracto de manzanilla. Uno de ellos fue un estudio controlado y aleatorizado, con un extracto de *M. chamomilla* versus placebo para evaluar la prevención de la reaparición de episodios del trastorno o desorden de ansiedad generalizado (GAD) recurrente (Keefe y col. 2016). Los pacientes recibieron extracto estandarizado a 1500 mg/día por hasta 8 semanas, y se evaluó como punto primario la frecuencia de respuesta clínica y el cambio en la escala de síntomas (conocida como GAD-7) en la semana 8 del tratamiento, y como secundarios al cambio temporal de la escala de ansiedad de Hamilton, entre otros. De 179 pacientes, el 58,1% se ajustó a los criterios, hubo una mejoría en la escala GAD-7, y se obtuvieron significativas reducciones en los signos de ansiedad y bienestar. Los efectos adversos ocurrieron en el 11,7% de pacientes, pero ninguno serio. Por lo tanto, manzanilla redujo los síntomas de GAD durante 8 semanas, a velocidad comparable al uso de fármacos ansiolíticos convencionales, y con favorable perfil de efectos adversos. Recordemos que una de las diferencias principales es que las plantas ansiolíticas no producen tolerancia, dependencia ni reducción de la memoria, como pueden producir las benzodiazepinas.

Otro estudio clínico evaluó el tratamiento de largo término con manzanilla en pacientes con diagnóstico de GAD moderada a severa, en un estudio de 2 fases (Mao y col. 2016). Durante la fase 1, los participantes recibieron 1500 mg/día de extracto (3 cápsulas de 500mg cada 8 hs) durante 12 semanas. En la fase 2, los respondedores al primer tratamiento fueron aleatorizados a continuar el tratamiento con manzanilla durante otras 26 semanas, o a placebo, en un diseño de doble-ciego. En esta fase, un 25,5% del placebo versus un 15,2% de tratados con chamomilla recayeron en síntomas de GAD, con un tiempo medio para recaer de $11,4 \pm 8,4$ semanas para chamomilla versus $6,3 \pm 3,9$ semanas para el placebo, los cuales parecen diferentes, aunque sin alcanzar significación estadística. Los tratados mantuvieron significativamente menos síntomas de GAD que con placebo, redujeron el peso corporal y la presión arterial media. Todo demuestra la efectividad de manzanilla en aliviar los trastornos y consecuencias del GAD.

Precauciones: No se recomienda en embarazadas ni en períodos de lactancia, como tampoco su uso prolongado.

Interacciones: Evitar tomar junto con alcohol u otras drogas sedantes o supresoras, debido a que se potencian. Puede interferir en la absorción del hierro durante los tratamientos orales con este mineral debido a su alto contenido de mucílagos, que tapizan al epitelio intestinal, por lo que se aconseja distanciar las tomas en al menos 1 hora.

Lavanda (*Lavandula angustifolia* Mill)



Foto de Bernard Dupont en: https://es.wikipedia.org/wiki/Lavandula_angustifolia

Esta planta aromática y ornamental pertenece a la familia Lamiaceae. Se usan las inflorescencias, que son espigas terminales con un corto pedúnculo, son ricas en aceites esenciales contenidos en glándulas epidérmicas. El aceite esencial es rico en monoterpenos (linalol, cimeno, terpineol, eucaliptol y alcanfor) y sesquiterpenos (β -cariofileno) y muy apreciado en perfumística. Las flores también poseen cumarinas, taninos, ácido rosmarínico, flavonoides como luteolina, triterpenos como el ácido ursólico y esteroides. Es muy utilizado como sedante suave en aromaterapia. Además, se observaron propiedades antidepresivas del aceite esencial de lavanda para uso oral (Silexan) en pacientes ansiosos que sufren de síntomas depresivos comórbidos y en pacientes con desorden mixto de ansiedad-depresión (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Chioca y col. (2013) estudiaron el efecto ansiolítico del aceite esencial en ratones, mediante el test del ocultamiento de bolitas (marble-burying test) después de ser expuestos al aroma del aceite esencial de lavanda (1–5%), a acetato de amilo (5%, usado como un olor neutro para el comportamiento de placebo), o a agua destilada durante 15 min vía inhalante (control negativo). La lavanda redujo el número de bolitas tapadas respecto al control, resultando ansiolítica. Además, el efecto del aceite esencial de lavanda al 5% se evaluó en ratones en el laberinto en cruz, en el cual incrementó el número de entradas y tiempo transcurrido en las ramas abiertas, también acorde a ansiolisis. También se evaluó si estaba involucrada la vía GABA-A/benzodiacepina mediante el pretratamiento con el antagonista del sitio de unión del GABA en el receptor GABA-A picrotoxina (0.5 mg/kg) antes del test de bolitas, lo cual no modificó el efecto de lavanda. El aceite esencial tampoco modificó la tasa de unión (binding) de [3H]flunitrazepam al sitio de benzodiacepina sobre el receptor GABA-A, sugiriendo que esta vía no participa en el efecto. Por otra parte, se evaluó si participa la vía de 5-HT mediante el pretratamiento del ratón con WAY100635, un antagonista del receptor 5-HT_{1A} antes de realizar el test de bolitas. WAY100635 (3 mg/kg) bloqueó el efecto ansiolítico del aceite esencial de lavanda y del agonista 5-HT_{1A} llamado 8-OH-DPAT (3 mg/kg). Finalmente, la esencia de lavanda al 5% atenuó el síndrome de serotonina inducido por 40 mg/kg fluoxetina más 80 mg/kg 5-hidroxitriptofano. Esos resultados demostraron que el aceite esencial de lavanda tiene efecto ansiolítico y que en el

mecanismo participa el sistema serotoninérgico, particularmente como agonista del receptor 5-HT_{1A} que es inhibitorio, porque se asocia a la proteína Gi y ésta activa canales de K⁺, con acción hiperpolarizante. Este mecanismo lo diferencia de los efectos de las benzodiazepinas, lo cual resulta muy interesante. Además, se demostró una inhibición moderada de canales de calcio voltaje-dependiente (VDCC) principalmente de tipo T y N, y en menor extensión P/Q, con cierta similitud al fármaco ansiolítico y analgésico pregabalina que inhibe a los canales P/Q de terminales axónicas del sistema límbico y de la vía nociceptiva por unirse a una subunidad moduladora. A diferencia de pregabalina, la esencia de lavanda Silexan no produjo efectos hipnóticos o sedantes y parece carecer de cualquier riesgo de abuso.

Evidencias clínicas: Respecto a la eficacia clínica, se efectuaron varios estudios y algunas comparaciones entre ellos. Un estudio en meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (Kang y col. 2019) comparó 22 estudios publicados entre el 2000 y el 2018, que investigaron los efectos ansiolíticos de la aromaterapia de lavanda, con cualquier tipo de aplicación a personas con o sin ansiedad. Las variables analizadas incluyeron ansiedad, signos vitales, y niveles de cortisol y de cromogranina A (CgA) que es marcador de liberación de catecolaminas. La aromaterapia de lavanda fue favorable en aliviar la ansiedad y disminuir la presión arterial sistólica (pero no la diastólica), la frecuencia cardíaca y el nivel de cortisol y CgA. Este estudio sugirió que la aromaterapia con el aceite esencial de lavanda tiene efectos favorables en la ansiedad y sus consecuencias a nivel cardíaco. Por otra parte, otro meta-análisis que comparó 40 estudios clínicos con diversas vías de administración concluyó que la aromaterapia de esencia de Lavanda es clínicamente superior en tratamientos de corta duración, mientras la administración del aceite de lavanda oral (Silexan, 80 mg en cápsulas) es preferible para el tratamiento crónico de la ansiedad (Sayed y col. 2020). Otro estudio comparó 5 ensayos clínicos con un total de 524 participantes recibiendo tratamiento oral con Silexan 80 mg y otros 121 participantes tomando Silexan 160 mg. El efecto de Silexan 80 mg fue similar al de paroxetina, pero Silexan 160 mg resultó más efectivo y eficiente en reducir la graduación de los pacientes en la escala de ansiedad de Hamilton (HAMA) (Yap y col. 2019).

Efectos adversos: somnolencia suave, alergias, suaves molestias gastrointestinales.

Interacciones: potencia a otros sedantes y alcohol, irritación en úlceras, gastritis o gastralgia

Posología: 5 a 10 g flores por taza de infusión, 1 a 4 gotas de aceite esencial en azúcar vía oral, aromaterapia de inhalación.

Otras plantas con acción sedante suave

Naranja (*Citrus aurantium* L.)



Foto en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/naranja-amargo.html>

El aceite esencial (diluido al 0.5 al 5%) de este citrus de la familia Rutaceae exhibe un efecto sedante suave, por lo cual se usa en aromaterapia. La administración aguda oral en ratones del aceite esencial diluido aumentó la exploración y el tiempo transcurrido en las ramas abiertas del laberinto en cruz elevada a una dosis que no impidió la actividad motora (sin cambios en el test de campo abierto y en el test de rota-rod), todo lo cual indica una actividad ansiolítica (Carvalho-Freitas y col. 2002). Además, Costa y col. (2013) observaron que la administración del aceite esencial de *C. aurantium* en modo agudo o repetido (14 días, oral) indujo efecto ansiolítico en el modelo de transición luz/oscuridad de ratón. Ambas administraciones aumentaron el tiempo transcurrido y el número de transiciones hacia el lado luminoso, a dosis que no impidió la actividad motora del ratón. En ambos casos fueron más efectivas las dosis bajas, y el efecto ansiolítico fue revertido por el antagonista del receptor 5-HT_{1A} (WAY100635) pero no por flumazenilo, un antagonista de benzodiazepinas, sugiriendo que, al igual que en con lavanda, está implicada la vía serotoninérgica en el efecto ansiolítico.

En una revisión, se compararon varios estudios clínicos mostrando que la aromaterapia con el aceite esencial de *Citrus aurantium* redujo el nivel de ansiedad en gran parte de las condiciones de estrés estudiadas (pacientes afectados por leucemia crónica mieloide y pacientes prequirúrgicos) excepto en pacientes de colonoscopia. También alivió la ingesta de esencia de *Citrus sinensis* en pacientes odontológicos. Se concluyó que la administración oral de *Citrus aurantium* y la inhalación de *Citrus sinensis* pueden ejercer efectos benéficos en la ansiedad (Mannucci y col. 2018).

Usos: La infusión se prepara colocando 5 gramos de hojas y flores de naranja en un recipiente, agregar 100 ml de agua hirviendo. Dejar reposar 10 a 15 minutos y beber (o en infusión de 2 g/150 ml agua). El aceite esencial se prepara por destilación por arrastre de vapor de hojas y flores. La Comisión E aprueba el uso del pericarpio en casos de pérdida de apetito y dispepsia. La flor (azahar) y su aceite esencial se usan tradicionalmente como tranquilizante.

Posología: Dosis diaria recomendada por Comisión E (pericarpio): 4-6 g, tintura: 2-3 g, extracto: 1-2 g. Usos tradicionales: Infusión (azahar): 5 g en 150 mL, aceite esencial 0,5-5%.

Efectos adversos: riesgo de fotosensibilización debido a las furanocumarinas.

Cedrón (*Aloysia citriodora* Palau)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Aloysia_citriodora

Esta planta aromática con uso como digestivo, antiespasmódico y carminativo, y además exhibe propiedades de ansiolítico y sedante suave. Este efecto se atribuye a la presencia del aceite esencial (0,07-0,2%) rico en monoterpenos: citral, geranial, neral, terpineol, limoneno, linalol, eucaliptol, y en sesquiterpenos como cariofileno. También posee compuestos fijos como verbascósido e isoverbascósido, y los flavonoides apigenina (común a la manzanilla) y luteolina, e iridoides (Alonso y Desmarchelier, 2016).

En nuestro laboratorio hemos evaluado el posible efecto ansiolítico de la decocción del cedrón (extracto acuoso) en el test de campo abierto en ratones, y encontramos que redujo la locomoción espontánea y la exploración a las dosis de 0,15, 1 y 10 mg de hojas/kg. Además, el efecto fue potenciado por diazepam, y reducido por flumazenilo, un antagonista del receptor de benzodiazepinas (BZ) (Ragone y col. 2010). Todo ello demostró la acción sedante asociada a un mecanismo tipo benzodiazepina, es decir la modulación alostérica positiva del receptor GABA-A, y por lo tanto la potenciación de sinapsis inhibitorias.

Evidencias clínicas: La efectividad clínica de *A. citriodora* se evaluó en 100 pacientes con insomnio, aleatorizados entre 2 grupos, uno tratado con aceite esencial (1,66 mg/10 ml y cantidad total de flavonoides estimados como quercetina 3,22 mg/10 ml del jarabe) y otro con placebo. Tomaron 10 ml de jarabe 1 hora antes de dormir durante 4 semanas, y se evaluaron mediante cuestionarios de Índice de calidad de sueño (de Pittsburgh, PSQI) e Índice de Insomnio (ISI) antes del tratamiento, y a las 2 y 4 semanas del inicio. En el grupo de *A. citriodora* mejoraron significativamente los niveles de latencia de sueño, eficiencia, disfunción, y calidad subjetiva, y el grado de ISI a las 4 semanas comparado con el placebo, y en los grados de las escalas PSQI e ISI a las 2 semanas (Afrasiabian y col. 2019). Estos resultados avalan la ingesta oral de *A. citriodora* como complementario en el tratamiento del insomnio.

Dosis y modo de empleo: Infusión al 1 a 5% hojas y flores; extracto fluido 15-20 gotas 2 a 3 veces/día.

Otros usos: nerviosismo, ansiedad e insomnio, palpitaciones, náuseas, mareos y vértigo, odontalgias (uso externo), hemorroides, várices y flebitis.

Precauciones: No puede utilizarse en niños menores de 3 años, mujeres embarazadas o que estén amamantando, pacientes con gastritis o úlceras, pacientes medicados con sedantes o antihistamínicos, pacientes con lesiones urinarias, evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Efectos adversos: no se han descrito a las dosis terapéuticas recomendadas. En España se reportaron reacciones adversas (RAM) hepáticas y cirrosis.

Espino blanco (*Crataegus monogyna* L.; *C. oxyacantha* L.; *C. laeviagata* L.)



Foto en: <https://www.jardineriaon.com/crataegus-oxyacantha.html>

Esta planta de la familia Rosaceae fue tratada en el capítulo 4 de Fitoterapia cardiovascular. Las sumidades floridas contienen flavonoides (quercetina, rutósido e hiperósido), y vitexina; también taninos, triterpenos, y esteroides. Genera un efecto sedante mayor que el de la valeriana asociado a sus varios compuestos polifenólicos, que le suman además otras propiedades como inotrópico positivo, cronotrópico negativo, vasodilatador coronario, aumenta la tolerancia al ejercicio, inhibición de las enzimas convertidora de angiotensina (ECA) y fosfodiesterasa (PDE), anti-inflamatoria y antihiperlipidémica, mejorando a enzimas antioxidantes, y ansiolítico que contribuye a la eficacia cardiológica.

La actividad ansiolítica y sedante se basa en una acción inhibitoria sobre el tono simpático exaltado, como en vértigos, hipermotilidad, alteraciones motoras, etc. (Orhan 2018). Se suele combinar con pasiflora y valeriana para el nerviosismo y las palpitaciones.

Uso: en estados de ansiedad con palpitaciones, insomnio y nerviosismo

Posología: la comisión E Germana aconseja 160-190 mg de extracto hidroalcohólico, estandarizado en contenido de catequinas y flavonoides.

Depresión

La depresión es un desorden emocional que va acompañado por síntomas como tristeza, ansiedad, poca autoestima, desilusión, falta de ánimo, pesimismo, falta de concentración, pérdida de peso, u otros. La depresión es más frecuente en mujeres que en hombres y en la

mayoría de los casos aparece entre los 45 y 55 años después de los cambios hormonales como la menopausia o el climaterio masculino. La etiología del desorden depresivo no está dilucidada completamente. Algunas hipótesis sugieren que la depresión es debida al déficit de neurotransmisores aminérgicos tales como serotonina, noradrenalina y, en menor medida, dopamina. Drogas antidepresivas como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la MAO (monoaminooxidasa) facilitan la acción de esos neurotransmisores a nivel de las neuronas del sistema límbico. El GABA y neuropéptidos tales como la vasopresina y opiodes endógenos (endorfinas, encefalinas) también tendrían participación en este trastorno.

La depresión es un desorden muy serio, muchos de los pacientes que la sufren poseen disfunciones sociales y pensamientos suicidas, por lo cual **se debe evitar la automedicación** y el uso de plantas medicinales antidepresivas solo debe realizarse cuando se haya realizado un **diagnóstico apropiado del trastorno por el médico**. Muchas plantas medicinales han sido reportadas como antidepresivas, pero solo el Hipérico o Hierba de San Juan ha sido aceptada por la Comisión E Germana.

Hipérico o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)



Foto de: <https://www.floresyplantas.net/hypericum-perforatum/>

Se usa la planta entera y especialmente las sumidades floridas desecadas. Pertenece a la familia Hypericaceae o Clusiaceae. Todas las partes aéreas contienen el principio activo. Entre sus principales componentes contiene derivados antraquinónicos como la **hipericina**, **pseudohipericina**, flavonoides y derivados del floriglucinol como **hiperforina** y aldehidoperforina.

Mecanismo de acción: El efecto antidepresivo de los extractos de hipérico se debe a la inhibición de la MAO (monoaminooxidasa) y COMT (catecol-O-metiltransferasa), enzimas que catabolizan a las aminas biológicas cerebrales. Este efecto se atribuye a la presencia de **hipericina**, **pseudohipericina** e **hiperforina**. La **hiperforina** ha sido señalada como el principal componente inhibidor de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina por lo cual se considera el factor principal en cuanto al poder antidepresivo de esta planta. En el tratamiento crónico con hipérico se aumenta la regulación de los receptores 5HT1 y 5HT2, disminuye la regulación de los receptores beta-1 adrenérgicos y estos cambios en la expresión de dichos receptores son los responsables en gran medida del *efecto antidepresivo*.

Estudios preclínicos demostraron la actividad antidepresiva del extracto de *Hypericum*. Singewald y col. (2004) compararon los efectos en el test de natación forzada de ratones con una dieta normal versus ratones con un modelo de depresión debida a dieta baja en magnesio (Mg 10% del requerimiento diario) la cual aumentó el tiempo de inmovilidad en el test de natación, además de aumentar el comportamiento de ansiedad en los tests de caja con luz/oscuridad y campo abierto, sin afectar la actividad locomotora ni la coordinación motora. En ese modelo, la administración oral crónica del antidepresivo conocido desipramina (30 mg/kg/día), o el extracto de *Hypericum* estandarizado (Hyp, 380 mg/kg/día) previno el estado "pro-depresivo" de la dieta baja en Mg en el test de natación forzada, y evitó el comportamiento de ansiedad en el campo abierto y en la caja luz/oscuridad. En otro estudio, Skalisz y col (2004) demostraron que el tratamiento agudo con *Hypericum perforatum* (150, 300 and 500 mg/kg, vía per oral, p.o.) redujo el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada y el número de bolitas escondidas en el test (marble-burying test), sin afectar la actividad locomotora. Sin embargo, este efecto no se produjo en el tratamiento crónico (21 días) con *H. perforatum* (300 mg/kg, p.o.), sugiriendo que este extracto a dosis antidepresiva ejerce efecto ansiolítico agudo, lo cual podría indicar un potencial anti-obsesivo. Otro estudio (Crupi y col. 2011) investigó el efecto de *H. perforatum* en un modelo de comportamiento de ansiedad asociada a depresión en ratones, inducido por administración crónica de corticosterona durante 7 semanas. El estado de ansiedad fue reducido por *Hypericum perforatum* (30 mg/Kg) en las pruebas de campo abierto, en el test de novedad post-supresión de la alimentación, y en el test de natación forzada. Además, el tratamiento de *Hypericum* durante 3 semanas previno la reducción en la proliferación neuronal en el giro dentado del hipocampo observada en el modelo de ansiedad por corticoesterona, mejorando la densidad dendrítica. Estas adaptaciones morfológicas del hipocampo podrían explicar las respuestas de resiliencia al estrés crónico, y contribuir al efecto terapéutico del tratamiento crónico de *Hypericum perforatum*.

Evidencias clínicas: En una revisión de estudios clínicos se investigó si los extractos de hipérico son más efectivos que el placebo y tan efectivos como los antidepresivos clásicos en el tratamiento de desórdenes depresivos en adultos, así como evaluaron si tienen menos efectos adversos que las drogas antidepresivas (Linde y col. 2005). Los ensayos incluidos eran aleatorizados y doble-ciego con pacientes depresivos, y los resultados se evaluaron mediante escalas de síntomas. Se compararon 37 ensayos que administraron *H. perforatum*, 26 versus placebo y 14 versus otros antidepresivos, y se encontró que la respuesta relativa (RR) combinada para los extractos versus placebo fue 1,15 (intervalo de confianza del 95%: 1,02-1,29) para 6 ensayos grandes y 2,06 (IC 95%: 1,65-2,59) para otros 6 más pequeños, indicando que fue más efectivo que el placebo. Comparado con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS como fluoxetina, sertralina y otros) y con antidepresivos tri- o tetracíclicos, respectivamente los RR fueron 0,98 (IC95%: 0,85-1,12, en 6 ensayos) y 1,03 (IC95%: 0,93-1,14, en 7 ensayos) mostrando que era tan efectivo como esos fármacos. Los efectos adversos de pacientes con extractos de hipérico fueron menos frecuentes que en los que tomaron antidepresivos clásicos (Odds ratio, OR, 0,25, IC95%: 0,14-0,45); pero fueron no

significativamente diferentes de los producidos por los ISRS (OR 0,60, IC95%: 0,31-1,15). A pesar de que otras evidencias son confusas, ya que varios ensayos mostraron mínimos efectos mientras otras pruebas sugieren que hipérico es similar a los antidepresivos de síntesis, eso puede deberse a diferencias entre las preparaciones disponibles.

Efectos Adversos: El uso de hipérico es bien tolerado y más seguro que los antidepresivos de síntesis ya que no produce acostumbamiento ni adicción. En algunos casos su uso puede dar síntomas gastrointestinales, constipación, vértigo, fatiga, excesiva salivación y dolor de cabeza. A dosis altas o en aplicación tópica puede producir fotosensibilidad.

Precauciones: Los pacientes tratados con medicamentos a base de hipérico simultáneamente con otros medicamentos no deben dejar de tomar hipérico sin antes consultar al médico con el fin de que la retirada se realice paulatinamente bajo estricto control. Se recomienda no ingerir quesos, vinos, cervezas y esencia de vainilla (ricos en tiramina) durante el tratamiento para evitar posibles crisis hipertensivas. Se recomienda no exponerse a tratamientos ultravioletas o prolongada exposición al sol junto con el consumo de hipérico para evitar la fotosensibilización.

Contraindicaciones: Los medicamentos a base de hipérico no pueden ser utilizados simultáneamente con otros medicamentos (antidepresivos, descongestivos, sedantes u otros psicotrópicos) excepto aquellos que se administren por vía tópica o que posean una absorción sistémica reducida. No se aconseja su uso en embarazo, lactancia ni en niños menores de 12 años pues no hay estudios que avalen su seguridad. Está contraindicado su uso en caso de alergia a otras plantas de la familia.

Interacciones: El hipérico tiene capacidad inductora sobre ciertas isoenzimas del citocromo hepático P₄₅₀, por lo cual aumenta el metabolismo de otras drogas, produciendo una disminución de la concentración plasmática y la consecuente disminución del efecto terapéutico de drogas como ciclosporina, anticonceptivos orales, anticonvulsivos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), indinavir y otros inhibidores de proteasa, efavirenz y nevirapina, teofilina y anticoagulantes como warfarina y acenocumarol. El hipérico aumenta la actividad de la glicoproteína G (P-gp) por lo cual aumenta la eliminación de drogas que utilizan la P-gp como sustrato (ciclosporina, digoxina). Tiene riesgo de producir síndrome de serotonina (cambios mentales, temblor, inestabilidad autonómica, mialgias, dolor de cabeza y fiebre) cuando es utilizado con otras drogas que inhiban la recaptación de 5-HT (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina), que sean agonistas (sumatriptán y derivados) o que la potencien (descongestivos simpaticomiméticos). Debido a su complejo y múltiple mecanismo de acción, se aconseja guardar las mismas restricciones alimenticias que las observadas en el tratamiento con IMAO (evitar consumir quesos, cervezas, vinos o alimentos fermentados). Puede antagonizar los efectos de la reserpina y potenciar en altas dosis los de los IMAO (tranilcipromina, moclobemida, selegilina).

Plantas estimulantes

Guaraná (*Paullinia cupana* Kunth var. *sorbilis* (Mart.) Ducke)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Paullinia_cupana

Esta planta de la familia Sapindaceae ha sido tradicionalmente consumida por las comunidades indígenas de la región amazónica. Esto se debe a sus propiedades estimulantes consecuentes a su contenido de cafeína, que se encuentra en una cantidad de hasta un 6% en las semillas. Es bien conocido que los efectos estimulantes suaves de cafeína se deben a que inhibe al receptor de adenosina (NT inhibitorio), lo cual aumenta el alerta y la atención, y contribuye a la reducción del apetito.

Guaraná se produce en las regiones brasileras del Amazonas y Bahía, y aproximadamente el 70% de la producción es empleado por la industria de las bebidas *soft* y energéticas. El otro 30% produce guaraná en polvo para el consumo en cápsulas o dilución en agua, o sirve como material para las industrias farmacéutica y cosmética. Además de sus propiedades estimulantes, guaraná tiene otras propiedades terapéuticas debidas a otros componentes como el 8% de taninos tipo catequinas que poseen acción antioxidante (Schimpl y col. 2013). Entre estas nuevas aplicaciones, se estudió el efecto de guaraná en un modelo de daño intestinal inducido por metotrexato (MTX) en ratones. Se trataron 4 grupos: control, MTX, guaraná, y guaraná con MTX. Se evaluó la capacidad antioxidante total, los niveles de glutatión, superóxido-dismutasa, mieloperoxidasa, IL-1 β y otros marcadores de daño hepático. El guaraná protegió contra los efectos tóxicos del MTX, y previno la up-regulación de la expresión de caspasa-9 y la inmunoreactividad promovidas por MTX. Se concluyó que guaraná tiene efecto preventivo o protector contra el estrés oxidativo inducido por MTX en el tejido intestinal (Aldahrani 2021).

Hay pocos y contradictorios estudios clínicos acerca de los efectos centrales del guaraná. Un estudio doble-ciego y controlado por placebo evaluó los efectos cognitivos y en el humor que produjo una dosis simple de cada uno de los siguientes tratamientos: 75 mg del extracto etanólico seco de semillas de guaraná (con 12% cafeína), 200 mg *Panax ginseng* (G115), y su combinación (75 mg/200 mg), en 28 voluntarios sanos jóvenes (18-24 años) (Kennedy y col. 2004). En cada día de estudio (lavado de 7 días entre tratamientos), tanto en pre-dosis como a 1, 2.5, 4 y 6 horas

post-dosis se ensayó una batería de tests cognitivos computarizados, tareas de sustracción serial y escalas de humor. Comparado con el placebo, los 3 tratamientos mejoraron el desempeño en tareas durante el día. Con guaraná, la mejoría se observó en tareas de atención (aunque hubo alguna reducción en la precisión), y en tareas de verificación de oraciones, y aumentó la velocidad de la atención. Sin embargo, con guaraná no aumentó la velocidad de desempeño en tareas de memoria, que sí fue mejorada por ginseng. Guaraná potenció al ginseng en las mejorías en el desempeño en tareas de sustracción. Esta fue la primera evidencia clínica de los efectos psicoactivos del guaraná. Dado el bajo contenido de cafeína (9 mg) de la dosis administrada en el extracto de guaraná, los efectos no estarían vinculados sólo a este compuesto sino a cierto sinergismo. Similares conclusiones se alcanzaron en otro estudio clínico de 2008 con 129 participantes, y en otro estudio de 2013 con 20 participantes, combinando guaraná con minerales y/o vitaminas, frente a otras pruebas de desempeño (Scholey et al 2013). Se concluyó que guaraná mejora el desempeño cognitivo y reduce la fatiga mental asociado al esfuerzo mental sostenido.

Efectos adversos: riesgo de insomnio, nerviosismo, palpitaciones.

Contraindicaciones: Hipertiroidismo, Diabetes, Hipertensión arterial.

Cannabis medicinal (*Cannabis sativa*)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Cannabis_sativa

Esta planta de la familia Cannabaceae es conocida como “cáñamo indiano” o como “marihuana” (referida a cuando se fuman las inflorescencias). Las inflorescencias poseen pelos o tricomas glandulares que segregan una resina rica en compuestos terpeno-fenólicos denominados fitocannabinoides. La planta tiene varios usos, desde el textil (hojas de cáñamo) al recreativo (al fumar sumidades o cogollos, o concentrado en hashish). Alrededor de 60 terpenofenoles fueron aislados y definidos como cannabinoides. El uso medicinal requiere un control del tipo y cultivo de la planta, del método de extracción, y del contenido relativo de fitocannabinoides, de los cuales los más importantes son cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) y tetrahidrocannabinol (THC). Las formulaciones medicinales del *Cannabis* son muy variadas en cuanto a composición, ya que contienen diversos componentes según sea la variedad, raza o

quimiotipo de la planta y según el método de extracción. El principal constituyente psicoactivo es el delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC o THC), que no debería estar presente en las formulaciones con efecto terapéutico, ya que produce muchos efectos adversos principalmente de tipo estimulante y con cierta dependencia psico-física. Las formulaciones medicinales deben contener un alto porcentaje de cannabidiol (CBD), que no es psicoactivo y posee acción analgésica, neuroprotectora, anticonvulsivante, antiemética, antiespasmódica y anti-inflamatoria (Lucas y col. 2018). Otros componentes de la planta, los terpenos, comparten el metabolito intermediario común con cannabinoides geranyl-difosfato (GPP) y se piensa que contribuyen sinérgicamente al efecto (Grof, 2018). *Cannabis sativa* usualmente tiene mayor relación THC: CBD que *Cannabis indica* y por ello *C. sativa* tiene más efectos psicotrópicos y estimulantes, mientras *C. indica* es típicamente más sedante.

Últimamente y en varios países se desarrollaron extractos estandarizados y de grado médico derivados de plantas de *Cannabis*, que a su vez deben ser tipificadas, para evitar obtener una composición imprecisa o inadecuada en sus componentes. También se han sintetizado compuestos cannabinoides, todos los cuales se conocen como 'Cannabis medicinal'. En contraste, debe evitarse el uso de extractos generados "artesanalmente" y productos de calidad no-médica, no estandarizados, y que contienen cantidades desconocidas de THC y CBD (Grof, 2018).

En cuanto a la farmacodinamia, el THC es un agonista parcial en los receptores CB1 y CB2 en el sistema cannabinoide endógeno y ejerce sus efectos psicoactivo y modulador del dolor como un agonista CB1. En cambio, el CBD tiene afinidad relativamente baja por los sitios ortostáticos de estos receptores, y puede inhibir la unión del THC en los receptores CB1 (se comporta como agonista parcial/antagonista). Además, CBD se une a otros receptores no-cannabinoides (Laprairie y col. 2015). El receptor CB1 es muy abundante en zonas del SNC implicadas en el control de la actividad motora (ganglios basales, cerebelo), memoria y aprendizaje (corteza, hipocampo), emociones (amígdala), percepción sensorial (tálamo) y diversas funciones autónomas y endocrinas (hipotálamo, médula), lo cual explica que el consumo de marihuana afecte a esos procesos. El receptor CB1 está presente también en las terminales nerviosas periféricas que inervan la piel y los tractos digestivo, circulatorio y respiratorio, así como en el testículo, el ojo y el endotelio vascular.

El receptor CB2 tiene una distribución más restringida, presente en el sistema inmune, tanto en tejidos (bazo, apéndice y ganglios) como en células (linfocitos y macrófagos), por lo que se interpreta que este receptor participaría en la modulación de la respuesta inmune.

Existe un **sistema cannabinoide endógeno** cuya función principal es la neuromodulación inhibitoria en el cerebro de los mamíferos, y está bien conservado en todos ellos. Ciertas neuronas postsinápticas sintetizan precursores de endocannabinoides en la membrana plasmática, y los escinden y acumulan en vesículas, para liberar a la hendidura sináptica endocannabinoides funcionalmente activos. Esta exocitosis post-sináptica ocurre cuando se genera la interacción de glutamato en sus receptores NMDA y AMPA, u otros neurotransmisores (NT) excitatorios que ocasionan aumento de la [Ca] intraaxónica. Los endocannabinoides liberados actúan como

reguladores retrógrados, porque estimulan receptores CB1 de las neuronas presinápticas (glutamatérgica, colinérgica, dopaminérgica, GABA-érgica). El CB1 está acoplado a una proteína Gi, la cual une GTP y se escinde en subunidades, la Gi-alfa inhibe la vía de adenilato-ciclasa y la consecuente activación de la PKA, mientras la Gi-beta-gamma activa directamente a canales de K⁺, lo cual hiperpolariza a la fibra presináptica y reduce el influjo de calcio, conduciendo a la menor exocitosis del NT. Otros mecanismos intracelulares que se activan son receptores acoplados a proteína G (GPCR18 y GPCR55) y canales iónicos tipo TRPV1 (canales sensibles a voltaje para Ca²⁺, Na⁺ y K⁺ presentes en fibras nociceptivas e involucrados en la detección de temperatura y dolor). El resultado es que se disminuye la liberación de NT como el glutamato en la corteza, la dopamina en los ganglios basales, y el GABA y la acetilcolina en el hipocampo. Esta regulación endógena, con endocannabinoides como la **anandamida**, contribuye a la regulación de las respectivas funciones, generando analgesia, antiemesis, regulación de presión arterial y frecuencia cardíaca, y ansiolisis en diversos grados. Pero la excesiva estimulación de los CB1 con altas dosis de CBD y aún más con THC, modula o afecta a procesos como el aprendizaje, el movimiento y tono muscular, y la memoria. La acción neuromoduladora de los endocannabinoides finaliza con la recaptación a la fibra post-sináptica mediante un transportador de membrana y la posterior degradación intracelular por una familia de enzimas entre las cuales la ácido graso-amidohidrolasa (FAAH) es la mejor caracterizada (Mackie 2005).

Además, los niveles endógenos de los endocannabinoides se ven aumentados en ciertas condiciones patológicas como en modelos experimentales de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica, en trastornos gastrointestinales como la inflamación del colon y en alteraciones de la alimentación y metabolismo como la anorexia nerviosa, y obesidad, así como en varios tipos de cáncer, sugiriendo que tienen un rol en la inhibición del crecimiento del tumor y en el autocontrol de las diversas patologías (Capasso y col. 2016).

Usos y acciones farmacológicas: Las formulaciones de cannabinoides son prescriptas como *anti-emético* y *estimulantes del apetito* a pacientes con cáncer o con SIDA. En los últimos años, otras formulaciones están siendo ensayadas para el tratamiento del dolor neuropático y otras para el tratamiento de diversos tipos de *epilepsia refractaria*. Respecto del uso en epilepsia, *Cannabis* y Δ^9 -THC exhibieron actividad anticonvulsivante en la mayoría de modelos animales, pero pueden ser pro-convulsivantes en algunos animales sanos, y además sus efectos psicotrópicos limitan su tolerabilidad. En cambio, *CBD resulta anticonvulsivante* en muchos modelos agudos animales, pero hay pocos datos contundentes en modelos crónicos. Los mecanismos antiepilépticos de CBD no son totalmente conocidos, pero incluyen nuevos y numerosos blancos (multi-target) como son un transportador de nucleósidos, en el receptor GPR55 orfan acoplado a proteína G, el receptor potencial de melastatina (TRPM8), el receptor 5-HT1A, los receptores de glicina α_3 and α_1 , y el receptor de ankirina (TRPA1). Los efectos neuroprotectores y antiinflamatorios de CBD contribuyen a esta acción, y es bien tolerado en humanos, aunque las evidencias clínicas de uso en epilepsia son limitados. El CBD resultó más efectivo en niños que en adultos que han transcurrido 20 o 30 años de tratamiento con los

fármacos antiepilépticos clásicos. Algunos estudios clínicos están demostrando efectos benéficos del CBD en dichos trastornos (Devinsky y col. 2014). Particularmente ha resultado una buena opción terapéutica en la epilepsia refractaria y en particular en niños que sufren epilepsias de inducción temprana y severas, tales como el síndrome Dravet (DS) y el síndrome Lennox-Gastaut (LGS) con los mayores problemas de neurodesarrollo, que incluyen la discapacidad intelectual y el autismo, consecuentes a un estado epiléptico repetido entre los 6 meses y 1 año de edad, por fiebre u otros estímulos menores, que se continúa en la niñez.

En nuestro país, se realizó desde 2018 un estudio clínico con 100 pacientes pediátricos de todo el país coordinados por el hospital Garrahan de Buenos Aires, y dados los resultados positivos desde agosto de 2021 el Ministerio de Salud de la Nación garantiza el acceso al aceite de *Cannabis* de grado farmacéutico, purificado y altamente concentrado, como solución oral (conteniendo 100 mg/ml de cannabidiol) para el tratamiento de pacientes con epilepsia farmacorresistente, con convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet y en epilepsia relacionada a Esclerosis Tuberosa. El uso de *Cannabis* rico en CBD es utilizado incluso para recién nacidos con diversos tipos de epilepsia refractaria en dosis de 2 a 20 mg/kg/día (Caraballo y Reyes Valenzuela, 2021). Esta aplicación está contenida en el Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados y Tratamientos No Convencionales –conocido como Programa de Cannabis Medicinal, y dependiente de la Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología Sanitaria. Fue creado en 2017, mediante la ley 27.350 de uso medicinal de la planta de *Cannabis* y sus derivados, con el objetivo de establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de *Cannabis* y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud.

Se estudió la farmacocinética del CBD administrado por vía oral en cápsulas conteniendo un vehículo oleoso, y debido a la baja solubilidad en agua, la absorción gastrointestinal es errática, la biodisponibilidad oral es de un 6% porque tiene metabolismo de primer paso. Se distribuye rápidamente en cerebro, tejido adiposo y otros órganos, se une en alto grado a proteínas plasmáticas, y un 10% en eritrocitos, y se acumula en tejido adiposo en la administración crónica. CBD se metaboliza extensamente en el hígado donde se hidroxila a 7-OH-CBD y otros posteriores metabolitos por las enzimas P450, predominantemente por las isoformas CYP3A (2/4) y CYP2C (8/9/19), y luego se excreta por vía biliar y en menor medida renal. La vida media de CBD en humanos se estimó en 18–32 horas y, luego de una dosis simple en los usuarios crónicos el aclaramiento resultó de 960–1560 ml/min (Devinsky y col. 2014).

Algunos estudios encontraron que CBD redujo la toxicidad de glutamato debido a sus propiedades antioxidantes, y que esta acción del CBD indujo neuroprotección en modelos animales de *enfermedad de Parkinson* (Capasso y col. 2016). Entre los estudios clínicos, se evaluó la eficacia, tolerabilidad y seguridad de CBD en un estudio piloto abierto de 6 pacientes con diagnóstico de Parkinson y al menos 3 meses de síntomas psicóticos, que recibieron un régimen de dosis flexible de CBD (iniciando con 150 mg/día oral) durante 4 semanas, además

de su terapia usual. Los síntomas psicóticos se redujeron significativamente durante el tratamiento de CBD, con reducción del grado (score) de los síntomas de Parkinson.

Respecto a la *enfermedad de Alzheimer*, se estudió preclínicamente el efecto de CBD en células en cultivo de tipo de feocromocitoma de rata (PC12) expuestas al péptido β -amiloide (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) para generar toxicidad con reducción de la viabilidad celular. El modelo tóxico se asoció con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), con peroxidación lipídica, y caspasa-3 (enzima disparadora de apoptosis celular), mientras la previa administración de CBD significativamente aumentó la supervivencia celular, redujo la producción de ROS, la peroxidación lipídica, los niveles de caspasa-3, la fragmentación de ADN y la $[\text{Ca}]_i$. Todo indica que el CBD ejerce una combinación de efectos neuroprotector, anti-oxidante y anti-apoptótico en este modelo de Alzheimer. Además, CBD inhibió la producción de NO y la expresión de la NO-sintasa inducible (iNOS) (Espósito y col. 2006). Por otro lado, en un modelo de Alzheimer se encontró neuroprotección por administración de CBD (1.25-20 mg/kg) a gerbillos y a ratones 5 min después de la oclusión bilateral de las carótidas durante 10 min, encontrando que 7 días después de la isquemia CBD previno las alteraciones electroencefalográficas e histológicas, con el mejor efecto neuroprotector a la dosis de 5 mg/kg (Dirikoc y col. 2003). Este efecto fue inhibido por un antagonista del receptor 5-HT_{1A}, pero no por capsazepina, antagonista del receptor de vanilloide, sugiriendo que el efecto neuroprotector de CBD podría deberse al aumento del flujo sanguíneo cerebral mediado por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} (Mishima y col. 2005). Además de esta acción, los efectos protectores en isquemia son consecuencia de efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Los efectos antiinflamatorios de CBD se relacionan con que la activación de receptores CB1 o CB2 aumenta la liberación (inducida por lipopolisacáridos) de IL-1ra. Este es un antagonista endógeno del receptor de Interleuquina-1 (IL-1), importante citoquina inflamatoria. O sea que CBD estimula la liberación de IL-1ra que bloquea los efectos inflamatorios que desencadenan el daño isquémico cerebral (Molina-Holgado y col. 2003).

El *Cannabis* produce *analgesia* mediante mecanismos que incluyen la modulación del proceso neuronal de la vía nociceptiva, la inhibición de la liberación de moléculas pro-inflamatorias, la inhibición de la activación de mastocitos, y la modulación de los receptores del sistema opioide endógeno en las vías aferentes primarias.

Por otra parte, se estudiaron los efectos protectores de CBD en el modelo experimental de *diabetes* inducido por estreptozotocina en ratas, en el cual CBD previno la muerte de células de la retina y la hiperpermeabilidad vascular en la retina, redujo el estrés oxidativo y los niveles de TNF- α , de factor de crecimiento endotelial vascular, y de moléculas de adhesión intercelular (El-Remessy y col. 2006). El CBD tiene beneficios terapéuticos contra otras complicaciones diabéticas y aterosclerosis, ya que atenuó las consecuencias endoteliales.

En la *esclerosis lateral amiotrófica (ELA)* que es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la pérdida progresiva de neuronas motoras y parálisis, los cannabinoides producen efectos anti-inflamatorios que involucrarían ambos receptores (CB1 y CB2), y demoran la progresión de las enfermedades neuroinflamatorias (Shoemaker y col. 2007).

Más recientemente, se evaluó el potencial efecto del *Cannabis* como terapia coadyuvante con o sin opioides para optimizar el *control del dolor en pacientes con dolor crónico no canceroso* (Mac Callum y col. 2021). Se siguieron los principios de reducción de riesgos, e introdujeron *Cannabis* en ciertos pacientes seleccionados, ajustando la dosis en pasos para optimizar el manejo del dolor, empleando un esquema de inicio con bajas dosis de *Cannabis*, lenta titulación, optimización de la dosis y frecuente monitoreo. De la experiencia clínica los autores consideraron que CBD se asocia con un perfil de menos efectos adversos (bajo riesgo de disforia y de alteraciones psicomiméticas y cognitivas), y podría ser suficiente para tratar el dolor inflamatorio sin la adicción que produce THC. Por ello recomiendan una dosis inicial de 5–10 mg de CBD, 1–2 veces diarias, mientras que para pacientes con dolor crónico y dificultades para dormir debido al fuerte dolor nocturno sugieren una dosis de inicio de 2,5 mg de THC al atardecer, lo cual además minimiza potenciales efectos adversos. En cambio, en pacientes ancianos con comorbilidades complejas o extensa polifarmacia, se debería considerar una dosis aún menor de inicio de 1–1,25 mg of THC. Los autores observaron un mejor control del dolor al asociarlo con más bajas dosis de opioides, reduciendo así sus efectos adversos. De todas formas, la experiencia clínica varía entre las diferentes sociedades, con la experiencia del médico tratante especialista en dolor, y especialmente porque se requiere de preparados estandarizados en el contenido de principios activos.

Interacciones: dado que la repetida administración de CBD puede inducir las isoenzimas CYP2B (CYP2B1/6) en modelos animales, podría afectar a otros antiepilépticos (valproato y clobazam) que se metabolizan por esa vía. Además, al ser el CBD metabolizado principalmente por el CYP3A4, podrían reducirse sus niveles plasmáticos por el uso simultáneo de inductores de este citocromo, tales como carbamazepina, fenobarbital y fenitoina, o por rifampicina.

Efectos adversos: el uso de los cannabinoides en medicina está dificultado por sus efectos psicoactivos, sobre todo si contiene THC o altas dosis de CBD que actúen sobre receptores CB1. Entre ellos se incluyen los efectos de tipo afectivo (euforia, verbosidad, incoordinación y torbellino de ideas), somático (somnolencia, descoordinación motora), sensorial (alteraciones en la percepción temporal y espacial, desorientación) y cognitivo (pérdidas de memoria en lapsus, confusión). Estos efectos pueden producir ciertas ventajas en algunas patologías (relajación, conciliación del sueño, buen humor) y tienden a desaparecer tras su administración prolongada (tolerancia). Está claro que al menos para determinados pacientes y patologías sería deseable diseñar cannabinoides que carecieran de acciones psicotrópicas.

En voluntarios sanos, la administración de THC produce síntomas psicóticos, alterada percepción, gran ansiedad y déficits cognitivos (Lucas y col. 2018). Puede inducir taquicardia, probablemente por actuar estimulando receptores CB1 en corazón, posiblemente en las sinapsis colinérgicas sobre los núcleos SA y AV. Esta toxicidad cardíaca puede ser aditiva a los efectos cronotrópicos e hipertensivos de anfetaminas y antagonistas muscarínicos. La coadministración de CBD redujo los efectos psicotrópicos y cardíacos de THC. Los efectos adversos de CBD incluyen fatiga y somnolencia, que se potencia con la toma de otros fármacos sedantes (Lucas y col. 2018).

Contraindicaciones: Estado psiquiátrico, enfermedad cardiovascular, renal o hepática.

Referencias

- Afrasiabian, F.; Mirabzadeh Ardakani, M.; Rahmani, K.; Azadi, N.A.; Alemohammad, Z.B.; Bidaki, R.; Karimi, M.; Emtiazy, M.; Hashempur, M.H. (2019). Aloysia citriodora Palau (lemon verbena) for insomnia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Phytotherapy Research* 33, 350-359.
- Aguirre-Hernández, E.; Martínez, A.L.; González-Trujano, M.E.; Moreno, J.; Vibrans, H.; Soto-Hernández, M. (2007). Pharmacological evaluation of the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* L. var. *mexicana* in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 109(1), 140-145.
- Aldahrani, A. (2021). Protective effects of guaraná (*Paullinia cupana*) against methotrexate-induced intestinal damage in mice. *Food Science and Nutrition* 9(7), 3397-3404.
- Alonso, J.; Desmarchelier, C. (2015). *Plantas medicinales autóctonas de la Argentina*. Buenos Aires: Editorial Corpus.
- Appel, K.; Rose, T.; Fiebich, B.; Kammler, T.; Hoffmann, C.; Weiss, G. (2011). Modulation of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapy Research* 25, 838–843.
- Binfaré, R.W.; Mantovani, M.; Budni, J.; Santos, A.R.S.; Rodrigues, A. L. S. (2010). Involvement of dopamine receptors in the antidepressant-like effect of melatonin in the tail suspension test. *European Journal of Pharmacology* 638, 78–83.
- Bruni, O.; Ferini-Strambi, L.; Giacomoni, E.; Pellegrino, P. (2021). Herbal remedies and their possible effect on the GABAergic system and sleep. *Nutrients* 13(2), 530.
- Capasso, R.; Borelli, F.R.; Montanaro, V.; Altieri, V.; Capasso, F.; Izzo, A. (2005). Effects of the antidepressant *St. John's wort* (*Hypericum perforatum*) on rat human vas deferens contractility. *Journal of Urology* 173(6), 2194-2197.
- Capasso, F.; Gracínella, T.; Grandolini, G.; Izzo, A. (2003). *Phytotherapy. A quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Castillo García, E.; Martínez Solís, I. (2016). *Manual de Fitoterapia*. Barcelona: Editorial Elsevier, 2da edición.
- Capasso, A.; Saturnino, C.; Russo, L.; Rastrelli, L. (2016). Neuroprotective, non CBS-dependant activities of phytocannabinoids. *Pharmacologyonline* 1, 99-108.
- Cardinali, D.P.; Brown, G.M.; Pandi-Perumal, S.R. (2020). Can Melatonin be a potential "Silver Bullet" in treating COVID-19 patients? *Diseases* 8(4), 44.
- Cardinali, D.P.; Srinivasan, V.; Brzezinski, A.; Brown, G.M. (2012). Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *Journal of Pineal Research* 52(4), 365-375.
- Caraballo, R.; Reyes Valenzuela, G. (2021). Cannabidiol enriched medical Cannabis as add-on therapy in children with treatment resistant West syndrome: a study of eight patients. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 92, 238-243.
- Carvalho-Freitas, M.I.; Costa, M. (2002). Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 25, 1629–1633.

- Cases, J.; Ibarra, A.; Feuillère, N.; Roller, M.; Sukkar, S.G. (2011). Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Medical Journal of Nutrition and Metabolism* 4(3), 211-218.
- Castillo García, E.; Martínez Solís, I. (2016). *Manual de Fitoterapia*. Barcelona: Editorial Elsevier, 2da edición.
- Chioca, L.R.; Ferro, M.M.; Baretta, I.P.; Oliveira, S.M.; Silva, C.R.; Ferreira, J.; Losso, E.M.; Andreatini, R. (2013). Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: participation of serotonergic but not GABA-A/benzodiazepine neurotransmission. *Journal of Ethnopharmacology* 147(2), 412-418.
- Cicek, S.S. (2018). Structure-dependent activity of natural GABA(A) receptor modulators. *Molecules* 23, 1512.
- Consolini, A.E.; Ragone, M.I.; Migliori, G.; Conforti, P.; Volonté, M.G. Cardiostimulant and sedative effects of *Cecropia pachystachya* (ambay) on isolated rat hearts and conscious mice. *Journal of Ethnopharmacology* 106 (1), 90-96.
- Costa, C.A.; Cury, T.C.; Cassettari, B.O.; Takahira, R.K.; Flório, J.C.; Costa, M. (2013) *Citrus aurantium* L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT(1A)-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13, 1–10.
- Crupi, R.; Mazzone, E.; Marino, A.; La Spada, G.; Bramanti, P.; Battaglia, F.; Cuzzocrea, S.; Spina, E. (2011). *Hypericum perforatum* treatment: effect on behaviour and neurogenesis in a chronic stress model in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 11, 7.
- Das, G.; Shin, H-S.; Tundis, R.; Gonçalves, S.; Tantengco, O.A.G.; Campos, M.G.; Acquaviva, R.; Malfa, G.A.; Romano, A.; Robles, J.A.H.; Clores, M.Q.; Patra, J-K. (2021). Plant species of sub-family Valerianaceae-a review on its effect on the central nervous system. *Plants (Basel)* 10(5), 846.
- Della Loggia, V.; Traversa, U.; Scarcia, V.; Tubaro, A. (1982). Depressive effects of *Chamomilla recutita* (L.) Rausch, tubular flowers, on central nervous system in mice. *Pharmacological Research Communications* 14 (2), 153–162.
- Devinsky, O.; Cilio, M.R.; Cross, H.; Fernandez-Ruiz, J.; French, J.; Hill, C.; Katz, R.; Di Marzo, V.; Jutras-Aswad, D.; Notcutt, W.G.; Martinez-Orgado, J.; Robson, P.J.; Rohrback, B.G.; Thiele, E.; Whalley, B.; Friedman, D. (2014). Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 55(6), 791-802.
- Dietz, B.M.; Hajirahimkhan, A.; Dunlap, T.L.; Bolton, J.L. (2016). Botanicals and their bioactive phytochemicals for women's health. *Pharmacological Reviews* 68, 1026–1073.
- Dirikoc, D.; Pegorini, S.; Arcidiacono, M.V.; et al. (2003). Posts ischemic treatment with cannabidiol prevents electroencephalographic flattening, hyperlocomotion and neuronal injury in gerbils. *Neuroscience Letters* 346(1-2), 61-64.
- El-Remessy, A.B.; Al-Shabrawey, M.; Khalifa, Y.; et al. (2006). Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *American Journal of Pathology* 168(1), 235-244.

- Elsas, S.M.; Rossi, D.J.; Raber, J.; White, G.; Seeley, C.A.; Gregory, W.L.; Mohr, C.; Pfankuch, T.; Soumyanath, A. (2010) *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine* 17, 940–949.
- Esposito, G., De Filippis, D., Maiuri, M.C., et al. (2006). Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in beta-amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF-kappaB involvement. *Neuroscience Letters* 399(1-2), 91-95.
- Grof, C.P.L. (2018). Cannabis, from plant to pill. *British Journal of Clinical Pharmacology* 84(11), 2463-2467.
- Guerrero, F.A.; Medina, G.M. (2017). Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Science* 10(3), 96-100.
- Haybar, H.; Javid, A.Z.; Haghhighizadeh, M.H.; Valizadeh, E.; Mohaghegh, S.M.; Mohammadzadeh, A. (2018). The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clinical Nutrition ESPEN* 26, 47-52.
- Herrera-Ruiz, M.; Román-Ramos, R.; Zamilpa, A.; Tortoriello, J.; Jiménez-Ferrer, J.E. (2008). Flavonoids from *Tilia americana* with anxiolytic activity in plus-maze test. *Journal of Ethnopharmacology* 118(2), 312-317.
- ___ (2001). Hipérico. Riesgos e interacciones medicamentosas. *Revista de Fitoterapia*. España 2, 131-134
- Ibarra, A.; Feuilleire, N.; Roller, M.; Lesburgere, E.; Beracochea, D. (2010) Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. *Phytomedicine* 17(6), 397-403.
- Janda, K.; Wojtkowska, K.; Jakubczyk, K.; Antoniewicz, J.; Skonieczna-Żydecka, K. (2020). *Passiflora incarnata* in neuropsychiatric disorders-a systematic review. *Nutrients* 12(12), 3894.
- Kang, H.J.; Nam, E.S.; Lee, Y.; Kim, M. (2019). How strong is the evidence for the anxiolytic efficacy of lavender?: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Nursery Research (Korean Society Nursery Science)* 13(5), 295-305.
- Keefe, J.R.; Mao, J.J.; Soeller, I.; Li, Q.S.; Amsterdam, J.D. (2016). Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* 23(14), 1699-1705.
- Kennedy, D.O.; Haskell, C.F.; Wesnes, K.A.; Scholey, A.B. (2004). Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (*Paullinia cupana*) extract: comparison and interaction with *Panax ginseng*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 79(3), 401-411.
- Laprairie, R.B.; Bagher, A.M.; Kelly, M.E.M.; Denovan-Wright, E.M. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology* 172: 4790–805.

- Linde, K.; Mulrow, C.D.; Berner, M.; Egger, M. (2005). St John's wort for depression. *Cochrane Database Systematic Revisions* (2):CD000448.
- Lucas, C.J.; Galettis, P.; Schneider, J. (2018) The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology* 84(11), 2477-2482.
- MacCallum, C.A.; Eadie, L.; Barr, A.M.; Boivin, M.; Lu, S. (2021) Practical strategies using medical Cannabis to reduce harms associated with long term opioid use in chronic pain. *Frontiers in Pharmacology* 12, 633168.
- Mackie, K. (2005) Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 46, 101-122.
- Mannucci, C.; Calapai, F.; Cardia, L.; Inferrera, G.; D'Arena, G.; Di Pietro, M.; Navarra, M.; Gangemi, S.; Ventura Spagnolo, E.; Calapai, G. (2018). Clinical pharmacology of Citrus aurantium and Citrus sinensis for the treatment of anxiety. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine* 2018, 3624094.
- Marder, M.; Viola, H.; Wasowski, C.; Fernández, S.; Medina, J.H.; Paladini, A.C. (2003) 6-Methylapigenin and hesperidin: New valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacology Biochemistry Behavior* 75, 537–545.
- Mirabi, P.; Mojab, F. (2013) The effects of valerian root on hot flashes in menopausal women. *Iran Journal of Pharmaceutical Research* 12, 217–222.
- Mishima, K., Hayakawa, K., Abe, K., et al. (2005) Cannabidiol prevents cerebral infarction via a serotonergic 5-hydroxytryptamine-1A receptor-dependent mechanism. *Stroke* 36(5), 1077-1082.
- Miyasaka, L.S.; Atallah, A.N.; Soares, B.G.O. (2006). Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Systematic Revisions* (4), CD004515.
- Molina-Holgado, F., Pinteaux, E., Moore, J.D., et al. (2003). Endogenous interleukin-1 receptor antagonist mediates anti-inflammatory and neuroprotective actions of cannabinoids in neurons and glia. *Journal of Neuroscience* 23(16), 6470-6474.
- Murphy, K.; Kubin, Z.; Shepherd, J.; Ettinger, R. (2010) Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* 17, 674–678.
- Orhan, I.E. (2018) Phytochemical and pharmacological activity profile of Crataegus oxyacantha L. (Hawthorn) - a cardiogenic herb. *Current Medicinal Chemistry* 25(37), 4854-4865.
- Pereira Chaves, P.F.; de Almeida, P.; Hocayen, S.; Dallazen, J.L.; Werner, M.; Iacomini, M.; Andreatini, N.; Cordeiro L.M. (2020). Chamomile tea: source of a glucuronoxylan with antinociceptive, sedative and anxiolytic-like effects. *International Journal of Biological Macromolecules* 164, 1675-1682.
- Ragone, M.I.; Bayley, M.; Lazarte, M.L.; Clavellino, L.; Prieto, J.; Ruiz, M.E.; Capone, E.; Consolini, A.E. (2019) Oral administration of Melissa officinalis or Bahuinia forficata reduce the postischemic recovery of hearts from hypothyroid rats. *Pharmacologyonline* 3, 1-14.
- Ragone, M.I.; Sella, M.; Pastore, A.; Consolini, A.E. (2010). Sedative and cardiovascular effects of Aloysia citriodora, Palau on mice and rats. *Latin American Journal of Pharmacy* 29 (1), 79-86.

- Sayed, A.M.; Morsy, S.; Tawfik, G.M.; Naveed, S.; Minh-Duc, N.T.; Hieu, T.H.; Ali, Z.A.; Shinkar, A.; Doheim, M.F.; Hashan, M.R.; Huy, N.T. (2020). The best route of administration of lavender for anxiety: a systematic review and network meta-analysis. *General Hospital Psychiatry* 64, 33-40.
- Schimpl, F.C.; da Silva, J.F.; de Carvalho Gonçalves, J.F.; Mazzafera, P. (2013). Guarana: revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. *Journal of Ethnopharmacology* 150(1), 14-31.
- Shoemaker, J.L.; Seely, K.A.; Reed, R.L.; et al. (2007). The CB2 cannabinoid agonist AM-1241 prolongs survival in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis when initiated at symptom onset. *Journal of Neurochemistry* 101(1), 87-98.
- Scholey A, Bauer I, Neale C, et al. (2013). Acute effects of different multivitamin mineral preparations with and without Guarana on mood, cognitive performance and functional brain activation. *Nutrients*. 2013 Sep 13;5(9):3589-604.
- Schroder, C.M.; Malow, B.A.; Maras, A.; Melmed, R.D.; Findling, R.L.; Breddy, J.; Nir, T.; Shahmoon, S.; Zisapel, N.; Gringras, P. (2019). Pediatric prolonged-release melatonin for sleep in children with autism spectrum disorder: impact on child behavior and Caregiver's quality of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 49, 3218–3230.
- Singewald, N.; Sinner, C.; Hetzenauer, A.; Sartori, S.B.; Murck, H. (2004). Magnesium-deficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice--influence of desipramine and *Hypericum perforatum* extract. *Neuropharmacology* 47(8), 1189-1197.
- Skalisz, L.L.; Bejjamini, V.; Andreatini, R. (2004). Effect of *Hypericum perforatum* on marble-burying by mice. *Phytotherapy Research* 18(5), 399-402.
- Steru, L.; Chermat, R.; Thierry, B.; Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology* 85, 367–370.
- Vanegas Andrade, C.; Matera, S.; Bayley, M.; Colareda, G.A.; Ruiz, M.E.; Prieto, J.J.; Retta, D.; van Baren, C.; Consolini, A.E.; Ragone, M.I. (2021). Antispasmodic, antidepressant and anxiolytic effects of extracts from *Schinus molle* leaves. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. En: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2021.07.004>
- Villar Del Fresno, A.M.; Carretero Accame, M.E. (2001). *Valeriana officinalis*. *Fitoquímica, farmacología y terapéutica*. *Farmacia Profesional* 15(9), 98-107.
- Viola, H.; Wasowski, C.; Levi de Stein, M.; Wolfman, C.; Silveira, R.; Dajas, F.; Medina, J.H.; Paladini, A.C. (1995). Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Medica* 61(3), 213-216.
- Yankelevitch-Yahav, R.; Franko, M.; Huly, A.; Doron, R. (2015). The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *Journal of Visualized Experiments* 97, 52587.
- Yap, W.S.; Dolzhenko, A.V.; Jalal, Z.; Hadi, M.A.; Khan, T.M. (2019). Efficacy and safety of lavender essential oil (Silexan) capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis. *Science Reports* 9(1), 18042.
- Zisapel, N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *British Journal of Pharmacology* 175(16), 3190-3199.

CAPÍTULO 9

Plantas medicinales para problemas metabólicos

Alicia E. Consolini

Estaba decidida a compartir mi enfoque positivo y no dejar que la diabetes se interpusiera en el camino de disfrutar de mi vida.

-Paula Deen

Las plantas medicinales constituyen una alternativa terapéutica suave que puede emplearse como complemento de otros medicamentos en el tratamiento de enfermedades crónicas del metabolismo, como pueden ser la diabetes, las hiperlipidemias, la obesidad y el síndrome metabólico.

A continuación, se describen los principales trastornos y la fitoterapia aceptada a nivel internacional.

Diabetes mellitus (DM)

Es un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por una elevación de los niveles de glucosa sanguínea, debidos a deficiencia en la producción de insulina pancreática (**tipo I, juvenil o insulino-dependiente**), o a resistencia de los tejidos a la insulina, con hiperinsulinemia y alteración del patrón de liberación de insulina (**tipo II, de la adultez, no insulino-dependiente**). Existe también una **DM gestacional**, disparada o agravada durante el embarazo, que también se trata con insulina.

Sin entrar en detalles acerca de la etiología de los diferentes tipos de DM y sus consecuencias, es importante recordar que las estrategias de tratamiento de la DM tipo II incluyen diversos mecanismos, tales como: inhibición de los canales de K⁺-ATP-dependientes de la célula beta-pancreática, lo cual produce aumento de la liberación de insulina; sensibilización del receptor de insulina tisular; reducción de la gluconeogénesis hepática; aumento de las concentraciones de incretinas (péptidos gástricos que potencian la liberación de insulina y reducen la secreción de glucagón); y reducción de la absorción intestinal de glucosa (inhibición de las enzimas glucosidasa y/o maltasa), como los principales.

El objetivo del tratamiento de la DM es mantener glucemias normales en los siguientes valores: Ayunas y preprandrial: 80 a 140 mg/dl; Posprandrial: 100 a 180 mg/dl; y la Insulinemia

en los valores de: Secreción basal (noche y entre alimentos): 5 a 10 $\mu\text{U/ml}$; Secreción estimulada (por comidas): 60 a 80 $\mu\text{U/ml}$.

En la investigación experimental, se utilizan diversos modelos preclínicos de diabetes para generar una diabetes experimental en ratas, con el fin de evaluar los efectos de fármacos. Los modelos más utilizados son los siguientes:

Modelos de DM-tipo 1 basados en el uso de aloxano (ALO) y estreptozotocina (STZ) que son tóxicos pancreáticos, análogos de glucosa que se acumulan en las células beta pancreáticas mediante transporte por el GLUT-2 (Lenzen, 2008).

Diabetes tipo I por aloxano: En presencia de tioles intracelulares como el glutatión, el aloxano genera especies reactivas de oxígeno (ROS) mientras se reduce a ácido dialúrico (sistema redox), éste se auto-oxida generando superóxido, H_2O_2 y, catalizado por Fe, hidroxilo ($-\text{OH}$). Éste destruye las células beta, y/o reduce su mecanismo sensor de glucoquinasa (GK) para la liberación de insulina, afectándola.

Diabetes tipo I por estreptozotocina: Luego de ser captada a las células beta, la STZ se hidroliza en glucosa y nitrosourea. Ésta actúa como agente alquilante sobre las células beta y su ADN nuclear, destruyéndolas para generar una diabetes dependiente de insulina. También ataca el ADN mitocondrial, por lo cual además reduce el mecanismo de liberación de insulina dependiente de glucosa. El de STZ es un modelo de DM1 más estable que el de ALO.

Modelos genéticamente inducidos: Generalmente son inducidos en ratones, y los más empleados son los siguientes: ratones AKITA (DM1, de Japón), ratas GK (Goto-Kakisaki, resistentes a insulina, no obesas, DM2), ratas Zucker diabéticas por grasas (ZDF de USA, DM2 y obesidad por gen de leptina), ratas obesas espontáneamente hipersensibles (o SHR, hipertensa e hiperlipidémica), rata ESS (suave diabetes sin obesidad, Rosario, Argentina) y ratones diabéticos (db/db, con mutación del receptor de leptina, muy obesos a 3-4 semanas de nacidos, diabéticos a 4-8 semanas e hiperfágicos) (Kottaisamy y col. 2021).

Dislipidemias

Las dislipidemias (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) se consideran una alteración del metabolismo lipídico regulado fundamentalmente por el ciclo de las lipoproteínas que movilizan en plasma a los triglicéridos y los ésteres de colesterol. Se caracteriza por un exceso de triglicéridos (TG), colesterol total (CT) y LDL-colesterol (lipoproteína de baja densidad conocida como “la fracción de colesterol malo” porque lo deposita en los vasos), o la combinación de ellos (hiperlipidemia), y de un bajo contenido de HDL-colesterol (lipoproteína de alta densidad que moviliza al colesterol hacia su catabolismo hepático, y por ello es conocido como “la fracción de colesterol bueno”). Estas dislipidemias pueden ser también parte de los factores del síndrome metabólico y aparecen cuando el metabolismo lipídico se afecta. El aumento de la grasa visceral en el cuerpo humano aumenta la tasa de lipólisis, conduciendo a mayor movilización y aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres. La insulina regula tanto ese efecto como la

liberación de ácidos grasos libres. La resistencia a la insulina conduce al aumento en la lipólisis con el riesgo de depósito de colesterol y lípidos en las arterias. Esto genera un conjunto de complicaciones, incluyendo la disfunción endotelial, los procesos inflamatorios, la estimulación de la agregación plaquetaria, la expresión de metaloproteinasas y la trombogénesis. La genética y los factores ambientales (dietas ricas en grasas saturadas y sedentarismo) conducen a un incremento en el contenido plasmático de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL-col y VLDL-col), todos los cuales son aterogénicos. Esto dispara la acumulación de placas ateromatosas en el endotelio vascular, lo cual conduce al riesgo de enfermedad cardíaca y/o cardiovascular (angina de pecho, infarto, accidente cerebrovascular) (Van-Gaal y col. 2006). Las estrategias terapéuticas hipolipemiantes incluyen mecanismos como: inhibición de la síntesis de-novo de colesterol en el hepatocito mediante la enzima hidroximetil-glucaryl-CoaA-reductasa (HMG-CoA-reductasa); la inhibición de la lipasa del tejido adiposo, la estimulación de la lipoproteín-fosfolipasa en tejidos; la inhibición de la absorción intestinal de colesterol.

Síndrome Metabólico

Es un conjunto de factores cardiometabólicos relacionados con resistencia a la insulina y estrés oxidativo, que se centra en la disfunción endotelial y desencadena síntomas varios y en diverso grado, como la hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, y aumentado riesgo de enfermedad cardiovascular. Se incluyen además factores como la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, diabetes mellitus, inflamación, esteatosis hepática, y dislipidemia; y los pacientes tienen un riesgo constante de enfermedad cerebrovascular y cardiomiopatía isquémica en edades tempranas.

Obesidad

La OMS define a un obeso individual como aquél que tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m², siendo normal por debajo de 25 kg/m² y con sobrepeso entre 25 y 30 kg/m². La obesidad se produce por un desbalance calórico entre la incorporación (alimentos y bebidas) y la pérdida calórica (ejercicio físico). El sedentarismo y una dieta inadecuada son factores causantes de la obesidad, aunque no los únicos ya que el metabolismo es un factor clave. La tasa metabólica es más baja en pacientes obesos y no cambia aun cuando pierda peso. La alteración genética podría ser causante de obesidad, cuando los genes relacionados a leptina o a su receptor, y el sistema de melanocortina han mutado. Leptina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que controla la ingesta de alimento y el gasto de energía en el hipotálamo. El nivel de expresión del gen ob, que codifica a la leptina, es dependiente de la cantidad de masa adiposa corporal, pero cuando muta se altera la regulación por leptina. El gen FTO (asociado a

la masa grasa y obesidad) puede contribuir a aumentar entre 3–5 kg en obesos, se desconoce su función, pero sus mutaciones se asocian a aumento del IMC y obesidad desde la niñez a la adultez. Otro origen es el de alteraciones hormonales, como el síndrome de Cushing con obesidad troncal debida a la redistribución de grasas promovida por cortisol; y el hipotiroidismo que reduce el catabolismo general (Jung y col. 2014).

Las estrategias para tratar la obesidad son diversas. Se ha intentado la supresión del apetito para reducir la ingesta, cuando el apetito está regulado a nivel neuronal y hormonal. El apetito es disparado por una señal orexigénica mediada por péptidos, como el neuropéptido Y (NPY), el péptido relacionado a Agouti (AgRP), orexina, y ghrelina. En contraste, las señales anorexigénicas reducen la ingesta, siendo ellas la hormona melanocito-estimulante (α -MSH), insulina, leptina, péptido YY3-36, obestatina, colecistoquinina (CCK), péptido *glucagon-like* (GLP), y serotonina (Jung y col. 2014). Se han aprobado medicamentos para la obesidad como orlistat, que es un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática, mientras otros dos intentos se retiraron del mercado posteriormente por graves efectos adversos. Uno de ellos era un bloqueante del receptor de endocannabinoides CB1 que participa en regular el centro del apetito en hipotálamo, y el otro era un inhibidor de la recaptación de 5-HT en el mismo centro. Por otra parte, se busca la actividad anti-obesidad en compuestos naturales por sus bajos efectos adversos.

Fitoterapia de la diabetes

Es continua la búsqueda de plantas medicinales que controlen la DM en las diferentes culturas, y son varias las aceptadas internacionalmente. Entre los mecanismos principales, las plantas aportan:

- Fibras que retardan absorción de glucosa.
- Aumento de liberación de insulina, por alterar péptidos intestinales (incretinas, VIP).
- Aumento de la sensibilidad tisular a la insulina.
- Interferencia con la gluconeogénesis o con la oxidación mitocondrial de ácidos grasos.

Además, las plantas tienen la ventaja de no producir tantos efectos adversos como los medicamentos de síntesis, especialmente menor incidencia de hipoglucemia con mareos o desvanecimientos. Sin embargo, su uso suele ser complementario a la terapéutica prescrita, y debe consultarse al médico.

Yerba dulce (*Stevia rebaudiana* Bertoni)



Foto de Ethel Aardvark. En: https://es.wikipedia.org/wiki/Stevia_rebaudiana

Se utilizan las hojas y ramas de la *Stevia rebaudiana* (Bertoni), planta de la familia Asteraceae, que dan sabor dulce (presencia de dulcósidos y esencia). Es originaria del Paraguay y utilizada por los aborígenes pre-hispánicos. Es muy consumida en Japón y Brasil. En Paraguay se lo agrega al mate. Se agrega a alimentos como hojas pulverizadas, o se prepara infusión al 5%.

Los principios activos dulces (dulcósidos) son: rebaudósido (2-4%) y esteviósido (5-13%) que es 300 veces más dulce que el azúcar. Además, posee unos 100 compuestos, algunos de ellos con propiedades antioxidantes, entre ellos estigmasterol, taninos, ácido ascórbico, alcaloides, esteroides, saponinas, flavonoides (ácido clorogénico, kaempferol, luteolina, quercetina, apigenina, ácido cafeico), clorofila, beta-caroteno, cromo, cobalto, magnesio, hierro, potasio, fósforo, riboflavina, tiamina, zinc, beta-sitosterol, campesterol, caryophyllene, centaureidina (Carrera-Lanestosa y col. 2017).

El esteviósido es estable en medio ácido y en calor, por lo que se lo puede emplear adicionado a las comidas, ha sido aislado o sintetizado y estabilizado con ciclodextrinas como excipiente para un aditivo a infusiones y bebidas, o en golosinas reemplazando al azúcar.

Mecanismo de acción: A las dosis de 1 g por día el esteviósido disminuye los niveles de glucagón y la glucemia postprandial en un 18 % y las curvas de tolerancia a la sobrecarga de glucosa. Contribuye al tratamiento de la DM tipo 2 por estimular la secreción de insulina en las células beta del páncreas (Carrera-Lanestosa y col. 2017). Reduce la glucemia posprandial debido a que aumenta la captación de glucosa por los tejidos. Los glicósidos diterpenos son degradados a esteviol por la flora intestinal de diversas especies animales, incluyendo humanos, lo cual explica sus beneficios. Los glicósidos son poco absorbibles, por lo cual en plasma se alcanza una máxima concentración de 0.2 nM de esteviol, el cual es completamente absorbido por el intestino y excretado por vía renal y biliar. Hay muchos estudios preclínicos y clínicos que comprobaron la eficacia. En un modelo de ratas diabéticas debido a la administración de estreptozotocina, el tratamiento oral con el extracto acuoso de hojas de *Stevia* a dosis de 150, 200 y 250 mg/kg durante 3 semanas produjo un efecto hipoglucemiante, y luego la dosis de 250

mg/kg redujo el peso de las ratas. En otros modelos de DM con aloxano *Stevia* produjo un significativo efecto antioxidante y reducción de la hiperglucemia (Carrera-Lanestosa y col. 2017).

En pacientes de DM tipo II, que ingirieron una comida estandar con 1 g de esteviosido, se midió la glucosa sanguínea a las 4 horas, encontrando que se redujo la glucemia postprandial, lo cual sugirió que produce un efecto benéfico en el metabolismo (Gregersen y col. 2004).

A nivel cardiovascular, en pacientes con HTA moderada, 500 mg esteviósido, 3 veces/día, produjo efectos hipotensor sistólico y diastólico después de 3 meses (Chen y col. 2000). En aorta aislada demostró que su mecanismo vasodilatador es el bloqueo del influjo de calcio (Lee y col. 2001) y activación de canales de potasio (Wong y col. 2004). Demostró ser preventivo del atontamiento posterior a la isquemia cardíaca en ratas (Ragone y col. 2017).

También se encontró acción hipolipemiante, en pacientes que consumían extractos de *Stevia*, los cuales aumentaron su nivel de HDL y redujeron los niveles de colesterol, triglicéridos, y lipoproteínas de baja-densidad (LDL, VLDL) (Sharma y Mogra, 2009).

Además, actúa como antibacteriano (combate la placa dental), y como antiespasmódico intestinal, reduce el influjo de Ca^{2+} al músculo liso (Matera y col. 2012).

Por vía externa los extractos acuosos demostraron beneficios en casos de seborrea, dermatitis, eczemas y psoriasis.

Efectos adversos: no se han reportado.

Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey)



Foto de Drginseng, en: https://es.wikipedia.org/wiki/Panax_ginseng

El *Panax ginseng* es una planta originaria de China, de la familia Araliaceae, siendo utilizada la raíz. Es considerada adaptogénica (ver más detalles en el capítulo respectivo).

Los principales componentes son los saponósidos triterpénicos conocidos como ginsenósidos. Sin embargo, también posee en su composición glicanos, peptidoglicanos y heteroglicanos que al ser administrados en ratas por vía intraperitoneal generan un efecto hipoglucemiante muy marcado. Entre esos glúcidos complejos se destacan los panaxanos, cuyos pesos moleculares oscilan entre 1000 y 10 millones de Daltons.

El ginseng americano (*Panax quinquefolius* L.) también tiene acción hipoglucemiante.

Mecanismo como antidiabético: la administración de 200 mg raíz/día durante 8 semanas a pacientes de DM tipo II reduce la glucemia post-prandial y la hemoglobina glicosilada (HbA1). Sin embargo, en pacientes euglucémicos no se produce este efecto a menos que se administre inmediatamente antes de las comidas. La actividad hipoglucemiante se atribuye a los ginsenósidos Rb1, Rg1, Re, Rg3, CEG, Rb2, CY y DPG-3-2. Estos compuestos actúan sobre las enzimas que regulan el metabolismo de la glucosa y la liberación de insulina. Los panaxanos A y B aumentan la actividad de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH) hepática, la fosforilasa A y la fosfo-fructoquinasa (PFK), estimulando el consumo hepático de la glucosa. Además, el panaxano A disminuye la actividad de la G-6-fosfatasa mientras el panaxano B disminuye la actividad de la glucógeno-sintetasa, por lo cual se reduce el contenido de glucógeno hepático. También el panaxano B aumenta la producción de insulina pancreática y la sensibilidad tisular de la insulina por incrementar el número de receptores. Los panaxanos C, D y E, y otros compuestos contribuyen a la hipoglucemia. Además, la adenosina aumenta la lipogénesis y la acumulación del AMPc en los adipocitos (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Entre los ensayos clínicos, Shishtar y col. (2014) encontraron, en un meta-análisis de 16 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que el ginseng redujo significativamente la glucemia en ayunas comparada al control (-0.31 mmol/L, $p = 0.03$), pero no hubo cambios significativos en la insulinemia en ayunas y la HbA1 (glicosilada). Otro meta-análisis incluyó 8 ensayos que demostraron que la suplementación con ginseng mostró cambios significativos en la glucemia en ayuno (-0.306 mmol/L, $p = 0.01$), insulinemia postprandial (-2.132 mmol/L, $p = 0.008$), y HOMA-IR (*homeostatic model assessment* índice de resistencia a la insulina que se calcula como glucemia x insulinemia/405, y tiene valores normales menores a 1.96) (-0.397 mmol/L, $p = 0.006$) respecto al grupo control; sin diferencias en la glucemia postprandial (Chen y col. 2019).

Mecanismo en obesidad: cuando el ginsenósido Rb1 (10 mg/kg) se inyectó vía i.p. a ratones que llevaban una dieta rica en grasas (HFD) se redujo el peso corporal, la ingesta de alimento total y los contenidos de grasa, y de leptina y óxido nítrico hasta valores normales. En el núcleo paraventricular del hipotálamo se redujo la expresión del factor orexigénico neuropéptico Y (NPY) y aumentó el factor anorexigénico colecistoquinina (CCK). Además, los ginsenósidos contribuyen a inhibir la lipasa pancreática. La reducción del peso corporal y tejido adiposo se asocia a incrementos en la oxidación de ácidos grasos y en la actividad CPT-1 (gen involucrado en el catabolismo lipídico y en la termogénesis) en hepatocitos tratados con Rb1. El ginsenósido Rb1 puede aumentar la expresión del receptor activador de la proliferación de peroxisomas (PPAR, que participa en la sensibilidad de los tejidos a la insulina, favoreciendo la exposición de los transportadores de glucosa GLUT-4) y de su coactivador -1α (PGC-1 α), del gen CPT-1a y el de la acil-CoA oxidasa, que codifican para enzimas relacionadas a la lipólisis. Además, Rb1 redujo la expresión de los genes relacionados a la lipogénesis como SREBP1c (proteína 1c de unión al elemento regulatorio de esterol), FAS (ácido graso sintasa), ACC (acetil-CoA carboxilasa), y SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1). Además, ginsenósido Rb1 activó a la quinasa dependiente

de AMP (AMPK), induciendo la fosforilación de ACC para la inhibición de la síntesis de ácidos grasos en hepatocitos de ratas obesas (Jung y col. 2014).

Precauciones: No consumir en caso de: mujeres embarazadas o que estén amamantando, pacientes con hipertensión o arritmias cardíacas, pacientes con trastornos nerviosos. No consumir por más de 1 mes, y descansar 2-3 semanas entre tratamientos.

Interacciones medicamentosas: No consumir conjuntamente con otros antidiabéticos, anticoagulantes, antidepresivos u hormonas, porque pueden potenciarse los efectos respectivos.

Efectos adversos: con el uso frecuente y su suspensión puede aparecer un síndrome de abuso (HTA, insomnio, erupciones, diarrea matinal), amenorrea, depresión, anorexia, edema, gastritis, náuseas.

Arándanos (*Vaccinium myrtillus* L.)



Foto de Marek Silarsky en: https://es.wikipedia.org/wiki/Vaccinium_myrtillus

Aunque se usan las hojas y los frutos del arándano azul, familia Ericaceae, la actividad hipoglucemiante estaba originalmente descrita en las hojas. Entre sus componentes posee flavonoides (astragalina, hiperósido, quercetina, isoquercetina, meratina y avicularina), taninos catéquicos, ácidos fenólicos derivados del benzoico (ácido salicílico y gentísico) y del cinámico (ácido clorogénico), leucoantocianósidos, iridoides y sales minerales, entre ellas de cromo (Castillo García y Martínez Solis, 2016). Los frutos son ricos en antocianidinas, con propiedades antioxidantes.

Mecanismos de acción: la función del cromo (Cr^{+3}) es esencial en el metabolismo de los glúcidos, porque potencia la acción de la insulina. Forma un octapéptido llamado cromomodulina, que aumenta la respuesta de los receptores de insulina, y por ello aumenta la capacidad para transportar aminoácidos y glucosa al interior de la célula, ayudando a normalizar la glucemia. Hay evidencias de que el tratamiento de los adipocitos con $CrCl_3$ moviliza al transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática de los adipocitos. Además, el cromo es cofactor de la enzima tirosina-quinasa (Tyr-K) que traduce la señal del receptor de insulina al interior celular, por lo cual mejora la sensibilidad de los tejidos a la insulina. El cromo también actúa como

antioxidante y disminuye la degradación hepática de insulina (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

En ratas diabéticas por estreptozotocina, la administración de un extracto hidroalcohólico seco de hojas de *V. myrtillus* a 20 mg/kg redujo la glucemia en alrededor de un 26% en 2 diferentes estadios de diabetes, y demostró también propiedades hipocolesterolemiantes (Cignarella y col. 1996). En otro estudio más reciente, en ratas diabéticas por aloxano, se compararon los efectos de la administración del extracto seco de frutos de arándanos (2 g/día) con los de otro grupo tratado con glibenclamida 0.6 mg/kg (control positivo), ambos durante 4 semanas. Con arándanos se obtuvo una significativa reducción de la glucemia comparado con el control diabético y con el grupo de glibenclamida. El grupo con arándanos elevó la insulinemia, redujo los niveles de colesterol total, LDL-C, VLDL-C y triglicéridos (TG), y previno la reducción del nivel de HDL-C. Glibenclamida no afectó los niveles plasmáticos de insulina, colesterol y LDL-C, mientras el nivel de proteína C reactiva fue constante en ambos grupos de tratamiento. En pruebas histológicas se encontró una significativa elevación del tamaño de los islotes pancreáticos en ambos grupos de tratamiento, demostrando en conjunto que los frutos de arándano también protegen contra la hiperglucemia y la hiperlipidemia en la diabetes (Asgary y col. 2016).

Efecto anti-obesidad: puede reducir la ingesta de alimento por incrementar la saciedad. Cuando se administró extracto acuoso de arándanos a ratas en el agua de bebida durante 6 días, se redujo la ingesta de alimento y la ganancia de peso. Además, en ratones con dieta rica en grasas (HFD) la bebida del extracto redujo el peso y masa de grasa corporal total, respecto al grupo con HFD sin tratar. Las antocianinas redujeron la glucemia en el grupo HFD al nivel normal, siendo el efecto anti-obesidad de éstas mayor que el de los arándanos. Además, en ratas obesas con dieta rica en arándanos mejoró la dislipidemia y provocó cambios favorables en los genes relacionados al metabolismo lipídico, redujo los niveles de triglicéridos (TG) y colesterol total en las ratas obesas, sin cambiarlos en el grupo no-obeso. Aumentó la expresión de genes PPAR- α y PPAR- γ , y de factores de transcripción del metabolismo lipídico que estaban alterados en el tejido abdominal adiposo de las ratas obesas. En conclusion, los arándanos mejoran el metabolismo lipídico por regular a los genes relacionados (Jung y col. 2014).

Usos: Como antidiabético. En retinopatía diabética. En diarreas (por el contenido de taninos). En infusión al 1% o decocción 3-5% de hojas, en extracto fluido de frutos (2 g/día), extracto seco (5:1), tintura al 10%.

Efectos adversos: se reportaron suaves alteraciones gastrointestinales, especialmente irritación por ingesta de los frutos debido a su alto contenido de taninos.

Poroto (*Phaseolus vulgaris* L.)



Foto de Schnooby en: https://es.wikipedia.org/wiki/Phaseolus_vulgaris-

Esta planta de la familia Fabaceae fue utilizada antes de la comercialización de la insulina para el control de la DM, masticando en crudo el pericarpio o vaina, es decir el fruto desprovisto de semillas. En su composición posee celulosa, pectina, aminoácidos (Leu, Tyr, Arg, Lys, Trp), colina, inositol, trazas de heterósidos cianogenéticos, lectinas, flavonas, vitamina C, y sales minerales entre ellas cromo (Castillo García y Martínez Solis, 2016). Como se explicó para los arándanos, la presencia de cromo incrementa la sensibilidad de los tejidos a la insulina.

Por otra parte, los porotos en sí son una fuente rica de polifenoles, con potenciales beneficios en la salud humana por tener propiedades antioxidantes, antidiabéticas, antiobesidad, antiinflamatorio, antimutagénico y anticancerígeno (Ganesan y Xu, 2017). En estudios in vitro, los porotos comunes mostraron inhibición de α -amilasa, α -glucosidasa y dipeptidil peptidasa-IV que respectivamente metabolizan almidón y disacáridos para la absorción intestinal, y reducción de la degradación de las incretinas, todo lo cual reduce la hiperglucemia. Los componentes responsables de estos efectos parecen ser los flavonoides y sus glucósidos de delfinidina, petunidina y malvidina, antocianinas, catequinas, miricetina, 3-O-arabinósido, epicatequina, ácido vanílico, ácido siríngico y ácido O-cumárico. Estudios in vivo demostraron que los porotos conteniendo compuestos fenólicos reducen la glucemia y la hemoglobina glicosilada, y elevó la insulinemia en animales (Ganesan y Xu, 2017).

En estudios epidemiológicos asociados con la población china mostraron que la ingesta regular de porotos comunes se relaciona inversamente con el riesgo de DM tipo 2 (Villegas y col. 2008). En 56 pacientes diabéticos el consumo regular de porotos negros durante 3 meses redujo la glucemia y la hemoglobina glicosilada (Tang y col. 2008).

Por otra parte, otros estudios demostraron que el consumo de porotos 4 o más veces por semana redujeron el riesgo de enfermedad arterial coronaria (22%) y enfermedades cardiovasculares (11%), declinó el nivel de colesterol total en un 1% y el riesgo de enfermedad coronaria en un 2%, mientras la LDL se redujo en un 1%. Dos semanas de consumo regular de

porotos cocidos en pacientes con hipercolesterolemia demostró reducción significativa del colesterol total (12%) y de LDL (15%) (Winham y col. 2007).

En los últimos años, surgió el uso del extracto de semillas de *P. vulgaris* entre los denominados "bloqueadores del almidón" ya que interfieren con la degradación de los carbohidratos complejos, y por lo tanto reducen o lentifican la absorción intestinal, y reducen las calorías al favorecer la excreción de almidones. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó los efectos de un suplemento dietario conteniendo 445 mg de extracto de *Phaseolus vulgaris* el cual previamente demostró inhibir la actividad de la enzima alfa-amilasa, en 60 pacientes con sobrepeso (estable por al menos 6 meses). Se dividieron en 2 grupos homogéneos en edad, género y peso corporal, que tomaron el extracto o el placebo en una tableta por día durante 30 días consecutivos antes de una comida rica en carbohidratos. Pasado ese tiempo, los pacientes que recibieron *Phaseolus* con dieta rica en carbohidratos, de 2000 a 2200 calorías, tuvieron una reducción significativamente ($p < 0.001$) mayor en el peso corporal, índice de masa muscular, masa adiposa y espesor de ese tejido, así como de las circunferencias de cintura, cadera y muslo, pero mantuvieron la masa magra, todo en comparación con el grupo placebo, demostrando que el extracto redujo la obesidad (Celleno y col. 2007). Por otra parte, se ha efectuado una comparación de 6 estudios clínicos publicados que evaluaban la efectividad del extracto de *P. vulgaris* para bajar el peso corporal, en un meta-análisis que mostró una diferencia estadísticamente no-significativa en la pérdida de peso entre los grupos de *P. vulgaris* y placebo (diferencia media de $-1,77$ kg, con IC95% de $-3,33$ a $0,33$, NS). Otro posterior meta-análisis arrojó una reducción estadísticamente significativa en la grasa corporal a favor del grupo tratado con *P. vulgaris* sobre el placebo (diferencia media de $-1,86$ kg, IC95% de $-3,39$ a $-0,32$). La evidencia es pobre dada la heterogeneidad de los estudios (Onakpoya y col. 2011).

Efectos adversos: dolor abdominal, flatulencia, diarrea y cólicos.

Canela (*Cinnamomum* spp.)



Foto de Simon A. Eugster, en: https://es.wikipedia.org/wiki/Cinnamomum_verum

La corteza de la canela (*Cinnamomum* spp., familia Lauraceae), y su extracto mejoran la resistencia a la insulina y el metabolismo lipídico. Esto es debido a que activan a los genes de PPAR- α y PPAR- γ , cuyos blancos celulares son la lipoprotein lipasa (LPL), el transportador de glucosa GLUT4, y la acil-CoA oxidasa, en los adipocitos. En ratones C57BL/6J db/db (diabéticos genéticamente) que recibieron en bebida polvo de canela disuelto en agua, se redujo la glucemia

en ayunas, y la concentración de ácidos grasos libres, de LDL-colesterol, y de AST (aspartato aminotransferasa) debido a la activación de PPARs. En ratones ob/ob obesos por deficiencia de leptinas, el extracto de canela mejoró la sensibilidad a la insulina, la actividad locomotora estimulada por insulina y la tolerancia a la glucosa, mientras la secreción de insulina no cambió. El extracto de canela también mejora las características del síndrome metabólico. La canela actúa estimulando la acción de la insulina en tejidos, aumentando la activación de la vía de la quinasa PI3K y la tirosina fosfatasa, por lo cual se incrementa la exposición de transportadores de glucosa GLUT-4 y se favorece la oxidación tisular de la glucosa.

En un estudio clínico, 22 participantes con pre-diabetes tomaron 2 cápsulas (250 mg de extracto de corteza de canela) 2 veces por día durante 12 semanas y redujeron la presión arterial sistólica, la glucemia en ayunas, y la grasa corporal, e incrementaron la masa magra (Jung y col. 2014).

Uva (*Vitis vinífera* L.)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Vitis_vinifera

El extracto de los frutos y pericarpio de esta planta de la familia Vitaceae, y el vino tinto de buena calidad poseen resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbene) en 50-100 mg/g de hollejo. Este es uno de los polifenoles con alta capacidad antioxidante del extracto de *Vitis vinífera*. El tratamiento con resveratrol aumentó la captación de glucosa por activación de la AMPK. El extracto de *V. vinífera* inhibió la actividad de la glucógeno-fosforilasa b en células HepG2. Esta enzima está involucrada en el paso limitante de la glucogenólisis, que convierte el glucógeno en glucosa-1-P y lo metaboliza. Este es un buen blanco para tratar la diabetes tipo-2 porque ésta se caracteriza por tener alto nivel de glucosa hepática. En el conjunto de mecanismos, el extracto de *V. vinífera* reduce la hiperglucemia y los altos niveles de glucosa hepática en pacientes diabéticos tipo-2 (Oyenihi y col. 2016).

Goma Guar (*Cyamopsis tetragonoloba* L)



Foto de Tamil Nadu en: https://es.wikipedia.org/wiki/Cyamopsis_tetragonoloba

Se usa el endospermo de las semillas de esta planta de la familia Fabaceae, que contiene un mucílago espeso (goma guar), compuesto por unidades de galactosa y manosa (1 a 2) denominado galactomanano (PM 220.000).

Mecanismo de acción: la goma-guar se usa como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes y contribuye a reducir la glucemia y la colesterolemia, debido a su contenido de fibras y galactomanano que absorben la glucosa en el intestino (Capasso y col. 2003). De esta manera, se reduce la absorción intestinal de glucosa hacia la sangre. Se evaluaron los efectos de la suplementación dietaria con gránulos de goma guar (15 g/día, dividido en 3 dosis con cada comida, durante 3 meses) en comparación con un grupo control. Todos los pacientes de DM tipo 2 fueron aleatorizados a grupo tratado (16) o control (19), y se detectó una mejoría en el metabolismo de carbohidratos y lípidos en el grupo tratado en comparación con el control (Burgos y col. 1989). Otras comparaciones en meta-análisis no encontraron efecto benéfico en la obesidad (Capasso y col. 2003).

Efectos adversos: dolor abdominal, flatulencia, diarrea y cólicos.

Modo de administración: Se usa 5 gramos de semilla pulverizada cada 8 horas. Debe ingerirse con abundante agua.

Precauciones: No usar en caso de pacientes con obstrucción intestinal o dolor abdominal, o en mujeres embarazadas o que estén amamantando.

Interacciones medicamentosas: al igual que con otras fibras, se puede reducir la absorción de otro medicamento que se tome conjuntamente. Se recomienda alejar la toma del medicamento, a 1 hora antes de la goma guar o 2 horas después.

Ispagula (*Plantago ovata* Forssk.) - Llantén mayor (*Plantago major* L.)



Foto de: https://es.wikipedia.org/wiki/Plantago_ovata

Las semillas de plantago, en varias especies de la familia Plantaginaceae, tienen acción laxante de volumen, y se estudió su actividad hipoglucemiante, basada en que aporta fibra, y así reduce la absorción intestinal de glucosa.

En ratas Wistar, a las cuales se les indujo diabetes por inyección i.p. de 100 mg/kg de aloxano, se administró extracto metanólico de la planta entera de *Plantago major* vía oral a dosis de 500 mg/kg, y se comparó con otro grupo control (+) tratado con glibenclamida, y con un grupo control negativo, diabético sin tratar. Se midió la respuesta al test de tolerancia oral a glucosa (TTOG). El extracto promovió la captación de glucosa tisular y mejoró la eficiencia para la secreción pancreática de insulina, contribuyendo a controlar la diabetes (Abud y col. 2017).

La influencia de la cascara de Ispagula sobre la glucemia postprandial se evaluó en 7 voluntarios sanos, todas mujeres de 35 a 45 años de edad. En el primer ensayo se administró 50 g de glucosa en 125 ml agua (seguido por 150 ml agua). En el ensayo 2, desarrollado una semana más tarde, las mismas mujeres recibieron 10.5 g de cáscaras de semillas de Ispagula agregada a la solución de glucosa. En ambos ensayos se tomaron muestras sanguíneas a 0, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 minutos luego de la administración y se midió la glucemia. El área bajo la curva de glucemia-tiempo en el ensayo 2 fue un 13.6% más bajo en el grupo tratado con ispagula que en el ensayo 1 ($p < 0.05$). Las curvas del ensayo 1 fueron consideradas normales en 4 de los 7 voluntarios, mientras en las otras 3 había historia de prediabetes (glucemia sobre 180 mg/100 ml); antecedentes familiares de diabetes e hipoglucemia en otros 2 casos. En todos los casos, la fibra redujo la glucemia máxima y las variaciones sin aparición de hipoglucemia (Sierra Vega y col. 1999). Este estudio demuestra que la fibra es capaz de adsorber la glucosa intestinal y reducir la absorción de glucosa.

Efectos adversos: similares a otras fibras, diarrea, sensación de lleno estomacal o dolor.

Aloe (*Aloe vera* L.)



Foto de Diego Delso en: https://es.wikipedia.org/wiki/Aloe_vera

El extracto del jugo o acíbar de la hoja carnosa de esta planta de la familia Asphodelaceae, que se extrae por incisión de la cutícula, se utiliza como hipoglucemiante, y disminuye el nivel de triglicéridos plasmáticos. También es laxante. En contraste, la pulpa o gel es hiperglucemiante, y citoprotector en dermatología.

Los efectos agudos y crónicos del exudado o acíbar de las hojas de *Aloe barbadensis* y su principio activo amargo se estudiaron en la glucemia de ratones diabéticos por administración de aloxano. Los aloes se administraron oralmente a dosis de 500 mg/kg, mientras el principio amargo se administró por vía i.p. a 5 mg/kg. El efecto hipoglucemiante de una dosis simple oral de aloe fue insignificante, pero el del principio amargo fue significativo, importante y duró más de 24 hs, con su máxima hipoglucemia a las 8 h. En estudios crónicos, aloe se administró 2 veces por día, y el principio amargo una vez por día durante 4 días. La máxima reducción en la glucemia se observa al 5to día en ambos casos. Se adjudicó el efecto a una estimulación de la síntesis y/o la liberación de insulina desde el páncreas (Ajabnoor 1990; Sánchez y col. 2020). Además, la administración tópica de *Aloe vera* (60 mg/mL, 4 veces al día durante 3 días en gotas oftálmicas) favoreció la re-epitelización córnea en ratas Wistar diabéticas por administración de estreptozotocina con lesión por aplicación de álcali en la córnea (Atiba y col. 2015). En otros experimentos con animales genéticamente modificados demostraron que son los polisacáridos de *Aloe vera* (100 µg/g durante 3 semanas) los responsables de la reducción de la glucemia (Kim y col. 2018).

En cuanto a las evidencias clínicas, la ingesta de *Aloe vera* (300 mg, 2 veces por día durante 4 semanas) disminuyó la glucemia en ayunas en personas pre-diabéticas (Sánchez y col. 2020).

Efectos adversos: puede producir espasmos intestinales, diarrea y dolor abdominal; coloración de la orina.

Precauciones: No debe usarse por períodos de tiempo mayores a 1 o 2 semanas debido al riesgo de deshidratación. No usar en mujeres embarazadas o que estén amamantando, o en

niños pequeños. Sólo deben consumirse preparaciones oficinales de *Aloe vera* ya que la preparación requiere cuidados especiales.

Pezuña de vaca (*Bahuinia forficata* Link. ex *B. candicans*)



Foto de: <https://ced.agro.uba.ar/botanicovirtual/index.php?q=node/3050>

Esta planta de la familia Fabaceae es nativa de nuestra región, y posee hojas en forma bipalmada que asemejan a la huella de una pata o pezuña de vaca, y flores blancas con aspecto de orquídea. Ha demostrado tener una interesante actividad hipoglucemiante en la infusión de las hojas.

Entre sus componentes activos, posee: beta-sitosterol, guanidina, trigonelina y flavonoides (kaempferitrina aumenta captación de glucosa en músculo de ratas, similar a insulina) (Capasso y col. 2003). Por cromatografía se identificaron rutinósidos y ramnósidos derivados de kaempferol y quercetina, los cuales se consideran marcadores quimiotaxonómicos y responsables de la actividad antioxidante. La presencia de kaempferitrina, que es un agente antidiabético, ha sido confirmada (Santos y col. 2019).

La actividad hipoglucemiante de una infusión de hojas desecadas al 20% de *Bahuinia candicans* Benth. (Leguminosae) se evaluó por vía oral en ratas normales, en las que no alteró la glucemia, y en ratas diabéticas por administración de aloxano y estreptozotocina, en las cuales redujo la glucemia en un 39% (Lemus y col. 1999). En conejos diabéticos por aloxano, 8 mg/kg del extracto crudo y el extracto butanólico redujeron la glucemia y la glucosuria, aumentando el metabolismo periférico de glucosa (Fuentes y col. 2004). En otra especie, *Bahuinia holophylla* (Bong.) Steud. (Fabaceae), también empleada tradicionalmente para tratar la diabetes, se evaluó el efecto de un extracto (200 o 400 mg/kg) administrado durante 14 días a ratones diabéticos por estreptozotocina. Se estimó la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a insulina, la expresión de proteínas, y la inhibición de la glucosidasa intestinal. La dosis de 400 mg/kg del extracto redujo la glucemia (desde 468 a 269 mg/dL en promedio en ratones diabéticos), mejoró la tolerancia a la glucosa, disminuyó los niveles de colesterol y triglicéridos, e incrementó la expresión del mRNA de proteínas involucradas en la glucogénesis en hígado y músculo (síntesis de glucógeno), tal como PI3-K/Akt, GS (glucógeno-sintasa), GSK3- β (ser-9), AMPK y el transportador de glucosa GLUT-4. La actividad de maltasa intestinal fue inhibida tanto in vitro (CI50: 43.0 μ g/mL para el extracto, mostrando más potencia que la acarbosa cuya CI50 fue de 516.4 μ g/mL) como in vivo.

Los resultados mostraron que el efecto hipoglucémico se asoció a la estimulación de la glucogenogénesis, y a la inhibición de la gluconeogénesis y de la absorción intestinal de glucosa, sin aumentar la insulinemia basal (De Paula Camaforte y col. 2019).

Otro estudio evaluó los efectos del extracto comercial de la especie *Bauhinia forficata* en ratas expuestas a bisfenol A (BPA, un material de industria alimenticia) midiendo el estado hepático antioxidante y la capacidad de almacenamiento de glucógeno. *B. forficata* redujo la glucemia previamente elevada por BPA, y previno la temprana hiperglucemia en el test de tolerancia a la glucosa. Este efecto se relacionó a que mientras BPA redujo los depósitos hepáticos de glucógeno, *B. forficata* contribuyó a su recuperación. Además, BPA y *B. forficata* elevaron los niveles de triglicéridos y VLDL-colesterol, y redujeron las concentraciones de colesterol total y LDL-colesterol. BPA aumentó los niveles hepáticos de malondialdehído y redujo la actividad de catalasa, sugiriendo que indujo estrés oxidativo hepático. Por el contrario, *B. forficata* redujo la concentración de malondialdehído sin interferir con la actividad de catalasa; por lo cual su efecto se debe a una actividad antioxidante atribuida al contenido de flavonoides (kaempferol y miricetina). Por ello, *B. forficata* demostró que sus propiedades hipoglucemiantes y antioxidantes son capaces de reducir el efecto diabético de BPA (Pibafo y col. 2019).

En un estudio clínico aleatorizado paralelo profiláctico terapéutico fase II en 30 pacientes, diabéticos de entre 40 y 70 años, de ambos sexos, sólo controlados con hipoglicemiantes orales, tomaron durante 5 meses de 1,5 a 2 gotas tintura/Kg o 2 tazas de infusión dividido en 3 dosis, media hora antes de las comidas principales. El estudio se realizó para aprobar un producto comercial a base del extracto de *B. forficata*, observándose una mejoría importante en los pacientes diabéticos en cuanto a su glucemia y disminución parcial o total de la microalbuminuria. En otro estudio clínico piloto de *Bauhinia forficata* en 10 pacientes, con edad promedio 54.3; índice de masa corporal (IMC) anormal con 100% de sobrepeso y obesidad morbosa, con diagnóstico de diabetes de 6.5 años, glucosurias positivas en 5 de ellos, albuminuria en 6, HbA1c promedio de 9.7%, todos con insuficiencia renal crónica (IRC). Posteriormente a las 16 semanas de atención suministrando una taza 120 mL de *Bauhinia forficata* en las mañanas después del desayuno y otra taza después del almuerzo, se obtuvo una mejoría general en los pacientes, con 7 de ellos alcanzando glucosuria 0, albuminuria entre 0 y menos del 50% de la original, HbA1c: 7.4%; mejoría en IRC y eliminación de los edemas de miembros inferiores. Ninguno de los pacientes dejó de utilizar su tratamiento convencional, ya sea sulfonilurea, metformina o insulina. La HbA1c disminuyó en forma global en el 23.7% de los pacientes. En otro estudio clínico, 25 pacientes de DM tipo 2 (edad promedio 62 años) se reclutaron, sin grupo control, para evaluar los efectos de la infusión 0.4% de *Bauhinia forficata* en los perfiles lipídicos, al beber 200 mL de té 2 veces al día durante 3 meses. Se observó disminución significativa en los niveles de triglicéridos y colesterol total de 48 y 17 mg/dL, respectivamente. Por todo esto, el consumo de *B. forficata* puede ayudar a mejorar la glucemia y el perfil lipídico en pacientes diabéticos o de síndrome metabólico (Cordova Mariángel y col. 2019).

Usos: en Diabetes tipo II, antidiarreico, antibacteriano, diurético, antiinflamatorio, antioxidante, e hipocolesterolemia.

Modo de administración: infusión al 2% (2-3 tazas/día)

Efectos Adversos: el uso por largos períodos puede producir bocio e hipotiroidismo (inhibe la peroxidasa).

Precauciones: No usar en caso de mujeres embarazadas o que estén amamantando. Pacientes con hipotiroidismo. Niños pequeños.

Carqueja (*Baccharis trimera* Less., *B. genistelloides*)



Foto de Matheus Hidalgo, en: https://es.wikipedia.org/wiki/Baccharis_trimera

Esta planta originaria de Brasil, de la familia Asteraceae, contiene en sus hojas compuestos fenólicos como ácido cafeico y clorogénico y sus derivados, flavonoides (apigenina, luteolina, diosmetina, quercetina, hispidulina y genkwanina entre otros) y derivados triterpénicos del ácido oleánico y clerodanos.

Usos: interno como hipoglucemiante, colerético, colagogo. Por vía externa: en heridas y ulceraciones. Para reducir la glucemia y colesterol se prepara infusión de hojas o decocción de tallos. En personas normoglucémicas el extracto acuoso redujo la glucemia.

Mecanismos: En ratas diabéticas por aloxano la infusión al 5% durante 6 días redujo glucemia de 309 a 87 mg/dL. Se evaluó la administración oral del extracto crudo y las fracciones n-butanólica y acuosa residual de *Baccharis articulata* (Lam.) en los niveles de glucemia, secreción de insulina, y contenido de glucógeno en hígado y músculo, así como la acción in vitro en la actividad intestinal de disacaridasa y la glicación de albumina. Se redujo la glucemia con el extracto, y la fracción n-butanólica rica en flavonoides estimuló la secreción de insulina, exhibiendo un índice insulínogénico similar al de glipizida. Además, esta fracción aumentó el contenido de glucógeno en hígado y músculo. In vitro se inhibió la actividad de maltasa y la formación de productos de glicación avanzada. Los resultados demostraron que *B. articulata* exhibe una actividad significativa antihiper glucemiante y secretagoga de insulina, con potencial acción anti-diabética (Kappel y col. 2012).

Por otra parte, en un estudio se investigó el efecto del extracto hidroetanólico de *B. trimera* en la prevención del estrés oxidativo (redox) inducido por la diabetes y sus propiedades hipoglucemiantes. Se trataron 48 ratas hembra en 6 grupos: C (control), C600 (control + extracto

600 mg/kg), C1200 (control + extracto 1200 mg/kg), D (diabético por aloxano), D600 (diabético + 600 mg/kg extracto), y D1200 (diabético + 1200 mg/kg extracto). El modelo de diabetes (tipo 1) presentó hiperglucemia y reducción en la insulinemia y en el peso corporal. Después de 7 días de tratamientos, el grupo D mostró cambios bioquímicos en plasma, tal que elevó urea, triglicéridos, alanina-aminotransferasa (ALT), y aspartato-aminotransferasa (AST), y carbonil proteínas. Respecto a las enzimas antioxidantes, en D aumentó la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) pero se redujo las de catalasa y glutatión-peroxidasa, lo cual mostró que la diabetes generó daño oxidativo con aumento de ROS (especialmente H₂O₂), lo cual genera las consecuencias típicas a nivel endotelial. Esas alteraciones enzimáticas se visualizan desde su mRNA, por lo cual ocurren a nivel génico. El tratamiento de las ratas diabéticas con el extracto de *B. trimera* resultó en una mejoría del perfil glucémico y la función hepática, disminuyó el daño oxidativo, y mejoró la expresión del mRNA de las enzimas antioxidantes, demostrando el efecto protector del extracto hidroetanólico de *B. trimera* contra las consecuencias de la diabetes (do Nascimento Kaut y col. 2018).

Precauciones: No usar en caso de mujeres embarazadas (es abortivo y úterotónico), mujeres que estén amamantando, pacientes medicados con otros antihipertensivos (potencia la hipotensión), pacientes con litiasis o coleditiasis.

Sarandí blanco (*Phyllanthus sellowianus* Klotzsch)



Foto en: <http://terranostra-terranostra.blogspot.com/2009/12/sarandi-blanco-phyllanthus-sellowianus.html>.

La corteza y tallos jóvenes, además de las hojas, de esta especie vegetal de la familia Phyllantaceae son ampliamente utilizadas en medicina popular como hipoglucemiante y diurética. El phyllantol (alcaloide) es el compuesto responsable de la actividad hipoglucemiante de la infusión de las partes aéreas, pero también posee flavonoides que contribuyen al efecto.

En modelos de diabetes por estreptozotocina en ratas, una infusión al 5% durante 26 días del extracto de sarandí redujo la glucemia. En modelos de ratones diabéticos, dosis crónicas de 200 mg/kg del extracto dieron hipoglucemia comparable a la de la dosis de 10 mg/kg de glibenclamida. Se evaluó el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del "sarandí blanco"

utilizando ratones genéticamente modificados C57BL/Ks db/m (desarrollan una lenta diabetes) en condiciones normales, o tratados con sobrecarga de glucosa y con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ, 60 mg/kg i.p). Con el extracto a 0,5 y 5 mg/kg, los animales normales tuvieron leve reducción de la glucemia, los de sobrecarga de glucosa la normalizaron, y en los diabéticos la glucemia se mantuvo en los rangos normales. Los resultados demostraron el efecto hipoglucemiante del extracto acuoso del "sarandí blanco" (Navarro y col. 2004). En otro estudio en ratones hiperglucémicos por estreptozotocina se evaluó el efecto hipoglucémico de las fracciones obtenidas de la corteza de *P. sellowianus* mediante el fraccionamiento bioquímico. El extracto acuoso se particionó con diclorometano y butanol rindiendo las respectivas fracciones A, D y B. Las fracciones B y A, se administraron a la dosis de 200 mg/kg vía oral, y redujeron la glucemia a las 6 y 9 h, mientras la fracción D fue inefectiva. La reducción en la glucemia obtenida con las fracciones B y A fue similar a la observada con glibenclamida (10 mg/kg) la cual fue usada como referencia de droga hipoglucemiante. El análisis fitoquímico de fracciones B y A reveló la presencia de flavonoides, de los cuales rutina e isoquercitrina fueron los mayores constituyentes (Hnatyszyn y col. 2002).

Preparación: Infusión: al 1% de las hojas, beber 1 taza 3 veces al día. Cocimiento: (al 2%) 20 gramos en 1 litro de agua, beber 1 taza 3 veces al día. Tintura madre de Sarandí: 30 gotas 3 veces al día.

Precauciones: Posible sinergismo con drogas hipoglucemiantes. Evitar el uso en embarazo y lactancia.

Noni (*Morinda citrifolia* L.)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Morinda_citrifolia

Esta planta de la familia Rubiaceae es nativa del Sudeste de Asia, y crece desde la India al este de la Polinesia desde donde se cree que ha difundido al Caribe, México y Sud América. La fruta es la parte empleada, y está compuesta por un 90% de agua y 10% de materia seca, que contiene sólidos solubles de los cuales el 5% son azúcares reductores (fructosa y glucosa) y 1.3% de sacarosa. El resto de los sólidos es proteína y fibra dietaria. En 2010, la Comisión Europea aprobó la fruta "noni" en puré como un nuevo ingrediente alimenticio (Almeida y col. 2019).

La vitamina C es el principal componente de las frutas, además posee vitamina A, niacina, manganeso, selenio, y el iridoide deacetilasperulosídico. La extracción del jugo se hace directamente por expresión de los frutos, produce un jugo liviano y coloreado con alto contenido de azúcar y baja acidez, proceso en el cual no sufre envejecimiento natural ni fermentación. El jugo natural también fluye desde la fruta en reposo, para beber. Industrialmente, el extracto se fermenta y pasteuriza. El polvo de noni es producido a partir de la fruta sin semillas, o desde el jugo por evaporación (Almeida y col. 2019).

Propiedades hipoglucemiantes: en ratas diabéticas por estreptozotocina se administró el jugo fermentado a dosis de 2 mL/kg 2 veces al día, con una caída significativa en la glucemia y en el peso después de 20 días. Además, redujo el daño hepático propio de la diabetes. Dado que la insulina reduce la gluconeogénesis por modular a factores de transcripción como el FoxO1, se evaluó si el jugo fermentado de noni afecta al metabolismo de la glucosa via fosforilación de FoxO1 en ratones expuestos a una dieta rica en grasas y jugo de noni durante 12 semanas. El jugo de noni actuó por inhibición de la expresión del mRNA del FoxO1 hepático, causando con ello hipoglucemia y reducción del peso y mejoría del metabolismo de la glucosa en dietas ricas en grasa. En un ensayo clínico con 20 pacientes diabéticos tipo 2 tratados con jugo de noni durante 8 semanas, se redujo la glucemia levemente, y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Por ello, es útil como aditivo para la dieta de pacientes diabéticos. Entre los componentes, las antraquinonas mostraron un potencial insulino mimético para mejorar la captación de glucosa a través de la activación de AMPK (proteínquinasa activada por adenosina monofosfato). Además, la fruta de noni posee antioxidantes naturales (Almeida y col. 2019).

En obesidad: se evaluaron los efectos del extracto seco de hojas de *M. citrifolia* en ratas con un modelo de obesidad asociado al síndrome metabólico (SM), obteniendo que las ratas tratadas con noni redujeron su peso respecto al control de SM. Además, la suplementación con sacarosa al extracto de noni administrado a otro grupo de ratas redujo mucho el nivel de TG respecto al control de SM sin tratar, además de reducir la grasa abdominal asociada con el alto contenido de adiponectina en el tejido adiposo. En otro estudio, el extracto etanólico de noni redujo el contenido lipídico en sangre y en materia fecal, los niveles de insulina y leptina y la adiposidad en ratas tratadas con una dieta rica en grasas durante 9 semanas. En resumen, noni generó mejoras en las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. Además, el jugo redujo los efectos de la dislipidemia causada por estrés oxidativo atribuido a fumar cigarrillos, en 132 adultos en un estudio clínico que tomaron diariamente hasta 188 mL de jugo de noni. Los tratados con noni experimentaron alta reducción de los niveles de colesterol, LDL, triglicéridos, y homocisteína, así como elevación de los niveles de HDL-colesterol (Almeida y col. 2019).

Acción cardiovascular y gastrointestinal: Gilani y col. (2010) evaluaron la acción antispasmodica, vasodilatadora, y cardiosupresora del extracto acuoso de raíz de *M. citrifolia* en células aisladas en cultivo de yeyuno de conejo, aorta de rata y conejo, y aurícula de cobayo. Los resultados mostraron efecto vasodilatador y espasmolítico, con reducción de las contracciones espontáneas del yeyuno y de la aurícula, así como inhibición del inotropismo auricular. En aorta, el extracto relajó la contracción inducida por el agonista alfa-adrenérgico

fenilefrina. Estos resultados dan base al uso del extracto de *M. citrifolia* en el tratamiento de la diarrea y la hipertension, y sugieren que todos estos efectos del extracto son mediados posiblemente a través del bloqueo de los canales de calcio voltaje-dependiente.

Graviola o guanábano (*Annona muricata*)



Foto de Tom Rulkens en: https://es.wikipedia.org/wiki/Annona_muricata

La graviola o guanábana se conoce desde el Perú prehispánico, es oriundo de Norte y Sudamérica, de la familia Annonaceae. Se ha usado tradicionalmente en casos de diabetes, raquitismo, catarros, indigestión y parasitosis intestinal por sus propiedades astringentes, depurativas y digestivas. Se usan la corteza, raíz, hojas y frutos. Entre sus fitoconstituyentes se incluyen alcaloides, megastigmanos, flavonoides, triglicósidos, fenoles, ciclopéptidos y aceites esenciales, pero es rica en acetogenina. Los alcaloides demostraron acción antidepresiva, las acetogeninas llamadas annomuricina A, B y C, annomutacina, annopentacina, y otros derivados, demostraron acción anticancerígena en células aisladas de pulmón, mama y colon, con mecanismos inhibitorios contra el complejo I mitocondrial (NADH: ubiquinona oxidoreductasa). También a altas dosis los extractos significativamente suprimieron la expresión de los autacoides pro-inflamatorios TNF- α e IL-1 β en el tejido, explicando su actividad anti-artrítica porque contribuye a la supresión de citoquinas pro-inflamatorias. En África se emplea para tratar convulsiones, y a 100 y 300 mg/kg significativamente redujo la incidencia y mortalidad por convulsiones tónicas y clónicas (Moghadamtousi y col. 2015).

Acciones metabólicas: Un estudio investigó la actividad del extracto metanólico de hojas de *A. muricata* (100 mg/kg) administrado por inyección intraperitoneal durante 2 semanas en ratas diabéticas por estreptozotocina, lo cual redujo la glucemia desde 21.64 a 4.22 mmol/L. La misma dosis del extracto redujo significativamente el nivel de colesterol total, de LDL-colesterol, de TG y de VLDL-colesterol (Adeyemi y col. 2008). La actividad antidiabética fue explicada por sus acciones antioxidante y de protección de las células β -pancreáticas, a las que ayudó a regenerar (Florence y col. 2014). El extracto etanólico de la corteza también demostró propiedades

antidiabéticas e hipolipidémicas en ratas diabéticas por aloxano. En las semillas y hojas se encontraron enzimas antioxidantes, incluyendo catalasa y superóxido dismutasa (SOD), y antioxidantes no-enzimáticos, incluyendo vitaminas C y E, mientras el extracto de corteza causó una reducción en la peroxidación lipídica en hígado y cerebro. También se observaron propiedades antihipertensivas en el extracto acuoso de las hojas, ya que al administrarlo en ratas normotensas produjo hipotensión dependiente de la dosis, sin cambios en la frecuencia cardíaca, sugiriéndose un efecto antagonista del influjo de calcio vascular (Moghadamtousi y col. 2015).

Guayaba (*Psidium guajava* L.)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Psidium_guajava

Esta planta de la familia Myrtaceae posee frutos muy apreciados en Perú, Colombia y Ecuador. Las hojas son empleadas por su gran contenido en polifenoles, con acciones antibacterianas, gastrointestinales y antidiabéticas.

Mecanismos: el extracto de hojas inhibe la formación de productos de glicación avanzada, debido principalmente a la presencia de ácido gálico, catequina y quercetina. Además, otros flavonoides inhibieron la actividad de enzimas intestinales sucrasa, maltasa, α -amilasa y α -glucosidasa, esta última debido a sinergismo entre polifenoles y polisacáridos. El extracto etanólico inhibió a la enzima dipeptidil-peptidasa-4 (PDP4) por la presencia de glicósidos flavonoles. Quercetina también inhibió la captación de glucosa en hígado. En estudios celulares, el extracto de guayaba mejoró la expresión y fosforilación de proteínas relacionadas a la señal de insulina, promovió la síntesis de glucógeno y las vías de glucólisis. Estos mecanismos dan base a que el extracto de guayaba mejora la resistencia a la insulina en los hepatocitos.

En conejos con dieta rica en grasas, el extracto de hojas de guayaba redujo el nivel de colesterol plasmático, aumentó el HDL, y redujo el LDL y la hiperglucemia. Además, redujo el estrés oxidativo inducido por hipercolesterolemia en ratas. Por otra parte, en ratas diabéticas por aloxano o por estreptozotocina el extracto etanólico de hojas desarrolló hipoglucemia y reducción

de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos, mientras aumentó el nivel de HDL después de 21 días de tratamiento.

A nivel odontológico, los extractos de guayaba atenúan la formación y adherencia de la placa dental en parte por efectos antibacterianos de taninos y flavonoides, con efectos favorables analgésicos y antiinflamatorios benéficos en la enfermedad periodontal.

A nivel gastrointestinal, guayaba protege al estómago contra la ulceración debido a que inhibe las lesiones, reduce el volumen secretorio gástrico y la secreción ácida, y eleva el pH gástrico, atribuido a los flavonoides. En ratones se investigó el efecto antidiarreico, que se relacionó a la inhibición del tránsito intestinal y la demora del vaciamiento gástrico, y en parte al efecto antimicrobiano. En conejos se encontró que el efecto antiespasmódico se debe a la inhibición de los canales de calcio y de su influjo al músculo liso intestinal. También se comprobó efecto antihepatotóxico, con reducción de las enzimas y transaminasas. Se atribuye a la quercetina, como principal principio activo, que puede restaurar la capacidad de absorción de la mucosa intestinal y acelerar el movimiento del intestino (Díaz de Cerio y col. 2017).

Usos: en diabetes, hiperlipidemia, síndrome de colon irritable

Efectos adversos: mareos, molestias estomacales, temblor de piernas.

Precauciones: evitar en diarrea persistente por más de 3 días, embarazo y lactancia, estreñimiento, hematoquecia (sangrado rectal), hipersensibilidad a la fórmula, melena (heces negras y viscosas por la presencia de sangre en ellas), niños menores de 8 años, obstrucción intestinal.

Plantas hipolipemiantes

Recordemos que el colesterol del organismo proviene de la absorción intestinal (al igual que los triglicéridos, TG) y de su síntesis *de novo* hepática, y que las lipoproteínas regulan su disponibilidad hacia los tejidos y al hígado en un balance finamente regulado por enzimas y cofactores de reconocimiento (apolipoproteínas). Los mecanismos básicos que se han identificado como blanco de los principios activos de diversas plantas medicinales son algunos de los siguientes:

- Inhibición de la síntesis *de novo* de colesterol en el hígado (inhibición de la HMG-CoA-reductasa), lo cual reduce la liberación de VLDL-col a plasma y estimula la expresión de los receptores de LDL hepáticos que lo captan, y así reducen su nivel plasmático.
- Aumento de la degradación de TG por estimulación de la lipasa en el tejido adiposo, lo cual provoca reducción de las lipoproteínas ricas en TG (LDL y VLDL plasmáticas).
- Aumento del nivel de HDL-colesterol en plasma, que es la vía de remover colesterol del endotelio y conducirlo a su degradación hepática, en parte por inhibición de la lipoproteín- lipasa del endotelio arteriolar en tejidos.
- Aumento de la excreción biliar de ácidos biliares, a veces por adsorción intestinal de los mismos, lo cual estimula al hepatocito a convertir colesterol en nuevos ácidos biliares, y a inducir

la expresión de los receptores de LDL hepáticos que lo captan, disminuyendo así el nivel plasmático de LDL-colesterol.

- Inhibición de la absorción intestinal de colesterol.

Alcaucil, alcachofa, cynara (*Cynara scolymus* L.)



Foto de F. Lopez Anido, UNR en: https://es.wikipedia.org/wiki/Cynara_scolymus

Las hojas de esta planta de la familia Asteraceae se usan como colerético, diurético e hipolipidémico.

Contiene 1% de derivados del ácido cafeico (cinarina, ácido clorogénico), 1% flavonoides (apigenina, luteolina), esencias y lactonas sesquiterpénicas (Capasso y col. 2003).

Mecanismo: Inhibe la oxidación del LDL-colesterol, liberando ésteres de colesterilo (EC) hacia los tejidos, inhibe la incorporación de acetato, reduce la síntesis *de novo* de colesterol (inhibe a la enzima hidroximetilglutaril-Co A-reductasa [HMGCoA-reductasa] que cataliza la síntesis de colesterol hepática) (Capasso y col. 2003). En consecuencia, reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos (TG), y esos mecanismos de atribuyen mayormente a la cinarina. Además, el extracto de *Cynara* inhibe a las fosfodiesterasas (PDEs), que juegan un rol en la regulación de AMPc y GMPc y sus vías, en sus componentes flavonas luteolina y ácido 3,4-dicafeoilquínico. Los inhibidores de PDE producen efectos anti-inflamatorios, vasodilatadores y antitrombóticos (Röhrig y col. 2017). Por ello, el consumo de productos inhibidores de PDE puede reducir el riesgo cardiovascular. Además, el extracto de *Cynara* demostró propiedades antioxidantes. Un estudio evaluó el efecto de los extractos acuoso y etanólico de alcaucil sobre el estrés oxidativo intracelular estimulado por mediadores inflamatorios (TNF-alfa y lipopolisacáridos, LPS) y la formación de LDL-colesterol oxidado (ox-LDL) en células endoteliales y monocitos. El estrés oxidativo refleja la producción intracelular de las especies reactivas de oxígeno (ROS) medido a través de la oxidación de 2',7'-diclorofluoresceina hidrogenada (DCFH) a 2',7'-diclorofluoresceina (DCF) que emite fluorescencia. Los 2 extractos de *Cynara* inhibieron la producción de ROS basal y estimulada en las células endoteliales y monocitos en un modo dosis-dependiente. El extracto etanólico (50 µg/ml) redujo la producción de ROS intracelular inducida por ox-LDL en un 60% en endotelio y 76% en monocitos, mientras el extracto acuoso (50 µg/ml) la

redujo en un 43%. Las concentraciones efectivas (25-100 µg/ml) fueron menores a las citotóxicas (1 mg/ml), y por lo tanto los extractos fueron efectivos como preventivos contra el estrés oxidativo inducido por mediadores inflamatorios y seguros, reduciendo la oxidación del LDL-colesterol (Zapolska y col. 2002).

Una comparación en meta-análisis de 10 ensayos clínicos, controlados aleatorizados sugirió que la administración de extracto de *Cynara* tuvo efecto reductor sobre la circunferencia de cintura (media de -1.11 cm, $p < 0.05$), pero no tuvo efectos en el peso ni en el índice de masa corporal. Sin embargo, el análisis de subgrupos mostró que sí redujo el peso en pacientes hipertensos (Hemati y col. 2021). Además, los efectos antidiabéticos se están evaluando actualmente en un ensayo clínico de fase 3, así como los mecanismos de hipoglucemia, en un tratamiento de 12 semanas con un extracto estandarizado de *Cynara scolymus* en pacientes de DM tipo 2 en comparación con placebo, que tendrá su finalización en 2022. El efecto antidiabético se atribuyó a la presencia de ácido clorogénico, luteolina y apigenina. Entre los posibles mecanismos se citan la reducción de la gluconeogénesis, el aumento de la secreción de GLP-1 y la modificación de la señal de insulina (Clinical Trials 2020). También se compararon estudios que evaluaron los efectos de *Cynara* en el perfil glucémico estudiado en 5 estudios clínicos aleatorizados, y encontraron que la administración produjo una significativa reducción de la glucemia en ayunas (-5.28 mg/dl). Sin embargo, otros índices no variaron significativamente, como la insulinemia en ayunas (-0.45 µUI/dl; $p = 0.20$), o la hemoglobina glicosilada (HbA1c, -0.09, $p = 0.09$), concluyendo que es más efectivo en la reducción en un modelo de resistencia a insulina (-0.52) que en la suplementación (Jalili y col. 2020).



Dosis: 4 - 9 g hojas/ día, en extracto fluido 1:2 (3-8 ml) o 640 mg extracto 3 veces/día.

Efectos adversos: dermatitis de contacto (cruzada con manzanilla, caléndula, tanacetum).

Usos: hipolipemiente, colerético, colagogo y protector hepático.

Ajo (*Allium sativum* L.)



Foto de: <https://es.wikipedia.org/wiki/Allium>

El bulbo o fruto del ajo, perteneciente a la familia Liliaceae, disminuye el nivel de colesterol total, aumenta el HDL-colesterol y disminuye el nivel de LDL-colesterol. La comisión E Germana avala su uso como hipolipemiente. Además, es antihipertensivo, vasodilatador y antiagregante plaquetario.

Mecanismos: Inhibe la biosíntesis de colesterol hepática (HMGCoA-reductasa) por lo cual reduce la concentración de LDL y colesterol total. Aumenta la actividad de lipasa de adipocitos (reduce la concentración plasmática de TG). Aumenta los niveles plasmáticos de HDL.

Se emplea fresco o desecado, en dosis equivalente a un diente de ajo por día (600-900 mg extracto seco), además como extracto acuoso o tintura.

Sus principios activos contienen azufre y son responsables del aroma y de sus propiedades medicinales: la **aliina** (sulfóxido de (+)-S-alil-L-cisteína) es el compuesto mayoritario, presente en un 1%, y otros derivados de cisteína (**aliicina**); y contiene otros principios activos sin azufre, como péptidos, aminoácidos, adenosina y enzimas. Al romperse el bulbo se activa la enzima aliinasa, que cataliza la conversión de aliina a aliicina (compuesto inestable que se convierte en ajoene), y ácido pirúvico. La **aliicina** y el **ajoene** son los compuestos más activos como hipolipemiantes, ya que los compuestos azufrados inactivan a los grupos –SH de la HMGCoA-reductasa (Capasso y col. 2003; Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Como antiagregante plaquetario, inhibe la síntesis de tromboxano (Tx), el influjo de Ca^{2+} a la plaqueta que dispara la agregación, y la exposición de los receptores glucoproteína-IIb-IIIa que unen la plaqueta al fibrinógeno (por ajoene). Es más efectiva la forma desecada porque posee más contenido de polifenoles.

Además, el ajo posee efectos antioxidantes, antibacteriano y antimicótico. En cuanto a los mecanismos antioxidantes, en modelos de intoxicación aguda de etanol en ratas, el tratamiento con *Allium* aumentó los niveles de glutatión reducido (GSH) y ácido ascórbico comparado al grupo con etanol, disminuyó los niveles de malondialdehído (MDA) y aumentó las actividades de catalasa y glutatión-reductasa. Ajoene promueve la activación de la vía PKC-delta en el sistema de defensas antioxidantes dependiente de Nrf2, con lo cual previene la muerte celular, la depleción de GSH, y la producción de peróxido de hidrógeno (Capasso, 2013).

Un meta-análisis de 13 ensayos clínicos controlados y aleatorizados sugirió que en comparación con el placebo el tratamiento con ajo durante 8 a 24 semanas redujo los niveles de colesterol de pacientes hipercolesterolémicos en un 4 a 6%, lo cual es parecido a la reducción por restricción dietaria (5.3% a los 6 meses) pero inferior a los efectos de estatinas (17 a 32%) (Capasso y col. 2003). Esto indica que el ajo es un complemento alimenticio importante para el tratamiento farmacológico prescrito por el médico, pero no lo reemplaza.

Posología: 4 g ajo fresco/día (1 diente); 0.5 a 1 g de ajo desecado por día (con el 1.3% de aliina); comprimidos de 30 o 50 mg de extracto de bulbo de ajo, 1 a 2 veces por día. La efectividad se logra en tratamientos prolongados (4 a 6 meses).

Efectos adversos: Malestar gástrico, alergia cutánea o respiratoria, mal aliento, sudor.

Contraindicaciones: No usar en caso de: gastritis o úlcera. Mujeres embarazadas (evitar las dosis altas).

Precaución: No usar en mujeres que estén amamantando ya que puede producir un sabor desagradable en la leche materna.

Interacciones con medicamentos: puede aumentar el efecto de fármacos: antihipertensivos, antidiabéticos, antiagregantes (aspirina), y anticoagulantes.

Heno griego (*Trigonella foenum-graecum* L.)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Trigonella_foenum-graecum

Se usan las semillas de esta planta de la familia Fabaceae, que contienen 48% fibra, 30% proteínas, 7% lípidos, flavonoides y saponinas (diosgenina y fenugreekina).

Mecanismo: Aumenta la excreción de ácidos biliares, por lo cual el hígado expresa más receptores para captar LDL-colesterol, y usa el colesterol (captado y de novo) para la síntesis de estos ácidos biliares. Esto reduce los niveles plasmáticos de LDL-colesterol. Además, las saponinas complejan al colesterol en el intestino y reducen su absorción. La fibra lo adsorbe y reduce la difusión de colesterol hacia la mucosa, con lo cual contribuye a reducir la absorción.

En un reciente estudio clínico, se evaluó el efecto de *Trigonella foenum-graecum* en el manejo de la hiperglucemia e hiperlipidemia en la diabetes DM-tipo 2. Se estudiaron 114 pacientes recientemente diagnosticados de DM-tipo 2, sin complicaciones, divididos en 2 grupos: el tratado (n = 57) consumió 25 g de semillas en polvo de *Trigonella* en solución oral 2 veces por día durante 1 mes, y el grupo control positivo (n = 57) recibió metformina. Se analizó en plasma el perfil lipídico, y se encontró que al final del tratamiento el grupo tratado mostró reducción significativa del nivel de colesterol total en un 13,6% de su valor basal ($219,1 \pm 35,5$ vs. $189,3 \pm 29,1$, $p < 0.001$), el nivel de triglicéridos se redujo en un 23,53% de su valor basal ($256,1 \pm 15,4$ vs. $195,8 \pm 82,9$, $p < 0.001$), y el LDL-colesterol se redujo en un 23,4% respecto del basal ($137,9 \pm 26,9$ vs. $105,6 \pm 24,2$, $p < 0.001$), y aumentó significativamente el nivel de HDL-colesterol en un 21,7% de su basal ($37,8 \pm 1,5$ vs. $48,3 \pm 11,9$, $p < 0.001$). Todos esos efectos fueron mayores en el grupo de *Trigonella* que en el grupo de metformina. Este estudio mostró que la administración de *Trigonella* mejoró el metabolismo lipídico en DM-tipo 2 sin efectos adversos (Geberemeskel y col. 2019).

Posología: Se usan las semillas, 6 g/día; extracto acuoso: 2,8 g/día.

Efectos adversos: sensación de saciedad, náuseas, diarreas, flatulencia y alergias.

Precauciones: no usar en caso de mujeres embarazadas, y en pacientes medicados con hipoglucemiantes.

Chia (*Salvia hispanica* L)



Foto de K. Ziarnek en: https://ast.wikipedia.org/wiki/Salvia_hispanica

Es una planta originaria de Méjico, de la familia Lamiaceae. Los mayas y los aztecas usaban las semillas de chia en distintos preparados nutricionales y medicinales y en la preparación de ungüentos cosméticos.

Acciones: Es hipolipemiente por el consumo del aceite de las semillas, que contiene omega-3 y ácido α -Linolénico (ALA) en 62%, ácido linoleico 20%, ácidos grasos esenciales (AGE) como EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico). También posee minerales, fibras y compuestos antioxidantes. Es hipoglucemiante y antioxidante. También tiene propiedades emolientes, antiespasmódico y laxante suave. Antiinflamatorio de las mucosas respiratorias y digestivas, Antiinflamatorio local, Expectorante.

Mecanismos: El organismo no puede sintetizar ALA, que es el precursor de EPA y DHA, ácidos grasos insaturados, por lo cual la ingesta de chia es un buen complemento dietario. Posee mucílagos que recubren las mucosas con una capa viscosa aliviando irritaciones digestivas, respiratorias y cutáneas. Los derivados antraquinónicos le confieren actividad laxante suave en conjunto con los mucílagos ya que estos se encuentran en baja proporción. Por otro lado, en ensayos in vitro los mucílagos han mostrado actividad hipoglucemiante.

En un estudio preclínico se analizó el posible efecto benéfico de las semillas de chia en el estrés oxidativo del ventrículo izquierdo (LV) de un modelo de ratas dislipidémicas con resistencia a la insulina provocada por alimentación con dieta rica en sacarosa (SRD) durante 3 meses. Siguiendo a ello, durante otros 3 meses la mitad de las ratas continuó con la SRD, mientras la otra mitad recibió la SRD conteniendo chia en lugar de aceite de maíz (SRD+chia). Chia mejoró o revirtió la reducción de la actividad antioxidante de las enzimas glutatión-peroxidasa,

superóxido-dismutasa (SOD) y catalasa, y mejoró los niveles de mRNA de la Mn-SOD aumentando la expresión del factor nuclear eritroide Nrf2 (nuclear-related factor 2). Además, mejoró el estado redox del glutatión, redujo ROS, y la peroxidación lipídica, normalizando el nivel del mRNA de la subunidad p47NOX. Chia normalizó la hipertensión y los niveles plasmáticos de citoquinas pro-inflamatorias y marcadores del estrés oxidativo. Los hallazgos muestran que la ingesta de semillas de chia mejoró el desbalance oxidativo ventricular en ratas dislipidémicas por resistencia a la insulina, con mejoría de las defensas cardíacas antioxidantes a través de la inducción de Nrf2 (Creus y col. 2020).

En una revisión de la literatura clínica para evaluar el efecto del consumo de semillas de chia, enteras o trituradas, en la prevención y/o control de factores de riesgo cardiovascular en humanos, se compararon 7 estudios con 200 pacientes en total, 6 de los 7 estudios eran aleatorizados, y 5 de ellos eran simple ciego. De los tratamientos con chia, un estudio mostró una caída significativa en la presión arterial sistólica y en los marcadores inflamatorios, sin cambios en la masa corporal, el perfil lipídico o la glucemia. En 4 estudios, hubo aumento en los niveles de ALA y EPA. En ensayos agudos se redujo la glucemia postprandial, y solo un estudio mostró una caída significativa en los triglicéridos (TG) y marcadores inflamatorios. Estos estudios fueron no concluyentes y limitados (de Souza y col. 2015). Otros estudios también arrojan resultados contradictorios en pacientes diabéticos, en los que chia contribuyó sólo a la reducción de la presión arterial. En otro ensayo con pacientes obesos de DM-tipo 2, se evaluó el efecto del consumo de chia en el peso corporal, obesidad visceral y factores de riesgo. El ensayo fue doble-cego, aleatorizado, y controlado, con 2 grupos de 77 pacientes diabéticos (HbA1c: 6,5-8,0%; índice de masa corporal IMC: 25-40 kg/m²). Ambos grupos siguieron una dieta hipocalórica durante 6 meses, un grupo recibió 30 g/1000 kcal/día de chia, y el otro 36 g/1000 kcal/día de dieta control basada en salvado. A los 6 meses, el grupo de chia había perdido más peso que el control (1,9 ± 0,5 kg vs 0,3 ± 0,4 kg, respectivamente, $p < 0.05$), y había reducido más la cintura (3,5 ± 0,7 cm vs 1,1 ± 0,7 cm, respectivamente; $p < 0.05$). También, con chia se redujo la proteína C-reactiva en 1,1 ± 0,5 mg/L (39 ± 17% vs 7 ± 20% en control, $p < 0.05$), y aumentó la concentración plasmática de adiponectina en 6,5 ± 0,7%, sin cambiar en el control. Este estudio demostró el beneficio de las semillas de chia en mejorar los factores de riesgo de obesidad y mantener el control de la glucemia (Vuksan y col. 2017). Otra revisión de 12 ensayos clínicos incluyó voluntarios sanos, atletas, pacientes diabéticos, y pacientes con síndrome metabólico. La mezcla de resultados no mostró significativas diferencias excepto que en el grupo con mayores dosis de semillas de chia redujo la glucemia postprandial, redujo levemente el LDL-colesterol y la presión arterial (media de -7,14 mmHg), pero la evidencia clínica es de baja calidad estadística (Teoh y col. 2018).

Usos: Hiperlipidemias. Diabetes. Síndrome metabólico. Estreñimiento, gastroenteritis, estomatitis, Catarros, faringitis, bronquitis, tos seca e irritativa. Aftas bucales, heridas, conjuntivitis, vaginitis, abscesos, forúnculos, hemorroides, picaduras de insectos, dermatitis, quemaduras.

Otros productos con propiedades hipolipemiantes

Lecitina de soja

Se obtiene de las semillas de soja junto al aceite, y es una mezcla de glucolípidos, triglicéridos y fosfolípidos (PL, como fosfatidilcolina, PCol), fitoesteroles, tocoferoles, colina y ácidos grasos libres.

Mecanismo: reduce los niveles plasmáticos de LDL-colesterol por aumentar la expresión de los receptores hepáticos de LDL. La PCol es cofactor de la enzima LCAT (lecitina-colesterol-acil transferasa) que cataliza la esterificación del colesterol en las HDL, lo cual permite removerlo del endotelio y tejidos, y conducirlo hacia el hígado. La colina participa en la síntesis de PL y de Ach (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Usos: recomendada por la comisión E Germana para tratar la astenia, y en la hipercolesterolemia como complemento. Se usa en polvo o líquida, a dosis equivalente a 3,5 g de 3-fosfatidilcolina.

Policosanol

Es una mezcla de alcoholes alifáticos, entre los cuales abunda el 1-octacosanol (60%). Se extrae de la caña de azúcar.

Acciones: es hipolipemiente, antioxidante, antiagregante plaquetario, anti-isquémico y antitrombótico. Reduce los niveles plasmáticos de LDL-colesterol y colesterol total, y aumenta los de HDL-colesterol, sin afectar a los TG. Parece inhibir a la HMGCo-A reductasa y estimular la expresión de receptores de LDL hepáticos, por lo cual se reduce el LDL circulante y aumenta su degradación hepática (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

El tratamiento con policosanol (20 mg/día) + aspirina produce beneficios frente a placebo + aspirina en pacientes con ictus isquémico no cardioembólico reciente. En un estudio clínico se evaluaron pacientes hipertensos que sufrieron un ictus (accidente cerebrovascular, ACV) en los 30 días previos y se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos que recibieron policosanol + aspirina, o placebo + aspirina, durante 6 meses. Se incluyeron 142 pacientes hipertensos de edad promedio de 66 años. El grupo con policosanol + aspirina disminuyó significativamente la puntuación del grado de ictus desde el primer chequeo intermedio, y mejoró después de 6 meses de tratamiento. El número de pacientes que mejoraron su puntuación a menos de 1 fue mayor en el grupo de policosanol + aspirina (80,3%) que en el de placebo + aspirina (8,5%) (Sánchez-López y col. 2018).

Dosis oral: 10 mg/día.

Cardo mariano (*Silybum marianum*)



Foto de <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8992>

El cardo mariano, de la familia Asteraceae, contiene silimarina, y tanto ésta como el extracto se utilizan para prevenir o mejorar alteraciones oxidativas del metabolismo hepático. Además, contiene ácidos grasos insaturados como el ácido linoleico, oleico y palmítico, proteínas, esteroides (sitosterol, campesterol, estigmasterol) y los flavanolignanos. A esta última clase pertenece la silimarina, que se encontró que es una mezcla de varios compuestos de estructura similar que se denominaron silibina (la más abundante), isosilibina, silidianina, y silicristina, entre otros (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Mecanismos: el efecto antioxidante de silimarina consiste en la inhibición de la producción de ROS, aumento de la capacidad antioxidante total (TAC) y de la actividad de enzimas como la superóxido-dismutasa (SOD) y la glutatión-peroxidasa (GPX), así como la reducción de los niveles de malondialdehído (MDA), todo ello produce efectos positivos en el estado metabólico (Surai, 2015).

Los efectos benéficos sobre los lípidos plasmáticos se explican por varios mecanismos:

- (i) reducción de la absorción intestinal de colesterol, con reducción de la acil-CoA-colesterol-aciltransferasa que es esencial en el metabolismo lipídico (Tajmohammadi y col. 2018);
- (ii) activación de la beta-oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias;
- (iii) efectos inhibitorios sobre factores de adipogénesis como la proteína de unión de CCAAT (C/EBP α), receptor γ activado por proliferación de peroxisomas (PPAR γ) y proteína 4 de unión de ácidos grasos (FABP4) que podrían reducir la acumulación lipídica y normalizar el perfil;
- (iv) reducir la síntesis hepática de colesterol y las concentraciones biliares de colesterol por silibina;
- (v) inhibir a la HMG-CoA-reductasa, lo cual reduce la síntesis de novo de colesterol (Vahabzadeh y col. 2018).

Además, la suplementación con silimarina reduce síntomas de la diabetes DM-tipo 2, con diversos mecanismos: (i) restaurar la función de las células β de Langerhans; (ii) estimular la diferenciación de precursores a células beta formadoras de insulina; y (iii) reducir los productos de glicación final avanzada.

En una comparación de 10 ensayos clínicos en meta-análisis la suplementación con silimarina en combinación con otros tratamientos redujo el colesterol total (en -25,45 mg/dl) y la LDL (en -28,25 mg/dl) e incrementó la concentración de HDL (en +4.82 mg/dl). La concentración de triglicéridos se redujo en -22,55 mg/dl, por lo cual es favorable su uso en el síndrome metabólico (Mohammadi y col. 2019).

Plantas útiles contra la obesidad

Garcinia o tamarindo (*Garcinia cambogia* L. o *G. Gummi-gutta* L.)



Foto de <https://www.guiadesuplementos.es/garcinia-cambogia/>.

Esta planta de origen asiático, que incluye unas 200 especies del mismo género, es conocida como garcinia, tamarindo, malabar, citrin, citri-max. La droga está constituida por la corteza desecada de los frutos, que deberán cosecharse durante la estación lluviosa (de vientos alisios) para permitir que la corteza de los mismos adquiera la mayor cantidad de principios activos. Contiene hasta 30% de ácido hidroxicitrico (HCA).

El HCA suprime la síntesis de nuevos ácidos grasos (lipogénesis), ya que inhibe a la enzima extramitocondrial ATP-citrato-liasa que cataliza la conversión de citrato a oxalacetato y acetil-coA. Esta inhibición reduce la conversión en el hígado de los hidratos de carbono de la dieta en ácidos grasos y luego triglicéridos. Además, aumenta la oxidación lipídica y reduce la ingesta de alimentos. Actúa generando saciedad, es un supresor del apetito. Además, mejora el perfil lipídico y reduce el peso, sin afectar la función mitocondrial (Castillo García y Martínez Solís, 2016). También actúa como antiulcerogénico, protector de la mucosa gástrica.

En un estudio, se compararon 8 ensayos clínicos (530 pacientes). El suplemento dietético con *Garcinia cambogia* significativamente redujo el peso en -1.34 kg promedio, índice de masa corporal IMC en -0.99 kg/m², porcentaje de masa adiposa en -0.42% y circunferencia de cintura en -4.16 cm comparado con el grupo placebo. El análisis dosis-respuesta reveló que hay una asociación no-lineal entre la dosis de *Garcinia cambogia* y los cambios en el peso corporal (Golzarand y col. 2020). Por otra parte, se obtuvo una nueva sal potásica del HCA derivada de

G. cambogia (HCA-SX). Se observó una mayor biodisponibilidad de HCA-SX cuando se tomó con el estómago vacío, y exhibió liberación de serotonina dependiente de la concentración en la corteza cerebral aislada de rata, lo cual puede explicar una acción anorexígena. Se hicieron los siguientes ensayos para determinar la seguridad de HCA-SX: toxicidad aguda oral, aguda dérmica, irritación dérmica primaria, irritación ocular primaria y toxicidad crónica de 90 días, así como dos tests de mutagénesis (de Ames o de crecimiento de bacterias *Salmonella typhimurium* en medio sin arginina; y el test de linfoma en ratón). No hubo toxicidad detectada, demostrando la seguridad de HCA-SX. Además, se realizó un estudio clínico para evaluar la seguridad y eficacia de HCA-SX en un período de 8 semanas en 60 voluntarios, que recibieron una dieta de 2000 kcal/día, y participaron en un programa de 30 min de caminata en 5 días a la semana, versus una dosis oral de placebo o de 4666.7 mg HCA-SX (equivalente a 2800 mg HCA) divididos en 3 dosis iguales a tomar 30-60 min antes de las comidas. Se midieron parámetros bioquímicos a 0, 4 y 8 semanas de tratamiento. Al final, el peso corporal y el índice de masa corporal disminuyeron en un 5.4% y 5.2%, respectivamente en el grupo tratado con HCA-SX, así como se redujeron la ingesta de alimento, el colesterol total, LDL, triglicéridos y niveles de leptina sérica, mientras que aumentaron el HDL, los niveles de serotonina, y la excreción de metabolitos urinarios grasos (un biomarcador de oxidación lipídica) respecto al inicio y al placebo. No se reportaron efectos adversos, todo lo cual demostró la seguridad, biodisponibilidad y eficacia de HCA-SX en la reducción del peso (Preuss y col. 2004).

Usos: La garcinia se emplea por vía oral en forma de cápsulas o comprimidos, de 300 ó 500 mg, sola o asociada con otros principios activos como el tripicolinato de cromo, glucomanan, lecitina, carnitina, o cafeína. En geles o cremas reductoras se usa en proporciones que van desde el 5 al 20%.

Fucus (*Fucus vesiculosus* L.)



Foto de <https://www.lineaysalud.com/salud/medicinas-alternativas/fucus-vesiculosus>

Es un alga perenne, de la familia Fucaceae, que se fija a las rocas, formando manojos de tiras acintadas. Se la reconoce fácilmente por las vesículas llenas de gas nitrógeno, en pares a ambos lados de la nervadura central. Sus nombres comunes son: fucus, encina de mar, encina marina.

Mecanismo de acción: contiene hasta 0,76% de yoduro y alginatos. Los alginatos absorben agua y aumentan hasta 35 veces su volumen generando sensación de saciedad. Los alginatos y el ácido algínico se utilizan en patologías digestivas, ya que actúan como laxante de volumen y protector gástrico, lo cual es potenciado por el contenido de mucílagos. Los alginatos podrían adsorber ácidos biliares y glucosa. Aumenta la lipólisis y parece mejorar el perfil lipídico plasmático. Contiene polifenoles, que son compuestos bioactivos que se encuentran en algas marinas, con potencial antihiperlipidémico, antihiper glucémico y antiinflamatorio (Castillo García y Martínez Solís, 2016).

Como medicación anti-obesidad no es una buena opción, dados sus efectos adversos en el eje tiroideo. Su gran contenido de yodo en un principio podría incrementar la síntesis de hormonas tiroideas aumentando el catabolismo lipídico, pero luego desencadenar hipertiroidismo o hipotiroidismo por retroalimentación negativa. Es más recomendable emplearlo en la industria farmacéutica o cosmética, una vez eliminado su contenido de yodo.

Usos: Coadyuvante en patologías digestivas. Como sal sódica en regímenes para adelgazar. En la industria cosmética

Efectos adversos: Dado el contenido de yodo por el origen marino, se activa la función tiroidea, con el riesgo de que se produzca hipotiroidismo o hipertiroidismo.

Forma de uso: oral 2 g (con 600 mg de polifenoles). Extracto seco: 200 a 500 mg en comprimidos ó capsulas. Tintura, gotas. Parches transdérmicos. Se usa solo o asociado con: cola de caballo, centella, vitaminas, etc. En cremas, geles, lociones para el cuerpo (5 a 10 %).

Nuez cola (*Cola acuminata* P.Beauv., *Cola nítida*)



Foto de Accardo Filho en: https://es.wikipedia.org/wiki/Cola_acuminata

La droga está constituida por la semilla desecada de esta planta de origen africano, también llamada nuez-kola, que pertenece a la familia Malvaceae.

Acciones farmacológicas: es una planta rica en cafeína en sus semillas, por lo cual actúa como un estimulante central, mejora la función intelectual, estimula la actividad cardiorrespiratoria y el ritmo respiratorio. Desde el punto de vista estético en el peso corporal produce un aumento en el metabolismo y la lipólisis.

Los efectos antioxidante y antidiabético de una infusión rica en cafeína de *Cola nitida* se investigaron con modelos in vitro, ex vivo e in silico. El análisis por HPLC de la infusión reveló un contenido de cafeína de 80.08%. La infusión mostró una potente actividad antioxidante in vitro dado que atrapó significativamente los ROS en el compuesto 2,2'-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). Además, inhibió las actividades de α -glucosidasa y α -amilasa, lo cual es responsable de cierta actividad hipoglucemiante. En tejido hepático con daño oxidativo, la infusión aumentó las actividades de la superóxido dismutasa (SOD) y catalasa, y el nivel de glutatión (GSH), mientras redujo el nivel de malondialdehído (MDA). Por espectroscopía FTIR se demostró que la infusión recuperó al hígado de los metabolitos oxidados. Por análisis de masa LC-MS se encontró que la infusión restauró los metabolitos disminuidos con la generación de ácido 4-O-metilgalico, (-)-Epicatequina sulfato, L-Arginina, L-tirosina, ácido cítrico y ácido decanoico. Se afectaron varias vías metabólicas involucradas en el tejido hepático por daño oxidativo, y la infusión restauró varias de ellas. En el estudio de la toxicidad oral se obtuvo la dosis letal DL50 de 127 mg/kg. La acción de cafeína ocurrió antagonizando al receptor de adenosina tipo A2a, y se avalaron las propiedades antioxidante y antidiabético de la infusión de *C. nitida*, con cafeína como su principal constituyente (Erukainure y col. 2017).

Contraindicaciones: No usar en hipertensos, úlceras gastroduodenales, insomnio, embarazo, trastornos cardíacos.

Efectos Secundarios: Ansiedad, palpitaciones, temblores, por cafeína.

Dosis: Como extracto seco en dosis de 300 mg a 1500 mg por día, tintura hasta 4 ml diarios. En geles y cremas 5 a 20 %.

Guaraná (*Paulinia cupana* Kunth.)



Foto de Anita Fortis en: https://es.wikipedia.org/wiki/Paullinia_cupana

Se usan las semillas, desprovistas de tegumento y habitualmente tostadas y pulverizadas de esta planta originaria de Brasil, de la familia Sapindaceae. Contiene: 4 a 8% de cafeína y 8% de taninos catequinas.

Mecanismo de acción: Estimulante central, inhibe el receptor de adenosina tipo A1, que es inhibitorio a nivel central, especialmente en el bulbo. Por ese mecanismo produce estimulación central moderada, y en el centro del apetito actúa como anorexígeno. Combinado con mate por 45 días, resultó efectivo en reducir el apetito.

Presenta un efecto benéfico en el control del peso corporal y en el metabolismo. En un estudio se evaluó el efecto de guaraná en los genes y el micro-RNA (miRNAs) relacionados a la adipogénesis en células 3T3L1, empleando las técnicas de RT-PCR y de inmunocitoquímica. El guaraná redujo el nivel de triglicéridos en modo dosis-dependiente desde 100 a 300 µg/ml (reducción de -12%, -20%, -24% y -40%, respectivamente, $p < 0.0001$). Detectaron la “up-regulation” de los genes anti-adipogénicos (Wnt10b, Wnt3a, Wnt1, Gata3 y Dlk1) y una “down-regulation” de los genes pro-adipogénicos (Cebpa, Pparγ y Creb1). Además, guaraná reprimió los reguladores de RNA (mmu-miR-27b-3p, mmu-miR-34b-5p and mmu-miR-760-5p), que contribuyeron a la “up-regulation” de sus blancos moleculares (Wnt3a, Wnt1 and Wnt10b). Adicionalmente, las células tratadas con guaraná presentaron un aumento en la translocación nuclear de β-catenina, todo lo cual indicó que guaraná tiene potencial anti-adipogénico debido a su capacidad para modular los miRNAs y genes relacionados a ese proceso (Lima y col. 2017). En otro estudio, se evaluó el efecto del guaraná en ratones C57BL6J que se alimentaron con dieta alta en grasa en un grupo control (HFD) y otro que recibió dosis diaria de guaraná (1 g/kg, HFD-GUA). Se midió el peso corporal, ingesta de alimento, glucemia, triglicéridos y colesterol, mientras el consumo de oxígeno (VO₂) y el gasto de energía (EE) se midieron por calorimetría indirecta, la expresión génica se evaluó por RT-PCR y las proteínas por western-blot. El grupo HFD-GUA redujo su peso corporal y los reservorios de tejido adiposo subcutáneo, retroperitoneal, visceral y de epidídimo, así como la glucemia y triglicéridos, sin cambios en la ingesta de alimentos y en los niveles de colesterol. Además, el grupo HFD-GUA aumentó el VO₂ y el EE basal, así como la expresión de los genes Pgc1α, Creb1, Ampka1, Nrf1, Nrf2 y Sirt1 en músculo y grasa parda. En HFD-GUA se incrementó el mtDNA (ADN mitocondrial) en músculo versus el grupo HFD. Los resultados mostraron que el guaraná aumenta el metabolismo energético y estimula la biogénesis mitocondrial, contribuyendo a controlar el peso, aún en dieta alta en grasas (Lima y col. 2018).

Efectos adversos: insomnio y nerviosismo.

Dosis: 1-3 g/día.

Contraindicaciones: alergia a cafeína o a otras xantinas, pacientes con enfermedad cardiovascular grave (insuficiencia cardiaca, insuficiencia coronaria, arritmia), úlcera gastroduodenal, epilepsia, insomnio, 1er trimestre del embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.

Interacciones: No asociar con tranquilizantes ni estimulantes (ginseng, eleuterococo, nuez de cola, café, mate, efedra, etc), ni con estrógenos ya que pueden potenciar el efecto de la cafeína.

Té verde (*Camellia sinensis* L.)



Foto de Franz Kohler en: https://es.wikipedia.org/wiki/Camellia_sinensis

Las hojas frescas del árbol del té, de la familia Theaceae, contienen una alta cantidad (30-40%) de polifenoles y flavanoles de estructura monomérica, conocidos como catequinas, siendo la más abundante la epigalo-catequina-galato (EGCG). Contiene también una pequeña cantidad de una gran variedad de flavonoides como la quercetina, la miricetina, y el kaempferol; y contiene cafeína (3-4%). La EGCG tiene una alta capacidad antioxidante debida a la capacidad de atrapar radicales libres (“scavenger”), dado su potencial para deslocalizar electrones entre los anillos aromáticos y sus 8 grupos hidroxilo –OH (Legeay y col. 2015).

Se lo puede administrar como coadyudante en paciente obesos, ya que reduce el peso corporal, porque las catequinas del té actuaron in vitro inhibiendo la catecol o-metiltransferasa (COMT, enzima responsable de la degradación de la noradrenalina). Esto produce un aumento del tiempo de actuación de dicho neurotransmisor, incrementando así la termogénesis y la lipólisis u oxidación de triglicéridos y ácidos grasos (Legeay y col. 2015). La EGCG redujo la acumulación de lípidos en el hígado, y disminuyó los niveles de colesterol total y LDL- colesterol en ratas con dieta rica en grasas (HFD) alimentadas con 1% EGCG respecto al grupo HFD no tratado, y además redujo la absorción de colesterol en intestino. Además, el extracto de té verde o negro reduce la absorción de carbohidratos e inhibe la α -amilasa, la α -glucosidasa, los transportadores de sodio-glucosa y la lipasa pancreática (Jung y col. 2014).



En un meta-análisis de estudios clínicos de pacientes tratados con EGCG y cafeína, EGCG redujo el peso corporal y previno la ganancia después de una pérdida del peso; y el mecanismo se asoció al aumento del gasto de energía y la oxidación lipídica cuando se combinó y potenció con cafeína (Jung y col. 2014).

Usos: en forma de infusión al 10 o 15% (2.5 g en una taza de agua, 150 ml), 3 veces al día luego de cada comida.

Yacón (*Smallanthus sonchifolius* [Poepp.&Ende.] H. Robinson)



Foto en: https://es.wikipedia.org/wiki/Smallanthus_sonchifolius

Esta especie de la familia Asteraceae crece en los Andes, desde el Ecuador hasta el noroeste de la Argentina. En los últimos años se ha expandido el cultivo de yacón a Perú, Brasil, China, Japón y Nueva Zelanda.

El yacón, produce un tipo especial de raíces que se consumen crudas y frescas, son de sabor dulce y refrescante. Estas raíces comestibles no almacenan almidón, sino que acumulan sus hidratos de carbono en forma de fructooligosacáridos (FOS). Los FOS son azúcares de reserva que en el yacón se encuentran en grandes cantidades. Estructuralmente están formados por una molécula inicial de glucosa ligada a un número variable (entre 2 a 10) moléculas de fructosa unidas por enlaces $\beta 2 \rightarrow 1$. Los FOS de las raíces de yacón tienen hasta 10 unidades de fructosa, mientras que las inulinas tienen más de 60 unidades en la cadena. Los FOS, al igual que la inulina, son sacáridos con propiedades de fibra dietética. Debido a la presencia de enlaces $\beta 2 \rightarrow 1$, resisten la digestión en el tracto gastrointestinal alto. Como consecuencia entran intactos al intestino grueso, pero son cuantitativamente hidrolizados y fermentados por las bacterias sacarolíticas. La fermentación colónica produce ácido láctico y ácidos carboxílicos de cadena corta. Estos últimos han sido asociados con varias propiedades, especialmente la de mejorar la asimilación de calcio y el metabolismo de los lípidos. La ingesta de yacón facilita el crecimiento de la flora microbiana colónica, y especialmente *Lactobacillus* y *Bifidus*, a partir de la generación de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) por fermentación de los FOS. Los FOS reducen la absorción de glucosa intestinal, mientras los SCFA aumentan la sensibilidad tisular a la insulina (Caetano y col. 2016; Honoré y col. 2018).

La modulación del metabolismo de los lípidos es uno de los efectos fisiológicos de los FOS, que reduce principalmente los niveles postprandiales de triglicéridos séricos en humanos y ratas, y la distribución de lípidos entre las distintas lipoproteínas (Delzenne y col., 2002). Mejora la función de células beta-pancreáticas, y la liberación de insulina. Tiene además efectos antioxidantes y antiinflamatorios, reduce la resistencia a la insulina y la ganancia de peso postmenopáusica (Caetano y col. 2016). Los fructanos como la inulina, que poseen un grado de polimerización muy alto, y se obtiene a partir de la achicoria, promueven la salud sistémica por sus efectos sobre el metabolismo lipídico, muy probablemente por modulación de la expresión

de genes de enzimas hepáticas lipogénicas, y por aumento en los niveles circulantes de incretinas y otros péptidos gastrointestinales (GIP, GLP-1, péptido YY, ghrelina) (Robertfroid, 2005). Yacón estimula la liberación de PYY y GLP-1, los cuales mejoran la glucemia post-prandial estimulando la secreción de insulina e inhibiendo la secreción de glucagón en el páncreas (Caetano y col. 2016).

Honoré y col. (2018) estudiaron los efectos antiobesidad de la raíz de yacon en un modelo de rata con dieta alta en grasas (HFD). Las ratas recibieron harina de raíz de yacon (340 and 680 mg FOS/kg /día) y mostraron marcada reducción del peso, disminución de la grasa visceral, corrección del perfil lipídico y del índice aterogénico de modo dependiente de la dosis. Además, las ratas con HFD+Yacón 680 redujeron glucemia e insulinemia, mejoraron la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. El mecanismo se relacionó con *downregulation* de varios factores de transcripción del adipocito incluyendo los mRNA del receptor PPAR- γ 2, la proteína de unión a CCAAT (C/EBP- α) y de proteína activadora 2 (aP2). Mejoró el perfil de adipoquinas y disminuyeron los niveles de citoquinas proinflamatorias, y la infiltración de macrófagos en la grasa visceral, junto con mayor expresión de la fosforilación de la vía pAkt/Akt, incremento en los niveles de mRNA de glucagón (Gcg) y péptido PYY. Así, yacon mostró propiedades antiobesidad asociadas a la inhibición de la adipogénesis y función de la grasa visceral.

En ensayos clínicos con mujeres premenopausicas, obesas y levemente dislipidémicas, la ingesta de jarabe de yacon (0.14 g FOS/kg) durante 120 días mejoró los niveles de LDL en ayunas y la grasa visceral, y redujo la glucemia y la insulinemia. El efecto en adiposidad se perdió en un grupo de ancianos que consumieron el polvo conservado congelado de yacón, aunque se conservó la acción hipoglucemiante. Por otra parte, la administración de yacón a voluntarios sanos (6.4 g FOS/día) durante 2 semanas aceleró el tránsito colónico en un estudio controlado y doble ciego (Caetano y col. 2016).

Usos: diabetes, síndrome metabólico, obesidad.

Efectos adversos: acelera el tránsito colónico aumentando la frecuencia de defecación. Por sobredosis puede producir dolor abdominal, flatulencia y diarrea.

Precauciones: se recomienda conservar en lugar fresco, para evitar la hidrólisis de oligofruktanos a fructosa (la cual podría aumentar la resistencia a la insulina).

Referencias

- Abud, M.A.; Nardello, A.L.; Torti, J.F. (2017). Hypoglycemic effect due to insulin stimulation with *Plantago major* in Wistar Rats. *Medicinal and Aromatics Plants (Los Angeles)* 6(3), 292.
- Ajabnoor, M.A. (1990). Effect of aloe on blood glucose levels in normal and alloxan diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 28(2), 215-220.
- Almeida, É.S.; de Oliveira, D.; Hotza, D. (2019) Properties and applications of *Morinda citrifolia* (Noni): a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 18(4), 883-909.

- Asgary, S.; Rafieian Kopaei, M.; Sahebkar, A.; Shamsi, F.; Goli-malekabadi, N. (2016). Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of *Vaccinium myrtillus* fruit in experimentally induced diabetes (antidiabetic effect of *Vaccinium myrtillus* fruit). *Journal of the Science of Food and Agriculture* 96(3), 764-768.
- Atiba, A.; Wasfy, T.; Abdo, W.; Ghoneim, A.; Kamal, T.; Shukry, M. (2015). *Aloe vera* gel facilitates re-epithelialization of corneal alkali burn in normal and diabetic rats. *Clinical Ophthalmology* 9, 2019–2026.
- Burgos, M.; Calvo-Rubio, F.; Montero Pérez, J.; Campos Sánchez, L.; Barco Enríquez, C.; Ruiz Aragón, J.; Tapia Berbel, G. (1989). Use of guar gum as a supplement to the usual diet in type 2 diabetes. A long-term study. *Atención Primaria* 6 Spec (20-21), 24-30.
- Caetano, B.F.; de Moura, N.A.; Almeida, A.P.; Dias, M.C.; Sivieri, K.; Barbisan, L.F. (2016). Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) as a food supplement: health-promoting benefits of fructooligosaccharides. *Nutrients* 8(7), 436.
- Capasso, A. (2013) Antioxidant action and therapeutic efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules* 18(1), 690-700.
- Capasso, F.; Gracinnella, T.; Grandolini, G.; Izzo, A. (2003). *Phytotherapy. A quick Reference to Herbal Medicine*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Carrera-Lanestosa, A.; Moguel-Ordóñez, Y.; Segura-Campos, M. (2017). *Stevia rebaudiana* Bertoni: a natural alternative for treating diseases associated with metabolic syndrome. *Journal of Medicinal Food* 20(10), 933-943.
- Castillo García, E.; Martínez Solís, I. (2016). *Manual de Fitoterapia*. Barcelona: Editorial Elsevier, 2da edición.
- Celleno, L.; Tolaini, M.V.; D'Amore, A.; Perricone, N.V.; Preuss, H.G. (2007). A dietary supplement containing standardized *Phaseolus vulgaris* extract influences body composition of overweight men and women. *International Journal of Medicinal Science* 4(1), 45-52.
- Chan, P.; Tomlinson, B.; Chen, Y.; Liu, J.; Hsieh, H.; Cheng, J. (2000). A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Clinical Pharmacology* 50, 215–220.
- Chen, W.; Balan, P.; Popovich, D.G. (2019). Review of Ginseng anti-diabetic studies. *Molecules* 24(24), 4501.
- Cignarella, A.; Nastasi, M.; Cavalli, E.; Puglisi, L. (1996) Novel lipid-lowering properties of *Vaccinium myrtillus* L. leaves, a traditional antidiabetic treatment, in several models of rat dyslipidaemia: a comparison with ciprofibrate. *Thrombosis Research* 84, 311–322.
- ____ (2020) Clinical Trials, gov Identifier: NCT04233658 *Cynara scolymus* extract for treatment of diabetes mellitus. En <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04233658>
- Córdova Mariángel, P.; Avello Lorca, M.; Morales Leon, F.; Fernández Rocca, P.; Villa Zapata, L.; Pastene Navarrete, E. (2019). Effects of *Bauhinia forficata* link tea on lipid profile in diabetic patients. *Journal of Medicinal Food* 22(3), 321-323.

- Creus, A.; Chicco, A.; Álvarez, S.M.; Giménez, M.S.; de Lombardo, Y.B. (2020). Dietary *Salvia hispanica* L. reduces cardiac oxidative stress of dyslipidemic insulin-resistant rats. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 45(7), 761-768.
- De Paula Camaforte, N.A.; Saldanha, L.L.; Ponce Varela, P.M.; Rezende-Neto, J.M.; Senger, M.R.; Delgado, A.Q.; Morgan, H.J.N.; Moretti Violato, N.; Goyos Pieroni, L.; Lígia Dokkedal, A.; Silva-Júnior, F.P.; Bosqueiro, J.R. (2019). Hypoglycaemic activity of *Bauhinia holophylla* through GSK3- β inhibition and glycogenesis activation. *Pharmaceutical Biology* 57(1), 269-279.
- Delzenne, N.; Daubioul, C.; Neyrinck, A.; Lasa, M.; Taper, H. (2002). Inulin and oligofructose modulate lipid metabolism in animals: review of biochemical events and future prospects. *British Journal of Nutrition* 87, Suppl 2, S255–259.
- Díaz-de-Cerio, E.; Verardo, V.; Gómez-Caravaca, A.M.; Fernández-Gutiérrez, A.; Segura-Carretero, A. (2017). Health effects of *Psidium guajava* L. leaves: An overview of the last decade. *International Journal of Molecular Science* 18(4), 897.
- Erukainure, O.L., Oyeboode, O.A.; Sokhela, M.K.; Koorbanally, N.A.; Islam, M.S. (2017) Caffeine-rich infusion from *Cola nitida* (kola nut) inhibits major carbohydrate catabolic enzymes; abates redox imbalance; and modulates oxidative dysregulated metabolic pathways and metabolites in Fe²⁺-induced hepatic toxicity. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 96, 1065-1074.
- Florence, N.T.; Benoit, M.Z.; Jonas, K.; Alexandra, T.; Désiré, D.D.P.; Pierre, K.; Théophile, D. (2014) Antidiabetic and antioxidant effects of *Annona muricata* (Annonaceae), aqueous extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 151, 784–790.
- Fuentes, O.; Arancibia-Avila, P.; Alarcón, J. (2004). Hypoglycemic activity of *Bauhinia candicans* in diabetic induced rabbits. *Fitoterapia* 75(6), 527-532.
- Ganesan, K.; Xu, B. (2017). Polyphenol-rich dry common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and their health benefits. *International Journal of Molecular Sciences* 18(11), 2331.
- Geberemeskel G.A.; Debebe, Y.G.; Nguse, N.A. (2019). Antidiabetic effect of fenugreek seed powder solution (*Trigonella foenum-graecum* L.) on hyperlipidemia in diabetic patients. *Journal of Diabetes Research* 2019, 8507453.
- Gilani, A. H.; Mandukhail, S. U. R.; Iqbal, J.; Yasinzai, M.; Aziz, N.; Khan, A.; Rehman, N.U. (2010) Antispasmodic and vasodilator activities of *Morinda citrifolia* root extract are mediated through blockade of voltage dependent calcium channels. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 10(2): 1–9.
- Golzarand, M.; Omidian, M.; Toolabi, K. (2020). Effect of *Garcinia cambogia* supplement on obesity indices: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Complementary Therapeutic and Medicine* 52, 102451.
- Gregersen, S.; Jeppesen, P.B.; Holst, J.J.; Hermansen, K. (2004). Antihyperglycemic effects of Stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 53, 73–76.
- Hemati, H.; Venkatakrishnan, K.; Yarmohammadi, S.; Moradi, M.; Reza Moravejolahkami, A.; Hadi, A.; Moradi, S.; Yosifova Aneva, I.; Hosein Farzaei, M. (2021). The effects of supplementation with *Cynara scolymus* L. on anthropometric indices: A systematic review and

- dose-response meta-analysis of clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine* 56, 2021, 102612.
- Hnatsyzyn, O.; Miño, J.; Ferraro, G.; Acevedo, C. (2002). The hypoglycemic effect of *Phyllanthus sellowianus* fractions in streptozotocin-induced diabetic mice. *Phytomedicine* 9(6), 556-559.
- Honoré, S.M.; Grande, M.V.; Gomez Rojas, J.; Sánchez, S.S. (2018) *Smalanthus sonchifolius* (Yacon) flour improves visceral adiposity and metabolic parameters in high-fat-diet-fed rats. *Journal of Obesity* 2018, 5341384.
- Jalili, C.; Moradi, S.; Babaei, A.; Boozari, B.; Asbaghi, O.; Lazaridi, A.V.; Hojjati Kermani, M.A.; Miraghajani, M. (2020). Effects of *Cynara scolymus* L. on glycemic indices: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapeutic and Medicine* 52, 102496.
- Jung, H.S.; Lim, Y.; Kim, E-K. (2014). Therapeutic phytogetic compounds for obesity and diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 15(11), 21505–21537.
- Kappel, V.D.; Pereira, D.F.; Cazarolli, L.H.; Guesser, S.M.; da Silva, C.H.; Schenkel, E.P.; Reginatto, F.H.; Silva, F.R. (2012). Short and long-term effects of *Baccharis articulata* on glucose homeostasis. *Molecules* 17(6), 6754-6768.
- Kim, K.; Chung, M.H.; Park, S.; Cha, J.; Baek, J.H.; Lee, S.Y.; Choi, S.Y. (2018). ER stress attenuation by *Aloe*-derived polysaccharides in the protection of pancreatic β -cells from free fatty acid-induced lipotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 500, 797–803.
- Kottaisamy, C.P.D., Raj, D.S., Prasanth Kumar, V. et al. (2021). Experimental animal models for diabetes and its related complications—a review. *Laboratory Animal Research* 37, 23. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4>
- Legeay, S.; Rodier, M.; Fillon, L.; Faure, S.; Clere, N. (2015). Epigallocatechin Gallate: A review of its beneficial properties to prevent metabolic syndrome. *Nutrients* 7(7), 5443-5468.
- Lee, C.; Wong, K.; Liu, J.; Chen, Y.; Cheng, J.; Chan, P. (2001). Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. *Planta Medica* 67, 196–199.
- Lemus, I.; García, R.; Delvillar, E.; Knop, G. (1999) Hypoglycaemic activity of four plants used in Chilean popular medicine. *Phytotherapy Research* 13(2), 91-94.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51, 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>.
- Lima, N.D.S.; Numata, E.P.; Mesquita, L.M.S.; Dias, P.H.; Vilegas, W.; Gambero, A.; Ribeiro, M.L. (2017). Modulatory effects of guarana (*Paullinia cupana*) on adipogenesis. *Nutrients* 9(6), 635.
- Lima, N.D.S.; Teixeira, L.; Gambero, A.; Ribeiro, M.L. (2018). Guarana (*Paullinia cupana*) Stimulates mitochondrial biogenesis in mice fed high-fat diet. *Nutrients* 10(2), 165.
- Matera, S.; Piersante, M.V.; Ragone, M.I.; Consolini, A.E. (2012). Sedative and antispasmodic effects of *Stevia rebaudiana* and non-competitive inhibition of intestinal contractility by stevioside. *Pharmacologyonline* 1(Special Issue), 1-8.

- Moghadamtousi, S.Z.; Fadaeinasab, M.; Nikzad, S.; Mohan, G.; Ali, H.M.; Kadir, H.A. (2015). *Annona muricata* (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities. *International Journal of Molecular Science* 16(7), 15625-15658.
- Mohammadi, H.; Hadi, A.; Arab, A.; Moradi, S.; Hossein Rouhani, M. (2019). Effects of silymarin supplementation on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytotherapy Research* 33(4), 871-880.
- do Nascimento Kaut, N.N.; Rabelo, A.C.S.; Araujo, G.R.; Taylor, J.G.; Silva, M.E.; Pedrosa, M.L.; Chaves, M.M.; Rossoni Jr, J.V.; Costa, D.C. (2018). *Baccharis trimera* (carqueja) improves metabolic and redox status in an experimental model of Type 1 diabetes. *Evidence Based and Complementary Alternative Medicines* 2018, 6532637.
- Navarro, M.; Coussio, J.D.; Hnatyszyn, O.; Ferraro, G.E. (2004). Efecto hipoglucemiante del extracto acuoso de *Phyllanthus sellowianus* ("sarandí blanco") en ratones C57BL/Ks. *Acta Farmacéutica Bonaerense* 23(4), 520-523.
- Onakpoya, I.; Aldaas, S.; Terry, R.; Ernst, E. (2011). The efficacy of *Phaseolus vulgaris* as a weight-loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *British Journal of Nutrition* 106(2), 196-202.
- Oyenihi, O.R.; Oyenihi, A.B.; Adeyanju, A.A.; Oguntibeju, O.O. (2016). Antidiabetic effects of resveratrol: the way forward in its clinical utility. *Journal of Diabetes Research* 2016, 9737483.
- Pinafo, M.S.; Benedetti, P.R.; Gaiotte, L.B.; Costa, F.G.; Schoffen, J.P.F.; Fernandes, G.S.A.; Chuffa, L.G.A.; Seiva, F.R.F. (2019). Effects of *Bauhinia forficata* on glycaemia, lipid profile, hepatic glycogen content and oxidative stress in rats exposed to Bisphenol A. *Toxicological Reports* 6, 244-252.
- Preuss, H.G.; Rao, C.V.S.; Garis, R.; Bramble, J.D.; Ohia, S.E.; Bagchi, M.; Bagchi, D. (2004). An overview of the safety and efficacy of a novel, natural (-)-hydroxycitric acid extract (HCA-SX) for weight management. *Journal of Medicine* 35(1-6), 33-48.
- Ragone, M.I.; Bonazzola, P.; Colareda, G.; Lazarte, M.L.; Bruno, F.; Consolini, A.E. (2017). Cardioprotection of stevioside on stunned rat hearts: a mechano-energetical study. *Phytomedicine* 35, 18-26.
- Robertfroid, M.B. (2005) Introducing inulin-type fructans. *British Journal of Nutrition* 93(1), 513–525.
- Röhrig, T.; Pacjuk, O.; Hernández-Huguet, S.; Körner, J.; Scherer, K.; Richling, E. (2017). Inhibition of cyclic adenosine monophosphate-specific phosphodiesterase by various food plant-derived phytotherapeutic agents. *Medicines (Basel)* 4(4), 80.
- Sánchez, M.; González-Burgos, E.; Iglesias, I.; Gómez-Serranillos, M.P. (2020). Pharmacological update properties of *Aloe Vera* and its major active constituents. *Molecules* 25(6),1324.
- Sánchez-López, J.; Fernández-Travieso, J.C.; Illnait-Ferrer, J.; Fernández-Dorta, L.; Mendoza-Castaño, S.; Mas-Ferreiro, R.; Mesa-Angarica, M.; Reyes-Suárez, P. (2018). Efectos del policosanol en la recuperación funcional de pacientes hipertensos con ictus isquémico no cardioembólico. *Revista de Neurología* 67, 331-338.

- Santos, M.; Fortunato, R.H.; Spotorno, V.G. (2019). Analysis of flavonoid glycosides with potential medicinal properties on *Bauhinia uruguayensis* and *Bauhinia forficata* subspecies *pruinosa*. *Natural Product Research* 33(17), 2574-2578.
- Sharma, N.; Mogra, R. (2009). Effect of *Stevia* extract intervention on lipid profile. *Ethno Medicine* 3, 137–140.
- Shishtar, E.; Sievenpiper, J.L.; Djedovic, V.; Cozma, A.I.; Ha, V.; Jayalath, V.H.; Jenkins, D.J.; Meija, S.B.; de Souza, R.J.; Jovanovski, E.; et al. (2014) The effect of ginseng (the genus *Panax*) on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *PLoS ONE* 9, e107391.
- Sierra Vega, M.; Calle Pardo, A.P.; Fernández Martínez, N.; Díez Liébana, M.J.; Sahagún Prieto, A.; Suárez González, A.; García Vieitez, J.J. (1999). Effect of *Ispaghula* husks on postprandial glycemia in healthy female volunteers. *Nutrición Hospitalaria* 14(5), 197-202.
- de Souza Ferreira, C.; de Sousa Fomes, L. de F.; da Silva, G.E.; Rosa G. (2015) Effect of chia seed (*Salvia hispanica* L.) consumption on cardiovascular risk factors in humans: a systematic review. *Nutrición Hospitalaria* 32(5), 1909-1918.
- Tajmohammadi, A.; Marjan Razavi, B.; Hosseinzadeh, H. (2018) *Silybum marianum* (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy Research* 32(10), 1933-1949.
- Tang, G.Y.; Li, X.J.; Zhang, H.Y. (2008). Antidiabetic components contained in vegetables and legumes. *Molecules* 13, 1189–1194.
- Teoh, S.L.; Lai, N.M.; Vanichkulpitak, P.; Vuksan, V.; Ho, H.; Chaiyakunapruk, N. (2018). Clinical evidence on dietary supplementation with chia seed (*Salvia hispanica* L.): a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* 76(4), 219-242.
- Vahabzadeh, M.; Amiri, N.; Karimi, G. (2018). Effects of silymarin on metabolic syndrome: a review. *Journal of Science Food Agriculture* 98(13), 4816-4823.
- Van-Gaal, L.F.; Mertens, I.L.; De-Block, C.E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 444, 875–880.
- Villegas, R.; Gao, Y.T.; Yang, G.; Li, H.L.; Elasy, T.A.; Zheng, W. (2008). Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 87, 162–167.
- Vuksan, V.; Jenkins, A.L.; Brissette, C.; Choleva, L.; Jovanovski, E.; Gibbs, A.L.; Bazinet, R.P.; Au-Yeung, F.; Zurbau, A.; Ho, H.V.; Duvnjak, L.; Sievenpiper, J.L.; Josse, R.G.; Hanna, A. (2017). Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. *Nutrition and Metabolism in Cardiovascular Disease* 27(2), 138-146.
- Winham, D.M.; Hutchins, M.H. (2007). Baked beans consumption reduces serum cholesterol in hypercholesterolemic adults. *Nutrition Research* 27, 380–386.
- Wong, K.; Chan, P.; Yang, H.; Hsu, F.; Liu, I.; Cheng, Y.; Cheng, J. (2004). Isosteviol acts on potassium channels to relax isolated aortic strips of Wistar rat. *Life Sciences* 74, 2379–2387.

Zapolska-Downar, D.; Zapolski-Downar, A.; Naruszewicz, M.; Siennicka, A.; Krasnodebska, B.; Koldziej, B. (2002). Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. *Life Sciences* 71(24), 2897-2908.

CAPÍTULO 10

Plantas medicinales con actividad adaptogénica

María Inés Ragone

No es la especie más fuerte la que sobrevive, ni la más inteligente,
sino la que mejor responde al cambio
-Charles Darwin

En el año 1947, fueron descritas por primera vez las sustancias adaptogénicas como aquellas capaces de aumentar la resistencia no específica del organismo en respuesta a influencias externas adversas. Posteriormente, Brekhman y col. (1958) caracteriza a estas sustancias como aquellas que poseen las siguientes características:

- Son inocuas para el organismo, manifestando su acción terapéutica solamente frente a un desafío del medio externo.
- Tienen acción inespecífica cuya consecuencia inmediata es aumentar la resistencia a factores externos adversos de origen químico, físico o biológico.
- Tienen una acción normalizadora e independiente de la evolución del proceso patológico.

Existen varios estudios farmacológicos preclínicos y clínicos realizados con plantas medicinales con potencial adaptogénico que alivian situaciones de estrés en el organismo afectado por medio de la restauración y mejora de la resistencia física y mental. Este efecto parece estar mediado por la acción de sustancias neurotransmisoras a nivel del sistema nervioso y el sistema endócrino. Sin embargo, el mecanismo de acción de estas plantas medicinales y/o sus componentes no ha sido totalmente dilucidado. Ejemplos comunes de plantas medicinales con capacidad adaptogénica incluyen: el ginseng asiático (*Panax ginseng*), ginseng siberiano (*Eleutherococcus senticosus*), raíz de Ashwagandha (*Withania somnifera*), rhodiola (L. *rodiola rosea*) y uncaria (*Uncaria tomentosa*).

Por otra parte, las plantas medicinales no son los únicos adaptógenos potenciales. Las vitaminas e incluso los aminoácidos también han exhibido este tipo de actividad y en muchas ocasiones son usados conjuntamente con extractos de origen vegetal con el mismo fin.

Diferencias entre sustancia adaptogénica y sustancia estimulante

Las diferencias cualitativas entre las sustancias estimulantes y las adaptogénicas se encuentran en su perfil farmacodinámico. Los estimulantes provocan un aumento temporal de la capacidad física de forma inmediata tras su administración con un posterior descenso marcado en el nivel de rendimiento; en cambio los adaptogénicos, mantienen el nivel de rendimiento máximo a través del tiempo en comparación con el nivel medio.

Por otra parte, el uso por tiempos prolongados de sustancias estimulantes provoca efectos adversos, generalmente asociados al agotamiento de catecolaminas a nivel del sistema nervioso central originando una disminución de los reflejos condicionados en los pacientes que lo consumen. Este efecto no ocurre con sustancias adaptogénicas, por lo que, a diferencia de las sustancias estimulantes, no están incluidas en la listas de sustancias prohibidas por las comisiones olímpicas.

Plantas con actividad adaptogénica

Panax ginseng (ginseng)



Foto de: <http://dryades.units.it/dryades/viewer.php?image=TS144453.jpg>

Las raíces y extractos de *Panax ginseng* C. A. Meyer, pequeña planta herbácea perteneciente a la familia Araliaceae, han sido utilizados desde hace cientos de años en la medicina oriental como revitalizante físico y mental. Estudios científicos mostraron que el ginseng aumenta la resistencia no específica a diversas patologías normalizando la función fisiológica del organismo. Estos efectos son duraderos y más notables en condiciones de estrés, cumpliendo de esta manera con las condiciones antes mencionadas para las sustancias adaptogénica (Brekhman y Dardymov, 1969). Estudios más recientes demuestran además, que su consumo facilita el aprendizaje y aumenta la memoria, previene la pérdida neuronal bajo hipoxia, mejora la utilización de oxígeno muscular y el rendimiento físico (Scott y col. 2001).

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Entre los variados componentes de ginseng, se destaca su alto contenido de saponinas triterpénicas, generalmente conocidas como ginsenósidos, siendo estos los principales componentes bioactivos del *Panax ginseng* (Shi y col. 2019). La diversidad de ginsenósidos es muy amplia. Sus diferencias no sólo radican en la variación de su estructura química sino también en la localización dentro de los diversos tejidos de la planta (Piao y col. 2020). Por lo general, el fraccionamiento de los ginsenósidos se realiza de acuerdo al tipo de aglicona (Capasso y col. 20216). El protopanaxadiol, el protopanaxatriol y las formas variadas de cadena lateral C17 (C17SCV) son los tipos principales de ginsenósidos. Mientras que el ginsenósido de tipo protopanaxadiol es dominante en la raíz, el rizoma, la hoja, el tallo y el fruto, los ginsenósidos de tipo malonil y C17SCV ocupan una mayor proporción en la flor y el capullo. Además, teniendo en cuenta la variedad de sus isómeros, existen 69 fórmulas moleculares correspondientes a 170 ginsenósidos (Piao y col. 2020). Cuatro ginsenósidos tipo protopanaxadiol (Rb1, Rb2, Rc, Rd), tres tipo protopanaxatriol (Re, Rf, Rg1) y un ginsenósido tipo ácido oleanólico representan el 79 % de las saponinas totales en el *P. ginseng* (Shi y col. 2019). Vale distinguir que el contenido de estos ginsenósidos depende fuertemente de la especie de *Panax*. Las diferencias principales en la composición entre el *P. ginseng* y *P. quinquefolius* se encuentra en la relación Rg1/Rf y Rc/Rb2 (Van Breemen y col. 1995). Por esta razón, la Farmacopea Europea IV admite el uso de extractos de ginseng estandarizados, los que no deben contener menos del 0.40% de ginsenósidos Rg1 y Rb1 en referencia a la droga seca (Capasso y col. 2016).

El uso de ginseng está aprobado para el tratamiento de síntomas de fatiga, cansancio, astenia, estrés físico y emocional y también como inmunoestimulante. Si bien en este capítulo describiremos en detalle los mecanismos involucrados en su actividad adaptogénica e inmunoestimulante; esta planta medicinal también es utilizada para el tratamiento de disfunción cardiovascular, disfunción eréctil, desórdenes metabólicos y como vasodilatador y antitumoral (ver Tabla 1).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Varios estudios experimentales han demostrado las propiedades benéficas del ginseng en el aumento de la tolerancia y resistencia al estrés en modelos animales. El mecanismo de acción propuesto es principalmente a nivel endócrino. Ha sido ampliamente demostrado que el ginseng puede aumentar la producción de corticoesteroides por una acción indirecta sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En este sentido, el tratamiento crónico oral con extracto de ginseng a ratas mostró una reducción de la glucosa en sangre, disminución de los niveles de triglicéridos y caída en el recuento de eosinófilos, con una concomitante hiperfunción hipotalámica y suprarrenal. Estos resultados evidencian un aumento de la liberación de ACTH por la hipófisis. En otros estudios se analizaron los niveles de cortisol y ACTH plasmática mediante radioinmunoensayo en ratas tratadas intraperitonealmente con una mezcla de saponinas extraídas de extracto de ginseng. En ellos se mostró una correlación lineal entre la dosis administrada con el aumento de cortisol, respuesta que fue atenuada con el pretratamiento con dexametasona. Adicionalmente, los ginsenósidos aislados Rb1, Rb2, Rc, Rd y Re también produjeron aumentos significativos de cortisol en plasma en ratas, sugiriendo que

estos compuestos son los responsables de los efectos antes descriptos (Chong y Oberholzer; 1988; Capasso y col 2016). Su acción inmunoestimulante también está asociada a las propiedades tipo esteroides de sus saponinas, dado que su administración mejoró la respuesta frente a diversas infecciones virales en animales de laboratorio (Chong y sol 1988). Además, los extractos de *P. ginseng* inducen la regulación de la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) y activan vías relacionadas con el estrés oxidativo, como la vía de señalización Nrf2-ARE y PI3K / Akt en ratas, mostrando que los efectos antifatiga están asociados tanto a su actividad antioxidante y antiinflamatoria como a la regulación de la homeostasis de metabolitos energéticos (Lu y col. 2021).

En el campo de la clínica, hay extensos reportes de estudios en humanos que muestran aumento de la concentración mental y mejoría en la función psicomotora e intelectual de pacientes en tratamiento con ginseng (Chong y Oberholzer, 1988; Lu y col. 2021). Sin embargo, no hay clara evidencia que avale estadísticamente su aplicación clínica como antifatiga.

Por otra parte, es sabido que los componentes con estructura diferente a las saponinas también poseen actividad biológica. Sin embargo, son escasos los estudios que evalúan su bioactividad y en algunos casos sus resultados son controversiales. Por lo tanto, es necesario profundizar el estudio de las propiedades farmacológicas y mecanismos de acción de otros componentes presentes en los extractos de *Panax ginseng* (Hyun y col. 202).

Tabla 1: Otras propiedades farmacológicas del ginseng

Acción farmacológica	Componente responsable de esta actividad	Efectos terapéuticos
Efectos metabólicos	Ginsenósidos y polisacáridos	- Acción hipoglucemiante debido a la promoción de la liberación de insulina de las células β -pancreáticas y aumento en el número de receptores de insulina (Kimura y col. 1981; Capasso y col. 2016) - Mejoramiento del perfil lipídico con reducción de los niveles de colesterol total y triglicéridos en sangre y aumento simultáneo del HDL (Chong y Oberholzer, 1988)
Efectos antidepresivos	Ginsenósidos	-Modulación del sistema de neurotransmisores monoamínicos, regulación positiva de la expresión de

		factores neurotróficos y de la función del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal (Jin y col. 2020)
Efectos antitumorales	Polisacáridos	-Inhibición del crecimiento de células tumorales en experimentos preclínicos in vivo, efectos asociados a las propiedades inmunoestimulantes de estos compuestos (Jin y col. 2020)
Efectos cardiovasculares	Ginsenósidos	-Efecto variables y transitorios dependiendo fundamentalmente del tipo de ginsenósido que se evalúe. Mientras que algunos ginsenósidos producen liberación de óxido nítrico y su consecuente efecto vasodilatador, otros producen vasoconstricción por mecanismos asociados a la estimulación adrenérgica. También se ha demostrado propiedades antiarrítmicas para las saponinas Rc-1 y Rd-1 debido a un mecanismo similar a la amiodarona. Por otro lado, el ginseng estimula la fibrinólisis y es un antiplaquetario plaquetario. por inhibición de la síntesis de tromboxano A2 (Scott y col. 2001)
Efectos sobre la disfunción eréctil	Ginsenósidos	-Mejoran la disfunción eréctil mediante la liberación de óxido nítrico y consecuente relajación del cuerpo cavernoso. (Chong y Oberholzer, 1988)

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: A dosis terapéuticas, existen reportes de pacientes que han padecido hipertensión aguda después de un breve tratamiento con ginseng. Por otra parte, cuando las dosis empleadas superan las dosis recomendadas se pueden presentar efectos adversos tales como diarrea, mialgias, insomnio, erupciones cutáneas e estimulación del sistema nervioso

central (Chong y Oberholzer, 1988). Se han notificado también algunas interacciones farmacológicas entre el uso de ginseng y drogas de síntesis tales como antidepresivos y anticoagulantes orales. Las consecuencias clínicas de estas interacciones se manifiestan como un aumento de la estimulación central en el primer caso y cambios en la acción anticoagulante en el segundo. La posible aparición de estas interacciones determinan que los extractos de ginseng estén contraindicados en pacientes con trombosis coronaria y hemorragias (Capasso y col. 2016). Adicionalmente, no hay reporte de interacciones medicamentosas con el uso conjunto de otra medicación y ginsenósidos.

***Eleutherococcus senticosus* (ginseng siberiano)**



Foto de: <https://www.flickr.com/photos/62938898@N00/7818915530>

Las raíces y las cortezas del tallo de *Eleutherococcus senticosus* (Araliácea) también conocido como ginseng siberiano, han sido utilizadas popularmente para el control de la presión arterial, como tónico para problemas mentales y como agente adaptogénico frente a situaciones de estrés. Su uso, en muchas ocasiones, tiene como objetivo sustituir los extractos de *Panax ginseng*.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: El ginseng siberiano es utilizado principalmente en situaciones de estrés por sus propiedades adaptogénicas e inmunoestimulantes. Sus principales componentes químicos los constituyen un grupo heterogéneo de compuestos conocidos como *eleuterósidos*, compuestos del tipo esteroides, fenilpropanoides, lignanos, hidroxicumarinas, aceites esenciales, polisacáridos y saponinas triterpénicas. Se recomienda el uso de extractos estandarizados normalmente en un porcentaje no mayor al 1 % de eleuterósidos, preparados a partir de la raíz de esta planta medicinal, ya sea como polvo o en tintura al 75% (Capasso y col. 2016).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Los efectos farmacológicos demostrados del ginseng siberiano arrojan resultados similares a los encontrados para el *P. ginseng* en estudios preclínicos. En este sentido, comparten sus efectos inmunoestimulantes, antivirales, antioxidantes, anticancerígenos y los efectos metabólicos sobre el perfil lipídico. El eleuterococo aumenta la resistencia de los animales a diversos estímulos estresantes no sólo por su efecto esteroidogénico sino también por regular la homeostasis energética a través de la β -oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético y/o el hígado (Sumiyoshi y Kimura, 2016). Además, induce mayor resistencia frente a infecciones bacteriana en roedores inmunosuprimidos mediado

la inducción de un aumento de los niveles de linfocitos T del tipo natural killer (NK) (Capasso y col. 2016). Estudios clínicos preliminares sugieren una posible utilidad como anti herpético y hipolipemiante; sin embargo, no se obtuvieron resultados positivos sobre el rendimiento deportivo. En contrapartida, Hartz y col. (2004) mostraron mejoras estadísticamente significativas en los síntomas leves asociados con estados de fatiga en 96 pacientes tratados con ginseng siberiano comparado con placebo.

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: No se han descrito efectos secundarios significativos, después de la administración de ginseng siberiano a las dosis recomendadas. Su uso se recomienda sólo por cortos períodos de tiempo (aproximadamente 3 meses) y está contraindicado en pacientes hipertensos. Estudios en microsomas de hígado de ratón mostraron potenciales efectos inhibidores del citocromo P450 en sus isoformas CYP2C9 y CYP2E de diferentes eleuterósidos, por lo que drogas que se metabolizan por dichas isoformas pueden aumentar su toxicidad (Guo y col. 2014), hecho que debe considerarse como precaución en pacientes polimedicados.

Withania somnifera

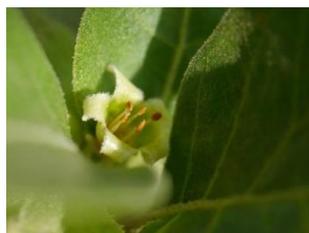


Foto de: <https://www.flickr.com/photos/91314344@N00/21776964472>

Withania somnifera (Solanaceae) es una planta con un perfil farmacológico versátil que crece abundantemente en África, Pakistán e India. Es conocida popularmente como “ginseng indio” y es ampliamente utilizada por sus propiedades adaptogénicas en reemplazo al *P. ginseng*.

Composición química, indicación, preparación y dosis diarias recomendadas: Sus hojas y raíces se utilizan tradicionalmente para el tratamiento de diversos desórdenes tales como ansiedad, hiperlipidemia, asma, diabetes, problemas cardíacos, malestar hepático e incluso trastornos neurológicos; por lo que se la conoce como planta medicinal multipropósito. Sus efectos adaptogénicos y sus propiedades revitalizantes, rejuvenecedoras y anticancerígenas son lo que definen su uso en la actualidad (Ziegenfuss y col. 2018, Saleem y col. 2020). Su composición química ha sido ampliamente estudiada siendo sus principales componentes los alcaloides (witanina, escopoletina, somniferina, isopelletierina, anaferina), las lactonas esteroides (withanólidos, witaferinas) y terpenoides esqueléticos tetracíclico (sitoindosidas I-IV). Además, posee hierro, colina, sitosterol, flavonoides, taninos y aceites esenciales. Se recomienda el uso en forma de decocción, extracto fluido o comprimidos con una dosis recomendada de 3 a 6 g de droga seca (Capasso y col. 2016).

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Existen numerosos estudios experimentales que justifican su uso como adaptogénico y tónico. La *W. somnifera* aumenta inespecíficamente la resistencia durante el estrés y tiene propiedades inmunoestimulantes asociadas a un aumento de la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa en animales de laboratorio. Los componentes responsables de tal actividad parecen ser los witanólicos, witanósidos y ferrina-A entre otros. Sin embargo, su mecanismo de acción aún no ha sido dilucidado en su totalidad. También se ha demostrado a nivel preclínico sus propiedades antiinflamatorias, antitumorales, neuroprotectoras, hipoglucemiantes, hepatoprotectoras cardioprotectoras y sobre el sistema nervioso central (Dar y col. 2015). Además, los extractos de *W. somnifera* son capaces de reducir la leucopenia inducida por agentes anticancerígenos, regular la apoptosis, ser antioxidantes y mejorar la función endotelial en experimentos in vitro, lo que sugiere un potencial uso como coadyuvantes en tratamientos antineoplásicos (Kumar y col. 2010). Aunque esta planta medicinal es muy utilizada tradicionalmente sobre todo en la India, son pocos los estudios clínicos que evalúan su uso como adaptógeno. En 1980, Kuppurajan y col. mostraron en un estudio doble ciego que la administración de *W. somnifera* a voluntarios sanos fue capaz de reducir el colesterol total y mejorar algunos parámetros hematológicos (Kuppurajan y col. 1980). Más recientemente, hallazgos clínicos sugieren que los efectos de alivio del estrés por *W. somnifera* son debidos a su efecto modulador sobre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (Lopresti y col. 2019). Por otro lado, existen numerosos ensayos clínicos que prueban los efectos neuroprotectores en enfermedades neurodegenerativas y en tratamiento de infertilidad (Choudhary y col. 2017; Ahmad y col. 2009).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: Hay pocos datos disponibles en la literatura internacional sobre los efectos secundarios de *W. somnifera*. La mayoría de los estudios realizados describen solo efectos adversos leves y no reconocen riesgos para la salud con su uso adecuado. Sin embargo, el uso excesivo y/o dosis elevadas pueden causar molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, calambres abdominales) que incluyen pérdida de peso y aumento de la mortalidad en pacientes sensibles. También, es posible la aparición de interacciones medicamentosas graves tales como potenciación de la sedación con el uso conjunto con fármacos con actividad sedante o hipnótica. En el mismo sentido, la automedicación con extracto de *W. somnifera* como afrodisíaco herbario podría contribuir a potenciales interacciones medicamentosas con otros fármacos de síntesis. Su uso está contraindicado en embarazo y lactancia por la presencia de alcaloides con actividad oxiotóxicas, así también como en pacientes con trastornos autoinmunes por su conocida acción sobre el sistema inmune (Capasso y col. 2016; Brunetti y col. 2020).

Uncaria tormentosa



Foto de: <https://www.flickr.com/photos/115357548@N08/46491010275>

Las características generales de la *Uncaria tormentosa* (Rubiaceae) han sido descritas en el capítulo 5 de Plantas con acción antiinflamatoria, por lo que en los siguientes apartados nos centraremos exclusivamente en sus propiedades adaptogénicas e inmunomoduladoras.

Mecanismo de acción y eficacia clínica como adaptogénico e inmunomodulador: La *U. tormentosa* es considerada mundialmente como un planta adaptogénica, sin embargo no existen estudios clínicos aleatorizados específicos al respecto. Por otra parte, son varios los estudios preclínicos que evalúan sus propiedades inmunoestimulantes. Estas propiedades están asociadas a un notable aumento de linfocitos B y T por acción de los alcaloides pentacíclicos también responsables de reparar el ADN inducido por radiación en ratas (Domingues y col. 2011; Almeida y col. 2017). Además, induce la estimulación de la fagocitosis e interleuquinas y la inhibición de NF-κB. Por su parte, la rincofilina (un alcaloide tetracíclico presente en la planta) aumenta los niveles de serotonina y dopamina en varias áreas del cerebro (Capasso y col. 2016). Esta acción positiva sobre el sistema inmunológico fue estudiada en pacientes que recibieron la vacuna antineumocócica. La adición de extracto de *U. tormentosa* durante dos meses a éstos pacientes registró un aumento de la relación linfocitos/neutrófilos en sangre periférica y una reducción de los anticuerpos de 12 serotipos antineumocócicos luego de 5 meses, con ausencia de efectos adversos asociados al extracto herbal (Lamm y col. 2001).

Otras plantas medicinales con actividad adaptogénica

En la siguiente tabla (Tabla 2) se resumen los mecanismos de acción y la composición de algunas especies vegetales reconocidas por su potencial adaptogénico.

Tabla 2: Características de otras plantas medicinales con actividad adaptogénicas

Planta medicinal	Mecanismo de acción	Principales componentes activos	Referencias bibliográficas
<i>Rhodiola rosea L.</i>	<p>-Regula la actividad de los linfocitos T colaboradores y la actividad de los macrófagos.</p> <p>- Modifica la actividad de monoaminas y péptidos opioides en el sistema nervioso central y periférico.</p> <p>-Posee actividad antioxidante.</p>	Flovonoles, cumarinas, antraquinonas, glicósido fenólico (principalmente salidrósidos) y ácidos orgánicos.	<p>Capasso y col. 2016.</p> <p>Pu y col. 2020</p>
<i>Schizandra chinensis (Turez.)</i>	<p>-Posee fuerte actividad antioxidante.</p> <p>- Disminuye la liberación de ácido araquidónico y la biosíntesis de leucotrienos.</p> <p>-Disminuye la actividad del factor activador de plaquetas y el consumo de oxígeno.</p> <p>-Modifica los niveles de cortisol central y periférico</p> <p>-Reduce la expresión de ARNm del receptor de histamina inducida en reacciones alérgicas y la síntesis de interleucina 4 y 5.</p>	Aceite volátil, vitamina C y lignanos (esquizandrina A y C, esquizandrol A y B, gomisina C).	<p>Panossian y Wikman, 2008.</p> <p>Kang y Shin, 2012</p> <p>Capasso y col. 2016.</p>
<i>Bryonia alba L.</i>	<p>-Aumenta la síntesis de eicosanoides y corticosteroides.</p> <p>-Posee actividad antioxidante</p> <p>- Posee actividad antiinflamatoria por inhibir el factor NF-κB.</p>	Flavonoides, glucósidos de cucurbitacina y ácidos trihidroxioctadecadienoicos	<p>Panossian y col. 1997.</p> <p>Ielciu y col. 2019</p>

Plantas con actividad inmunoestimulante

Las sustancias inmunoestimulantes tienen efectos mínimos sobre la respuesta inmunitaria normal, pero pueden ayudar a rectificar moderadamente el sistema inmunológico comprometido mediado por células. Su principal uso es como preventivo en el tratamiento de infecciones leves. En particular, las plantas medicinales inmunoestimulantes tienen entre sus principales componentes: alcaloides, compuestos fenólicos, alquilamidas, saponinas, sesquiterpenos polisacáridos, lectinas y péptidos.

Tal como se describió en los párrafos anteriores, muchas plantas con actividad adaptogénica como el ginseng, la uncaria o el eleuterococo también presentan la capacidad de estimular el sistema inmunológico.

En el siguiente apartado describiremos las propiedades, mecanismos, usos y características generales de una de las especies vegetales con actividad inmunoestimulante más estudiadas: *Echinacea spp.*

Echinacea spp (equinácea)



Foto de: <https://www.flickr.com/photos/29008606@N04/2742128633>

Varias especies de *Echinacea*, como *Echinacea purpurea* Moench (foto), *E. pallida* Nutt. y *E. angustifolia*, son utilizadas mundialmente por sus efectos inmunoestimulantes. También se han descrito otras actividades biológicas tales como propiedad antioxidante, antibacteriana y antiparasitaria. Por lo general se usan sus raíces y rizomas a excepción de la *E. purpurea* para la cual se recomienda el uso de sus partes aéreas.

Composición química e indicaciones: Los extractos de *Echinacea spp* han sido aprobados para ser utilizado como tratamiento de sostén en infecciones respiratorias y urinarias leves. Además, por sus propiedades antiinflamatorias cutáneas pueden ser utilizados externamente para el tratamiento de quemaduras en la piel. La composición química de esta especie es muy abundante, se han descrito la presencia de más de 800 compuestos diferentes en productos que contienen alguna de las 3 especies de equinácea. El/los compuesto/s activo/s responsable/s de su acción inmunoestimulante dependen de la especie, la parte de la planta utilizada y el tipo de extracto preparado. En este sentido, en la raíz y el rizoma de las diversas especies de

equinácea hay presentes carbohidratos (principalmente equinacina), compuestos fenólicos derivados del ácido cafeico (cinarina sólo en *E. angustifolia*), ácido chicórico, equinacósido (ausente en *E. purpurea*), lactonas sesquiterpénicas, alcaloides y alquilamidas (al menos 20, incluida la equinaceína). En el jugo de las partes aéreas de *E. purpurea* y en los extractos alcohólicos de las raíces de *E. purpurea*, *E. angustifolia* y *E. pallida* se ha mostrado actividad inmunológica debida principalmente a la presencia de los polisacáridos, glicoproteínas, alcaloides y ácido chicórico.

Mecanismo de acción y eficacia clínica: Estudios *in vitro* e *in vivo* en ratones mostraron que los polisacáridos purificados de la *E. purpurea* inducen la activación de macrófagos con un aumento en su actividad fagocítica, efectos que podrían ser mediados por el incremento en la secreción de diferentes interleuquinas entre las que se encuentran IL-1, IL-6 e IL-10. Además, se demostró que estos extractos aumentan la resistencia a infecciones micóticas y bacterianas y disminuyen la inflamación en el test del pellet de algodón en ratones (Elsasser-Beile y col. 1996; Tyler 1994; Capasso y col. 1996).

Por otra parte, la fracción aislada de arabinogalactanos de *E. purpurea* activó la cascada del complemento y aumentó significativamente los niveles de células natural killer (NK) en ratones con leucemia (Currier y col. 2001). Las alcaloides, por su parte, aumentan el nivel de AMPc, la proteína quinasas activadas por mitógeno p38 (p38 / MAPK), la señalización de quinasas N-terminales c-Jun (JNK) y el factor NF- κ B en monocitos y macrófagos humanos debido a su acción sobre el receptor de cannabinoides tipo 2 (CB2). También inhiben las ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) y la 5-lipoxigenasa, mecanismo que explica su acción antiinflamatoria. Similar actividad se encontró con extractos de *E. angustifolia* dado que inhibieron la infiltración de leucocitos y aumentaron la producción de inmunoglobulina G en estudios preclínicos (Manayi y col. 2015). También se ha reportado actividad antiviral tanto para extractos acuosos como alcohólicos de equinácea, fundamentalmente por favorecer la producción de interferón y reducir la capacidad de penetración viral (Capasso y col. 2016).

En resumen, exhaustivas revisiones describen al menos 112 estudios preclínicos con equinácea demostrando su actividad inmunoestimulante (Block y col. 2003). Por otra parte, existen números estudios clínicos que evalúan los efectos inmunológicos de la equinácea, cuyos resultados han sido variables. En un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo en voluntarias sanas, el tratamiento con extracto de equinácea evidenció una notable mejoría en su calidad de vida y un aumento significativo de la activación del complemento luego de 4 semanas de tratamiento (Kim y col. 2002) Sin embargo, en otros estudios clínicos similares no se observó efecto sobre actividades específicas del sistema inmunitario que sí fueron evidenciadas en estudios preclínicos, tales como la actividad fagocítica y la producción de TNF- α o IL-1 β (Schwarz y col. 2002).

En la actualidad se registran aproximadamente 20 estudios clínicos de diseño similar a los descriptos previamente. A pesar de la diversidad de resultados encontrados y de la modesta calidad metodológica de algunos de ellos, la equinácea ha sido aprobada como planta medicinal para los resfríos por sus efectos antes descriptos. Además, hay evidencia de sus efectos

benéficos inmunoestimulantes en otro tipo de infecciones como son las infecciones del tracto urinario bajo (Dumitrascu y col. 2019).

Efectos adversos, precauciones, contraindicaciones de su uso e interacciones medicamentosas: El uso de preparados de equinácea es cada vez más frecuente en la población, de allí el interés en estudiar sus efectos no solo terapéuticos sino también adversos en ensayos clínicos. Los hallazgos en estos estudios en cuanto a la incidencia de reacciones adversas presentadas han sido controversiales. Se han reportado efectos adversos para la *E purpurea* que incluyen dolor abdominal, eritema, prurito, urticaria, angioedema, náuseas y disnea. Sin embargo, otros autores muestran que los pacientes tratados no mostraron efectos adversos severos. Se estima que la incidencia de aparición de efectos adversos graves asociados con el uso de equinácea es de 1 en 100.000. Los preparados a base de equinácea están contraindicados en pacientes con trastornos inmunológicos como leucocitosis, esclerosis múltiple, SIDA y otras enfermedades autoinmunes. Las preparaciones de equinácea deben administrarse con precaución junto con fármacos inmunosupresores y con fármacos que se metabolizan por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) debido a que produce inducción del mismo a nivel hepático (Manayi y col. 2015).

Referencias

- Ahmad, M.K.; Mahdi, A.A.; Shukla, K.K.; Islam, N.; Rajender, S.; Madhukar, D.; Shankhwar, S.N. Ahmad, S. (2010). *Withania somnifera* improves semen quality by regulating reproductive hormone levels and oxidative stress in seminal plasma of infertile males. *Fertility and Sterility*, 94(3), 989-996.
- Almeida, I.V.; Soares, L.C.; Lucio, F.T.; Cantagalli, L.B.; Reusing, A.F.; Vicentini, V.E.P. (2017). Chemotherapeutic effects of the herbal medicine *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. *Genetics and Molecular Research*, 16(3).
- Block KI, Mead MN. (2003). Immune system effects of echinacea, ginseng, and astragalus: a review. *Integrated Cancer Therapy*, 2(3), 247-267.
- Brekhman, I.I.; Dardymov, I.V. (1969). New substances of plant origin which increase non-specific resistance. *Annual Review of Pharmacology*, 9,419–430.
- Brunetti, P.; Lo Faro, A.F.; Tini, A.; Busardò, F.P.; Carlier, J. (2020). Pharmacology of Herbal Sexual Enhancers: A Review of Psychiatric and Neurological Adverse Effects. *Pharmaceuticals (Basel)*, 13(10), 309.
- Capasso, F.; Grandolini, G.; Izzo, A.A. (2006). *Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali*. Italia: Springer-Verlag.
- Chong, S.K. y Oberholzer, V.G. (1988). Ginseng--is there a use in clinical medicine? *Postgraduate Medical Journal*, 64(757), 841-846.

- Choudhary, D.; Bhattacharyya, S.; Bose, S. (2017). Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera* (L.) Dunal) Root Extract in Improving Memory and Cognitive Functions. *Journal of Dietary Supplements*, 14(6), 599-612.
- Currier, N.L.; Miller, S.C. (2001). *Echinacea purpurea* and melatonin augment natural-killer cells in leukemic mice and prolong life span. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 7(3), 241-251.
- Dar, N.J.; Hamid, A.; Muzamil, A. (2015). Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian Ginseng. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 72(23), 4445-4460.
- Domingues, A.; Sartori, A.; Valente, L.M.M.; Assis Golim, M.; Siani, A.C.; Viero, R.M. (2011). *Uncaria tomentosa* aqueous-ethanol extract triggers an immunomodulation toward a Th2 cytokine profile. *Phytotherapy Research*, 25(8), 1229-1235.
- Dumitrascu, A.; Senn, L.; Rothuizen, L.E.; Rodondi, P.-Y. (2019). Acute respiratory and urinary tract infections in medical practice: a selection of complementary medicines. *Revue Medicale Suisse*, 15(648), 875-881.
- Elsasser-Beile, U.; Willenbacher, W.; Bartsch, H.H.; Gallati, H.; Schulte Monting, J.; von Kleist, S. (1996). Cytokine production in leukocyte cultures during therapy with *Echinacea* extract. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 10(6), 441-445.
- Guo, S.; Liu, Y.; Lin, Z.; Tai, S.; Yin, S.; Liu, G. (2014). Effects of Eleutheroside B and Eleutheroside E on activity of cytochrome P450 in rat liver microsomes. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 1.
- Hartz, A.J.; Bentler, S.; Noyes, R.; Hoehns, J.; Logemann, C.; Sinift, S.; Butani, Y.; Wang, W.; Brake, K.; Ernst, M.; Kautzman, H. (2004). Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue. *Psychological Medicine*, 34(1), 51-61.
- Hyun, S.H.; Kim, S.W.; Seo, H.W.; Youn, S.H.; Kyung, J.S.; Lee, Y.K.; In, G.; Park, C-K.; Han, C-K. (2020). Physiological and pharmacological features of the non-saponin components in Korean Red Ginseng. *Journal of Ginseng Research*, 44(4), 527-537.
- Ielciu, I.; Frédérich, M.; Hanganu, D.; Angenot, L.; Olah, N.; Ledoux, A.; Crişan, G.; Păltinean, R. (2019). Flavonoid Analysis and Antioxidant Activities of the *Bryonia alba* L. Aerial Parts. *Antioxidants (Basel)*, 8(4), 108.
- Jin, T.Y.; Rong, P.Q.; Liang, H.Y.; Zhang, P.P.; Zheng, G.Q.; Lin, Y. (2020) Clinical and Preclinical Systematic Review of *Panax ginseng* C. A. Mey and Its Compounds for Fatigue. *Frontiers in Pharmacology*, 11,1031.
- Kang, Y.H.; Shin, H.M. (2012). Inhibitory effects of *Schizandra chinensis* extract on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 34(2), 292-298.
- Kim, L.S.; Waters, R.F.; Burkholder, P.M. (2002). Immunological activity of larch arabinogalactan and *Echinacea*: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alternative Medicine Review*, 7(2), 138-149.
- Kimura, M.; Waki, I.; Chujo, T.; Kikuchi, T.; Hiyama, C.; Yamazaki, K.; Tanaka, O. (1981). Effects of hypoglycaemic components in ginseng radix on blood insulin levels in alloxan diabetic -mice

- and insulin release from perfused rat pancreas. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*, 4(6), 410-417.
- Kumar, S.; Seal, C.J.; Howes, M.J.R.; Kite, G.C.; Okello, E.J. (2010). In vitro protective effects of *Withania somnifera* (L.) dunal root extract against hydrogen peroxide and β -amyloid(1-42)-induced cytotoxicity in differentiated PC12 cells. *Phytotherapy Research*, 24(10), 1567-1574.
- Kuppurajan, K.; Rajagopalan, S.S.; Sitoraman, R. (1980). Effect of Ashwagandha (*Withania somnifera* Dunal) on the process of ageing on human volunteers. *Journal of Research in Ayurveda and Siddha* 1, 247-258.
- Lamm, S.; Sheng, Y.; Pero, R.W. (2001). Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of *Uncaria tomentosa*, C-Med-100. *Phytomedicine*, 8(4), 267-274.
- Lopresti, A.L.; Smith, S.J.; Malvi, H.; Kodgule, R. (2019). An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore)*, 98(37), e17186.
- Lu, G.; Liu, Z.; Wang, X.; Wang, C. (2021). Recent Advances in *Panax ginseng* C.A. Meyer as a Herb for Anti-Fatigue: An Effects and Mechanisms Review. *Foods*, 10(5), 1030.
- Manayi, A.; Vazirian, M.; Saeidnia, S. (2015). *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacognosy Reviews*, 9, 63-72.
- Panossian, A.; Wikman, G. (2008). Pharmacology of *Schisandra chinensis* Bail.: an overview of Russian research and uses in medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 118 (2), 183-212.
- Panossian, A.; Gabrielian, E.; Wagner, H. (1997). Plant adaptogens. II. *Bryonia* as an adaptogen. *Phytomedicine*, 4(1), 85-99.
- Piao, X.M.; Huo, Y.; Kang, J.P.; Mathiyalagan, R.; Zhang, H.; Yang, D.U.; Kim, M.; Yang, D.C.; Kang, S.C. y Wang, Y.P. (2020). Diversity of Ginsenoside Profiles Produced by Various Processing Technologies. *Molecules*. 25(19): 4390.
- Pu, W.; Zhang, M.; Bai, R.; Sun, L.; Li, W.; Yu, Y.; Zhang, Y.; Song, L.; Wang, Z.; Peng, Y.; Shi, H.; Zhou, K.; Li, T-X. (2020). Anti-inflammatory effects of *Rhodiola rosea* L.: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121, 109552.
- Saleem, S.; Muhammad, G.; Hussain, M.A.; Altaf, M.; Bukhari, S.N. (2020). *Withania somnifera* L.: Insights into the phytochemical profile, therapeutic potential, clinical trials, and future prospective. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(12), 1501–1526.
- Schwarz, E.; Metzler, J.; Diedrich, J.P.; Freudenstein, J.; Bode, C.; Bode, J.C. (2002). Oral administration of freshly expressed juice of *Echinacea purpurea* herbs fail to stimulate the nonspecific immune response in healthy young men: results of a doubleblind, placebo-controlled crossover study. *Journal of Immunotherapy*, 25(5), 413-420.
- Scott, G.I.; Colligan, P.B.; Ren, B.H.; Ren, J. (2001). Ginsenosides Rb1 and Re decrease cardiac contraction in adult rat ventricular myocytes: role of nitric oxide. *British Journal of Pharmacology* 134, 1159-1165.
- Shi, Z.Y.; Zeng, J.Z.; Wong, A.S.T. (2019). Chemical structures and pharmacological profiles of ginseng saponins. *Molecules*, 24, 2443.

- Sumiyoshi, M.; Kimura, Y. (2016). Effects of *Eleutherococcus senticosus* Cortex on Recovery from the Forced Swimming Test and Fatty Acid β -Oxidation in the Liver and Skeletal Muscle of mice. *The Natural Products Journal*, 6(1), 49-55.
- Tyler, V.E. (1994). Phytomedicines in Western Europe: their potential impact on herbal medicine in the United States. *HerbalGram*, 30, 24-31.
- Van Breemen, R.; Huang, C.R.; Lu, Z.Z.; Rimando, A.; Fong, H.; Fitzloff, J. (1995). Electrospray Liquid Chromatography/Mass Spectrometry of Ginsenosides. *Analytical Chemistry Research*, 67; 3985–3989.
- Ziegenfuss, T.N.; Kedia, A.W.; Sandrock, J.E.; Raub, B.J.; Kerksick, C.M.; Lopez, H.L. (2018). Effects of an Aqueous Extract of *Withania somnifera* on Strength Training Adaptations and Recovery: The STAR Trial. *Randomized Controlled Trial Nutrients*, 10(11), 1807.

CAPÍTULO 11

Plantas medicinales con acción dermatológica

Germán A. Colareda

Eso pasa con la edad: las historias del pasado cobran vida y se nos pegan en la piel

-Isabel Allende

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano. Es importante para nuestra salud y bienestar, posee capacidad de regenerarse, es impermeable, resistente y flexible (Tortota y Derrickson, 2018).

La piel continuamente está expuesta al medio externo y nos protege de microorganismos, estímulos químicos, mecánicos o de radiaciones ultravioletas gracias a sus complejos mecanismos celulares e inmunológicos. Además, tiene importantes funciones metabólicas y endócrinas, en ella se produce el 90% de la vitamina D: el 7-dehidrocolesterol contenido en los queratinocitos al recibir luz solar se convierte en colecalciferol o vitamina D3 (Zouboulis, 2009). También participa en la termorregulación a través de la dilatación y constricción de vasos y el sudor, y permite mantener el balance de líquidos y de electrolitos.

En la piel hay miles de receptores sensitivos repartidos en toda su superficie, los estímulos adecuados provocan las sensaciones de calor, frío, dolor y presión o tacto. El aspecto de la piel varía en distintas partes del cuerpo por su espesor, color, presencia de vello y glándulas (Tortota y Derrickson, 2018).

Puede ser dañada por patógenos, agentes mecánicos y químicos nocivos y respuestas autoinmunes generando diferentes signos y síntomas. Las plantas medicinales son una opción para el tratamiento de diferentes patologías de piel, encontramos extractos con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, cicatrizantes, emolientes, entre otros. En este capítulo se describen los mecanismos y efectos de algunas plantas medicinales seleccionadas que se utilizan para patologías dermatológicas.

Estructura de la piel

Las tres capas de la piel son la epidermis, la dermis y la hipodermis (Figura 1). Además, en la piel se encuentran estructuras especiales que se denominan anexos cutáneos e incluyen el pelo, las uñas, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas, también contiene nervios, corpúsculos sensoriales y vasos sanguíneos (Tortota y Derrickson, 2018).

La epidermis es la capa externa de la piel y la principal barrera entre el cuerpo y el exterior, está compuesta principalmente de queratinocitos en fases progresivas de diferenciación desde las capas más profundas a las más superficiales que sintetizan queratina y forman la capa córnea superficial. Además, contiene otras células como melanocitos (responsables del color de la piel con acción fotoprotectora), células de Merkel que forman complejos con las terminaciones nerviosas y, células de Langerhans que tienen la función de captar, procesar y presentar antígenos. Los queratinocitos controlan a los melanocitos a través de la secreción de una variedad de citoquinas y factores de crecimiento. Cuando los queratinocitos son expuestos a los rayos ultravioletas (UV) promueven el crecimiento de los melanocitos (Hachiya y col., 2004). Es un epitelio poliestratificado queratinizado del que surgen los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las uñas. Como carece de flujo sanguíneo, se nutre de las capas inferiores de la piel. Una vez que alcanzan la capa córnea las células se desprenden mediante un proceso llamado descamación. A su vez podemos dividir a la epidermis en 4 capas: 1) **la capa basal** es la más profunda y contiene queratinocitos proliferativos y “*stem cells*” de queratinocitos interfoliculares, está separada de la dermis por la membrana basal; 2) **la capa espinosa** (estrato espinoso) constituida por múltiples hileras de queratinocitos que han perdido su potencial de proliferación e inician la diferenciación; 3) **la capa granular** (estrato granular) está constituida por una o varias hileras de células que contienen los gránulos de queratina; 4) **la capa córnea** (estrato córneo) es la capa más externa y está formada por células muertas que son eliminadas de forma constante de la superficie de la piel. De acuerdo al grosor del estrato córneo, la piel se puede clasificar en gruesa (por ej. en palmas de las manos y plantas de los pies) y fina (por ej. en superficie de la cara) (Tortota y Derrickson, 2018).

La dermis es la capa intermedia, gruesa, fuerte y elástica, nos protege de los traumatismos y regula la temperatura corporal. Contiene vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas, raíces capilares y glándulas sudoríparas. Está formada por dos subcapas (Figura 1):

- **La capa inferior** (o estrato reticular) está compuesta por tejido conectivo denso, fibras de colágeno tipo I (fibras gruesas) y elastina (otra importante proteína estructural de la dermis que le da a la piel su elasticidad). También se encuentran otros tipos celulares como mastocitos, reticulocitos y macrófagos. Se pueden observar músculos piloerectores.
- **La capa superior** (o estrato papilar) aporta nutrientes y oxígeno a la epidermis mediante los bucles vasculares. Por su rica red vascular, la dermis participa en la termorregulación.
- La **sustancia fundamental** se interpone entre las fibras, les sirve de lubricante y consiste fundamentalmente de dos glucosaminoglucanos, dermatán sulfato y ácido hialurónico; es capaz de almacenar gran cantidad de agua.
- Los **fibroblastos** son las células principales de la dermis y son responsables de la síntesis y degradación de las proteínas dérmicas (colágeno y elastina), estas células son claves en la cicatrización de las heridas (Martínez y Domínguez, 2018).

La hipodermis (tejido subcutáneo) es la capa más espesa de la piel y está unida a la dermis por fibras de colágeno y elastina. Está constituida principalmente por células denominadas adipocitos que son capaces de almacenar las grasas en forma de triglicéridos en vacuolas.

Contiene vasos sanguíneos y nervios más grandes que los hallados en la dermis. La hipodermis actúa principalmente de aislante, otorga protección contra traumatismos y sirve de reserva energética del organismo gracias al almacenamiento y liberación de ácidos grasos (Martínez y Domínguez, 2018).

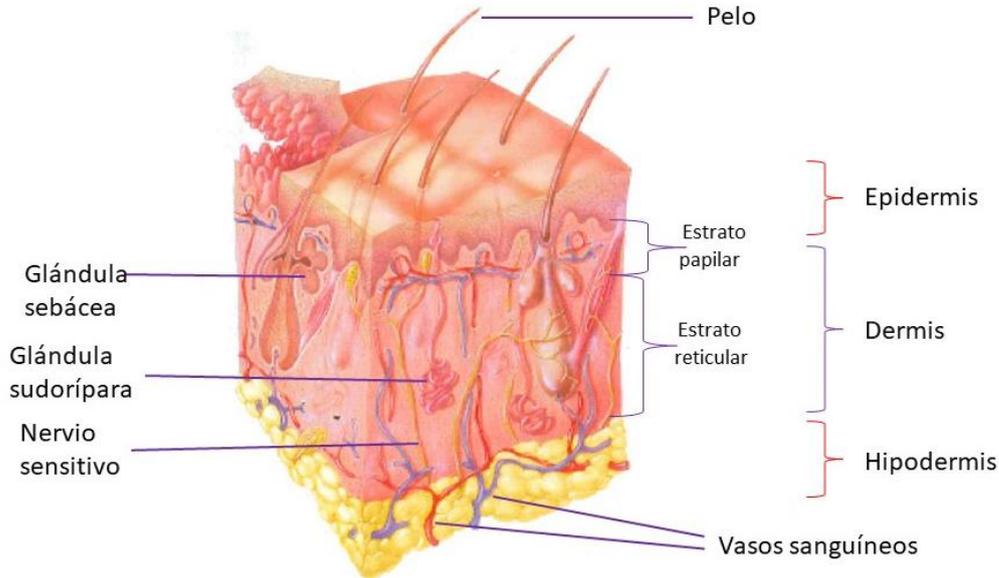


Figura 1. Estructura de la piel. La piel está formada por la epidermis (con sus diversas capas de queratinocitos), por la dermis (constituida fundamentalmente por fibroblastos y por fibras de colágeno, elastina y proteoglicanos) y por la hipodermis (constituida principalmente por adipocitos) (adaptado de Tortota y Derrickson, 2018).

Alteraciones de la piel

La inflamación de la piel es provocada por patógenos, agentes mecánicos y químicos nocivos y respuestas autoinmunes, y es un proceso complejo durante el cual el cuerpo repara el daño tisular y se defiende de los estímulos dañinos. La inflamación se caracteriza por síntomas como enrojecimiento, hinchazón, picazón, calor y dolor (Ikeda y col., 2008).

La epidermis es responsable de la protección y representa la barrera fisiológica y el lugar de intercambios; es por esto que es imprescindible proteger su integridad y ayudar a que se restaure naturalmente, para que preserve su flexibilidad y tonicidad aun estando en contacto con un “agente extraño”.

Además de los signos y síntomas, algunas patologías de la piel producen consecuencias como trastornos psicológicos, siendo el acné, la psoriasis, el vitiligo o la alopecia areata las afecciones de la piel que más distorsionan la imagen corporal y que, por tanto, más afectan la calidad de vida de los pacientes.

Para poder comprender los mecanismos farmacológicos de las plantas medicinales utilizadas en dermatología debemos conocer el proceso de cicatrización que consta de varias fases:

Fase de inflamación

Los procesos hemostáticos se activan inmediatamente en el momento de la lesión, hay vasoconstricción, activación y agregación plaquetaria. Luego ocurre una vasodilatación, los capilares aumentan su permeabilidad permitiendo que los componentes del plasma y de la sangre lleguen al área de la lesión.

Luego, en la fase celular de la inflamación, hay migración de glóbulos blancos que fagocitan y eliminan a los microorganismos invasores, la fibrina, y otros elementos extraños. Las citocinas que son liberadas por monocitos y macrófagos activan a las células involucradas en la inflamación (neutrófilos, macrófagos y mastocitos), permitiendo la comunicación entre ellos, inducen la síntesis de prostaglandinas y afectan la síntesis de las proteínas C reactivas. A las citocinas podemos clasificarlas en proinflamatorias y antiinflamatorias (Karpel E., 2001). Los eicosanoides prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, y leucotrienos son producidos a partir del ácido araquidónico (AA), la mayoría de ellos son proinflamatorios.

Además de la fagocitosis los macrófagos tienen la función de liberar factores que estimulan el crecimiento celular epitelial, la angiogénesis y la atracción de fibroblastos.

Fase proliferativa

Esta fase comienza a los 2 o 3 días después de la lesión, y básicamente consiste en la producción de tejido nuevo para llenar el espacio de la herida. Llegan macrófagos, se forman nuevos vasos sanguíneos, proliferan fibroblastos y se produce la transformación de la matriz extracelular. Como comenté previamente los fibroblastos sintetizan y secretan colágeno, entre otros elementos celulares que son necesarios para la cicatrización. Los fibroblastos también producen factores de crecimiento que inducen la proliferación y la migración de las células endoteliales y se forma el tejido de granulación.

La epitelización ocurre al final de la fase proliferativa, esta etapa consiste en la migración, la proliferación y la diferenciación de las células epiteliales en los bordes de la herida.

Fase de maduración

Comienza alrededor de 3 semanas después de producida la lesión. Se produce la reabsorción del exudado y una elevada síntesis de colágeno por los fibroblastos. En forma simultánea ocurre la lisis de colágeno por las colagenasas, de esta manera se produce el remodelado continuo del tejido cicatricial.

Entre los factores que promueven la cicatrización de heridas se encuentra VEGF (de Vascular Endothelial Growth Factor) y TGF- β 1 (de Transforming Growth Factor), que activan el proceso de angiogénesis, formación del tejido de granulación, la síntesis de colágeno y la matriz extracelular. Algunos extractos vegetales pueden aumentar la expresión de dichos factores y

aceleran la cicatrización. También al tener efectos antioxidantes pueden acelerar el proceso ya que un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden retardar la cicatrización y generar daño celular. Plantas ricas en compuestos fenólicos, pueden prevenir el daño oxidativo promoviendo la cicatrización de heridas (Dziado y col., 2016). Los polifenoles antioxidantes (flavonoides y catequinas) o carotenoides pueden ayudar a proteger la piel de las quemaduras solares, el envejecimiento prematuro y del desarrollo de cáncer de piel (Reuter y col., 2010a).

Desde otro punto de vista podemos aprovechar los efectos antibióticos de las plantas medicinales para el tratamiento de las infecciones dérmicas que ocurren sobre todo en pacientes inmunodeprimidos a causa de microorganismos oportunistas o en niños. Un grupo importante de patógenos de piel oportunistas son hongos, conocidos como dermatofitos. Tres géneros se conocen por su capacidad para infectar al hombre: *Epidermophyton*, *Microsporium* y *Trichophyton*, que incluyen 39 especies y cuatro variedades. Cinco especies ocasionan la mayoría de las tineas o dermatofitosis en el mundo. Estos causan infecciones crónicas y requieren tratamientos prolongados con drogas antimicóticas que son costosas y a veces poco efectivas. Las dermatomicosis pueden causar problemas serios para niños de las naciones del tercer mundo como consecuencia del deficiente cuidado sanitario (Navarro y col., 2003). También se ha demostrado la efectividad de numerosos extractos de plantas medicinales frente a bacterias incluso aquellas que son resistentes a muchos antibacterianos. Por lo tanto, la fitoterapia es una opción a tener en cuenta también en infecciones de la piel, no sólo por sus efectos antimicrobianos. Además, porque favorecen el proceso de regeneración epitelial, estimulan los mecanismos naturales de eliminación, favorecen el funcionamiento de los órganos en general, inhiben el crecimiento de los gérmenes patógenos y aumentan las defensas del organismo y, por lo general sus efectos adversos son leves.

Algunas patologías dermatológicas a tener en cuenta

Las afecciones de la piel que pueden tratarse con plantas medicinales abarca una larga lista, entre las que se encuentra la dermatitis atópica, forunculosis, psoriasis, foto-envejecimiento, alivio del prurito en afecciones con sequedad, en la cicatrización de heridas, tinea e infecciones asociadas, entre otras.

La dermatitis atópica (DA) es una de las típicas enfermedades inflamatorias de la piel. Esta enfermedad inflamatoria crónica es altamente pruriginosa, se caracteriza por brotes y remisiones, siendo el motivo de consulta más frecuente en dermatología pediátrica. Los síntomas más frecuentes son sequedad y picazón excesivas de la piel, exfoliación, enrojecimiento, irritación de la piel, exudaciones, hinchazón de las áreas de piel afectadas, manchas, sarpullido y ampollas con secreción acuosa. La dermatitis atópica compromete la calidad de vida del paciente y de su familia, tiene una incidencia mucho mayor en niños que en adultos, de hecho, casi la totalidad de los síntomas remiten o persisten con manifestaciones mínimas en la adolescencia. Se produce por una alteración de la función de barrera de la piel debido a un defecto en el estrato

corneo, y al estar alteradas algunas proteínas de unión hay una mayor penetración de alérgenos ambientales y una mayor pérdida transepidérmica de agua e inflamación crónica. Además, se altera el PH de la piel y disminuye la actividad de los péptidos antimicrobianos, favoreciendo la colonización de *Stafilococcus aureus*. También ocurren anomalías inmunológicas, predominando la respuesta innata y hay menos respuesta adquirida favoreciendo el proceso inflamatorio (Giachetti y col., 2014). La primera línea de tratamiento en la fase aguda o brote son los glucocorticoides, pero se han descrito muchos efectos secundarios, especialmente en el tratamiento a largo plazo.

La forunculosis en cambio, es una infección del folículo piloso que se extiende a la profundidad de la dermis. El carbunco o ántrax es una placa caliente dolorosa que compromete varios folículos pilosos con múltiples bocas de drenaje y cambios inflamatorios a nivel del tejido conectivo circundante. El agente etiológico implicado es *Stafilococcus aureus* y los factores predisponentes son la obesidad, la diabetes, la inmunosupresión, la hiperhidrosis y la dermatitis preexistente (Moyano y col., 2014).

El herpes es una infección viral que puede causar ampollas y llagas en casi cualquier parte de la piel, estas llagas suelen aparecer alrededor de la boca y la nariz, o en los genitales y las nalgas. La mayoría de las personas tienen brotes varias veces al año. Algunas plantas medicinales poseen efecto antiviral frente al virus herpes simple tipos 1 y 2 (HSV) que son los agentes causales implicados en esta afección a nivel bucal y genital, respectivamente (Hoffmann y col., 2020).

La psoriasis es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica, que muestra manchas rojas y escamosas en la piel, que pican o arden, producidas por la hiperproliferación de queratinocitos, siendo este proceso mediado por citoquinas proinflamatorias. Puede ser desencadenada y/o agravada por múltiples factores y se asocia a comorbilidades que afectan la calidad y sobrevivencia de los pacientes (Hoffmann y col., 2020).

El acné es una de las dermatosis más frecuentes y afecta a la unidad pilosebácea. Es desencadenado por diferentes factores: hiperplasia de la glándula sebácea con el aumento de la secreción de sebo, alteraciones en la queratinización folicular, colonización del folículo por *Propionibacterium acnes*. Tiene una alta incidencia y un gran impacto psicológico y social (López-Esteban y col., 2016).

Fitoterapia dermatológica

La efectividad de las plantas medicinales en patologías dermatológicas se produce gracias a una variedad de principios activos que poseen propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias, antialérgicas. Además, algunos pueden promover la renovación de la piel, la síntesis de colágeno y elastina haciendo a los extractos muy efectivos y sobre todo económicamente accesibles.

A continuación, describiremos algunas de ellas:

Aloe vera (Aloe barbadensis Miller o Aloe vera L.)



Foto de <https://www.flickr.com/photos/99717632@N00/6832551818>

Esta planta es originaria de África y pertenece a la familia de las Lilaceae. La parte utilizada son las hojas que poseen aspecto elongado, carnoso con borde irregular y espinoso, son ricas en agua y están formadas por 3 capas: 1) interna que es un gel transparente que contiene 99% de agua y el resto está formado por glucomananos, aminoácidos, lípidos, esteroides y vitaminas; 2) intermedia o látex que es la savia amarilla amarga, que contiene antraquinonas y glucósidos: como aloe-emodina, aloína emodina; 3) externa gruesa llamada corteza, que tiene la función de protección y síntesis de carbohidratos y proteínas (Ferraro, 2009).

Los ingredientes activos en las hojas frescas de *Aloe vera* son los carbohidratos (manosa-6-fosfato, acemanano-acetilado-1,4 polímero de manosa), glicoproteínas, esteroides (lupeol, β -sitosterol) y enzimas (bradiquinasa).

El gel se prepara a partir de hojas frescas y debe estar libre de antranoides (Dawid-Pač, 2013). Antes de extraer el gel, se deben dejar las hojas 24 h en agua con bicarbonato para extraer las antraquinonas que son de color oscuro (vulgarmente se lo llama iodo por la coloración que toma el agua, pero no posee este elemento químico); durante este tiempo se va cambiando el agua hasta que permanezca transparente. Luego se extrae la corteza y con un utensilio (que no sea metálico) se extrae el gel por raspado, se debe tener la precaución de no incluir la capa intermedia (ya que ésta contiene aloína que es irritante en la piel y mucosas). De esta manera obtenemos la capa interna que es la que contiene los principios activos más importantes para tratar patologías de la piel por sus efectos cicatrizantes, antiinflamatorios y antimicrobianos. Esta planta se caracteriza por ser una de las mayores regeneradoras de células que ha dado la naturaleza, también tiene poder emoliente y suavizante.

El glucomanano que se encuentra en la capa interna es un polisacárido rico en manosa y giberelina, estimula la actividad y la proliferación de los fibroblastos, aumentando significativamente la síntesis de colágeno. El gel de *Aloe vera* también cambia la composición de colágeno (más de tipo III) y aumenta el grado de entrecruzamiento. Debido a esto, se acelera la contracción de la herida y el aumento de la resistencia a la rotura de la cicatriz resultante. El tratamiento tópico aumenta la síntesis de ácido hialurónico y dermatán sulfato en el tejido de granulación de la cicatrización de heridas (Ferraro, 2009).

Se ha demostrado que *Aloe vera* posee actividad antibacteriana y antiinflamatoria. La actividad antiinflamatoria puede ser explicada por tres mecanismos: 1) posee una carboxipeptidasa que es capaz de inactivar a la bradicinina; 2) se forman salicilatos como subproductos de emodina,

aloemodina y aloína; 3) el lactato de magnesio inhibe la histidina descarboxilasa, lo que evita la formación de histamina a partir de histidina en los mastocitos. Además, se ha demostrado que reduce la producción de tromboxano B2 y prostaglandina F2 α (Shelton, 1991). En ratas, el gel de *Aloe vera* fue capaz de reducir el edema inducido por carragenina en la pata, pero no se observó efecto sobre la inflamación crónica. En síntesis, las enzimas, carbohidratos y esteroides contribuyen a la actividad antiinflamatoria del gel de *Aloe vera* (WHO, 1999). Además, contiene vitaminas A, B1, B2, B6, C, E y ácido fólico.

Se ha descrito un estudio prospectivo en el que 90 pacientes que presentaron diversas afecciones en la piel (psoriasis, dermatitis y acné) se trataron con una crema de *Aloe Vera* (al 50%, 3 veces al día) se observó que en la mayoría de los casos los pacientes mejoraron (43 casos) o se curaron (41 casos) y solamente en la minoría (6 casos) el tratamiento no produjo ningún efecto (Rodríguez Domínguez y col., 2006). Otro estudio demostró la efectividad de una crema con *Aloe vera* al 0,5% en 60 pacientes con psoriasis que fueron tratados durante 4 semanas (Reuter y col., 2010b). También en dos pacientes con úlceras por radiación tratados con *Aloe vera* se logró la curación total y, en otro estudio en el cual 27 pacientes con quemaduras que fueron tratados con gel de *Aloe Vera* se observó que las lesiones tratadas cicatrizaron más rápido que las quemaduras tratadas únicamente con gasa vaselinada (WHO, 1999).

Se recomienda el uso del gel recién preparado, ya que muchos de sus principios activos pueden degradarse durante el almacenamiento, esto es debido a reacciones enzimáticas, oxidativas o degradación microbiana. Para ello, luego de retirar las capas externas de la hoja con cuidado de no romper la corteza verde, el gel puede estabilizarse mediante pasteurización a 75–80 °C durante menos de 3 minutos.

El gel de *Aloe vera* se utiliza para el tratamiento externo de heridas leves y trastornos inflamatorios de la piel, irritaciones leves de la piel como quemaduras, hematomas y abrasiones, en infecciones como candidiasis, y en picaduras de insectos (Dawid-Pač, 2013). Es importante almacenarlo refrigerado y en un recipiente cerrado ya que sus componentes se degradan con facilidad y por un tiempo no mayor a 7 días, a menos que se almacene congelado.

El gel se utiliza además en la industria cosmética como ingrediente hidratante en líquidos, cremas, lociones solares, cremas de afeitar, bálsamos labiales, ungüentos curativos y mascarillas (Bruneton, 1995). También se utiliza en calvicie, al aplicar una o dos veces a la semana sobre el cuero cabelludo para ayudar a nutrir el folículo piloso.

Efectos adversos: Se han reportado pocos, aunque puede generar dermatitis de contacto en pacientes sensibles (asociado a la presencia de antraquinonas); también se ha reportado un caso de un paciente que experimentó un efecto catártico por el uso tópico de *Aloe vera* aplicada en mucosas (Shelton, 1991). Es probable que haya incluido también la capa intermedia durante la extracción ya que recordemos que la aloína es la responsable del efecto laxante.

Precauciones: en los casos que presentan heridas profundas o quemaduras graves porque puede causar retardo del proceso de cicatrización; esto ocurre si es aplicada durante las primeras etapas y en estos casos es preferible esperar varios días antes de aplicarla (Herrera, 1999).

Caléndula (*Caléndula officinalis* L.)



Foto de: <https://www.flickr.com/photos/42786943@N07/8478947398>

El nombre genérico, caléndula, deriva del latín *calendulae* que significa “a lo largo de los meses”, con lo que se quiso subrayar el largo período de floración que tiene esta planta; con el nombre específico, *officinalis*, se expresa su carácter medicinal. Esta planta pertenece a la familia de las Asteraceae (WHO, 1999), y es muy utilizada para tratar patologías dermatológicas por sus propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, reepitelizantes y cicatrizantes. Entre los principios activos de la flor de caléndula se pueden encontrar saponinas triterpénicas (2 a 10%) basadas en ácido oleanólico (es decir, calendulosidas) y flavonoides (3-O-glucósidos de isorhamnetina y quercetina), que incluyen astragalina, hiperósido, isoquercitrina y rutina. Otros constituyentes incluyen aceite esencial, sesquiterpenos (por ejemplo, cariofileno) y alcoholes triterpénicos (α -, β -amirinas, faradiol). También se han informado polisacáridos (WHO, 1999).

Los flavonoides y los derivados triterpénicos le otorgan propiedades antiinflamatorias. Los 3-glucósidos de isorhamnetina poseen actividad para inhibir la lipoxigenasa. Derivados triterpénicos mostraron una marcada actividad antiinflamatoria en ratones. La aplicación tópica de extractos hidroalcohólicos de las flores redujo el edema inducido por aceite de croton en ratones (Della-Loggia y col., 1994). También se ha descrito que el extracto de caléndula aplicado tópicamente tiene una potencia similar a indometacina en la inhibición del edema (Dawid-Pač, 2013). También reduce el edema inducido por carragenina y por prostaglandina E1 en ratas, siendo los triterpenos y particularmente el faradiol los principios activos más potentes (Muñoz Centeno, 2004).

Además, posee actividad antimicrobiana gracias a la presencia de terpenos oxigenados. En estudios *in vitro* se observó que el aceite esencial de las flores inhibe el crecimiento de *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Estafilococos aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*. Una fracción de flavonoides aislada de las flores inhibió el crecimiento *in vitro* de *E. aureus*, *Sarcina lutea*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida monosa*. Algunos extractos inhibieron el crecimiento *in vitro* del hongo *Neurospora crassa*, *Trichomonas vaginalis*. La tintura de flores suprimió la replicación del herpes simple (WHO, 1999).

También se ha demostrado su efectividad en la curación de heridas, mejorando la velocidad de reepitelización que induce la formación de nuevos vasos sanguíneos (WHO, 1999). En ratas

la aplicación tópica en heridas de incisión redujo el tiempo de epitelización y mejora la contracción de la herida (Basch y col., 2006).

Se ha descrito un estudio clínico, abierto, de fase III, en el que se demostró efecto superior de una crema de caléndula (aplicada 2 veces al día) a la terapia estándar con trolamina en la prevención de radiodermatitis en 254 pacientes que recibieron radioterapia en mamas (Reuter y col., 2010b).

En un grupo de pacientes con diversas lesiones en la piel se realizó un tratamiento tópico con caléndula y se observó que todos los pacientes con quemaduras experimentaron una curación completa en 2 a 6 días, el 66% de los pacientes con úlceras varicosas experimentaron una curación completa en 30 días y el 64% de los pacientes con heridas o dermatitis crónica se curaron en 10 días (Basch y col., 2006). También se describió un estudio clínico con resultados favorables en el tratamiento tópico con caléndula durante 12 días en pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado, observándose ausencia de escaras e infección de la piel en el 70% de los pacientes tratados y analgesia en el 60% (Basch y col., 2006).

Se utiliza generalmente en ungüentos al 2-5 %, aplicada tópicamente 3 o 4 veces al día. Se prepara en tintura o macerado en alcohol y luego se puede diluir al menos 1:3 con agua recién hervida para compresas (Basch y col., 2006).

Se utiliza en compresas en heridas que cicatrizan mal, hematomas, erupciones, forúnculos, dermatitis, en la prevención de grietas del pezón durante la lactancia. Para almacenar se debe colocar en un recipiente bien cerrado, protegido de la luz.

Por lo general es bien tolerada, los estudios de toxicidad aguda en ratas y ratones sugieren que el extracto es relativamente no tóxico y, en estudios clínicos las formulaciones cosméticas que contienen el extracto provocaron poca irritación o sensibilización (Basch y col., 2006).

Precauciones: No se recomienda la aplicación en niños menores de 6 años (EMEA, 2008) y su uso está contraindicado en casos de alergia conocida a plantas de la familia Asteraceae (ESCOP, 1996).

Centella, gotu kola (*Centella asiatica* L.)



Foto de: <http://dryades.units.it/dryades/viewer.php?image=TSB94315.jpg>

Es una hierba que pertenece a la familia de las Apiáceae (Umbelliferae), crece en áreas húmedas en varios países tropicales, se utilizan las partes aéreas secas o la planta entera (WHO,

1999). También es llamada hierba del tigre, ya que este animal cura sus heridas lamiéndolas con la saliva impregnada en su jugo y revolcándose sobre la planta.

Su uso se hizo popular, cuando antiguos médicos ayurvédicos decidieron estudiar las costumbres del elefante por su larga longevidad y su extraordinaria memoria y, descubrieron que esta planta es su alimento preferido. Está incluida en este capítulo porque se utiliza en diferentes afecciones de la piel, posee propiedades cicatrizantes, regeneradoras, reparadoras de la piel, antiinflamatorias, y antimicrobianas. También posee acción venotónica y su uso en la insuficiencia venosa crónica y venas varicosas también es muy difundido. Sus diversas propiedades le dan efectividad en quemaduras, lesiones ulcerosas, en la prevención de cicatrices queloides e hipertróficas, excoriaciones y eczema. También es utilizada para regenerar la piel luego de tratamientos como peelings, depilación, láser o tatuajes.

Sus principales constituyentes son triterpenos pentacíclicos y sus geninas: ácidos asiático y madecásico y heterósidos (asiaticósido, madecasósido y terminolósido). El contenido de derivados triterpénicos expresados como asiaticósido se utiliza como parámetro de calidad. Posee otros componentes como saponinas (centellosido, brahmósido, brahminósido y las centellosaponinas B, C y D), flavonoides (kampferol, quercetina, 3-glucosil-quercetina, 3-glucosil-kampferol), ácidos grasos (linoleico, lignocérico, linoléico, oléico, palmítico, elaídico y esteárico), taninos, aceite esencial (0,1%, con betacarioileno, transbetafarneseno y germacreno D), fitosteroles (campesterol, sitoesterol, estigmaesterol), mucílagos, resina, aminoácidos libres (alanina, serina, aminobutirato, aspartato, glutamato, lisina y treonina) y el alcaloide hidrocotilina, y un principio amargo (vallerina). La actividad farmacológica de la planta se debe a la acción sinérgica de varios de sus componentes, especialmente los compuestos triterpénicos (Alonso, 2009).

Se han descripto varios estudios in vitro (cultivos celulares, western-blot, entre otros) que han permitido conocer muchos de sus mecanismos de acción. En cultivos de fibroblastos de piel humana se produjo un aumento del contenido de colágeno y fibronectina en presencia de un extracto de *Centella asiática* (CA). Mediante la técnica ELISA se determinó que, en cultivos de fibroblastos humanos, la secreción de colágeno tipo I aumentó un 20-30 % en presencia de asiaticósido y madecasósido. Sus efectos son mediados a través de un aumento en la expresión de genes implicados en la angiogénesis y la cicatrización de heridas. Se ha descripto en bibliografía que modifica la expresión de hialadherina y citocinas, que pueden causar una disminución de la proteólisis en la matriz extracelular provocando acumulación de colágeno y fibronectina. Asiaticósido influye en la cicatrización de heridas (incluso en heridas infectadas) al generar cambios en la expresión de genes vinculados con la proliferación celular y la síntesis de la matriz extracelular. También se ha descripto un aumento en el nivel de ARNm de procolágeno tipo I y tipo III en fibroblastos dérmicos humanos. La síntesis de colágeno tipo I es estimulada por el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), una vez activado este receptor se transmite la señal a través de proteínas llamadas Smad, los resultados descriptos por algunos autores sugieren que el efecto de asiaticósido es mediado por la activación de la vía de las proteínas Smad (Bylka y col., 2014).

Por otra parte, se han evaluado los mecanismos de asiaticósido en cicatrices queloides, estas cicatrices se producen por hiperproliferación de fibroblastos queloides, sobreproducción de matriz extracelular, exceso de citoquinas y factores de crecimiento, entre los mecanismos de generación de estas cicatrices está involucrada la vía del TGF- β 1. Asiaticósido estimula la producción de Smad 7 que es un inhibidor de esta vía asociada a dichos trastornos fibroproliferativos y a la formación excesiva de cicatrices (Bylka y col., 2014). En conjunto, los resultados sugieren que el asiaticósido tiene una doble función ya que promueve la cicatrización de heridas al aumentar la síntesis de colágeno y previene la formación de cicatrices al inhibir la fase inflamatoria.

Un extracto etanólico de CA demostró una marcada actividad antioxidante en el método del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH). El DPPH es susceptible de reaccionar con compuestos antioxidantes a través de un proceso caracterizado por la cesión de un átomo de hidrógeno proporcionado por el agente antioxidante a través de una reacción que puede seguirse midiendo la disminución de la absorbancia en función del tiempo. Adicionalmente se ha demostrado que los triterpenoides ursanos suprimen la producción de NO y la secreción de TNF- α , siendo el asiaticósido el más potente, los resultados sugieren que estos compuestos le aportan, al menos en parte, los efectos antiinflamatorios a los extractos.

Además, diferentes fracciones del extracto metanólico de CA mostraron una importante actividad antibacteriana y antifúngica frente a diversos microorganismos (bacterias Gram positivas, Gram negativas y hongos) (Bylka y col., 2014). Las geninas han mostrado acción antifúngica (contra el *Pityrosporum ovale* de la caspa), acción antibacteriana (contra el *Propionibacterium acnes* y otras bacterias patógenas) (Alonso, 2009).

También se han descrito numerosos estudios in vivo realizados con extractos de CA que comentaremos a continuación:

En ratas la aplicación tópica de diferentes formas farmacéuticas conteniendo un 1% de extracto acuoso sobre heridas abiertas, aumentó la proliferación celular y la síntesis de colágeno en el sitio de la herida, acelerando el proceso de cicatrización, resultando más efectiva la formulación en gel. En otro estudio realizado en cobayos, una solución al 0,2% de asiaticósido que fue aplicada en heridas por punción generó un aumento en el contenido de hidroxiprolina y en la resistencia a la tracción; además, se informó un aumento en el contenido de colágeno y una mejor epitelización. Por otro lado, se observó en ratas que la aplicación de asiaticósido (0,2%) durante una semana en la herida por incisión generó una elevada expresión de enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa; y de antioxidantes como la vitamina E y el ácido ascórbico, estos efectos son importantes ya que un exceso de ROS puede retardar la cicatrización y generar daño celular (Bylka y col., 2014).

En un trabajo en el cual se implantaron cámaras de acero inoxidable para heridas bajo la piel en ratas se evaluaron los efectos de un extracto de CA a los 7, 14, 21 o 28 días mediante análisis bioquímicos e histológicos. Las cámaras de la herida inyectadas con el extracto se caracterizaron por un aumento del peso seco, ADN, proteína total, colágeno, ácido urónico e hidroxiprolina peptídica, lo que sugiere un aumento de la remodelación de la matriz extracelular en la herida.

Sus componentes separados (ácido asiático, ácido madecásico y asiaticósido) también fueron capaces de estimular la síntesis de glicosaminoglicanos, especialmente la síntesis de ácido hialurónico (Bylka y col., 2014).

En otro trabajo de investigación, la aplicación tópica de asiaticósido en el lomo de ratón durante 20 días mejoró la cicatrización de heridas por quemaduras; esto podría ser mediado por la promoción de la angiogénesis como resultado de la estimulación de la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular en respuesta a un aumento de la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) en los queratinocitos, y la interleucina-1 β (IL- β) en macrófagos. También hay evidencias experimentales que la administración oral de asiaticósido en ratas tratadas con lipopolisacáridos ejerció efectos antiinflamatorios y antipiréticos (Bylka y col., 2014). También el madecasósido posee múltiples mecanismos en la cicatrización de heridas por quemaduras como el incremento de la síntesis de colágeno, una actividad antioxidante, y la estimulación de angiogénesis, acciones muy importantes en la formación del nuevo tejido de granulación.

Incluso se han descrito en bibliografía diferentes trabajos que demuestran la eficacia clínica de sus extractos:

En pacientes con insuficiencia venosa crónica y úlceras tróficas venosas de miembros inferiores se evidencia una mejoría en las reacciones eccematosas periféricas, una mejoría de la estasis venosa y mayor formación y proliferación del tejido de granulación, lo que determina una epitelización más rápida. Asimismo, la fracción triterpénica ha mostrado su eficacia en alteraciones de la microcirculación, síndrome posflebítico y prevención de edemas (Alonso M, 2009).

En un estudio clínico, controlado, aleatorizado que incluyó a 200 pacientes diabéticos tratados con dos cápsulas de extracto de CA (50 mg de asiaticósido) tres veces al día, se demostró que mejora la contracción de la herida y evita la formación de tejido cicatricial. También se han evaluado los efectos de madecazol en pacientes con esclerodermia, un trastorno autoinmunitario donde ocurre una acumulación de colágeno en la piel y otros órganos, de esta forma ocurre la acumulación de un tejido similar al cicatricial en la piel y en otras partes del cuerpo, ya que también daña las células que recubren las paredes de arterias pequeñas. Los pacientes tratados durante 6 meses con madecazol (30 mg/día) manifestaron una mejora de las lesiones cutáneas, en la hiperpigmentación y en el estado general, aunque no fue eficaz en pacientes con enfermedad progresiva o con lesiones cutáneas difusas (Bylka y col., 2014). Adicionalmente, se desarrolló un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el cual pacientes que habían sido sometidos a un injerto cutáneo de espesor parcial fueron tratados o no con una crema de extracto de CA al 7% en el sitio donante (se produce una herida superficial de espesor parcial, con pérdida de la epidermis y parte de la dermis). El estudio mostró que la crema con CA mejoró los resultados de la cicatrización en comparación con placebo, especialmente la pigmentación (Jenwitheesuk y col., 2018).

En un estudio clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se evaluó el efecto del tratamiento tópico con un gel que contenía un extracto de CA en pacientes con cicatrices de

acné facial atrófico bilateral posterior al rejuvenecimiento con láser. Los pacientes recibieron en la mitad de la cara un gel con extracto de CA y en la otra mitad un gel placebo, observándose una disminución del eritema y una mejoría en la apariencia de la piel en la parte del rostro que recibió tratamiento con CA (Damkerngsuntorn y col., 2020).

En pacientes con quemaduras de segundo grado en las extremidades se evaluó la efectividad del tratamiento con ungüento tópico a base de CA en comparación con una crema con sulfadiazina de plata 1% mediante un estudio clínico controlado, aleatorio, prospectivo y de grupos paralelos. En este trabajo se observó que todos los signos objetivos como la escala de cicatriz de Vancouver (Flexibilidad, Pigmentación, Altura, Vascularidad de la herida), puntuación de agudeza visual y también los signos y síntomas subjetivos como sequedad, picazón e irritación fueron significativamente mejores en el grupo tratado con el ungüento a base de CA. Además, el ungüento también mejoró la reepitelización y la curación completa (Saeidinia y col., 2017).

También se realizó un estudio clínico para evaluar la eficacia de una crema tópica con extractos de CA administrada durante 4 semanas para reducir la generación de estrías posparto en un pequeño grupo de mujeres que habían finalizado su embarazo. Las 26 pacientes tratadas manifestaron una mejoría en todos los parámetros evaluados (espesor cutáneo, la elasticidad, la perfusión, la temperatura cutánea, la escala de grises y los puntajes de la escala analógica visual) sin manifestarse efectos indeseables (Toni y col., 2018).

En pacientes con insuficiencia venosa crónica y úlceras tróficas venosas de miembros inferiores mejora las reacciones eccematosas periféricas, produce una mejoría de la estasis venosa, y acelera la epitelización, efectos que se han descrito en varios ensayos clínicos (Alonso, 2009). La eficacia en alteraciones de la microcirculación, síndrome posflebítico y prevención de edemas de la fracción triterpénica también ha sido señalada.

También se ha evaluado en 27 mujeres con arrugas periorcarias, el efecto de la aplicación de una crema que contenía asiaticósido aplicada únicamente en un lado de la cara, y en el otro el vehículo. Luego de 12 semanas se observó una reducción de las arrugas en la parte tratada con asiaticósido (Reuter y col., 2010a).

Usos: Se utilizan generalmente las partes aéreas desecadas y fragmentadas, se prepara en forma de extractos que pueden ser acuosos o alcohólicos (Bylka y col., 2014).

Las formas farmacéuticas para aplicación tópica son en general preparaciones semisólidas (cremas, pomadas, etc.), líquidas y en polvo al 1-2% (Alonso, 2009), se recomienda la desinfección de la herida antes de la aplicación (Bylka y col., 2014). En el caso de heridas que no cicatrizan se pueden utilizar en ungüentos al 1 % (2 veces por día) o en polvo al 2% (1-3 veces por día) (Bylka y col., 2014).

Efectos adversos: La administración tópica es en general bien tolerada, aunque se han descrito reacciones de hipersensibilidad en personas alérgicas a la familia de las Apiáceas. La administración oral puede causar dispepsia, náuseas y dolor de cabeza, y la sobredosis puede provocar mareos y somnolencia.

Precauciones: No se recomienda el tratamiento durante más de 6 semanas y se debe mantener un descanso de 2 semanas antes de la siguiente administración. Hay datos que sugieren el riesgo de hepatotoxicidad durante tratamientos de 20 a 60 días (Bylka y col., 2014).

Manzanilla (*Matricaria chamomilla* L., *Chamomilla recutita* (L.), *M. suaveolens* L.)



Foto de: <https://www.flickr.com/photos/41036398@N00/181669176>

La parte utilizada son las cabezas florales cónicas secas. Es una especie de planta herbácea anual de la familia de las Asteráceae (WHO, 1999). Ya hemos mencionado en capítulos previos la gran cantidad de propiedades y beneficios para la salud que tiene esta planta, aquí nos vamos a centrar en los usos para patologías dermatológicas, ya que es muy utilizada por sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas.

Entre sus principales componentes contiene aceites esenciales, el camazuleno es el compuesto que se encuentra en mayor proporción y brinda el color azulado a la esencia y su contenido le da la calidad a la manzanilla. El camazuleno no se encuentra preformado en la planta y deriva de un proazuleno, incoloro e hidrosoluble, la matricida, que en el transcurso de la destilación para obtener la esencia, sufre cambios químicos que la transforman (Alonso, 1998). Otros de los principales componentes de la esencia son α -bisabolol y sus óxidos A, B y C. Contiene además derivados de flavonas: apigenina, luteolina y apigenina-7-glucósido (Dawid-Pač, 2013). Existen diferentes quimiotipos basados en la composición del aceite esencial. Los beneficios para la salud de la piel son asociados principalmente con el α -bisabolol y apigenina.

Se han descrito una serie de estudios in vitro que han demostrado la actividad antiinflamatoria de los extractos de las flores y su mecanismo de acción que es mediado por la inhibición de la síntesis de prostaglandina (α -bisabolol y apigenina inhibió la COX) y leucotrienos (camazuleno inhibió sólo la 5-lipoxigenasa) (Dawid-Pač, 2013).

En un modelo murino en el cuál se generó dermatitis atópica mediante la aplicación de 2,4 dinitroclorobenceno en la piel del dorso a 12 ratones que se distribuyeron en 3 grupos, se observó una mejoría del aspecto de las lesiones después de dos semanas en el grupo tratado con petrolato líquido con extracto acuoso de manzanilla al 7% (aplicado diariamente) en comparación con un grupo control (sin tratamiento) y un control negativo (tratado sólo con petrolato líquido). En este trabajo la inducción y evolución de las lesiones fueron evaluadas mediante biopsias y

también clínicamente a las 2, 4 y 6 semanas (Ortiz-Bautista y col., 2017). La aplicación tópica del extracto de manzanilla o de la fracción flavonoide fue muy eficaz para reducir la inflamación inducida por aceite de croton en ratones. Apigenina y luteolina resultaron más efectivas que indometacina (Dawid-Pač, 2013).

En clínica, una pomada que contenía extracto de flores de manzanilla fue más eficaz que la hidrocortisona al 0,1% para reducir la dermatitis tóxica inducida químicamente. En pacientes con eczema atópico el extracto de flores de manzanilla fue superior a hidrocortisona al 0,5% (Dawid-Pač, 2013). También en pacientes que padecen dermatosis inflamatorias en manos, antebrazos y pantorrillas el extracto de las flores fue efectivo con una actividad comparable a la de hidrocortisona al 0,25% (Blumenthal y col., 2000).

Por otra parte, la esencia demostró efectividad antibacteriana, fungicida y antiviral. La actividad es principalmente contra bacterias grampositivas, *Estafilococos aureus*, *Bacillus subtilis* y hongos *Candida albicans* (Blumenthal y col., 2000; WHO, 1999). La actividad antiviral se relaciona con el camazuleno (Alonso, 1998; WHO, 1999).

Por todos estos efectos y mecanismos descritos es que la flor de manzanilla se usa externamente para inflamaciones e irritaciones de la piel, enfermedades bacterianas de la piel, dermatitis del pañal y costra láctea, eczema, heridas (infectadas y con mala cicatrización), abscesos y picaduras de insectos (Dawid-Pač, 2013).

Posología: La aplicación tópica puede realizarse en compresas (infusión 3-10 % o extracto fluido al 1% o incluso tintura al 5%). Otra alternativa es en baños (5 g de inflorescencias/l de agua o 0.8 g/l de extracto alcohólico). También se realizan formulaciones semisólidas en base a extractos hidroalcohólicos correspondientes a 3-10 % de droga cruda y lociones.

Efectos adversos: es importante tener en cuenta que la presencia de lactonas en las preparaciones de flores de manzanilla puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles. Se puede determinar si el paciente es alérgico a la manzanilla al frotar la flor (previamente machacada) sobre la piel del antebrazo y observar durante 5 minutos. El aceite esencial puede ser irritante de las mucosas (Alonso J., 1998; WHO, 1999). Se han reportado algunos casos de dermatitis de contacto (ESCOP, 2003).

Hamamelis o avellano de bruja (*Hamamelis virginiana* L.)



de: <https://www.flickr.com/photos/81112662@N03/8197882411>

Es un árbol caducifolio, de la familia de las Hamamelidáceae. Se utilizan las hojas secas o frescas, o la corteza seca del tronco y ramitas (WHO, 1999).

La actividad farmacológica de esta planta se debe sobre todo a la presencia de compuestos polifenólicos (sustancias tánicas y flavonoides) y a aceites esenciales, la composición depende del órgano de la planta y del proceso de extracción. Las hojas poseen un 0,5% de aceite esencial (caracterizado por la presencia de 2-hexen-1-al, acetaldehído e iononas); heterósidos de flavonoles (astragalósido, miricitrósido) y hasta un 10% de sustancias tánicas, que es el grupo químico más abundante: ácido gálico, poligalolilglucosa, hamamelitanino, flavanos monómeros libres y esterificados (galato de epicatecol) y proantocianidoles.

Por otra parte, la corteza de los tallos es también muy rica en taninos siendo el hamamelitanino el componente mayoritario, también contiene proantocianianidoles: procianidoles y prodefinidoles dímeros así como un oligómero (Villar del Fresno, 2001).

La presencia de taninos (por ejemplo, hamamelitanino), los aldehídos y las proantocianidinas oligoméricas, son responsables de su actividad astringente (WHO, 1999). Además, posee actividad antimicrobiana: los extractos acuosos de las hojas y los de la corteza inhiben el crecimiento de *E. coli*, *Estafilococos aureus*, *Bacillus subtilis* y *Enterococcus faecalis* (WHO, 1999).

La actividad antiinflamatoria de los extractos se ha demostrado tanto en ensayos in vivo (Duwiejua y col., 1993) como in vitro, su mecanismo de acción es en parte debido a la inhibición de la 5-lipooxigenasa (Villar del Fresno, 2001). Además, los extractos poseen capacidad para captar radicales libres y actividad antioxidante. En estudios in vitro se demostró que protegen a los fibroblastos del daño oxidativo, estos mecanismos sugieren actividad antiinflamatoria sobre el eritema provocado por radiaciones UV, y también como protector solar. En estudios clínicos se observó que los preparados a base de destilados de *Hamamelis* con fosfatidilcolina reducen el eritema inducido por UV-b (Korting y col., 1993). Se describió un estudio clínico en el cual una preparación tópica que contenía destilado de *Hamamelis* al 10% demostró efectos antiinflamatorios en una prueba de eritema inducido por radiación UV en 41 voluntarios, aunque resultó menos efectivo que hidrocortisona al 1% (Reuter y col., 2010a).

También se ha demostrado que la efectividad de una pomada a base de destilado de *Hamamelis* en el tratamiento de dermatitis atópica (pacientes con eczema) era equivalente a la de preparados con el AINE bufexamac (Villar del Fresno, 2001). Por otra parte, se describieron estudios clínicos que resultaron favorables en el tratamiento del herpes labial y de la dermatitis seborreica (Villar del Fresno, 2001).

Las evidencias comentadas previamente apoyan el uso medicinal de *Hamamelis* que se utiliza generalmente en formulaciones cosméticas bajo la forma de agua destilada de *Hamamelis* y se aplica sobre la piel, comportándose como antiinflamatorio (eritemas producidos por radiación UV). Por el contrario, los taninos se encuentran en los extractos (fluido, hidroalcohólico, glicólico) empleados en la formulación de geles astringentes con aplicaciones diversas (p. ej. hiperseborrea). En general, los preparados a base de *Hamamelis* tienen aplicación en el tratamiento de lesiones superficiales de la piel: rozaduras y cortes; escaldaduras y quemaduras

de grado leve; quemaduras solares; pieles secas, enrojecidas, resquebrajadas y agrietadas (también para pieles envejecidas por la edad), en llagas, sarpullido, neurodermitis (Villar del Fresno, 2001).

Preparaciones: para uso externo se obtienen por destilado sin diluir o diluido 1:3 con agua para hacer cataplasmas; 20-30% en preparaciones semisólidas (Blumenthal y col., 1998). También se utilizan extractos en preparaciones semisólidas y líquidas correspondientes al 5-10% de extracto crudo obtenido por decocciones de 5 a 10 g en 250 ml de agua para cataplasmas e irrigación de heridas (Blumenthal y col., 1998, Blaschek y col., 1998).

Efecto adverso: puede generar dermatitis de contacto en personas sensibles.

Precaución: No está recomendado el uso en menores de 12 años de edad (Dawid-Pač, 2013).

Hierba de San Juan, hiperico (*Hypericum perforatum* L.)



Foto de: <https://www.flickr.com/photos/32179778@N00/8114188449>.

Esta planta es muy utilizada por sus propiedades antidepresivas (ver capítulo 8) pero también es utilizada en dermatología, principalmente en lesiones por cortes leves, quemaduras y úlceras cutáneas. Consiste en las copas de flores secas o partes aéreas de *Hypericum perforatum* L. que pertenece a la familia Clusiaceae. Su composición química está formada por naftodiantronas (hipericina, pseudohipericina, hiperforina, adhiperforina), también contiene flavonoides (hiperósido, quercitrina, isoquercitrina, rutina) y taninos (WHO, 1999).

Desde el punto de vista dermatológico son muy interesantes las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas y cicatrizantes, siendo hipericina e hiperforina sus principios activos más importantes.

En ratones se evaluaron los efectos in vivo de varios extractos de *Hypericum perforatum* L. (HP) en el edema de la oreja inducido por aceite de croton observándose una actividad antiinflamatoria, siendo el extracto lipofílico el más potente. Mediante estudios in vitro se demostró que hipericina inhibió la actividad de la proteína quinasa C (PKC), la liberación del ácido araquidónico (AA) y leucotrieno B4 (LTB4). Hay reportes de que extractos de HP poseen un efecto inhibitorio sobre la reacción linfocítica en la epidermis y también en la proliferación de

linfocitos T (Dawid-Pač, 2013). Hipericina inhibe la expresión de IL-12. Adicionalmente se ha descrito como parte del mecanismo de hiperforina la inhibición de la COX-1 (pero no de la COX-2) y la 5-lipoxigenasa (Wölfle y col., 2014).

Su actividad antioxidante a bajas concentraciones ha sido definida mediante numerosos ensayos in vitro. Los flavonoides presentes en sus extractos son antioxidantes bien conocidos (Wölfle y col., 2014).

Hay un gran cuerpo de evidencias que describe sus efectos sobre la reparación de heridas y diferenciación de queratinocitos. En ratas un extracto de aceite de HP acelera la cicatrización de las heridas por escisión, incisión circular y lineal. En cultivos celulares un extracto etanólico de HP aumentó el número total de fibroblastos y el número de células que proliferan por mitosis, observándose un aumento en el porcentaje de células poligonales (que indica una alta motilidad) y una disminución en el porcentaje de células envejecidas, inactivas y no viables, además aumentó el número de gránulos de colágeno en los fibroblastos (Wölfle y col., 2014). Adicionalmente mejora la organización funcional de la epidermis cuando se establece nuevamente después de una lesión o cuando está funcionalmente deteriorada por enfermedades como la dermatitis atópica y la psoriasis.

En cultivos celulares se observó que un extracto de HP que contenía pequeñas cantidades de hipericina y pseudohipericina (0,1 %) aumentó el número total de fibroblastos y el número de células que proliferan por mitosis, este efecto fue dosis dependiente excepto en la concentración más alta.

Por otra parte, se han expuesto reportes que avalan su actividad antimicrobiana. Mediante estudios in vitro se encontró que 2 subespecies de HP son activas contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, siendo hipericina e hiperforina los principales componentes responsables de la actividad antimicrobiana. En otro trabajo se constató actividad antimicrobiana frente a *Estafilococos aureus* meticilino-resistente. La actividad antimicrobiana es mayor si la planta es recolectada durante la fructificación (momento en que hay un aumento en el contenido de hiperforina). Sin embargo, los flavonoides parecen ser inactivos (Wölfle y col., 2014). Además, posee actividad antiviral y es efectivo frente al virus herpes simple tipos 1 y 2, ya que es capaz de inhibir la replicación viral a través de la inhibición de la PKC. Se ha evaluado la eficacia de la administración oral de un extracto etanólico de HP en pacientes con herpes simple 1 y 2 (herpes labial y genital) observándose una mejoría significativa en el dolor, picazón, número de ampollas y tamaño del área afectada. También hay evidencias de la efectividad de una formulación tópica en pacientes con herpes simple 1 y 2, aunque en el trabajo desarrollado, la contribución de HP no es clara ya que la formulación utilizada en el estudio contenía también sulfato de cobre, caléndula y aloe (Wölfle y col., 2014).

Los mecanismos detallados previamente pueden reforzar la barrera cutánea contra la pérdida de agua para proteger una piel seca o expuesta a detergentes, que es propensa a las infecciones microbianas, la inflamación y picazón, haciendo útil el extracto de HP para el cuidado de la piel. Se ha descrito un estudio clínico en el cuál se trataron 20 voluntarios sanos con extractos de HP obtenidos con diferentes aceites (de oliva, de palma o girasol), luego de 7 días de tratamiento

se observó un significativo efecto antiinflamatorio utilizando la prueba de exposición a lauril sulfato de sodio (Wölfle y col., 2014). También se observó un efecto superior al placebo en pacientes con dermatitis atópica leve que recibieron tratamiento con una crema (estandarizada al 1,5% de hiperforina). En estos pacientes también mejoró la condición de la piel y redujo la colonización por *Estafilococos aureus* (Dawid-Pač, 2013). En otro trabajo en el cual se aplicó un extracto de HP en mitad de lado a 21 pacientes con dermatitis atópica subaguda se observó una eficacia superior al vehículo (Reuter y col., 2010b).

Además, se ha referido una serie de ensayos ex vivo e in vivo que demuestran la capacidad de HP en reducir la formación de radicales libres, un mecanismo interesante para tratar pacientes con eczema atópico o piel con alteraciones de la barrera (Wölfle y col., 2014).

Los mecanismos de acción que describimos previamente también han impulsado a evaluar su efectividad en pacientes con psoriasis. Se ha detallado un estudio clínico, simple ciego en el cual se trataron 10 pacientes con psoriasis en placas tratados con un extracto de HP al 5 % (2 veces al día), observándose una mejoría significativa del eritema, la extensión y el grosor de las placas de psoriasis (Hoffmann y col, 2020). En otro estudio clínico se describieron los efectos de la aplicación tópica de una pomada a base de extracto de HP en pacientes con quemaduras de 1º, 2º y 3º grado, observándose que las quemaduras de primer grado sanaron en 48 horas, mientras que las de segundo y tercer grado curaron al menos 3 veces más rápido que las quemaduras tratadas con métodos convencionales, además se evitó la formación de cicatrices queloides. También se ha estudiado la eficacia en el tratamiento tópico con aceite de HP en pacientes con úlceras por decúbito, un trabajo publicado describe que tanto el área total de la herida como la profundidad en 15 pacientes tratados fue menor respecto al grupo control. Además, en el tratamiento de heridas por cesárea y cicatrices hipertróficas aceleró la cicatrización y redujo el dolor y prurito, esto se evidenció en un estudio clínico, aleatorio y doble ciego en el que los pacientes fueron tratados con un ungüento a base de un extracto aceitoso de HP y su efectividad fue comparada con un grupo control (Wölfle y col., 2014).

Modos de uso: Se utiliza en preparaciones tópicas en diferentes formas como aceites, infusiones, compresas, geles y ungüentos que deben protegerse de la luz solar (WHO, 1999).

Se prepara mediante la maceración de las copas de flores frescas en aceite vegetal durante un período de 2 días a varias semanas bajo la exposición a la luz solar, para aplicarse como compresas en las zonas afectadas (Dawid-Pač, 2013). El producto se envasa en una botella de vidrio oscuro para protegerlo de la luz, pero su estabilidad es limitada, ya que si bien es necesaria una exposición breve a la luz visible para convertir la protohipericina en hipericina, si la exposición es muy prolongada se degrada a otros productos. El color rojo rubí del aceite terminado se debe a los productos de degradación lipofílica de la hipericina.

Efectos adversos: es importante mencionar que los extractos de HP resultaron no tóxicos en animales de experimentación y prácticamente no produce interacciones farmacológicas cuando se aplica tópicamente. Por esta vía puede producir irritación, sensibilización y fotosensibilidad, aunque los datos clínicos disponibles sugieren que el riesgo es relativamente bajo (Wölfle y col., 2014).

Precauciones: no exponerse de forma prolongada y/o en horarios peligrosos al sol. No se recomienda el uso en niños y adolescentes (Dawid-Pač, 2013).

Árbol del té (*Melaleuca alternifolia*)



Foto de: <https://www.flickr.com/photos/131880272@N06/49974611591>

El aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* (AEMA), conocido comúnmente como árbol del té, se obtiene por el destilado de las hojas y ramas terminales. El árbol del té es una especie de arbusto de la familia Myrtaceae (WHO, 1999), su aceite esencial es eficaz en una variedad de infecciones de la piel, entre sus propiedades se destacan los efectos antimicrobianos, además posee efectos antiinflamatorios, antioxidantes y astringentes.

Los compuestos mayoritarios son monoterpenos y alcoholes relacionados. Terpinen-4-ol es el componente mayoritario al que se le considera responsable de la acción antimicrobiana y antiinflamatoria, mientras que los efectos adversos se relacionan con el contenido de 1-8-cineol. Existen 6 quimiotipos diferentes de este aceite siendo el quimiotipo terpinen-4-ol el que se utiliza comercialmente (Pazyar y col., 2013).

Terpinen-4-ol es capaz de reducir la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina-1 (IL-1), IL-8, IL-10, y prostaglandina E2. También modula la vasodilatación y la extravasación plasmática. Además, tanto terpinen-4-ol como α -terpineol son capaces de reducir la producción de superóxido. Adicionalmente, el AEMA contiene otros compuestos con propiedades antioxidantes como α -terpineno, α -terpinoleno y γ -terpineno (Pazyar y col., 2013).

La actividad antibacteriana también parece ser mediada por terpinen-4-ol que ha demostrado actividad frente a *Estafilococos aureus* metilino-resistente y *Estafilococos* coagulasa negativo (Pazyar y col., 2013), frente a *Estafilococos aureus* se demostró una actividad autolisina del AEMA debido a la liberación de enzimas autolíticas de la pared celular unidas a la membrana que resultaron en la muerte celular (Kei lam y col., 2020). El AEMA es utilizado en casos de celulitis producida por infección del tejido subcutáneo, siendo *Estafilococos aureus* el principal agente causal. También se lo utiliza para el impétigo, una infección bacteriana común de la piel que puede producir ampollas o llagas en cualquier parte del cuerpo que puede ser producida también por *Estafilococos aureus*.

Se ha descrito un ensayo clínico controlado aleatorizado, prospectivo, abierto y multicéntrico de fase II/III en el cual se demostró la efectividad del lavado corporal con AEMA al 5% para

prevenir la colonización por *Estafilococos aureus* meticilino-resistente en pacientes en estado crítico, estos pacientes son más vulnerables a las infecciones sobre todo en las unidades de cuidados intensivos donde hay una gran incidencia de colonización (Thompson y col., 2008). El AEMA también posee actividad antiviral, es efectivo contra el virus del herpes simple 1 y HSV-2. Se ha detallado un ensayo clínico que validó su uso para el tratamiento del herpes labial recurrente (Pazyar y col., 2013).

La actividad antimicótica se ha demostrado en ensayos in vitro. En un estudio clínico, controlado, aleatorizado y doble ciego, el tratamiento de pacientes con tinea pedis interdigital con 25% y 50% de AEMA resultó efectivo. También resultó efectivo en el tratamiento de pacientes con onicomiosis. Por otra parte, en un estudio clínico en el cual los pacientes con estomatitis dental fueron tratados con AEMA se encontró una significativa reducción en la inflamación del paladar y, además en este estudio se demostró mediante test microbiológicos que el AEMA inhibe el crecimiento de *C. albicans* (Catalan y col., 2008).

Las propiedades antibacterianas y antiinflamatorias lo convierten en una buena alternativa para el tratamiento del acné, además se ha demostrado su actividad contra 32 cepas de *P. acnes*, la concentración inhibitoria mínima fue del 0,25% para cinco cepas y del 0,50% para las otras cepas. Son muchos los estudios clínicos descriptos que han demostrado la eficacia del AEMA en el tratamiento del acné (leve a moderado) (WHO, 1999; Hammer K, 2015; Pazyar y col., 2013). Incluso se ha encontrado que la eficacia luego de 3 meses de tratamiento tópico con AEMA al 5 % en pacientes con acné es similar al tratamiento con peróxido de benzoilo al 5% (Reuter y col., 2010b).

Su actividad frente a algunas parasitosis también ha sido evaluada. In vitro se observó que ningún ácaro de *Sarcoptes scabiei var. hominis* sobrevivió más de tres horas de exposición al AEMA al 5%. También se ha utilizado para la pediculosis, donde hay estudios clínicos que avalan su uso (Pazyar y col., 2013). El AEMA mostró resultados favorables en el manejo de la demodicosis humana, una patología cutánea crónica caracterizada por lesiones eritemato-maculares pruriginosas producida por artrópodos del genero Demodex, terpinen-4-ol puede bloquear competitivamente la enzima acetilcolinesterasa (AChE) otorgándole el efecto artropodocida. Sin embargo, el mecanismo del AEMA aún no se conoce completamente y se postula que podría alterar varias estructuras de membranas de diferentes patógenos por sus propiedades lipofílicas. En un estudio clínico se realizó un lavado de párpados (50% de AEMA) en pacientes con blefaritis durante 4 semanas, este tratamiento redujo el recuento medio de *Demodex* y la sintomatología. En otro estudio clínico se demostró que el champú también es eficaz en pacientes con blefaritis demodecica, en adición son varios los estudios descriptos que avalan su efectividad en esta patología (Kei lam y col., 2020).

Otro de sus usos terapéuticos es la dermatitis seborreica (DS), una inflamación de la piel que ocurre en zonas con abundantes glándulas sebáceas. Si bien la etiología de la DS no se conoce en detalle, la colonización por la levadura *Malassezia furfur* juega un rol importante y son muchos los estudios que han demostrado la efectividad del AEMA frente a este microorganismo. Se ha

desarrollado un estudio clínico en el cual los pacientes fueron tratados con un champú (con 5% AEMA) y se demostró su efectividad y tolerancia (Pazyar y col., 2013).

Preparaciones: El AEMA puede ser utilizado por vía oral diluido en agua, la cantidad de gotas al día depende de la indicación terapéutica, aunque también se lo utiliza vehiculizado en miel o en aceite de coco. Por lo general en las patologías de la piel se lo administra por vía tópica, el AEMA está presente en muchos productos de venta libre (cremas, jabones, geles, lociones, etc). En las formulaciones semisólidas se utilizan en general concentraciones al 5% y se aplican 2 veces al día (Hammer K, 2015).

Efectos adversos: son principalmente reacciones alérgicas o irritación cutánea y ocular y la severidad de las mismas depende de la concentración (Kei lam y col., 2020). Además, puede generar descamación y sequedad de la piel y al parecer la incidencia de los mismos depende de la forma farmacéutica (Hammer, 2015). Sin embargo, la ingestión accidental de 10 ml de AEMA provocó confusión, desorientación y pérdida de coordinación en un niño de 23 meses. Un paciente que ingirió aproximadamente media taza (120 ml) de AEMA, permaneció 12 horas en estado de coma y las 36 horas posteriores en un estado semiconsciente acompañado de alucinaciones. También manifestó dolor abdominal y diarrea que duraron hasta 6 semanas (WHO, 1999).

Onagra (*Oenothera biennis*, *Oenothera graveolens* Gilib.)



Foto de: <https://www.flickr.com/photos/32179778@N00/8030985105>

Es una planta herbácea que está incluida en la familia Onagraceae y el aceite que está en el interior de sus numerosas semillas posee interesantes propiedades terapéuticas. El aceite es especialmente rico en ácidos grasos esenciales principalmente cis-linoleico y cis-gamma-linolénico, que pueden desempeñar un papel en la reparación de la barrera cutánea y las vías antiinflamatorias (Vieira y col., 2016) y, contiene además ácido oleico, palmítico y esteárico. También posee esteroides y alcoholes triterpénicos.

Es una planta muy utilizada por sus beneficios en la reducción de los síntomas del síndrome premenstrual. Por sus propiedades antiinflamatorias es muy efectiva en el tratamiento de algunas patologías de la piel, sobre todo en casos de inflamación (dermatitis), picor y manifestaciones alérgicas. Por vía externa se utiliza para mejorar la piel agrietada, seca, con estrías, envejecida y con exceso de descamación.

El tratamiento tópico con el aceite de onagra (AO) mejoró los síntomas subjetivos en 12 pacientes con dermatitis atópica, al igual que el tratamiento con ácido gamma-linolénico (Vieira y col., 2016). Además de las formulaciones tópicas, también se formula para utilizar internamente. En base a un metaanálisis reciente de la literatura existente se describió un efecto moderado del AO sobre la picazón, la descamación y la formación de costras en la dermatitis atópica (Hoffmann y col., 2020). También se ha evaluado su efectividad en 39 pacientes con dermatitis crónica en las manos, pero si bien se observaron mejorías, no fueron estadísticamente significativas respecto al grupo placebo. Tampoco se encontraron resultados favorables al tratar con 430 mg diarios de AO a 37 pacientes con psoriasis (WHO, 1999). Se ha descrito un meta-análisis en el cuál se evidencia un moderado efecto favorable del AO sobre el prurito, la descamación y costras manifestados en pacientes atópicos (Reuter y col., 2010b).

Resultados alentadores fueron encontrados al tratar pacientes en hemodiálisis, los trastornos cutáneos urémicos manifestados en estos pacientes como sequedad, prurito y eritema disminuyeron significativamente luego del tratamiento con aceite de onagra por vía oral correlacionándose con un aumento en el nivel de ácido dihomo-gamma-linolénico (ADGL) (WHO, 1999). El ADGL se forma a partir del ácido γ -linolénico en la piel humana bajo la influencia de la enzima elongasa y, se encuentran entre los lípidos de la epidermis, incluidos los fosfolípidos y las ceramidas, estos ácidos grasos son necesarios para mantener la estructura y función adecuadas de la barrera de la epidermis, de hecho en pacientes con dermatitis atópica la alteración de la vía del ácido γ -linolénico lleva a una reducción de prostaglandina E1 (un metabolito del ácido γ -linolénico con actividad antiinflamatoria) (Dawid-Pač, 2013).

Se utiliza el aceite que debe almacenarse en un recipiente de vidrio hermético bien lleno, protegido del calor y la luz. Se puede utilizar en forma de ungüentos o en administración sistémica (Reuter y col., 2010b).

Posología: Para la dermatitis atópica se utilizan dosis diarias de 320 a 480 mg de aceite (calculado como ácido γ -linolénico) en 2 o más dosis (WHO, 1999). Existen presentaciones comerciales en forma de perlas con aceite para administración oral.

Efectos adversos: se ha notificado dolor de cabeza, náuseas, heces blandas y diarrea. Se debe evaluar riesgo/beneficio en pacientes con antecedentes de epilepsia y esquizofrenia y advertir que el AO puede causar un aumento del sangrado en algunos pacientes. Si se administra durante un período prolongado, existe un riesgo potencial de inflamación, trombosis e inmunosupresión debido a la acumulación en los tejidos (Bamford y col., 2013), en general se recomienda hacer descansos de 15 a 30 días cada 3 o 6 meses de tratamiento.

Precauciones: No debe administrarse durante el embarazo o la lactancia ni a niños sin supervisión médica (WHO, 1999; Vieira y col., 2016).

Referencias

- Alonso, M. (2009) *Centella asiatica*: una planta con historia e interesantes propiedades. *Ámbito Farmacéutico. Fitoterapia* 28(5), 98-104.
- Alonso, J.R. (1998). *Tratado de Fitomedicina: Bases clínicas y farmacológicas*. Buenos Aires: Isis Ediciones.
- Bamford, J.T.; Ray, S.; Musekiwa A.; van Gool, C.; Humphreys, R.; Ernst, E. (2013). Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(4): CD004416.
- Basch, E.; Bent, S.; Foppa, I.; Haskmi, S.; Kroll, D.; Mele, M.; Szapary, P.; Ulbricht, C.; Vora, M.; Yong, S. (2006). Marigold (*Calendula officinalis* L.). An evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. *Journal of Herbal Pharmacotherapy* 6, 135-159.
- Blaschek, W., Hänsel, R., Keller, K., Reichling, J., Rimpler, H., Schneider, G. (1998). *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A–K*, 5th ed. Berlin: Springer-Verlag.
- Blumenthal, M.; Busse, W.R.; Goldberg, A.; Gruenwald, J.; Hall, T.; Riggins, C.W.; y col. (1998). *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council.
- Blumenthal, M.; Goldberg, A.; Brinckmann, J. (2000). *Herbal medicine. Expanded Commission E Monographs*. Chamomile flower, German. New York: American Botanical Council. Pp. 57-61.
- Bruneton, J. (1995). *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris: Lavoisier Ed.
- Bylka, W.; Znajdek-Awiżeń, P.; Studzińska-Sroka, E.; Dańczak-Pazdrowska, A.; Brzezińska, M. (2014). *Centella asiatica* in Dermatology: An Overview. *Phytotherapy Research* 28(8), 1117-1124.
- Catalán, A.; Pacheco, J. G.; Martínez, A.; Mondaca, M.A. (2008). In vitro and in vivo activity of *Melaleuca alternifolia* mixed with tissue conditioner on *Candida albicans*. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* C105(3), 327-332.
- Damkerungsuntorn, W.; Rerknimitr, P.; Panchaprateep, R.; Tangkijngamvong, N.; Kumtornrut, C.; Kerr, S. J.; Asawanonda, P.; Tantisira, M.H.; Khemawoot, P. (2020). The effects of a standardized extract of *Centella asiatica* on postlaser resurfacing wound healing on the face: A split-face, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 26(6), 529-536.
- Dawid-Pač, R. (2013). Medicinal plants used in treatment of inflammatory skin diseases. *Advances in Dermatology and Allergology* 30(3), 170–177.
- Della-Loggia, R.; Tubaro, A.; Sosa, S.; Becker, H.; Saar, S.; Isaac, O. (1994). The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta Medica* 60(6), 516–520.
- Duwiejua, M.; Zeitlin, I.J.; Waterman, P.G.; Gray, A.I. (1993). Anti-inflammatory activity of *Polygonum bistorta*, *Guaiacum officinale* and *Hamamelis virginiana* in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 46(4), 286–290.

- Działo, M.; Mierziak, J.; Korzun, U.; Preisner, M.; Szopa, J.; Kulma, A. (2016). The potential of plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 17(2), 160.
- EMEA. (2008). *European Medicines Agency. Calendula officinalis* L. London: Flos.
- ESCOP. (1996). *Monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 1. Elburg: European Scientific Cooperative on Phytotherapy. New York: Thieme.
- ESCOP. (2003). *Monographs 2nd ed.* European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Matricariae flos*. New York: Thieme, pp. 312-319.
- Ferraro, G.M. (2009). Revision of *Aloe vera* (*Barbadensis* Miller) in actual dermatology. *Revista Argentina de Dermatología* 90(4), 218-223.
- Giachetti, A.; Greco, M.F.; Scacchi, M.F.; Flores, R.M.; Castro, C. (2014). Atopic dermatitis. National Consensus 2013. *Archivos Argentinos de Pediatría* 112(3), 293-294.
- Hachiya, A.; Kobayashi, A.; Yoshida, Y.; Kitahara, T.; Takema, Y.; Imokana, G. (2004). Biphasic expression of two paracrine melanogenic cytokines, stem cell factor and endothelin-I, in ultraviolet B-induced human melanogenesis. *American Journal of Pathology* 165(6), 2099-2109.
- Hammer, K.A. (2015). Treatment of acne with tea tree oil (*melaleuca*) products: a review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *International Journal of Antimicrobial Agents* 45(2), 106-110.
- Herrera, R. (1999). *Las plantas medicinales. Su uso racional y científico*. Venezuela: Editorial Armonía y Plenitud.
- Hoffmann, J.; Gendrisch, F.; Christoph, M.S.; Wölfle, U. (2020). New herbal biomedicines for the topical treatment of dermatological disorders. *Biomedicines* 8(2), 27.
- Ikeda, Y.; Murakami, A.; Ohigashi, H. (2008). Ursolic acid: an anti- and pro-inflammatory triterpenoid. *Molecular Nutrition Food Research* 52(1), 26-42.
- Jenwitheesuk, K.; Rojsanga, P.; Chowchuen, B.; Surakunprapha, P. (2018). A prospective randomized, controlled, double-blind trial of the efficacy using *Centella* cream for scar improvement. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2018, 9525624.
- Karpel, E. (2001). Systemic inflammatory response mediators – the importance in clinical practice and intensive care. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 3, 181-190.
- Kei Lam, N.S.; Long, X.X.; Li, X.; Yang, L.; Griffin, R.C.; Doery, J.C. (2020). Comparison of the efficacy of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil with other current pharmacological management in human demodicosis: A Systematic Review. *Parasitology* 147(14), 1587-1613.
- Korting, H.C.; Schäfer-Korting, M.; Hart, H.; Laux, P.; Schmid, M. (1993). Anti-inflammatory activity of *Hamamelis* distillate applied topically to the skin. Influence of vehicle and dose. *European Journal of Clinical Pharmacology* 44(4), 315-318.
- López-Estebarez, J.L.; Herranz-Pinto, P.; Dréno, B. (2017). Consensus-based acne classification system and treatment algorithm for Spain. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 108(2), 120–131.

- Martínez, C.; Domínguez, J. (2018). Endocrinología de la piel. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 16(3), 149-166.
- Moyano, M.; Peuchota, A.; Giachettid, A.C.; Morenoa, R.; Cancelaraa, A.; Falaschia, A.; Chiarella, G.; Villasboase, R.M.; Corazzaa, R.; Magneresa, C.; Calvaria, M.; Roldán D. (2014). Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y Tratamiento. *Archivos Argentinos de Pediatría* 112(1), e96-e102.
- Muñoz Centeno, L. (2004). Plantas medicinales españolas, *Calendula officinalis* L. (Asteraceae). *Medicina Naturista* 5, 257-261.
- Navarro-García, V.M.; Gonzalez, A.; Fuentes, M.; Aviles, M.; Rios, M.Y.; Zepeda, G.; Rojas, M.G. (2003). Antifungal activities of nine traditional Mexican medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* 87(1), 85-88.
- Ortiz-Bautista, R.J.; García-González, L.L.; Ocadiz-González, M.A.; Flores-Tochihuitl, J.; García-Villaseñor, A.; González-Hernández, M.; Muñoz-Hernández, L.; Ortiz-Figueroa, M.; Ramírez-Anaya, M.; Reyna-Téllez, S.; Villanueva-Sánchez O. (2017). *Matricaria chamomilla* (extracto acuoso) induce mejoría en lesiones tipo-dermatitis atópica en un modelo murino. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 55(5), 586-597.
- Pazyar, N.; Yaghoobi, R.; Bagherani, N.; Kazerouni, A. (2013). A review of applications of tea tree oil in dermatology. *International Journal of Dermatology* 52, 784-790.
- Reuter, J.; Wölflé, U.; Korting, H.C., Schempp, C. (2010a). Which plant for which skin disease? Part 2: Dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss, cosmetic indications. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 8(11), 866-873.
- Reuter, J.; Wölflé, U.; Weckesser, S.; Schempp, C. (2010b). Which plant for which skin disease? Part 1: Atopic dermatitis, psoriasis, acne, condyloma and herpes simplex. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 8(10), 788-796.
- Rodríguez Domínguez, I.; Santana Gutiérrez, O.; Recio López, O.; Fuentes Naranjo, M. (2006). Beneficios del *Aloe Vera* L. (sábila) en las afecciones de la piel. *Revista Cubana de Enfermería* 22(3), 1-5.
- Saeidinia A.; Keihanian, F.; Lashkari, A.P.; Lahiji, H.G.; Mobayyen, M.; Heidarzade, A.; Golchai, J. (2017). Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine (Baltimore)* 96, e6168.
- Shelton, R.M. (1991). *Aloe vera*. Its chemical and therapeutic properties. *International Journal of Dermatology* 30(10), 679-683.
- Thompson, G.; Blackwood, B.; McMullan, R.; Alderdice, F.; Trinder, T.J.; Lavery, G.G.; McAuley, D.F. (2008). A randomized controlled trial of tea tree oil (5%) body wash versus standard body wash to prevent colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in critically ill adults: research protocol. *BMC Infectious Diseases* 8, 161.
- Togni, S.; Maramaldi, G.; Pagin, I.; Riva, A.; Eggenhoffner, R.; Giacomelli, L.; Cesarone, M.; Belcaro, G. (2018). Postpartum stretch marks treated with *Centella asiatica* cream: report of efficacy from a pilot registry study. *Esperienze Dermatologiche* 20(2), 23-26.

- Tortota, G.J.; Derrickson, B. (2018). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Méjico: Editorial Médica Panamericana. 15 edición.
- Vieira, B.; Lim, N.; Lohman, M.; Lio, P. (2016). Complementary and alternative medicine for atopic dermatitis: An evidence-based review. *American Journal of Clinical Dermatology* 17(6), 557-581.
- Villar del Fresno, A.M. (2001). *Hammamelis virginiana*, Fitoquímica, farmacología y terapéutica. *Fitofarmacia* 86-90.
- WHO (1999). *Monographs on selected medicinal plants*. Geneva, Italy: World Health Organization.
- Wölfle, U.; Seelinger, G.; Schempp, C.M. (2014). Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Planta Medica*. 80(2-3), 109-120.
- Zouboulis, C.C. (2009). The skin as an endocrine organ. *Dermato-Endocrinology* 1(5), 250-252.

CAPÍTULO 12

Interacciones planta medicinal - medicamento

Alicia E. Consolini

Buena es la quina, pero tanta, no es medicina.

-Refrán

El objetivo principal de todo tratamiento farmacológico es obtener el mayor efecto benéfico posible con la menor incidencia de efectos indeseables y/o tóxicos. Sin embargo, existen factores como las interacciones medicamentosas que pueden alterar el efecto de un dado tratamiento. En particular, las plantas podrían modificar el efecto de un medicamento de síntesis, en tanto poseen una gran variedad de principios activos. El conocimiento de la existencia de las interacciones ayuda a predecir y prevenir ciertos riesgos de falta de efectividad o de seguridad (por potenciación del efecto o de toxicidad).

La relación entre dosis administrada y efecto farmacológico de un fármaco dado en un tratamiento puede separarse en componentes farmacocinéticos (desde la dosis a la concentración plasmática) y farmacodinámicos (desde la concentración plasmática al efecto) (Figura 1).

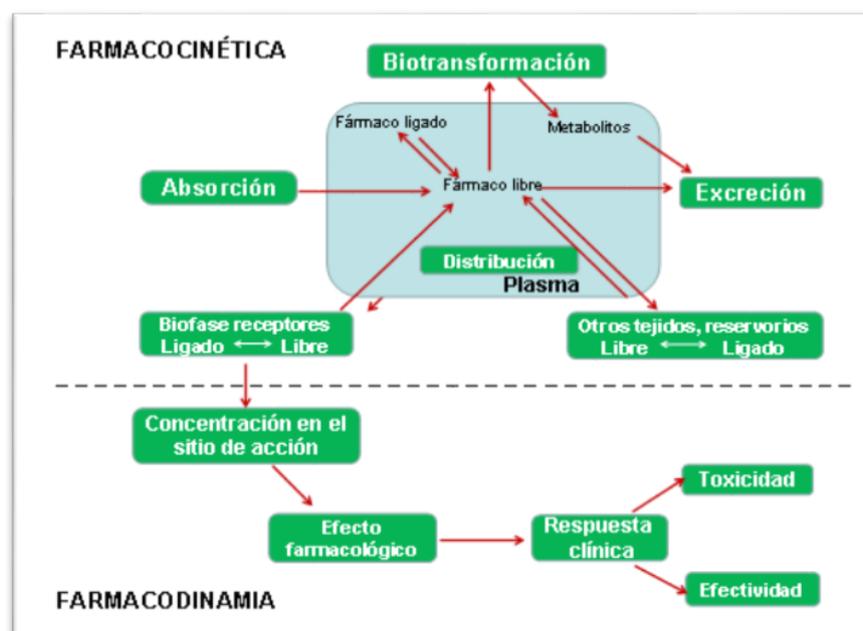


Figura 1: Componentes farmacocinéticos y farmacodinámicos luego de la administración de un fármaco (tomado de Consolini y Ragone, 2017).

- Las interacciones planta-medicamento *son alteraciones en el efecto del fármaco por la administración de una planta medicinal o fitoterápico*
- Tienen mayor importancia con fármacos de bajo margen terapéutico (ej: anticoagulantes orales, digoxina, estatinas, verapamil, hipoglucemiantes, antiepilépticos, etc.)

Interacciones de origen farmacocinético

El comportamiento farmacocinético de un fármaco puede alterar al de otro fármaco y esta interacción puede modificar su efecto farmacológico. Por lo tanto, es importante conocer los factores que afectan la farmacocinética de una droga en particular.

Cuando un fármaco ingresa al organismo se producen varios procesos antes, durante y después de su llegada al sitio de acción, que influyen en la producción del efecto (ver figura 1, parte superior). Esos procesos comprenden la **absorción** desde el sitio de administración, la **distribución** en los líquidos corporales, la **metabolización** en hígado u otros tejidos, y finalmente la **excreción** o **eliminación** del organismo. La dinámica de dichos procesos determina las velocidades de cambio de la concentración plasmática y tisular del fármaco y sus metabolitos, y, por ende, sus efectos farmacológicos. Consultar las generalidades en el libro de cátedra de Consolini y Ragone (2017).

Interacciones de plantas que afectan la absorción de fármacos

La absorción de un fármaco consiste en el pasaje del mismo desde el sitio donde es administrado hacia el plasma. Este parámetro puede ser descripto a través de una velocidad o mediante la **biodisponibilidad (F%)**, definida como la fracción del fármaco que llega inalterado a la circulación sistémica después de la administración por cualquier vía. En general se refiere a la absorción desde el tracto gastrointestinal. A continuación, se mencionarán diversos procesos que dan lugar a las interacciones planta-medicamento originadas por modificación de la absorción gastrointestinal del fármaco.

Por alteración de la superficie de absorción del epitelio

Los principios activos que generan una capa demulcente en el epitelio (**mucílagos**), pueden alterar la absorción de cualquier fármaco que se ingiera dentro de la hora posterior a la ingesta de ese principio activo. Los mucílagos son hidrocoloides vegetales (polisacáridos heterogéneos con un alto contenido en galactosa, manosa, glucosa y ácidos urónicos). Los mucílagos retienen agua, debido a su elevada solubilidad, que le permite formar soluciones viscosas, y a nivel gastrointestinal producen: retraso del vaciamiento gástrico que da lugar a sensación de saciedad, reducción del contacto de algunos nutrientes con las enzimas digestivas retrasando así la

digestión y absorción de éstos, y aumento de la masa del bolo fecal, que incrementa la motilidad intestinal, acortando el tiempo de tránsito intestinal.

Las plantas que poseen mucílagos ácidos son: **plantago, hojas y flores de malva, semillas de lino, inflorescencias de manzanilla.**

Los **taninos** tienen acción astringente porque precipitan proteínas del epitelio intestinal, y ello provoca cambios en la absorción de líquido y nutrientes, generando acción antidiarreica. Eso puede reducir también la absorción de ciertos fármacos si se administran conjuntamente. Ejemplo: **té negro, zarzamora, roble.**

Los medicamentos que tomados simultáneamente son más afectados por mucílagos o taninos son aquellos de baja biodisponibilidad, baja dosis o bajo margen terapéutico, e incluyen: levotiroxina, digoxina, alendronato y risendronato, azitromicina, quinolonas, anticoagulantes, corticoides, cardiotónicos, antiarrítmicos, benzodiazepinas, sales de hierro, antibióticos en general.

Por cambios del pH estomacal

Las plantas medicinales antiácidas aumentan el pH del estómago y de la primera porción del intestino, por lo cual pueden reducir la absorción de fármacos que se solubilizan en medio ácidos y de aquellos fármacos que son ácidos débiles dado que se encontrarán más ionizados en este entorno fisiológico. Además, suelen poseer otros mecanismos que reducen la absorción intestinal.

Las plantas que tienen mecanismos antiácidos son: **congorosa** (inhibe a la bomba de protones y posee taninos astringentes), **regaliz** (aumentan niveles de prostaglandinas, que reducen la acidez y aumentan el mucus), **marcela** (estimulante del mucus protector).

Entre los fármacos que requieren un medio ácido para disolverse, y que reducirían su absorción si se toman en simultáneo con alguna de esas plantas antiácidas son: ketoconazol, diazepam, ranitidina, cimetidina, omeprazol, lansoprazol, indometacina, naproxeno, dexametasona. Entre los fármacos ácidos débiles se afectarán las sulfamidas, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, penicilina G.

En algunos casos el pH alcalino puede alterar el revestimiento entérico de comprimidos orales. Por ejemplo, el bisacodilo (laxante estimulante) es formulado con cubierta entérica dado que es una sustancia muy irritante a nivel estomacal. La toma conjunta con fármacos que aumenten el pH estomacal puede causar grandes molestias gástricas y vómitos en los pacientes por pérdida de dicha cubierta.

Por formación de complejos de adsorción no absorbibles

Entre las **fibras** y ciertos fármacos también se constituye una interacción que interfiere con el proceso de absorción al fijar a fármacos. El ejemplo típico es el de **Plantago**, que reduce la absorción de medicamentos como las hormonas tiroideas, warfarina, digoxina, tiazidas, vitamina K y los agentes que disuelven cálculos biliares como ursodiol, y las vitaminas liposolubles (A, D,

E y K). También producen adsorción de fármacos el **agar-agar** y el **fucus**, que son o poseen polisacáridos. Otro ejemplo es el de la **soja**, que reduce la absorción de T4, y se recomienda alejar las tomas en al menos 4 horas. **La goma-guar** absorbe y reduce las concentraciones de metformina y glibenclamida. Por ello, la administración de ambos tipos de fármacos debe desfasarse: tomar los fármacos 1 hora antes de la fibra o 4 horas después.

Por cambios en la velocidad del vaciamiento gástrico

La mayoría de los fármacos administrados por vía oral se absorben en el intestino delgado, por lo tanto, la velocidad de vaciamiento gástrico influye en el grado y cantidad de absorción de un fármaco.

Las plantas medicinales con acción laxante (**sen**, **cáscara sagrada**, **aloe**, **ruibarbo**, **ciruela**, **lino**) o con acción proquinética (**jengibre**), aceleran el paso de los medicamentos en la luz intestinal por aumento del vaciamiento gástrico y del peristaltismo intestinal, y por lo tanto, dificultan la absorción.

Algunos de los fármacos cuya absorción se afecta por este tipo de interacción son digoxina y benzodiazepinas. Laxantes que contienen ispagula (**Plantago ovata**) o zaragatona (**Plantago psyllium**) podrían disminuir los niveles de litio por disminución de su absorción.

El **tamarindo** (**Tamarindus indica**) puede incrementar la absorción de aspirina.

Interacciones de plantas que desplazan de la unión a albúmina

Las plantas que contienen salicilatos como la **ulmaria** (**Filipendula ulmaria**) y el **sauce** (**Salix spp.**) deberían utilizarse con cuidado en pacientes anticoagulados, ya que los salicilatos compiten por la unión a albúmina de warfarina o acenocumarol, aumentando sus respectivas concentraciones plasmáticas y el riesgo de hemorragias.

Interacciones de plantas que afectan el metabolismo de fármacos

La metabolización de un fármaco permite convertirlo en una forma más hidrofílica, en general menos activa, para que pueda ser eliminado por los sistemas de excreción, sea biliar o renal, porque ha adquirido características más hidrofílicas que las originales. Las reacciones de metabolización ocurren principalmente en el hígado, pero también en el intestino reduciendo la cantidad de fármaco a absorber hacia la circulación general. Las etapas o fases del metabolismo hepático son:

- **Fase I en el retículo endoplásmico (RE) del hepatocito**
 - o por oxidación-reducción, vía el citocromo P450 en isoenzimas 3A4, 2C9, 2D6.
- **Fase II en el citosol del hepatocito**
 - o por conjugación con ácido glucurónico, sulfato o glicina

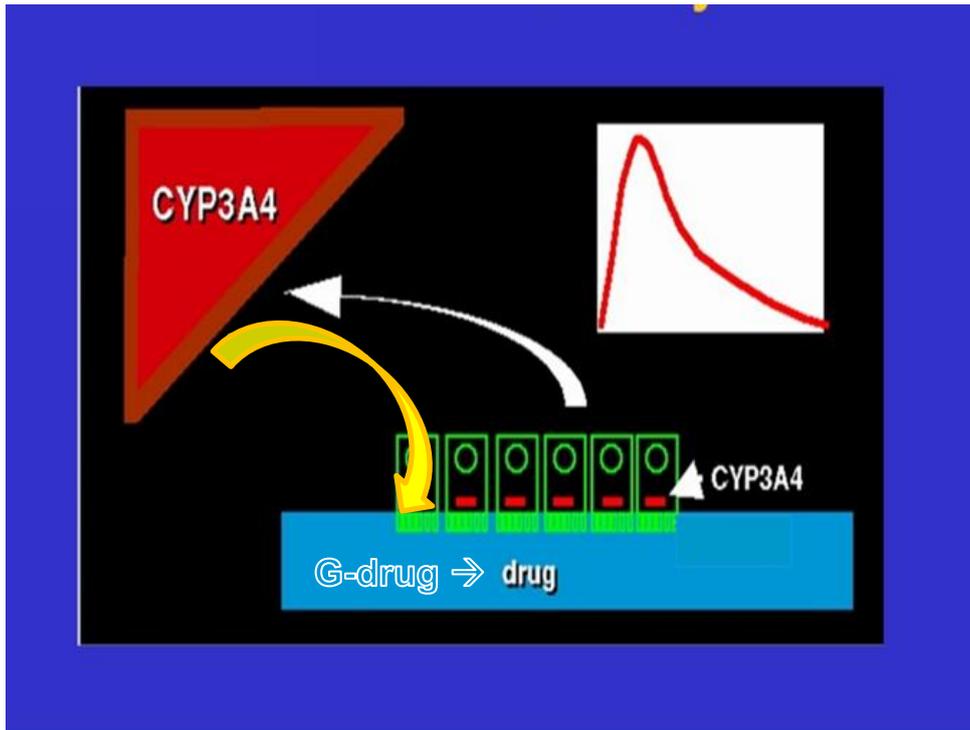


Figura 2: Sitios de metabolización de fármacos por CYP3A4 en intestino e hígado; y ciclo enterohepático (desde hígado vía bilis a intestino - hidrólisis del glucurónido – reabsorción del fármaco (drug)).

Los sistemas enzimáticos hepáticos de metabolización están situados en el retículo endoplasmático (fase I) y en el citosol (fase II) de la célula hepática. Comprenden al complejo del citocromo P-450 y a la NADPH-reductasa. Estos oxidan al fármaco a expensas de oxígeno molecular. El citocromo P-450 presenta polimorfismo genético, es decir existen varias familias de genes que determinan diferentes especificidades de sustratos. De estas familias hay 6 isoenzimas implicadas en el metabolismo de fármacos: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 Y CYP3A4 (más importante). El estudio de las isoenzimas que metabolizan a cada fármaco está en continua evolución, y se siguen encontrando fármacos que inhiben y otros que inducen a las diversas isoenzimas (Tabla 1). Por ello, muchas veces aparecen en bibliografía nuevas selectividades.

En el **feto** y en el **recién nacido** los mecanismos de metabolización son escasos, ya que las enzimas del citocromo P-450 maduran luego de algunos meses de vida, mientras las de conjugación lo hacen más lentamente. En los **ancianos** puede haber disminución de la actividad enzimática, pero en general es heterogénea y menos importante que en el recién nacido.

Citocromo	Fármaco o planta medicinal	
CYP2E1	Sustrato	Teofilina, paracetamol, cafeína
	Inhibidores	Disulfiram
	Inductores	Etanol, isoniácida
CYP1A2	Sustrato	Paracetamol, imipramina, teofilina, warfarina, midazolam, cafeína
	Inhibidores	Ciprofloxacina, equinácea , cardo mariano
	Inductores	Omeprazol
CYP2C9	Sustrato	Fenitoína, pentobarbital, celecoxib, sulfonilureas
	Inhibidores	Sulfonilpirazona, omeprazol, cardo mariano
	Inductores	Rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum)
CYP2C19	Sustrato	Citalopram, diazepam, omeprazol, propranolol, sulfonilureas
	Inhibidores	Fluconazol, omeprazol
	Inductores	Rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum)
CYP2D6	Sustrato	Citalopram, propranolol, tamoxifeno, fluoxetina, haloperidol, flecainida, amiodarona
	Inhibidores	Fluoxetina, sertralina, trifluorperidol, amiodarona, cardo mariano
	Inductores	hierba de San Juan (Hypericum perforatum)
CYP3A4	Sustrato	Indinavir, saquinavir, ritonavir, nevirapina, diazepam, imipramina, verapamil, warfarina, fenitoína, fenobarbital, sinvastatina
	Inhibidores	Verapamil, fluconazol, fluoxetina, ritonavir, indinavir, saquinavir, equinácea , ginseng , ginkgo , cardo mariano
	Inductores	Carbamacepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum)

Tabla 1: Resumen de algunos fármacos y plantas medicinales que utilizan como sustrato, inducen o inhiben a insoenzimas particulares del sistema de citocromos P450.

Otro mecanismo de excreción es la extrusión mediante la glicoproteína G (PGP), que es una bomba o ATPasa que expulsa fármacos en la vía renal y en intestino. Es la única vía de eliminación de la digoxina, y parte de las vías de excreción de ciclosporina A. Algunos fármacos pueden inhibir la PGP (verapamilo, paracetamol, entre otros) y algunas plantas medicinales.

Interacciones planta-medicamento por alteraciones en el metabolismo

Inducción enzimática

Hipérico (hierba de San Juan) en administración crónica (más de 2 semanas) induce la actividad del sistema metabolizador del citocromo P450 tipo CYP3A4 y CYP2C9 presente en el hígado y en el intestino (principio activo inductor: hiperforina).

El **hipérico** como inductor de CYP3A4 reduce los niveles plasmáticos de sinvastatina, verapamilo, carbamazepina, amitriptilina, dihidropiridinas (nifedipina, amlodipina, nitrendipina),

antibióticos, fexofenadina, del antineoplásico irinotecán, por lo cual puede reducir sus respectivas efectividades.

El **hipérico** incrementó los episodios de hemorragias intermenstruales después de la co-administración de hipérico y anticonceptivos orales como etinilestradiol-noretindrona

El **hipérico** redujo las concentraciones plasmáticas de indinavir (reducción de un 57% del área bajo la curva de Cpl vs tpo, AUC) un inhibidor de proteasas, y aumentó la excreción de nevirapina, un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido.

El **hipérico (*Hypericum perforatum*)** parece afectar la sulfoxidación por el CYP3A4 del omeprazol y también la hidroxilación por el CYP2C19 con la posibilidad de disminuir la concentración plasmática.

Interacciones por inhibición enzimática

Hay fármacos y principios activos que inhiben el metabolismo hepático de ciertas isoenzimas de citocromo P450 (CYP) más o menos selectivamente, algunos de ellos sobre varias isoenzimas. La consecuencia es que si llegan a una manifestación clínica se potenciarán los efectos o la toxicidad de otros fármacos que son sustratos de dichas isoenzimas. En la acción inhibidora ocurren mecanismos competitivos y no competitivos, muchos aún sin precisar. Por ello es el grupo de interacciones farmacocinéticas más variable y con más tasa de progreso en el conocimiento. Al momento, las interacciones de mayor importancia clínica son:

La **equinácea** (raíz) inhibe al CYP3A4 (intestinal y hepático) y al CYP1A2, por lo cual puede aumentar las concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas como midazolam (sustrato del CYP3A4) y de cafeína (sustrato del CYP1A2) (Gorski y col. 2004).

Los ginsenósidos del **ginseng** y los ginkgólidos del **ginkgo biloba** inhiben al CYP3A4 (evitar asociar con drogas de bajo margen terapéutico, como anticoagulantes orales y antiepilépticos, que son sustratos del CYP3A4).

El **cardo mariano** (con silibina y silimarina) inhibe al CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 in vitro, y existe un potencial riesgo de interacción con los anticoagulantes orales como warfarina y acenocumarol, provocando riesgos de hemorragias.

El **cardo mariano** (con silibina y silimarina) inhibe al CYP3A4 y CYP2C9, por lo que reduce el metabolismo de las dihidropiridinas, que son bloqueantes cálcicos (amlodipina, nitrendipina, nifedipina, nimodipina) y de losartán, aumentando el riesgo de hipotensión, de warfarina (riesgo de hemorragias), de fenitoína y de diazepam (riesgos de sedación).

El **jugo de pomelo** posee un heterósido llamado naranjina que es el responsable de la inhibición del CYP3A4 mayoritariamente de las microvellosidades intestinales y algo en el hígado. Por ello aumenta las concentraciones plasmáticas y el efecto del inmunodepresor **ciclosporina A** (riesgo de toxicidad renal) y de las **dihidropiridinas** (amlodipina, nitrendipina, nifedipina, y otros derivados antagonistas cálcicos, con riesgo de hipotensión) al reducir el metabolismo de primer paso a ambos niveles, intestinal y hepático.

Excreción

La eliminación de los fármacos del plasma se efectúa por diversas vías, como el hígado (metabolismo), el riñón, el intestino, los pulmones, la sudoración, en estas vías ya sea intactos o como metabolitos. Aunque el riñón es el órgano excretor por excelencia, también pueden eliminarse fármacos por otras vías como la bilis, el sudor, leche materna, pulmones, según las características de cada fármaco (Figura 3). Una medida de la velocidad de eliminación o depuración de un fármaco en el organismo es el “clearance” (Cl) o aclaramiento, que es la suma de los aclaramientos de cada una de las múltiples vías en que se elimina el fármaco. Este parámetro se calcula a partir del volumen de distribución (Vd) y la constante de eliminación (Kel) del fármaco. A partir de la Kel se puede calcular la vida media ($t_{1/2}$) del fármaco en el organismo.

$$Cl \text{ plasmático} = Vd \cdot Kel = Vd \cdot \ln(2) / t_{1/2}$$

Cuando se suman todas las vías de eliminación separadas el resultado es la eliminación sistémica: $Cl \text{ plasmático} = \sum Cl \text{ individuales}$

Excreción renal

Es la vía de excreción más frecuente junto con la biliar-intestinal. Depende de tres procesos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva (Figura 3, parte inferior).

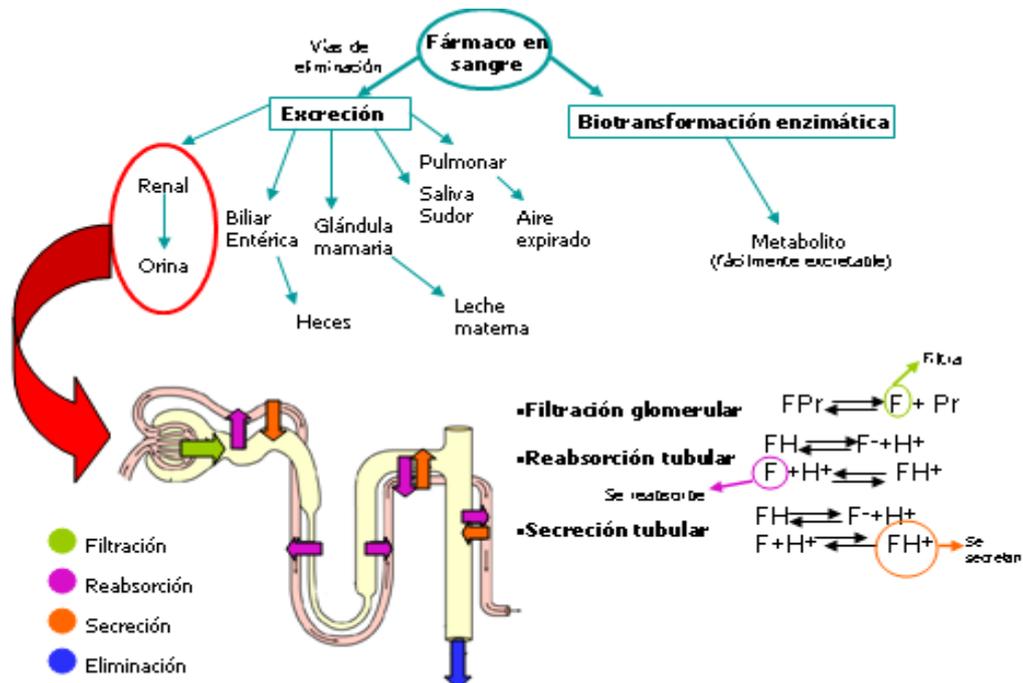


Figura 3: Mecanismos de excreción renal de fármacos (tomado de Consolini y Ragone, 2017).

La cantidad de **fármaco filtrada** está influenciada por el flujo sanguíneo en la arteriola aferente, que es incrementada por algunos vasodilatadores.

Las formas no ionizadas de los ácidos y las bases débiles sufren **reabsorción pasiva neta** por gradiente de concentración y dependiendo del **pH urinario**. La tasa de reabsorción puede modificarse cambiando el pH urinario. Cuando la orina tubular se alcaliniza se reabsorben más las bases, y cuando la orina se acidifica se reabsorben más los ácidos débiles.

Por otra parte, en los túbulos proximales, existen transportadores para la **secreción activa** (desde el plasma al líquido tubular) de compuestos en la forma de aniones (transportador OAT) y cationes (transportador OCT). El transportador aniónico OAT es importante para la secreción de ácidos endógenos como el ácido úrico y la bilirrubina, y permite la secreción de fármacos con grupos carboxilatos o sulfonatos, como los antibióticos, metabolitos glucurónidos de fármacos, las sulfamidas (antibacterianas), las sulfonilureas (hipoglucemiantes), entre otros. El transportador catiónico OCT es importante para la secreción de bases protonadas como tetrametilamonio, pseudoefedrina y anfetaminas, metformina, carbamazepina, propranolol, pirimetamina, entre otros.

Interacciones por alteraciones en la excreción

En filtración glomerular

Se han informado pocas interacciones a este nivel. Son las siguientes:

La velocidad de excreción del **fluconazol** puede reducirse con el uso de plantas diuréticas (por ejemplo, estilos y estigmas de maíz, equisetum, y otros), ya que el fluconazol se excreta inalterado en más de un 90% por filtración glomerular, y la velocidad de ésta se reduce con el tratamiento crónico de diuréticos, que disminuyen el volumen extracelular y el flujo sanguíneo renal y en la arteriola aferente.

Las **plantas vasodilatadoras** que aumentan la fracción de filtración, por la presencia de flavonoides que afectan el influjo de calcio al músculo liso arteriolar (**espino blanco, ginkgo, castaño de Indias, ajo**), aumentan la excreción de otros fármacos que se filtran, por ej. **fenobarbital, atenolol**.

La acción vasodilatadora de plantas que contienen **teofilina o cafeína (té, guaraná, nuez cola)** aumentan la excreción de las **sales de litio** por aumento del flujo renal, lo cual requiere ajuste de dosis de las sales de litio, que tienen estrecho rango de seguridad y de efectividad.

En secreción tubular

Los **salicilatos y aspirina** compiten con el transportador aniónico para la secreción tubular de los principios activos de las plantas diuréticas (**estilos de maíz, equisetum, palo-pichi, vara de oro, pitanga, yerba meona, zarzaparrilla** u otras), que usan este transporte OAT para alcanzar su sitio de acción en la luz tubular, y por lo tanto podrían reducir el efecto diurético.

El **té verde** puede inhibir a los transportadores OATP1A1 y OATP1A2, que están involucrados en el transporte de medicamentos como estatinas, fluoroquinolonas, algunos beta-bloqueantes, imatinib y antiretrovirales.

En reabsorción tubular

El extracto de **sauce** (*Salix spp.*, que contiene ácido salicílico) podría en alta dosis incrementar la concentración plasmática de salicilatos cuando se acidifica la orina, por ejemplo, con **vitamina C (ácido ascórbico) o con fosfatos de potasio o sodio (urolítico o laxante)** ya que se reabsorbe mayor proporción como ácido débil. En cambio, cuando se alcaliniza la orina con antiácidos sistémicos como **bicarbonato de sodio**, se puede reducir la fracción no ionizada AH, reduciendo la absorción, lo cual lleva a reducción del efecto analgésico-antitérmico.

Las **sales de litio** (antimaníaco) se reabsorben en un 80% a nivel del túbulo proximal por el mismo transportador de reabsorción del ión sodio, por lo que la administración de **plantas diuréticas (equisetum, estilos de maíz)**, que disminuyen el nivel de sodio del organismo, aumentan proporcionalmente la reabsorción de litio a niveles que pueden alcanzar toxicidad (náuseas, diarrea, temblor, ataxia, convulsiones, coma y muerte).

Las plantas que inhiben la producción de prostaglandinas (**sauce, onagra, borraja**, entre otras), reducen la depuración renal de las **sales de litio** por aumentar su reabsorción tubular, incrementando la incidencia de efectos adversos de éste.

Alteración de la excreción biliar-intestinal

La secreción biliar hacia el tracto gastrointestinal es importante para los glucurónidos y otros metabolitos conjugados a través de los transportadores aniónicos en forma activa. Luego, en el intestino, la presencia de la flora bacteriana en el colon y/o de enzimas en la luz intestinal, producen cierto grado de hidrólisis del conjugado en el tracto intestinal y la reabsorción pasiva de una fracción del fármaco no ionizado, en repetidos ciclos, constituyendo **el ciclo entero-hepático**. Esto prolonga el efecto farmacológico del fármaco, por ejemplo, con el estradiol, el etinilestradiol, y fármacos de acción central, principalmente las benzodiazepinas. Los principios activos que inhiben a la flora intestinal, o a las enzimas, pueden reducir el ciclo entero-hepático.

Los polifenoles que no son absorbidos en el estómago o el intestino delgado pueden ser metabolizados por la microbiota intestinal y alcanzar el colon donde son absorbidos nuevamente al plasma, o eliminados en materia fecal. El colon contiene microorganismos con inmenso potencial catalítico e hidrolítico. Ocurren deconjugaciones como la de quercetin-3-orham glucosido y de quercetin-3-O-ramnosido que son hidrolizados en la microflora. La microflora del colon cataliza la descomposición de los polifenoles a compuestos simples tales como los ácidos fenólicos. En humanos, la aglicona del quercetin-3-o-glucosido es transformada por la microflora del colon a ácidos 3-hidroxiifenilacetico, 3-metoxi-4-hidroxiifenilacetico, 3,4-dihidroxiifenilacetico, 3,4-dihidroxitolueno, y b-m-hidroxiifenilhidroacrilico.

Las plantas con acción **antibacteriana que afectan la flora microbiana colónica** (Melaleuca, poleo, Camellia sinensis-té, y otras) podrían reducir la reabsorción intestinal en el ciclo entero-hepático de los **anticonceptivos orales estrogénicos**, por impedir la hidrólisis bacteriana del conjugado, necesaria para la reabsorción del estrógeno libre y mantenimiento del ciclo entero-hepático. En consecuencia, disminuye la concentración plasmática del estrógeno, y la eficacia anticonceptiva.

Excreción de fármacos mediante la glicoproteína P (P-gp)

La glicoproteína P (P-gp o MDR1, *multidrug resistance protein 1*) es una proteína localizada en las membranas celulares, que actúa como transportador de drogas expulsándolas hacia el exterior en una forma ATP dependiente y con especificidad de sustrato. Se encuentra en muchos órganos, especialmente en riñón e intestino, y puede tener efectos importantes en la farmacocinética de diferentes fármacos dado que puede afectar los procesos de absorción, distribución y eliminación de los mismos.

La P-gp tiene un rol fundamental en las interacciones fármaco-fármaco, dado que la administración conjunta con sustancias que induzcan o inhiban a la P-gp puede alterar la concentración en plasma y en tejidos de un fármaco sustrato de esta glicoproteína, y por ende modificar su efecto farmacológico final (Tabla 2).

Fármacos que interactúan con la P-gp		
Sustratos	Inhibidores	Inductores
Antiácidos (ranitidina) Antibióticos (eritromicina, rifampicina, tetraciclina, levofloxacina) Antiemético (ondansetrón) Antineoplásicos (daunorrubicina, vincristina, vinblastina, etopósido, paclitaxel) Antagonistas β adrenérgicos (carvedilol, celiprolol) Inhibidores de proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir) Bloqueantes de Ca^{2+} (verapamil) Cardiotónicos (digoxina) Inmunosupresores (ciclosporina A, tacrolimus) Opioides (morfina, loperamida) Otros: colchicina, itraconazol, ivermectina	Macrólidos (eritromicina, claritromicina) Inhibidor de proteasas (ritonavir) Bloqueantes de canales de Ca^{2+} (verapamil) Otros (espironolactona y paracetamol) Equinácea, Ajo	Rifampicina Hierba de San Juan (Hipérico)

Tabla 2: Ejemplos de fármacos y plantas medicinales que interactúan con la P-gp

A continuación, se citan algunos ejemplos de interacciones que tienen como blanco a P-gp:

La **hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)**, como inductora de la P-gp, el transportador presente en hepatocitos, riñón e intestino, disminuye las concentraciones plasmáticas de digoxina, reduciendo su efectividad.

El **hipérico** reduce los niveles plasmáticos de los inmunosupresores ciclosporina y tacrolimo (empleados para evitar rechazos de transplante). Es su principal componente, la **hiperforina**, la que induce la expresión intestinal de glicoproteína-P (P-gp), permitiendo la mayor excreción de ciertas drogas como la digoxina, la ciclosporina, el tacrolimus.

Por el contrario, **los ginsenósidos del ginseng y los ginkgólidos del ginkgo biloba** inhiben a la glicoproteína-P (P-gp) por lo que inhiben la excreción de digoxina, con riesgo de toxicidad. Similares interacciones por P-gp se han informado para los inmunosupresores ciclosporina y tacrolimus, cuyas toxicidades son principalmente de origen renal.

El **ajo (*Allium sativa*)** inhibe a la P-gp, reduciendo la excreción de drogas como digoxina, ciclosporina, tacrolimus, colchicina, doxorubicina, rosuvastatina, verapamilo.

El **té verde** inhibe a la P-gp, por lo cual aumenta las concentraciones de simvastatina.

Interacciones de origen farmacodinámico

La Farmacodinamia es el estudio de los mecanismos de acción de un fármaco y de sus efectos fisiológicos o bioquímicos, es decir **qué le hace un fármaco al organismo**.

Las interacciones farmacodinámicas, es decir, que tienen su origen en los mecanismos de acción de un fármaco son las más frecuentes y no siempre fáciles de detectar. Algunas de los tipos de interacción posibles son:

Efectos aditivos: cuando dos fármacos suman sus efectos. Esto se da si ambos fármacos actúan sobre el mismo sistema efector, generalmente teniendo parte del mecanismo común (fármacos homérgicos). Por ejemplo, dos fármacos que aumentan la presión arterial, aun cuando uno sea vasoconstrictor y el otro aumente la volemia por retención de sodio y agua. Sin embargo, puede haber **supraaditividad** (efecto combinado mayor a la suma de los individuales) o **infraaditividad** (efecto combinado menor a la suma de ambos) cuando se agregan otras variables como cambios farmacocinéticos además de un efecto farmacodinámico común. Esto se aprovecha para reducir la toxicidad, por ejemplo en las combinaciones de sulfas a dosis subclínicas individualmente.

Sinergismo: cuando la respuesta de una droga es aumentada por otro fármaco que actúa produciendo un efecto farmacológico diferente (fármacos heterérgicos). Por ejemplo, la teofilina aumenta la hiperglucemia producida por adrenalina debido a que aumenta el nivel de AMPc por un mecanismo diferente; otro caso sería la asociación de L-dopa + carbidopa utilizada en Parkinson. Un sinónimo común de sinergismo es **potenciación**. La mayoría de las combinaciones utilizadas en clínica emplean fármacos heterérgicos para aumentar efectos.

Antagonismo: cuando el efecto combinado de un fármaco es evitado o disminuido por otro fármaco. Esto se aprovecha clínicamente para evitar efectos colaterales adversos. Pueden competir en el mismo receptor (**antagonismo competitivo**) o afectar otra etapa del mecanismo efector (**antagonismo no-competitivo**) o tener un efecto en otro sistema opositor (**antagonismo funcional o fisiológico**) o en diversos órganos o sistemas (**antagonismo físico**). Se puede ver el análisis de estos mecanismos en el capítulo previo. Ejemplos de cada clase serían: atropina para evitar los efectos muscarínicos del uso de neostigmina (competitivo); un bloqueante de calcio para corregir un espasmo intestinal (excesiva contractura de músculo liso por estimulación muscarínica) (no-competitivo); una anfetamina para corregir la excesiva sedación producida por anticonvulsivantes como fenobarbital (antagonismo funcional), o pseudoefedrina para corregir la excesiva hipotensión debida a anestesia raquídea (antagonismos físicos, actuando en distintos sistemas del organismo).

Se tratarán a continuación los orígenes farmacodinámicos de interacciones planta-medicamento más frecuentes:

Interacciones de planta-medicamentos que afectan la presión arterial

Reducción del efecto antihipertensivo

La administración de **regaliz** (protector gástrico, antiulceroso) puede generar aumentos de la presión arterial disminuyendo la efectividad de cualquier antihipertensivo. El origen es que el regaliz inhibe la actividad de la enzima esteroles deshidrogenasa, que convierte un 20% del cortisol en cortisona, la cual tiene menor acción mineralocorticoide que el cortisol. De esta manera, el regaliz incrementa la retención de sodio y agua a nivel del túbulo colector, lo cual aumenta la presión arterial diastólica.

El **guaraná** y la **nuez kola** producen estimulación central leve por la presencia de cafeína, y ello estimula la descarga simpática (adrenérgica) aumentando el tono arteriolar y consecuentemente la presión arterial diastólica, a pesar de que también aumenta la diuresis.

El **ginseng** a altas dosis tiene componentes que producen un efecto hipertensivo porque aumentan la actividad del eje hipófiso-corticoideo y la síntesis de cortisol, que incrementa la retención de sodio y agua en túbulo colector por estimular receptores de aldosterona.

El rusco puede generar un efecto hipertensivo, oponiéndose al efecto de fármacos hipotensores.

Potenciación de la hipotensión

Las **plantas diuréticas como estilos de maíz, equisetum, palo-pichi, vara de oro, pitanga, yerba meona, zarzaparrilla** u otras, potencian la acción hipotensora de los antihipertensivos de cualquier mecanismo (**inhibidores de la ECA, ARAII, agonistas α_2 , beta-bloqueantes y**

antagonistas cálcicos independientemente de sus mecanismos, porque son muy natriuréticos, con lo que causan reducción de la volemia a corto plazo y vasodilatación leve en modo crónico.

El **ginseng** a bajas dosis tiene acción vasodilatadora, y así potencia la hipotensión de fármacos antihipertensivos.

Cimicífuga, apio, ajo, angélica, árnica, cardamomo, carqueja, alcachofa, alcanfor, espino blanco, pitanga, ginkgo, olivo, Lippia alba, anís, plantago pueden reducir la presión arterial potenciando a otros antihipertensivos.

Las **plantas sedantes**, que potencian la actividad GABA-érgica (**valeriana, tilo, pasiflora**) inhiben centralmente la vía simpática (reducen la conducción axónica en fibras simpáticas preganglionares), por lo cual provocan leve vasodilatación y potencian la acción de fármacos hipotensores (**IECA, vasodilatadores, bloqueantes de calcio**).

Las **plantas laxantes (sen, cáscara sagrada, aloe)** también producen deshidratación y pérdida de iones como K^+ , con riesgo de potenciar la hipotensión de fármacos antihipertensivos.

El consumo regular de **ajo** potencia los efectos de fármacos antihipertensivos, por ser un inhibidor de la ECA.

Interacciones planta medicamento que afectan al corazón

Potenciación de arritmias

Las **plantas diuréticas y las laxantes** podrían favorecer la aparición de arritmias por **digoxina**, ya que ésta tiene bajo margen terapéutico y una posible hipopotasemia producida por estas plantas favorece la generación de arritmias por sobrecarga de calcio y postdespolarizaciones.

El **espino blanco (Crataegus spp.)** puede potenciar (sinergismo) los efectos de digoxina (riesgo tóxico), de vasodilatadores coronarios y de sildenafil (se potencia excesiva vasodilatación coronaria y riesgo de isquemia cardíaca).

Hay riesgo tóxico en la combinación de **espino blanco** con cisaprida o risperidona, ya que todos ellos prolongan el intervalo QT del ECG con riesgo arritmogénico (de arritmia tipo “torsade de points”).

La estimulación leve producida por las plantas **guaraná, nuez kola y té** que poseen metilxantinas (cafeína y teofilina, que antagonizan al receptor inhibitorio de adenosina), puede potenciar a fármacos como la **pseudoefedrina** (taquicardia) y potenciar el riesgo de arritmia promovida por sobredosis de **digoxina**.

El **ginseng siberiano** aumenta los niveles plasmáticos de digoxina, con riesgo de toxicidad.

Potenciación de depresión miocárdica

El **espino blanco** (*Crataegus spp.*) puede potenciar los efectos de β -bloqueantes como atenolol (riesgo de bradicardia excesiva) y potenciar la bradicardia producida por **digoxina** en sus efectos parasimpaticomiméticos indirectos.

Interacciones planta-medicamento con efectos centrales

Potenciación de efectos sedantes

Las plantas sedantes (*valeriana, manzanilla, melisa, passiflora, tilo, cedrón*) potencian los efectos de fármacos sedantes como **fenobarbital, benzodiazepinas, fenotiazinas, antipsicóticos atípicos, fenitoína, clonidina, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de primera generación, antimuscarínicos, alcohol**, y todos disminuyen el alerta y la coordinación motora.

Antagonismo de efectos sedantes

Los efectos de fármacos sedantes (benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, entre otros) son reducidos por plantas que producen efectos estimulantes, como **guaraná y nuez cola** (por contener cafeína), **ginseng** (por ser adaptogénico y aumentar el eje del cortisol). El **ginseng** produce frente a un IMAO cierto riesgo de manía, cefaleas, alucinaciones.

Potenciación de efectos estimulantes

El **ginseng** potencia los efectos de estimulantes como cafeína, café y glucocorticoides, y el riesgo de arritmias por reducir el umbral convulsivo de antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos y tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS como fluoxetina, venlafaxina, sertralina, paroxetina).

Riesgo de manía por fluoxetina al interactuar con **cannabis** (*Cannabis sativa*), posiblemente debido al efecto inhibitorio de la recaptación de serotonina del tetrahidrocannabinol.

Riesgo de coma por posible interacción entre trazodona (antidepresivo sedante) y **ginkgo** (*Ginkgo biloba*).

Los **aceites de borraja y de onagra**, que contienen ácido gamalénico (gamma linolénico), y las plantas que poseen cafeína (**guaraná, nuez-kola**) y los aceites esenciales conteniendo cineol, canfor y fenchona (**menta, eucalipto**, y otras) reducen el umbral convulsivo, sinergizando en ese riesgo a flufenacina, amitriptilina y otros antidepresivos; y reduciendo el efecto de fármacos antiepilépticos.

Interacciones planta-medicamento con acción anticoagulante o antiagregante

Es necesario advertir a los pacientes anticoagulados que deben comunicar el agregado o suspensión de cualquier otro medicamento, incluso los de venta libre o alimentos, ya que pueden potencialmente ocurrir interacciones. Muchas de ellas son de tipo farmacocinético y se han visto anteriormente. Aquí repasaremos las de origen farmacodinámico.

Reducen la actividad anticoagulante

Plantas que contienen vitamina K (**Té verde, soja**) reducen la actividad anticoagulante de warfarina o acenocumarol (éstos inhiben la reducción restitución de vitamina K, que participa como cofactor en las reacciones de carboxilación y activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X).

Potenciación de la anticoagulación

Plantas que contienen **cumarinas** (por ejemplo, meliloto, boldo, trigonella, tilo, meliloto, naranjo amargo, manzanilla, raíz de angélica, *Salvia miltiorriza*, tanaceto, *Serenoa repens*, anís verde, castaño de Indias) potencian el efecto de warfarina o acenocumarol (porque actúan similarmente) o de otros anticoagulantes (heparinas, inhibidores de trombina, inhibidores del factor X) o antiagregantes plaquetarios.

El ***Panax ginseng***, que estimula la producción de cortisol, puede generar hemorragias en pacientes tratados con anticoagulantes orales, ya que los corticoides disminuyen la formación de factores de la coagulación por aumentar su catabolismo. Si el paciente padece de ulceración gastrointestinal, podría aumentar el potencial hemorrágico de los **anticoagulantes orales** a nivel gastrointestinal.

Potenciación de la antiagregación plaquetaria

Plantas que contienen principios **antiagregantes plaquetarios** como el **ajo** (aliina y ácido gálico reducen los niveles de tromboxano Tx_{B2}, factor activador plaquetario PAF y la interacción plaqueta-fibrinógeno), **jengibre, tanaceto, ajenjo, ginkgo** (los ginkgólidos B inhiben al PAF) pueden potenciar a la aspirina u otros antiagregantes plaquetarios (clopidogrel, ticlopidina).

Hay un potencial efecto aditivo entre salicilatos o hierbas que los contienen (**sauce, ulmaria**) y las plantas que tienen actividad antiplaquetaria como **ginseng (*Panax ginseng*) o ginkgo (*Ginkgo biloba*)**.

Interacciones planta-medicamento con acción estrogénica

El **anís** es galactogogo (contiene anetol y anisaldehído, que actúan como anti-dopaminérgico y estrogénico), y puede antagonizar el efecto de bromocriptina y cabergolina (agonistas dopaminérgicos que se usan para tratar la hiperprolactinemia) y puede potenciar los efectos del estrógeno en anticonceptivos.

El **regaliz** aumenta el edema, hipertensión e hipopotasemia producidos por el estradiol en la terapia de reemplazo o por el etinilestradiol en los anticonceptivos.

El **ginseng** y el **ajenjo** (emenagogo y estrogénico) potencian a los estrógenos en sus varios efectos.

Las plantas que poseen fitoestrógenos (**soja, angélica, lúpulo, salvia**), o **agnocasto y cimicífuga** potencian los efectos de los estrógenos en la corrección de síntomas en terapia de reemplazo, y mejoran la formación ósea; pero podrían antagonizar a los fármacos que se usan en carcinoma mamario, como tamoxifeno, que es un antagonista del RE α que es modulador selectivo del receptor estrogénico, o los inhibidores de aromatasa.

La **cimicífuga** puede reducir la efectividad de las estatinas, y elevar las enzimas hepáticas.

Interacciones planta-medicamento que afectan la glucemia

Consultar las interacciones farmacocinéticas de los hipoglucemiantes orales en la sección de interacciones por metabolismo, en este capítulo.

Potenciación de la hipoglucemia

Las plantas con acción hipoglucemiante (**llantén o plantago, jugo del aloe, carqueja, ginseng, ajo, regaliz, estigmas de maíz, fucus, melón amargo**) potencian los efectos de fármacos antidiabéticos de diversas clases, con riesgos de aparición de sudoración y mareos por hipoglucemia.

Inhibición de la hipoglucemia

Las plantas diuréticas (**estilos de maíz, equisetum, palo-pichi, vara de oro, pitanga, yerba meona, zarzaparrilla** u otras) ejercen un efecto diabetógeno debido en parte a que reducen la secreción de insulina asociado a la depleción de potasio y la hiponatremia que producen.

Ortiga (Urtica dioica) y el gel de **aloe** (pulpa o centro de hoja), y las plantas que contienen cafeína (nuez-cola y guaraná), aumentan la glucemia, por lo cual reducen la efectividad de los diversos tipos de antidiabéticos.

Interacciones planta-medicamento hipolipemiante

Las siguientes plantas potencian los efectos de fármacos hipolipemiantes:

El **ajo** reduce el nivel de LDL-colesterol

Llantén o plantago adsorbe ácidos biliares en intestino, provocando que el hígado capte más LDL-colesterol para transformarlo en ácidos biliares, y así reducir el nivel de LDL plasmático.

Espino blanco (*Crataegus*) reduce los niveles de colesterol y triglicéridos

Aceite de oliva es hipolipemiante debido a sus ácidos grasos insaturados, y reduce la absorción de vitaminas liposolubles.

Trigonella y **chia** potencian el efecto de las estatinas.

Interacciones planta-medicamento de otras actividades

Posible interacción entre el **hinojo** (*Foeniculum vulgare*) y ciprofloxacino, resultando en una disminución de las concentraciones de este último, en ratas.

Podría producirse una disminución en la absorción oral de la penicilina V con la administración concomitante de **goma guar**.

En los fármacos antivirales contra el VIH, los inhibidores de la proteasa, ritonavir y especialmente saquinavir, pueden ver disminuidas sus concentraciones plasmáticas al administrarlos con **ajo** (*Allium sativum*).

La glicirrizina del **regaliz** puede reducir el aclaramiento de prednisolona en adultos sanos, ya que inhibe la metabolización hepática de oxidación.

Los **aceites de onagra y borraja** pueden potenciar la citotoxicidad “in vitro” de paclitaxel y de vinorelbina.

El **cannabis** (*Cannabis sativa*) (fumado o extracto conteniendo THC) puede potenciar el riesgo cardíaco de sildenafil (taquicardia e isquemia miocárdica por insuficiencia coronaria).

El **ginkgo** (*Ginkgo biloba*) podría potenciar el efecto de la papaverina en la terapia de la disfunción eréctil.

Existe una **interacción sinérgica en la actividad antibacteriana** de los extractos acuoso y metanólico de **Salvia chorassanica** y **Artemisia khorassanica** en cepas aisladas de *Acinetobacter* resistente a múltiples drogas, y la combinación de amikacina y de imipenem. Los extractos también redujeron la bomba de eflujo que remueve a los antibióticos.

También hay sinergismo de aceites esenciales con antibióticos, de manera de reducir las dosis de cada antibiótico y evitar resistencias.

Referencias

- Asher, G.N.; Corbett, A.H.; Hawke, R.L. (2017) Common herbal dietary supplement-drug interactions. *American Familiar Physician* 96(2), 101-107.
- Consolini, A.E.; Ragone, M.I. (2017). Farmacodinamia general e Interacciones medicamentosas. Mecanismos de acción y metodologías de estudio experimental. La Plata: Editorial EDULP, 1ra edición, Recuperado de: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/67056>
- Fatemi, N.; Sharifmoghadam, M.R.; Bahreini, M.; Khameneh, B.; Shadifar, H. (2020). Antibacterial and synergistic effects of herbal extracts in combination with amikacin and imipenem against multidrug-resistant isolates of *Acinetobacter*. *Current Microbiology* 77(9), 1959-1967.
- Finch, A.; Pillans, P. (2014) P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Australian Prescription* 37, 137-94.
- Goodman & Gilman (2019) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. XIII Edición. Mexico, Bogotá, Buenos Aires: Interamericana.
- Gorski, J.C.; Huang S-M.; Pinto, A.; Mitchell, A.; Hamman B.S.; Hilligoss J.K.; Narjis, L.P.N.; Zaheer, A.; Desai M.; Miller, M.; Hall, S.D. (2004). The Effect of *Echinacea* (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1(Jan).
- ____ (2006) Interacciones entre plantas medicinales y medicamentos. *Boletín de la tarjeta amarilla. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León* 22, 1-3.
- Stromsnes, K.; Lagzdina, R.; Olaso-Gonzalez, G.; Gimeno-Mallench, L.; Gambini, J. (2021). Pharmacological properties of polyphenols: Bioavailability, mechanisms of action, and biological effects in in vitro studies, animal models, and humans. *Biomedicines* 9(8),1074.
- Teixeira, K.; dos Santos, P.; Citadini-Zanette, P.; DalBó S.; de Aguiar Amaral, P. (2017). Medicinal plants that can cause changes in blood pressure and interactions with antihypertensive agents. *American Journal of Ethnomedicine* 4, 1-8.
- Tres, J.C. (2006). Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *Annual Sistem Sanitary of Navarra* 29 (2), 233-252.

CAPÍTULO 13

La Etnografía como metodología en la investigación farmacológica

Marta Alicia Crivos

El significado de una cosa se constituye mediante experiencias de sus usos activos y no mediante la contemplación intelectual.

-Bronislaw Malinowski

La noción de planta medicinal requiere de una definición que remite inmediatamente a los contextos de uso de las plantas con un propósito terapéutico. La recuperación de esos contextos supone un trabajo de investigación que hasta el momento y en gran medida, se ha realizado utilizando como evidencia fuentes secundarias (históricas o literarias) y en mucha menor medida fuentes primarias (empíricas) (Bernard y col. 1986). De estas últimas se ha privilegiado a su vez la evidencia resultante de entrevistas o encuestas orientadas a obtener información acerca de aspectos cognitivos y simbólicos del reconocimiento y uso de las plantas con fines medicinales.

Al propósito inicial de establecer algún tipo de relación entre estos hallazgos y las taxonomías científicas se suman en las últimas décadas intentos de recuperar esta información de modo más productivo y sistemático generando campos de indagación de las interacciones humano-vegetal a través de especializaciones en el campo de la Botánica y la Farmacología.

En el marco de las llamadas Etno-ciencias surgen la Etnobotánica y más tarde la Etnofarmacología. El prefijo etno remite en ambos casos a la consideración de los saberes y prácticas de grupos humanos particulares acerca del objeto de conocimiento de una disciplina científica.

La **etnobotánica** se constituye como dominio disciplinar autónomo tomando como objeto las interrelaciones planta/humano. En realidad, este campo constituye un objeto de indagación interdisciplinaria entre la Etnografía y la Botánica y, metodológicamente, está estrechamente vinculado al Programa de Investigación de las Etnociencias. Disciplinas inicialmente del campo de las ciencias naturales que resultan de la aplicación de la perspectiva y metodología etnográfica a la indagación de la visión de los actores locales en torno a los objetos y configuraciones de objetos que constituyen el dominio de las disciplinas científicas tradicionales. En el marco de los desarrollos de la Antropología Cognitiva y Simbólica de los años setenta del siglo pasado este Programa surge como propuesta para explorar la vía del lenguaje, como corpus acotado, homogéneo y sistemático a través del cual acceder a las representaciones del mundo y a la fundamentación de las acciones. De este modo auspicia el surgimiento y/o la consolidación de campos disciplinares que, como la etnobotánica, buscan ampliar el conocimiento del espectro

de alternativas de interacción entre las poblaciones humanas y su entorno natural tomando como principal herramienta la entrevista a informantes clave o expertos locales. La lingüística se ofrece como modelo. La analogía lingüística, instalada en casi todos los campos del quehacer intelectual a lo largo del siglo XX se extiende de la teoría al método. No sólo es posible considerar los fenómenos y procesos bio-culturales “a la manera de lenguajes” (Lévi-Strauss, 1968), también abordarlos con la metodología de la disciplina que tiene al lenguaje por objeto. Un supuesto de relación isomórfica entre pensamiento/lenguaje/realidad -correspondencia estructural entre el lenguaje, el pensamiento que expresa y la realidad que figura¹- subyace a la creencia, generalizada por estos enfoques, en el acceso, a través del lenguaje, tanto a la realidad empírica como a su conceptualización.

En este contexto, las expresiones lingüísticas de los informantes constituyen el sustrato en que explorar concepciones y vivencias de los grupos bajo estudio. De ahí la importancia asignada al registro verbal a obtener de informantes calificados, aquellos que son señalados por el resto de su comunidad como “expertos en el tema”. Para ello se plantean estrategias. En primer término, la selección de informantes calificados para dar cuenta de un dominio cultural particular, los “expertos”. La actuación lingüística de estos informantes-clave debe ser orientada –a través de una metódica y no intrusiva indagatoria– a exhibir el conocimiento compartido por la mayor parte de los miembros de esa sociedad.

La posibilidad de inferir conocimiento cultural a partir del consenso entre informantes (Boster y Johnson, 1989), los estudios de confiabilidad (Garro, 1986) en que la misma se propone como un índice de conocimiento cultural o experto o función del acuerdo entre informantes -grado de correspondencia entre un individuo y la mayoría o el agregado de respuestas del grupo-, constituyen algunos de los refinados modos de indagar en esta cuestión metodológica.

De ahí que el principal énfasis metodológico de las etnociencias de los 70 y 80 fuera su resguardo en los lexemas –los nombres y rótulos asignados a objetos y fenómenos del mundo exterior- considerados como evidencia de conceptos culturalmente significativos. La delimitación e interrelación de dominios del quehacer cultural a partir del análisis de conjuntos lexicográficos –conjuntos de enunciados nativos– que refieren a ellos se convierte entonces en el objetivo central de estas disciplinas.

De este modo, los inefables mundos culturales pueden abrirse al escrutinio de la etnociencia a través de procedimientos rigurosos siguiendo precisas reglas metodológicas. Los algoritmos derivados de tal análisis cultural despliegan “patterns”, en una racionalidad intercambiable mundos posibles, en los que toda **conducta** adquiere inteligibilidad y sentido. A la manera de las leyes naturales las reglas culturales, o menos pretenciosamente, las reglas que rigen la conceptualización y actuación en determinados dominios del quehacer cultural pueden derivarse del análisis del discurso de informantes calificados. A diferencia del “pensamiento cotidiano”, el “pensamiento sistemático” que caracteriza al “experto” busca conscientemente la coherencia. Su objetivo es construir un sistema de ideas en el cual la existencia de un concepto no contradice la

¹ La obra del filósofo del lenguaje L. Wittgenstein “Tractatus Lógico Philosophicus”, referente ineludible en el debate que da origen a la reflexión filosófica sobre la ciencia y al positivismo lógico en las primeras décadas del siglo XX, ofrece un fundamento a esta postura (Wittgenstein, 1981)

existencia de ningún concepto relacionado (taxonomías). Lexemas de designación de parientes, especies biológicas, enfermedades, colores, despliegan alternativas culturalmente específicas de clasificación y ordenamiento del mundo natural y social. El corpus léxico-semántico construido sobre la base de la entrevista etnográfica –diseñada desde las recomendaciones de Frake (1964)– será el sustrato del análisis cultural desde la perspectiva cognitiva. El énfasis en una lógica clasificatoria y con él la proliferación de los estudios taxonómicos constituye el principal producto de esta etapa (Crivos 1991, 2004, 2010). Es en este marco que surgen Etno-ciencias que, como la Etnobotánica, delimitan su campo de indagación basándolo en las clasificaciones locales del propio dominio de interés disciplinar (Berlin, 1992).

El objetivo general de la **etnofarmacología** es la búsqueda de compuestos biológicamente activos de plantas, hongos, animales y sustancias minerales utilizados en medicamentos. Por su universalidad y representatividad como componente central en las estrategias preventivas y terapéuticas de nuestra especie las plantas constituyen el foco central de investigación de esta disciplina.

Sin dejar de reconocer a los investigadores que han relevado el conocimiento a menudo amenazado sobre el uso medicinal de las plantas, el empleo de herramientas y la experiencia antropológica en estos estudios ha tenido el único propósito de obtener listas y catálogos de usos de plantas medicinales a fin de facilitar el descubrimiento intencional y focalizado de principios activos, farmacológicamente únicos, que puedan resultar en el desarrollo de medicamentos comerciales o nutracéuticos.

Si bien resulta evidente que muchas plantas incluidas en las farmacopeas indígenas y campesinas tradicionales poseen componentes activos, de modo creciente, se ha incorporado la discusión acerca de la posibilidad de que estos componentes no actúen solos en los sistemas de salud, sino que lo hagan en tanto existe un “saber/hacer” culturalmente compartido que define las condiciones que hacen posible su eficacia.

De este modo la eficacia de las plantas medicinales debería ser mensurada de un modo culturalmente apropiado y los errores en la consideración del contexto cultural en el que las plantas son utilizadas pueden resultar en la incompreensión de su eficacia. Es el sistema complejo más que el consumo de plantas particulares con componentes activos lo que daría forma al bienestar y salud de quienes comparten un modo de vida (Reyes-García, 2010).

Criterios de eficacia

La eficacia de un tratamiento responde a criterios que difieren de un grupo a otro. Es importante comprender la diferencia entre los criterios locales y los impuestos desde afuera, que responden a los paradigmas de la biomedicina occidental. También reconocer afinidades y convergencias. Hallazgos muchas veces sorprendentes que a veces estimulan nuevas líneas de investigación (así, por ejemplo, la teoría de la etiología de los gérmenes, que encuentra paralelos en muchos sistemas médicos).

Aunque las ecologías locales son importantes en tanto afectan la forma en que las personas interactúan con su entorno biológico, la selección de medicamentos no es simplemente un reflejo de patrones epidemiológicos ni una función de la diversidad y disponibilidad de la flora y fauna ambiental.

Numerosos estudios han descrito la selección de plantas específicas y otros elementos de la medicina en consonancia con principios cognitivos basados en oposiciones binarias: caliente-frío, agri dulce salado / amargo, húmedo, yin-yang, derecha-izquierda, etc.-varios modelos humorales a través de los cuales la salud se entiende como un equilibrio entre estas cualidades simbólicas/no tangibles. Por lo tanto, se elige un medicamento porque tiene la cualidad opuesta a la del trastorno. De este modo resulta eficaz para tratarlo o prevenirlo.

En otros casos, los patrones de utilización de la planta responden a la creencia en que algunos atributos tangibles (organolépticos) de la planta indican su utilidad (Etkin, 1988). Tanto los inventarios botánicos como los farmacológicos, se construyen a partir de información proveniente de fuentes orales, por lo general de entrevistas semiestructuradas o encuestas realizadas a personas que son señaladas por los miembros de su comunidad como “expertos” o que responde a lo que el entrevistado, supone que es conocimiento aceptable o aceptado en su comunidad (aspectos normativos, el “deber ser”) con relación al valor terapéutico de las plantas, el cual no siempre concuerda con el conocimiento involucrado en las prácticas terapéuticas efectivas. Estos estudios por lo general prestan escasa o nula atención a las circunstancias o contextos específicos en los que la planta es utilizada. Es por ello que, en la mayoría de los casos, no se hallan alusiones o datos acerca de componentes asociados, criterios de selección, recolección y/o cultivo, modalidades de almacenamiento, procesamiento -modos de preparación-, administración -dosis, frecuencia y duración de la aplicación, etc.

En este sentido el uso casi exclusivo de técnicas de entrevista y encuesta por parte de las Etno-ciencias con foco en la obtención de información acorde a supuestos y prejuicios disciplinares y, asociado a ello, el desconocimiento de la multiplicidad de factores que intervienen en la interacción planta/humano en el marco del modo de vida de grupos humanos particulares, han restringido la información disponible en campo que un etnógrafo bien entrenado sería capaz de relevar y registrar.

Por todo lo expuesto consideramos que más que disciplinas híbridas como la etnobotánica o la etnofarmacología que, pretendiendo dar cuenta de las concepciones locales acerca de sus objetos específicos, se apropian de un conjunto de técnicas de recolección de información empírica propias de la etnografía, la complejidad del objeto a investigar requiere de la interacción de varias disciplinas que aporten tanto a la descripción de los contextos de obtención, procesamiento y utilización terapéutica de las plantas como a la caracterización de los compuestos y sus interacciones, al análisis de constituyentes, de actividades farmacológicas y exámenes fisiológicos o clínicos para evaluar el impacto del uso de plantas en la salud humana. En síntesis, un estudio adecuado debería adoptar una perspectiva ecológica amplia que considere e integre los aspectos biológicos y culturales de las estrategias terapéuticas que involucren el uso de plantas.

Al eludir este trabajo inter y transdisciplinario se pierden todos los beneficios del aporte del enfoque propio de cada disciplina a la consideración de un objeto de interés común. Siguiendo a Bunge, “La sistematicidad implica una creciente interdisciplinariedad... poner el acento en las fronteras (entre las disciplinas científicas) obstruye el progreso, porque bloquea el flujo de diferentes perspectivas sobre una única materia” (Bunge, 1999).

Esto ha tenido un impacto en la calidad de información que fundamenta hipótesis acerca del valor medicinal de las plantas, la cual no siempre halla justificación por referencia a una descripción precisa de los contextos en que adquiere esa calidad, basada en la observación y medición precisa de los componentes y técnicas que intervienen en la obtención, procesamiento y administración de un producto al que se atribuye valor terapéutico.

Tal como lo plantea Hsu (Hsu y Harris, 2010) los remedios en base a hierbas, al igual que los medicamentos farmacéuticos, están sujetos a un procesamiento cultural específico. Su eficacia terapéutica depende del momento de recolección de las plantas; las técnicas de persuasión para que las plantas sean efectivas, a veces a través de hechizos, a veces mediante acciones y modos de preparación. Los modos de preparación pueden involucrar formas culturalmente específicas de cortar, secar, freír, cocinar, fermentar, a menudo mezcladas con otros productos culturalmente específicos, como las cenizas de vestimentas particulares, tiza o lima, miel y similares. Pueden, además, involucrar la combinación con otras plantas, animales y minerales y otros ingredientes, incluso medicamentos de patente. Los modos de aplicación (oral, parenteral, externo) también juegan un papel, al igual que la dosis y el momento (en qué etapa del curso de la enfermedad, con qué frecuencia, cuando en el día). Estos procedimientos, que requieren lo que Ingold (2000a, 2000b) llama “enskilment”, también abarcan consideraciones estéticas, disposiciones culturales e historia local, que dan forma a la práctica médica de usar plantas junto con observaciones de cómo inciden en los procesos del cuerpo. Es aquí donde resulta indispensable el trabajo etnográfico.

El enfoque etnográfico y su aporte a la descripción de los usos terapéuticos de las plantas

La Etnografía -el estudio descriptivo del modo de vida de grupos humanos particulares- constituye la fuente primaria de información tanto en la investigación antropológica como en disciplinas que requieren del trabajo etnográfico como instancia heurística con relación al reconocimiento de contextos de identificación, caracterización (asignación de propiedades terapéuticas, preventivas, alimentarias, entre otras) procesamiento y utilización humana de elementos del medio ambiente natural (Crivos y col. 2002).

Como aproximación metodológica produce datos descriptivos -las palabras de la gente, la conducta observable-. Busca conocer y comprender los hechos desde la perspectiva de los propios actores sociales y es referida a menudo en la literatura como investigación cualitativa (Taylor y col. 1986; Hammersley y col. 1994; Glaser y col. 1967; Cresswell 1998). El diseño de

una investigación cualitativa es flexible. Permite obtener información sobre la cual es muy difícil preguntar o iniciar una conversación, e identificar preguntas a incluir posteriormente en cuestionarios y encuestas, así como reconocer las razones y los significados de las respuestas que se obtienen con esos cuestionarios.

En el caso particular de nuestras investigaciones, el objetivo es dar cuenta de las relaciones hombre-ambiente natural que resultan de modos de vida particulares, mediante estudios a micro-escala, bajo el supuesto de que un estudio en profundidad de las actividades cotidianas de grupos humanos y con una larga historia de asentamiento en ambientes específicos, es un modo privilegiado de acceso a los contextos en que componentes del entorno natural son utilizados como recursos. Nuestra manera de acercarnos a esta interrelación es atendiendo a las actividades² que se desarrollan en las “unidades domésticas”³. De este modo intentamos abordar en su complejidad la interacción entre las poblaciones humanas y su entorno natural, dado que es fundamentalmente en el ámbito doméstico donde los individuos incorporan y actualizan conocimientos y prácticas en relación con la identificación e implementación de recursos naturales con diferentes fines.

Esta metodología para el relevamiento y registro de información empírica hizo posible acceder a un amplio espectro de significados y valores atribuidos a los elementos del ambiente natural con relación a las estrategias locales de subsistencia. Es en el contexto de prácticas orientadas a la resolución de problemas en la vida diaria en el que las ideas acerca del ambiente natural y social se inscriben y son testeadas. Estas ideas, lejos de ser fijas e inmutables (tal como surge de enfoques clásicos centrados en las taxonomías locales), son flexibles y pasibles de modificación o ajuste en el flujo de actividades específicas (Crivos y col. 2002).

El estudio de casos y de elementos de la farmacia casera, nos condujo al reconocimiento de un conjunto de actividades orientadas a la determinación del origen, diagnóstico y superación de episodios concretos de enfermedad, y a la obtención, procesamiento y manipulación de recursos –preponderantemente vegetales– para su tratamiento en el ámbito doméstico, extendiendo la red de información acerca de las estrategias terapéuticas a situaciones, lugares, personas y procesos muy alejados de nuestro campo de observación inicial (Crivos y col. 2009).

El análisis exhaustivo de los atributos comunes y diferenciales reconocidos a un mismo elemento natural de acuerdo con los contextos en que es utilizado conduce al reconocimiento de patrones de atribución selectiva según tipos de contexto o actividad. De este modo, nuestra metodología hace posible acceder a los criterios que efectivamente operan en la selección y asignación de atributos a elementos del entorno biológico en las prácticas cotidianas. Consideramos que esta perspectiva puede resultar complementaria de enfoques centrados en las categorizaciones del medio natural, campo tradicionalmente explorado en las aproximaciones

² “Si bien la delimitación de actividades, como sistema de principios y conductas interrelacionados, es un problema empírico que debe ser abordado en cada caso (Howard, 1963); en nuestro trabajo privilegiamos su significado funcional (Hill, 1966). Esto es, concebimos, en principio, la actividad como unidad pertinente a la caracterización de las estrategias comunitarias para la resolución de distintos tipos de problemas” (Crivos y Martínez, 1997).

³ “Se propone la “unidad doméstica” (UD) como unidad elemental para la observación y descripción de la vida grupal. La UD podría definirse como una unidad compleja que incluye tres componentes: **social** -grupo de personas que comparten la residencia-, **espacial** -el espacio físico que habitan-, y **económico** -actividades de subsistencia del grupo que se realizan parcial o totalmente en ese ámbito-” (Crivos y Martínez, 1996).

antropológicas a esta problemática, contribuyendo a las investigaciones sobre clasificaciones y taxonomías nativas de interés en el campo de las ciencias biológicas y naturales.

La descripción etnográfica supone largos períodos de trabajo empírico implementando un conjunto de técnicas de observación y de entrevista. El uso alternativo y complementario de estas técnicas cualitativas permite generar hipótesis acerca de la relación entre aspectos normativos y fácticos de la conducta humana en contextos específicos. Esto supone considerar y evaluar la relación entre lo que la gente dice que hace y lo que efectivamente hace, en nuestro caso, en contextos de reconocimiento y uso de plantas a las que se atribuyen propiedades o cualidades terapéuticas. Lograr la descripción de tales contextos, una que dé cuenta de componentes, propiedades adscriptas, combinaciones, modos de almacenamiento, procesamiento y circunstancias en que se administra, entre otros factores, resulta relevante a la consideración y evaluación de fuentes primarias de información de valor farmacológico.

En la **interfase etnografía-botánica-farmacología**, el estudio de las interacciones planta/humano pasa de ser patrimonio de aproximaciones lingüístico-cognitivas (estudios lexicográficos y taxonómicos desde una perspectiva emic) a la consideración holística de los contextos en que esta interacción ocurre –actividades de subsistencia, episodios de enfermedad, narrativa mítica, etc.

El alcance y significado del entorno vegetal para un determinado grupo humano deja de ser unívoco tal como lo mostraban los estudios centrados en el **significado semántico-referencial** de los lexemas de designación de las plantas –corpus de base para la construcción de taxonomías- y deviene relativo al contexto en que esas plantas son evocadas o utilizadas.

Tal como lo prueban las investigaciones etnográficas la percepción, categorización y valoración de los componentes del medio natural por parte de los miembros de las comunidades guarda estrecha relación con las propiedades que se les atribuyen en contextos específicos. De este modo el conocimiento del entorno natural no está constituido por un universo de categorías cerradas y estáticas cuyo significado es independiente de las situaciones en las que los fenómenos ocurren y compartido por todos los miembros de la población (como parece resultar de la construcción de etnotaxonomías), sino por categorías flexibles que integran un saber dinámico, permanentemente actualizado y testeado por los pobladores en sus emprendimientos cotidianos.

Desde este enfoque, el significado y los valores asignados a las categorías que refieren a un determinado dominio –en este caso el entorno vegetal–, no son fijos ni compartidos (independientes del contexto) sino que varían de acuerdo al contexto de su utilización (son sensibles al contexto). La variación interindividual y aún la variación individual –en la información provista por un mismo informante a través del tiempo o con referencia a distintas experiencias– es función del contexto: los informantes asignan significados y valores a las categorías evocando situaciones específicas. Así, es probable que las distinciones y criterios involucrados en la clasificación de las plantas sean los mismos que intervienen como consideraciones importantes en la formulación de estrategias para su uso y manejo. El dominio conceptual se delimita con relación a las experiencias en que estas categorías se actualizan. De este modo, la narrativa en torno a

los contextos de uso de los recursos vegetales se constituye en el corpus adecuado para la consideración de los principios y criterios que rigen los procesos de categorización del entorno vegetal en condiciones naturales.

Desde un punto de vista metodológico las estrategias de subsistencia de miembros de poblaciones con una larga historia de adaptación a un determinado entorno constituyen una “unidad natural” para la consideración del alcance y significado de los recursos naturales de una región desde la perspectiva de cada grupo. Se asiste entonces al desplazamiento de los **estudios taxonómicos de la etnociencia** de la década de los 60, orientados a la reconstrucción de las categorizaciones nativas del entorno natural sobre la base de entrevistas y encuestas realizadas a los expertos locales, a los **estudios procesuales de distintos tipos de actividades** como conjuntos de creencias y prácticas tendientes a la aprehensión cognitiva y resolución práctica de problemas que involucran recursos del medio natural (Crivos, 1999).

El soporte narrativo de las referencias a tales actividades, la apelación a la experiencia propia o ajena como modo de hacer inteligible y aceptable la estrategia adoptada, guarda estrecha relación con algunos hallazgos de la ciencia cognitiva respecto a los procesos que hacen posible el registro y la circulación del conocimiento entre los miembros de nuestra especie.

Al respecto, estudios de las últimas décadas señalan el importante rol que juegan las narraciones e historias acerca de experiencias propias y ajenas en la construcción y transmisión del conocimiento humano. Desde una perspectiva cognitiva, investigadores como Schank y Abelson (1977 y 1995) las consideran unidades estructurantes por excelencia de la representación y el almacenamiento de la información en la memoria.

Mientras la **memoria semántica** almacena el conocimiento más general acerca del mundo (ej. Taxonomías), la **memoria episódica** es básicamente autobiográfica y contiene conocimiento acerca de eventos temporalmente datados. Si bien tanto la memoria semántica como la episódica son campos fértiles de indagación, cada uno es apropiado para dar respuesta a diferentes preguntas, y las historias almacenadas en una forma streamlined en la memoria episódica tienen un rol central en la construcción y refinamiento de los modelos cognitivos compartidos (Price, 1997).

Nuestro enfoque

Es nuestro propósito introducir una aproximación al reconocimiento y análisis crítico de las fuentes primarias de información acerca del valor medicinal de las plantas como contribución a una formación en la especialidad que tenga en cuenta la consideración y evaluación farmacológica de las plantas, poniendo en foco las condiciones que operan en sus contextos de uso. Partiendo del supuesto de que el alumno puede acceder a abundante material histórico y literario que aporta a la descripción de las propiedades medicinales atribuidas a las plantas por distintos grupos a lo largo de la historia humana consideramos que más allá del grado de confiabilidad de estas fuentes secundarias y del eventual uso crítico que pueda hacerse de ellas,

la consideración de los contextos de uso de las plantas a las que se pueda atribuir propiedades medicinales, requiere una aproximación acorde e integrada al proceso de investigación científica de tales propiedades. Esto es, la recolección de información en ambientes controlados y la rigurosa observación y medición de los componentes y procesos que conducen a la obtención, elaboración y administración de un producto al que determinado grupo humano atribuye propiedades terapéuticas.

En este sentido, resulta de especial interés la introducción y puesta en valor de las metodologías cualitativas desarrolladas en el campo de la etnografía como disciplina antropológica. Consideramos que la sensibilización del alumno acerca del valor de estos recursos para la obtención de información confiable acerca de contextos de uso terapéutico de las plantas, constituye una herramienta indispensable y de valor heurístico como fuente de hipótesis en la investigación farmacológica.

Inicialmente debemos distinguir entre dos registros que constituyen el corpus de datos básico en la descripción etnográfica. Oral y Observacional. Uno y otro constituyen los pilares de la etnografía como metodología para la recuperación de contextos de uso -actividades- en las que adquieren sentido funcional y simbólico los componentes del medio natural seleccionados como recursos. El uso alternativo y complementario de estas técnicas cualitativas –en sus diversas variantes- permite generar hipótesis acerca de la relación entre aspectos normativos y fácticos de las interacciones que involucran tales recursos. Ambos registros resultan complementarios en tanto lo que la gente dice que hace y lo que efectivamente realiza, lo normativo ideacional y lo fáctico puede ser intertestado a fin de aumentar la confiabilidad de los datos obtenidos por ambos tipos de registro y contribuir al logro de una mejor descripción de las escenas culturales de interés, en nuestro caso aquellas que constituyen los contextos de selección, relevamiento procesamiento y administración de plantas con fines terapéuticos.

Es por ello que en nuestro curso ponemos particular énfasis en considerar las potencialidades y límites de cada tipo de registro y en ejercitar al alumno a través de pequeños ejercicios en el reconocimiento de contextos y registro de información pertinente a cada uno de ellos.

Registro oral

En primer término, a lo largo del curso se presentan las principales técnicas de relevamiento y análisis del registro oral. En este último caso se focaliza en los aspectos cognitivos y simbólicos asociados al reconocimiento de propiedades de valor terapéutico en las plantas y a las circunstancias que coadyuvan, potencian u obstaculizan su eficacia. Con base a la narrativa de casos o episodios concretos de enfermedad se propone estimular la memoria episódica de nuestros interlocutores a fin de evocar acciones efectivamente realizadas y reproducir en la medida de lo posible con el mayor detalle el proceso de toma de decisiones que conduce desde la selección de una planta a su administración al enfermo.

Algunos de los métodos etnográficos más comúnmente usados en la investigación con base en el registro oral incluyen las listas libres (Quinlan, 2005), entrevistas abiertas, semi-estructuradas y estructuradas, entrevistas a informantes-clave, encuestas y cuestionarios, estudios léxicos y semánticos (taxonomías y clasificaciones locales del dominio), análisis de contenido y del discurso, análisis de consenso cultural, grupos focales, entre otros.

Las técnicas de entrevista recorren un amplio espectro: desde las entrevistas abiertas o semi-estructuradas que permiten acceder a narrativas de corto alcance (relatos de casos de enfermedad, pequeñas historias evocadas en la interacción cotidiana) a narrativas de largo alcance (historias de vida, historia oral, narrativas de desplazamientos, de resistencia, de percepción del cambio) hasta encuestas que permiten recoger información precisa acerca de un tópico particular (encuesta genealógica, encuestas de redes sociales aplicadas al recorrido terapéutico, etc.).

Registro observacional

En segundo término, el acceso empírico a las estrategias terapéuticas no se reduce únicamente al relevamiento de léxico y narrativas acerca de las mismas, sino que incluye la observación de los comportamientos habituales de los miembros de un grupo dado con relación a actividades preventivas y terapéuticas que incluyen el uso de plantas. A lo largo del curso se describen y analizan las potencialidades y límites de las técnicas de observación para el relevamiento y registro de actividades rutinarias en el ámbito doméstico -consideradas como contextos adecuados para explorar los conocimientos, valores, expectativas y experiencias en torno a las plantas medicinales-, la delimitación de contextos de interrelación planta-humano, las técnicas para el almacenamiento y la conservación de las plantas, el registro detallado de comportamientos y escenas asociadas a su uso terapéutico, el relevamiento y mapeo de desplazamientos de personas y circulación de los recursos, entre otras escenas culturales de valor descriptivo.

El registro observacional incluye desde observaciones sistemáticas en punto fijo de las actividades en el ámbito doméstico hasta observaciones ocasionales y/o que resultan de la participación activa del investigador en actividades diarias o en eventos particulares de la vida grupal. Entre ellas los recorridos o caminatas acompañando el itinerario de la gente en el curso de las actividades lo cual permite acceder a información sobre el conocimiento local acerca del ambiente y sus transformaciones por efecto de la actividad humana (Crivos y col. 2007).

Así, por ejemplo, para el caso de la recolección de recursos vegetales con fines terapéuticos es importante observar los espacios o microambientes en donde la recolección de plantas medicinales tiene lugar y su valoración, ya sea en términos de las posibilidades de encontrar el recurso necesario o de la efectividad de los recursos según los ambientes en donde crecen. Abundan en la literatura referencias a las propiedades de las plantas según el lugar y época de recolección, donde condiciones climatológicas y de suelo, entre otras, afectarían su eficacia

terapéutica. Así también las estrategias para su almacenamiento y/o su cultivo en las proximidades de las viviendas para garantizar su disponibilidad (Crivos y col. 2007).

Los relatos de los pobladores, así como la observación de la manipulación de recursos vegetales durante los itinerarios para proveerse de ellos a los fines de su utilización terapéutica, proveen información significativa para su caracterización y evaluación farmacológica.

Una herramienta metodológica sumamente fructífera para explorar usos y propiedades terapéuticas la constituye la llamada “farmacia casera” (Martinez y col. 1992), unidad empírico-analítica para la observación y registro de recursos terapéuticos almacenados para su utilización en el ámbito doméstico. Como foco inicial de observación permite recuperar contextos/situaciones -lugares, personas - y procesos asociados a los recursos almacenados. Entre la información a la que permite acceder se destacan: los elementos terapéuticos conocidos y utilizados para el tratamiento de enfermedades, lugar de origen, criterios empleados para su identificación, formas de obtención, la designación local de las plantas y las cualidades y/o eficacia –simbólica y/o pragmática- que les son atribuidas, los modos de procesamiento -partes utilizadas, formas de preparación y administración-, condiciones para su conservación, entre otros.

Etnografía y transdisciplinariedad

En la perspectiva transdisciplinaria el conocimiento acerca de las plantas medicinales es el resultado de la integración del conocimiento tradicional y científico. El desafío es la consideración óptima del conocimiento que se obtiene a través de diferentes fuentes e implementando distintas técnicas (ciencias naturales, exactas y sociales, economía y ecología, datos cuantitativos y cualitativos, concepciones locales). Se parte del supuesto de que aún áreas percibidas como naturales o prístinas han sido modificadas por el hombre. Y esas transformaciones son en gran medida debidas a la explotación de recursos necesarios a la subsistencia de comunidades humanas. Conversamente puede argumentarse que las sociedades en sí mismas son en gran medida configuradas por su ambiente natural y los recursos disponibles. En tanto los elementos culturales y naturales son interdependientes, las investigaciones acerca del medio ambiente deben focalizar simultáneamente en:

- la caracterización de rasgos del ambiente
- la comprensión de esos rasgos por parte de los grupos humanos relacionados con ese ambiente
- los sistemas que regulan la utilización de los recursos disponibles.

Ese objetivo solo puede ser alcanzado por una investigación transdisciplinaria. En tanto tiende a la integración de distintos modos de conocimiento, la investigación transdisciplinaria involucra perspectivas internas y externas a las ciencias académicas movilizándolo un amplio rango de fuentes de información (Berkes y Folke, 1998). A las vertientes tradicionales de investigación al

interior de la Academia: cuantitativa –experimentación, uso de modelos matemáticos– y cualitativa –entrevistas y observaciones–, suma perspectivas externas entre las que se destaca el conocimiento ecológico tradicional (TEK) (Berkes y Folke, 2000) con sus propias modalidades de presentación e integración en la investigación transdisciplinaria. Talleres y Foros Intersectoriales se presentan como instrumentos privilegiados para las actividades transdisciplinarias en el sentido de propiciar el encuentro de miradas académicas y no académicas sobre el fenómeno a considerar. Entre las estrategias para la integración de distintos modos de conocimiento, el desarrollo de “escenarios” (Bennett y Zurek, 2006) como conjunto de visiones alternativas acerca de futuros procesos, es utilizada para detectar problemas en el proceso de integración de conocimiento basado en tradiciones, experiencias, observaciones y mediciones a varias escalas (Crivos y col. 2016).

Cuestiones éticas involucradas en la investigación farmacológica de las plantas de uso medicinal

En la medida en que la investigación de las plantas medicinales expande sus objetivos desde una búsqueda intencional de componentes biológicamente activos de las sustancias utilizadas en las medicinas tradicionales hacia un estudio más holístico y sensible a la cultura del potencial farmacológico de esas sustancias, debe al mismo tiempo incorporar nuevas consideraciones éticas relacionadas con el nuevo conocimiento en desarrollo.

Estas consideraciones deberían ir más allá del reconocimiento de los Derechos de Propiedad Intelectual de los pueblos originarios o la adquisición de permisos de investigación apropiados para incluir el cuidado de la salud de quienes son depositarios de ese conocimiento. En este sentido, muchos autores han destacado la importancia de servicios de salud culturalmente apropiados para los pueblos originarios. (Reyes-García, 2010). Tomando el caso de las regiones más biodiversas del planeta, los trópicos contienen un alto porcentaje del número total de especies. Insectos y microorganismos prosperan durante todo el año sin la ruptura estacional del tiempo frío. Las plantas tropicales han evolucionado como huéspedes de defensas bioquímicas contra estas plagas. Muchas de estas sustancias muestran actividad química útil para la medicina y agricultura.

Las compañías farmacéuticas internacionales hacen bioprospección derivando pistas de las plantas tradicionalmente utilizadas por los pueblos de la foresta. Utilizan este atajo -producto de la experimentación con recursos de ese ambiente llevada a cabo a lo largo de milenios por estos pueblos- para encontrar las plantas a considerar primero. Las compañías las analizan en busca de componentes activos, los testean y luego desarrollan derivados sintéticos a partir de ellos para no depender de importar suministros de la selva. También existe un mercado muy rentable para plantas que no han recorrido el proceso completo de testeo y síntesis para calificar como drogas pero que son vendidas directamente como suplementos dietarios en los comercios del ramo.

La investigación para hallar nuevas plantas medicinales es llevada a cabo por las compañías farmacéuticas, Universidades, Jardines Botánicos, y Laboratorios gubernamentales. Los antropólogos tienen un rol muy pequeño en la parte de Laboratorio de este proceso. Su rol en la investigación está en el campo, documentando el contexto de uso de las plantas y estudiando la clasificación cultural y las explicaciones de la enfermedad. Ellos observan y entrevistan sanadores, shamanes, comadronas y sus pacientes. Este tipo de estudio se llama Etnomedicina y es parte de la Antropología Médica. Los antropólogos han contribuido al reconocimiento de los derechos de los pueblos originarios sobre los beneficios que se obtienen por el descubrimiento de drogas, tanto si provienen del conocimiento de sanadores tradicionales o simplemente de plantas recolectadas en sus tierras (Townsend, 2009).

Finalmente cabe una reflexión sobre el actual debate en torno al conflicto potencial entre comunidades locales y globales en el desarrollo de redes de información. Existen dos grandes corrientes de pensamiento respecto a cómo manejar la cuestión del conocimiento tradicional. Por una parte, la agenda del desarrollo enfatiza los valores globalizados del conocimiento tradicional, sosteniendo que es parte de la “herencia común de la humanidad” o del dominio público. La otra parte, desde una aproximación basada en los derechos de los pueblos originarios, sostiene su protección, reclamando incluso formas permanentes de la misma. Al respecto debe distinguirse entre los sabios/expertos nativos y los políticos y activistas indígenas o indigenistas. Ambas perspectivas tienden a arrogarse impropiedades decisiones que corresponden a otros. Cabe suponer que no hay una posición indígena universal sobre estos temas y se necesita mejor información sobre las experiencias y perspectivas de las poblaciones nativas. Una manera de aproximarse a ello es la consulta y monitoreo permanente de las poblaciones locales al iniciarse y a lo largo de todo el proceso de investigación. La estrategia adecuada: talleres y grupos focales. En ellos se provee información acerca de las metas de la investigación en curso, las ventajas y riesgos de la participación de las personas en el proceso de investigación, así como de otras opciones disponibles, con el fin de que su elección sea producto de una decisión informada. Sin posibilidad de disentir, no hay consentimiento posible. Se concibe el Consentimiento Informado como documento resultante de esta u otras actividades afines y no como mero protocolo de aceptación para obtener y disponer de la información provista por las poblaciones locales.

Referencias

- Bennett, E.M.; Zurek, M. (2006). Integrating epistemologies through scenarios. En W. Reid, F. Berkes, T.; Wilbanks D. Capistrano (Eds.). *Bridging Scales and Epistemologies: Linking Local Knowledge and Global Science in Environmental Assessments*. (pp. 275-293). Washington: Island Press.
- Berkes, F.; Folke, C.; Colding J., (Eds.) (1998). *Linking Social and Ecological Systems: Management Practices and Social Mechanisms for Building Resilience* Cambridge, Cambridge University Press.

- Berkes, F.; Colding J.; Folke, C. (2000). Rediscovery of Traditional Ecological Knowledge as Adaptive Management. *Ecological Applications* 10 (5), 1251-1262.
- Berlin, B. (1992). *Ethnobiological Classification. Principles of Categorization of Plants and Animals in Traditional Societies* Princeton, New Jersey. Princeton University Press.
- Bernard, H. R.; Pelto, P. J.; Werner, O.; Boster, J.; Romney, A. K.; Johnson, A.; Ember, C. R.; Kasakoff, A. (1986). The Construction of Primary Data in Cultural Anthropology. En: *Current Anthropology* 27(4), August-October.
- Boster, J. S.; Johnson, J. C. (1989). Form or Function: A Comparison of Expert and Novice Judgments of Similarity among Fish. *American Anthropologist*, 91(4), 866-889.
- Bunge, Mario. (1999). *Las ciencias sociales en discusión. Una perspectiva filosófica*. Buenos Aires, Editorial Sudamericana, pp.67.
- Cresswell, J. W. (1998). *Qualitative Inquiry and Research Design*. SAGE Publications, Inc.: United States of America.
- Crivos, Marta. (1995). Metodología etnográfica y Juegos de lenguaje. *Revista del Museo de La Plata (NS)* Tomo IX, Antropología N° 75, pp. 239 a 263.
- Crivos, M. (1999). La enfermedad como problema práctico. La metodología de casos en la investigación etnográfica de las actividades médicas. En: *Kallawaya*. Nueva Serie, N° 5. Instituto Antropológico de Investigaciones en Medicina Tradicional. Salta - La Plata. Argentina. Octubre 1998. Editado en 1999. pp. 59-61.
- Crivos, Marta. (2004). *Contribución al estudio antropológico de la medicina tradicional de los Valles calchaquíes (Salta, Argentina)*. (Tesis doctoral). Recuperada de Sedici. <https://doi.org/10.35537/10915/4285>
- Crivos, Marta. (2010). Implicancias teóricas y epistemológicas de las estrategias de investigación etnobotánica. En: Pochettino, María Lelia, Ana H. Ladio y Patricia Arenas (Editoras). *Tradiciones y Transformaciones en Etnobotánica*. Actas del ICEB 2009. ED. CYTED-RISAPRET. 2.01, PP 5-11. ISBN: 978-84-96023-95-6.
- Crivos, M.; Martínez, M. R. (1996). Las estrategias frente a la enfermedad en Molinos (Salta, Argentina). Una propuesta para el relevamiento de información empírica en el dominio de la Etnobiología. En: A. Martínez, L.A. Vargas, L C. Serrano (Eds.), *Contribuciones a la Antropología Física Latinoamericana (IV Simposio de Antropología Física "Luis Montané"*, La Habana, Cuba, 5-9 diciembre, 1994) (pp. 99-104). Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones Antropológicas, México.
- Crivos, M.; Martínez, M.R. (1997). Acerca de la percepción de algunos fenómenos meteorológicos y naturales entre los pobladores de Molinos. En: M. Golubinoff, E. Katz & A. Lammel, (Eds) *Antropología del clima en el mundo hispanoamericano*. (pp.135-152) Tomo II. Quito, Ecuador: Abya Yala.
- Crivos, M.; Martínez, M.R.; Pochettino, M.L. (2002). El aporte etnográfico en estudios interdisciplinarios acerca de la relación hombre/entorno natural (comunidades Mbyá-Guaraní, provincia de Misiones). *Etnobiología*, 2, 74-83.

- Crivos, M.; Martínez, M.R.; Pochettino, M.L.; Remorini, C.; Sy, A.; Teves, L. (2007). Pathways as 'Signatures in Landscape': Towards an Ethnography of Mobility Among the Mbya-guarani (Northeastern Argentina). *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3(2), 1-35.
- Crivos, M.; Martínez, M.R.; Pochettino, M.L. (2009). Fitoterapia en los Valles Calchaquíes, Salta, Argentina En: Vignale Nilda Dora y Pochettino María Lelia (Eds.) *Avances sobre plantas medicinales andinas* (pp. 45-84). San Salvador de Jujuy, Argentina: RISAPRET-CYTED.
- Crivos, M.; Martínez, M.R.; Teves, L.; Remorini, C. (2016). Spaces for Trans-disciplinary Dialogues on the Relationship between Local Communities and their Environment: The Case of a Rural Community in the Calchaqui Valley (Salta, Argentina). En: *Anthropology in Action. Journal for Applied Anthropology in Policy and Practice* (pp. 27-34). New York, USA: Berghahn Journals.
- Etkin, Nina L. (1988). Ethnopharmacology: Biobehavioral Approaches in the Anthropological Study of Indigenous Medicines. *Annual Review of Anthropology*, 17,23-42.
- Etkin, Nina L. (1996). Ethnopharmacology: The Conjunction of Medical Ethnography and the Biology of Therapeutic Action. En: Sargent, C.; Johnson, T.M. (Eds). *Medical Anthropology: Contemporary Theory and Method* (pp. 151-163). Washington: Praeger Publishers.
- Frake, C. (1964). Notes on Queries in Ethnography. *American Anthropologist*, 66(3), 132-145.
- Garro, L. (1986). Variación intracultural en el conocimiento médico folk: una comparación entre curanderos y no curanderos. *American Anthropologist*, 88(2), 351-370.
- Glaser, B.; Strauss, A. (1967). *The discovery of grounded theory: strategies for qualitative research*. New York: Aldine Publishing Company.
- Hammersley, M.; Atkinson, P. (1994). *Etnografía. Métodos de Investigación*. Barcelona. Ediciones Paidós Ibérica.
- Hill, J.N. (1966). A prehistoric community in Eastern Arizona. *Southwestern Journal of Anthropology* 22(1), 9-30.
- Howard, A. (1963). Land, activity systems and decision-making models in Rotuma. *Ethnology*, 2 (4).
- Hsu, E.; Harris, S. (2010). *Plants, Health and Healing*. Book Subtitle: *On the Interface of Ethnobotany and Medical Anthropology*. Brooklyn NY: Berghahn Books.
- Ingold, T. (2000a). *Perception of the Environment: Essays in Livelihood, Dwelling and Skill*. London: Routledge.
- Ingold, T. (2000b). Making Culture and Weaving the World. En: P. Graves-Brown (Ed.), *Matter, Materiality and Modernity Culture* (pp. 50–71). London: Routledge.
- Levi-Strauss, C. (1968). *Antropología Estructural*. Buenos Aires, EUDEBA.
- Malinowski, Bronislaw. (1964). El problema del significado en las lenguas primitivas. En: Ogden, C.K.; Richards. A. *El significado del significado*. Bs. As. Paidós, pp. 312-360.
- Martinez, M R; Pochettino, M.L. (1992). The "farmacia casera": a Source of Ethnopharmacobotanical Information. *Fitoterapia* 63 (3), 209-216.
- Price, L. (1997). Ecuadorian Illness Stories. En Holland, D. & N. Quinn (Eds.). *Cultural Models in Language and Thought*. Cambridge University Press.

- Quinlan, M. (2005). Considerations for Collecting Freelists in the Field: Examples from Ethnobotany. *Field Methods*, 17(3), 219-234.
- Reyes-García, V. (2010). The relevance of traditional knowledge systems for ethnopharmacological research: theoretical and methodological contributions. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 6(32), 1-12. doi:10.1186/1746-4269-6-32.
- Schank, R.; Abelson R. (1977). *Scripts, Plans, Goals and Understanding*. Hillsdale, New Jersey: Erlbaum.
- Schank, R.; Abelson, R. (1995). Knowledge and Memory: The Real Story. En R.S. Wyer (Ed), *Knowledge and Memory: The Real Story. Advances in Social Cognition*, (pp. 1–85). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Taylor, S. J.; Bogdan, R. (1986). *Introducción a los métodos cualitativos de investigación*. Buenos Aires: Paidós.
- Townsend, P.K. (2009). *Environmental Anthropology. From Pigs to Policies*. Second Edition. Illinois, EEUU: Waveland Press.
- Wittgenstein, L. (1981). *Tractatus Logico-Philosophicus*. Madrid: Alianza Editorial.

CAPÍTULO 14

Legislación de Medicamentos Herbarios

Beatriz Susana Muñoz

Proceder con honestidad en aras de la dignidad del hombre es el compromiso más trascendente en nuestro corto paso por este mundo.
-René Gerónimo favaloro

En este capítulo se describirá la legislación vigente a nivel nacional para la habilitación de establecimientos, registro, comercialización y publicidad de medicamentos herbarios.

En principio se detalla al organismo del Estado encargado del cumplimiento de lo ordenado y establecido por la legislación vigente en relación a drogas vegetales y medicamentos Herbarios. Se abordarán cuestiones como: ¿quiénes lo integran?, ¿de quién depende? y, a lo largo del capítulo se desarrollarán sus funciones y la manera de llevar a cabo los trámites requeridos ante la autoridad de aplicación. Además, se detalla el listado de las diferentes sedes que lo integran.

Luego se expone la legislación vigente para la Importación, exportación, tránsito o elaboración nacional de drogas vegetales y medicamentos herbarios, detallando la condición de venta de los mismos y, las pautas éticas de publicidad.

Autoridad de aplicación

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica es un organismo descentralizado que se encuentra dentro del ámbito del Ministerio de Salud de la Nación. Es autárquico, con jurisdicción en todo el territorio de la Nación. Fue creado en agosto de 1992 mediante Decreto 1490/1992.

Depende técnica y científicamente de las normas y directivas que le imparte la Secretaria de Calidad en Salud del Ministerio de Salud de la Nación, con un régimen de autarquía económica y financiera.

Integrada por Profesionales y Técnicos que realizan los procesos de autorización, registro, normatización, vigilancia y fiscalización de los productos que se usan en medicina, alimentación y cosmética humana.

Sus principales funciones, establecidas por el **Decreto N° 1490/1992**, son:

- El control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana;
- El control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de los alimentos acondicionados, incluyendo los insumos específicos, aditivos, colorantes, edulcorantes e ingredientes utilizados en la alimentación humana, como también de los productos de uso doméstico y de los materiales en contacto con los alimentos;
- El control y fiscalización sobre la sanidad y calidad de los productos de higiene, tocador y cosmética humana y de las drogas y materias primas que los componen;
- La vigilancia sobre la eficacia y la detección de los efectos adversos que resulten del consumo y utilización de los productos, elementos y materiales comprendidos en los puntos anteriores, como también la referida a la presencia en los mismos de todo tipo de sustancia o residuos, orgánicos e inorgánicos, que puedan afectar la salud de la población.

Sede Central: Av. de Mayo 869- CABA - Teléfono (54-11) 4340-0800

Sede Alsina: Alsina 665/671- CABA Teléfono (54-11) 4340-0800

INAME - Instituto Nacional de Medicamentos Avenida Caseros 2161 - CABA - Teléfono (54-11) 4340-0800

INAL - Instituto Nacional de Alimentos Estados Unidos 25 - CABA - Teléfono (54-11) 4340-0800

Instituto Nacional de Productos Médicos: Av. Belgrano 1480 - CABA Teléfono (54-11) 4340-0800

Delegación Mendoza: Remedios de Escalada de San Martín 1909 - Provincia de Mendoza - Teléfono (54-0261) 423-3504 / 423-2524 Correo electrónico anmat.mza@anmat.gob.ar

Delegación Córdoba: Obispo Trejo 635 - Provincia de Córdoba - Teléfono (54-0351) 421-2300 Correo electrónico anmat.cba@anmat.gob.ar

Delegación Paso de los Libres Ruta Nacional 117, km. 10, CO.TE.CAR, Edificio de Fiscalización N° 13 - Paso de los Libres Provincia de Corrientes - Teléfono (54-03772) 427-387 Correo electrónico inalpl@anmat.gov.ar

Delegación Posadas Roque González 1137 – Posadas Provincia de Misiones - Teléfono (54-0376) 442-1791 / 443-5079 Correo electrónico inalposadas@anmat.gov.ar

Delegación Santa Fe Eva Perón 2456 - Santa Fe Provincia de Santa Fe - Teléfono (54-0342) 481-0033.

Todos los trámites ante la ANMAT se efectúan por TAD

Trámites a Distancia – TAD es una plataforma donde cualquier ciudadano puede realizar su trámite ante organismos públicos nacionales desde su casa, oficina y/o dispositivo móvil.

Los trámites son 100% digitales desde el dispositivo personal, sin necesidad de papel ni acudir a un organismo público, permitiendo ahorrar tiempo y dinero en la gestión de los mismos.

Debe tenerse en cuenta que existen trámites pagos y éstos se pueden abonar en la misma plataforma, con tu tarjeta de crédito, VEP, pago mis cuentas, Rapipago, entre otros.

Toda la documentación que se acompañe en el trámite tendrá carácter de Declaración Jurada y deberá ser firmada digitalmente por el Director Técnico y/o Co-Director Técnico, por el Representante Legal y/o Apoderado de la firma solicitante, quienes, en tal carácter, serán responsables de la veracidad de la información ingresada.

Legislación Vigente

Ley 16463

Reglamenta la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización, o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades.

Establece que:

-Las actividades que reglamenta la ley solo podrán desarrollarse en establecimientos habilitados por la autoridad sanitaria nacional.

-Los productos comprendidos en la presente ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina y, en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico.

-**El titular de la autorización y el Director Técnico** del establecimiento serán personal y solidariamente responsables de la pureza y legitimidad de los productos.

-La creación del Instituto de Farmacología y de Normatización de Drogas y Medicamentos (actual INAME).

-Las condiciones de venta de los medicamentos.

-Las sanciones a los laboratorios que no cumplan con lo establecido en la presente Ley y su Decreto reglamentario.

Prohíbe:

-La elaboración, la tenencia, fraccionamiento, circulación, distribución y entrega al público de productos impuros o ilegales;

-Inducir en los anuncios en los productos de expendio libre a la automedicación;

-Toda forma de anuncio al público, de los productos cuyo expendio solo haya sido

-Vulnerar, en los anuncios, los intereses de la salud pública o la moral profesional

-Violar, en los anuncios, cualquier otro registro exigido por la reglamentación.

Decreto 9763/1964- Reglamentario de la Ley 16463

Fue parcialmente derogado por el Decreto 150/1992 y sus modificatorios

Artículos en vigencia: 1,2,4,5,6,7,8,35,37,38,39,41,42,43 y 44.

Establece:

- La figura del Director Técnico del Laboratorio como responsable de todas las operaciones que se realicen en el mismo.

- Que el Laboratorio productor debe guardar por triplicado muestras de todos los lotes de los productos comercializados.

- Los productos elaborados deben garantizar seguridad, eficacia y calidad.

- Que queda prohibida toda forma de anuncios al público para los productos que hayan sido autorizados en la condición de venta bajo receta.

- Para los productos de venta libre sus titulares deberán limitar estrictamente la propaganda pública a la acción farmacológica, expresada en forma tal que no induzca a la automedicación ni a cometer excesos y que no vulnere los intereses de salud pública o la moral profesional.

Define las Condiciones de expendio de los medicamentos establecidos por la Ley 16463

- a) Venta bajo receta y decreto
- b) Venta bajo receta archivada
- c) Venta bajo receta
- d) Venta libre

Condición de venta de los Medicamentos Herbarios

Corresponde la condición de "Venta libre" aquellos medicamentos destinados a aliviar dolencias que no exige en la práctica una intervención médica y que además su uso en la forma y condiciones y dosis previstas, no entrañan por su amplio margen de seguridad peligros para el consumidor.

Decreto 150/1992 y sus modificatorios 1890/1992 y 177/1993

Derogó parcialmente el Decreto 9763/1964 y totalmente a los Decretos 32128/1944 y 908/1991

Se aplica al registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos.

Los establecimientos dedicados a la producción o fraccionamiento de medicamentos y de drogas destinadas a ser utilizadas en la preparación de medicamentos deberán:

- a) Funcionar bajo la Dirección Técnica de profesionales Farmacéuticos.

b) Disponer de locales o instalaciones adecuados a la naturaleza de los productos a fabricar o fraccionar.

c) Disponer de tipos y elementos de prueba normalizados para el ensayo, control y conservación de los productos.

d) Asegurar condiciones higiénicas sanitarias de acuerdo con las necesidades y requisitos de los procesos de elaboración a fraccionamiento.

e) Respecto de las drogas que determine la reglamentación del presente, llevar los libros de fabricación, control y egreso y protocolos por partida, conservando la documentación, y suministrar al Ministerio de Salud información sobre existencia y egresos.

f) Entregar únicamente drogas o medicamentos a personas físicas o ideales suministradas para su utilización, tenencia, o expendio al público, tomando en todos los casos los recaudos necesarios que justifiquen su destino asegurado.

El o los titulares de los establecimientos y el Director Técnico serán igual y solidariamente responsables de los requisitos establecidos en el artículo precedente.

El Director Técnico de los establecimientos indicados en el presente capítulo deberá:

Practicar los ensayos y comprobaciones para determinar la pureza de los productos y continente que se utilicen en los procesos de elaboración o fraccionamiento, siendo responsables de su calidad y adecuación, debiendo proveer a la eliminación de los que no reúnan las cualidades exigibles;

b) Ensayar los productos elaborados, siendo responsable de que los mismos se ajusten a las especificaciones de los productos autorizados;

c) Proveer a la adecuada conservación de las drogas y de los productos elaborados y fraccionados.

Declara obligatorio el uso de los nombres genéricos:

a) En todos los textos normativos, inclusive registros y autorizaciones relativos a la elaboración, fraccionamiento, comercialización e importación de medicamentos;

b) En rótulos, prospectos o cualquier documento utilizado por la industria farmacéutica para información médica o promoción de las especialidades medicinales;

c) En los rótulos de los medicamentos registrados ante el Ministerio de Salud se deberá incorporar cuando se comercialicen con nombre de fábrica o comerciales los nombres genéricos en igual tamaño y realce.

Resolución del Ministerio de Salud N° 1817/2013

Quedan comprendidos los términos de la presente resolución la importación, exportación, elaboración, fraccionamiento, distribución (ya sea a título oneroso o gratuito) en jurisdicción nacional o con destino al comercio interjurisdiccional de las drogas vegetales los preparados de

drogas vegetales, los medicamentos herbarios y las personas físicas y jurídicas que intervengan en dichas actividades. Derogase la Resolución del Ex Ministerio de Salud y Acción Social N° 144/1998.

Establece:

- Autoridad de aplicación: ANMAT.
- Establecimientos habilitados por dicho organismo, bajo la Dirección Técnica de un profesional Farmacéutico y de acuerdo con las condiciones que establezca la reglamentación.
- La publicidad de los medicamentos herbarios se regirá por la Ley 16.463, la Resolución del ex MINISTERIO DE SALUD Y AMBIENTE N° 20/2005 y la Disposición ANMAT N° 4980/2005 o las normativas que en un futuro las reemplacen, modifiquen y/o complementen.

Disposición ANMAT N° 5482/2015

La presente disposición se aplica a aquellos establecimientos que soliciten la habilitación como elaborador y/o fraccionador y/o importador de Drogas Vegetales, Preparados de Drogas Vegetales y/o Medicamentos Herbarios y/o Medicamentos Herbarios de Uso Tradicional

Deroga la Disposición ANMAT N° 2671/1999

Definiciones

Establecimiento elaborador: aquel que posee el equipamiento necesario y está autorizado para elaborar, controlar y depositar Drogas Vegetales, Preparados de Drogas Vegetales, Medicamentos Herbarios y Medicamentos Herbarios de Uso Tradicional.

Establecimiento fraccionador: aquel que posee el equipamiento necesario y está autorizado para fraccionar y/o acondicionar en unidades de producto terminado, controlar y depositar Preparados de drogas vegetales, Medicamentos Herbarios y/o Medicamentos Herbarios de uso Tradicional.

Establecimiento importador: establecimiento autorizado para importar, controlar y depositar Preparados de Drogas Vegetales y/o Medicamentos Herbarios y/o Medicamentos Herbarios de Uso Tradicional.

Establece:

- Los requisitos de infraestructura mínima a cumplimentar para la habilitación de los establecimientos definidos en el párrafo anterior serán los establecidos en la Disposición ANMAT N° 2819/2004 sobre “Buenas Prácticas de Fabricación y Control” y guía de “Verificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación y Control” previstas para medicamentos herbarios, o las normas que en el futuro la reemplacen, modifiquen y/o complementen.
- Las modificaciones que se produzcan respecto de la información declarada al obtenerse la habilitación deberán ser inmediatamente puestas en conocimiento de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL.

Disposición ANMAT N° 5418/2015

Quedan comprendidos la autorización de comercialización y venta, la importación, exportación, elaboración, el fraccionamiento y la distribución, en jurisdicción nacional, o con destino al comercio interjurisdiccional, de las drogas vegetales, los preparados de drogas vegetales, los medicamentos herbarios y las personas físicas y jurídicas que intervengan en dichas actividades. Derogo la Disposición ANMAT N° 2673/1999.

Establece la documentación a presentar para el registro de los productos.

Definiciones

Medicamento Herbario: Medicamento que contiene como ingrediente activo una o más drogas vegetales, o uno o más preparados de drogas vegetales, o una o más drogas vegetales en combinación con uno o más preparados de drogas vegetales y que cumplan los requisitos de la presente disposición.

Medicamentos Herbarios de Uso Tradicional: Medicamento herbario que, empleado en las condiciones de uso y posología tradicionales, demuestre poseer efectos farmacológicos verificables, que carece de efectos nocivos, teniendo cuenta la experiencia adquirida durante los años de su utilización y que cumpla con los requisitos de la presente disposición.

Establece que:

- Vigencia del Certificado: 5 años
- El rotulado de los medicamentos herbarios y de los medicamentos herbarios de uso tradicional no podrá indicar usos o aplicaciones diferentes a los autorizados.
- Sólo serán admisibles **el registro de medicamentos herbarios y medicamentos herbarios de uso tradicional en las formas farmacéuticas de administración oral, tópica o inhalatoria.**
- Los medicamentos herbarios y los medicamentos herbarios de uso tradicional no podrán contener en su composición sustancias activas aisladas sintéticas o naturales. Aquellos productos que contengan sustancias activas aisladas sintéticas o naturales serán consideradas especialidades medicinales.
- Con carácter excepcional se admitirá la adición de vitaminas y/o minerales en la composición siempre y cuando, además, el producto cumpla con los siguientes requisitos:
 - a) Exista evidencia científica documentada sobre su seguridad y eficacia.
 - b) Su acción sea secundaria con respecto a la de las sustancias activas vegetales en lo referente a las indicaciones específicas afirmadas.
 - c) No modifique o altere el uso terapéutico de la/s droga/s vegetal/es o preparación/es de droga/s vegetal/es que constituyan el producto a registrar.

Aprueba

Anexo I: Glosario de Términos

Anexo II: Régimen de Registro para Medicamentos Herbarios

Anexo III: Régimen de Registro Simplificado para Medicamentos Herbarios de Uso Tradicional

Anexo IV: Proyecto de Rótulos, Etiquetas y Prospectos

Anexo I: Glosario de Términos

Constituyentes con Actividad Terapéutica Conocida: Sustancias químicamente definidas o grupo de sustancias químicamente caracterizadas (Ej: alcaloides, flavonoides u otros) de las cuales se considera que son responsables, total o parcialmente de la actividad terapéutica de drogas vegetales, preparados de drogas vegetales o medicamento herbario o medicamento herbario de uso tradicional.

Droga Vegetal: Plantas enteras y/o sus partes, fragmentados o trozados, no procesados, secos o frescos, empleados con fines medicinales. También se incluyen exudados (gomas, resinas, mucílago, látex y ceras) que no hayan sido sometidos a un tratamiento específico. La droga vegetal se define por la parte usada y el nombre científico de la especie (género, especie y sigla del/los autor/es), incluyendo familia y variedad cuando corresponda.

A los fines del registro, las algas, hongos y líquenes serán considerados drogas vegetales.

Forma Farmacéutica Similar: Aquella forma farmacéutica que se encuentra en el mismo estado físico (sólido o líquido) y se administra por la misma vía

Medicamento Herbario Similar: Aquel que contiene la misma cantidad de droga/s vegetal/es y/o preparado/s de droga/s vegetal/es con la misma composición cualitativa y cuantitativa de principios activos, forma farmacéutica similar, la misma vía de administración, idéntico uso propuesto y la misma posología; pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, período de vida útil y envase primario.

Marcador: Componente químicamente definido o grupo de constituyentes químicamente caracterizados que forman parte de la droga vegetal o del preparado de droga vegetal o del medicamento herbario o medicamento herbario de uso tradicional, seleccionado/s como referencia en el control de calidad, independientemente de si posee/n actividad terapéutica o no. Si en la materia prima vegetal se conocen constituyentes con actividad terapéutica, éstos serán los marcadores de elección.

Preparado de Droga Vegetal: Preparados obtenidos sometiendo las drogas vegetales a tratamientos tales como molienda, extracción, destilación, prensado, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación (polvos, extractos, aceites fijos o esenciales, jugos y exudados procesados).

Preparado de Droga Vegetal Similar: Aquel preparado que se obtiene sometiendo la droga vegetal al mismo proceso de obtención, en las mismas condiciones y tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa de principios activos.

Anexo II - Régimen de registro para Medicamentos Herbarios

Para el registro de productos que respondan a la definición de medicamento Herbario se deberá presentar la siguiente documentación:

1. Información sobre el establecimiento y la Dirección Técnica:
 - 1.1. Fotocopia del Certificado de Inscripción y Habilitación del establecimiento ante la ANMAT;
 - 1.2. N° de legajo bajo el cual se encuentra inscripto;
 - 1.3. Domicilio legal del establecimiento;
 - 1.4. Nombre del Profesional a cargo de la Dirección Técnica y fotocopia autenticada de la disposición de designación como tal.

2. Información sobre el producto:
 - 2.1. Nombre del producto.
 - 2.2. Forma farmacéutica, modo y vía de administración.
 - 2.3. Composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento.
 - 2.4. Indicación/es terapéutica/s propuesta/s y posología acompañado de la documentación científica, referencias publicadas en literatura reconocida a nivel científico que fundamenten o sustenten la misma.
 - 2.5. Período de vida útil previsto.

3. Descripción del método de preparación: proceso de fabricación del producto terminado a partir de las materias primas, ya sean éstas drogas vegetales o preparados de drogas vegetales. La descripción debe incluir todas las etapas destinadas a obtener la forma farmacéutica y los detalles correspondientes al tratamiento de la materia prima.

4. Documentación y/o evidencia científica sobre información preclínica que demuestre el uso propuesto. Esta documentación y/o evidencia preclínica servirá de apoyo a la evidencia científica en humanos; con información preclínica únicamente no podrá ser registrado un producto.

5. Documentación sobre estudios de farmacología clínica en humanos que demuestren la seguridad y eficacia de la utilización del producto para el uso propuesto.

6. Especificaciones de control de calidad de materias primas (droga/s vegetal/es y/o preparado/s de droga/s vegetal/es), productos intermedios y producto terminado: se deberán ajustar a los requisitos previstos en las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPF y C) conforme a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 2819/04 o la norma que en un futuro la reemplace, modifique y/o complemente.

7. Datos de provisión de las preparaciones de drogas vegetales (si corresponde) los cuales se deberán ajustar a los requisitos previstos en las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPF y C) conforme a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 2819/04 o la norma que en un futuro la reemplace, modifique y/o complemente.

8. Condición de venta

9. Proyecto de rótulos, etiquetas y prospectos: se deberán ajustar a los requisitos establecidos en Anexo IV y sus actualizaciones

Anexo III - Régimen de registro simplificado para Medicamentos Herbarios de uso tradicional

1-Criterios que deben cumplir los medicamentos herbarios para ser registrados como Medicamentos Herbarios de Uso Tradicional:

a) Que las indicaciones de uso declaradas sean exclusivamente las correspondientes a su uso tradicional y que, por su composición y finalidad, estén destinados y concebidos para su utilización sin el control de un facultativo médico a efectos de diagnóstico, de prescripción o seguimiento de un tratamiento;

b) Que su vía de administración, dosis o posología coincidan con lo descrito para su uso tradicional;

c) Que se pueda demostrar mediante documentación científica, referencias publicadas en literatura reconocida a nivel científico, informes de expertos u otros avales, que el medicamento propuesto o uno equivalente haya tenido un uso medicinal durante al menos 20 años anteriores a la fecha de solicitud de registro;

d) Que el producto demuestre carecer de efectos nocivos para la salud en las condiciones de uso especificadas y que su acción farmacológica o eficacia se puedan inferir de la experiencia adquirida durante los años de su utilización.

2-Para el registro de Medicamentos Herbarios de Uso Tradicional se deberá presentar la siguiente documentación:

2-1. Información del establecimiento y Dirección Técnica:

2.1.1 Fotocopia del Certificado de Inscripción y Habilitación del establecimiento ante la ANMAT.

2.1.2 N° de legajo bajo el cual se encuentra inscripto.

2.1.3 Domicilio legal del establecimiento.

2.1.4 Nombre del Profesional a cargo de la Dirección Técnica y fotocopia autenticada de la disposición de designación como tal.

2.2. Información del producto:

2.2.1 Nombre del producto.

2.2.2 Forma farmacéutica, modo y vía de administración.

2.2.3 Composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento.

2.2.4 Indicación/es terapéutica/s propuesta/s y posología acompañada/s de la documentación científica, referencias publicadas en literatura reconocida a nivel científico, informes de expertos u otros avales que demuestren su uso tradicional.

2.2.5 Período de vida útil previsto.

2.3. Descripción del método de preparación; corresponde al proceso de fabricación del producto terminado a partir de las materias primas, ya sean éstas drogas vegetales o preparados de drogas vegetales. La descripción debe incluir todas las etapas destinadas a obtener la forma farmacéutica y los detalles correspondientes al tratamiento de la materia prima.

2.4. Especificaciones de control de calidad de materias primas (droga/s vegetal/es y/o preparado/s de droga/s vegetal/es), productos intermedios y producto terminado: se deberán ajustar a los requisitos establecidos en las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPF y C) conforme Disposición ANMAT N° 2819/04 o la norma que en un futuro la reemplace, modifique y/o complemente.

2.5 Datos de provisión de las preparaciones de drogas vegetales (si corresponde) los cuales se deberán ajustar a los requisitos previstos en las Buenas Prácticas de Fabricación y Control (BPF y C) establecidos en la Disposición ANMAT N° 2819/04 o la norma que en un futuro la reemplace, modifique y/o complemente.

2.6. Condición de venta.

2.7. Proyecto de rótulos, etiquetas y prospectos: se deberán ajustar a los requisitos establecidos en el Anexo IV y sus actualizaciones.

Anexo IV - Información que debe contener el Proyecto de Rótulos, Etiquetas y Prospectos

Prospectos 1-Proyecto de rótulos y etiquetas.

1.1-Nombre del laboratorio.

1.2- Dirección del laboratorio.

1.3- Nombre del Director Técnico

1.4- Nombre Comercial o de Marca.

1.5- Nombre Científico y nombre/s común/es.

1.6- Parte usada.

1.7- Forma Farmacéutica.

1.8-Contenido por unidad de venta y/o porcentual de ingrediente/s activo/s indicando constituyente/s estandarizado/s. Los excipientes también deben figurar.

1.9- Fecha de vencimiento.

1.10-Forma de conservación.

1.11- Número de lote/partida.

1.12- Medicamento Herbario/Herbario de uso tradicional.

1.13- Certificado N°.

1.14- Condición de Venta.

1.15- Incluir en caracteres que permitan su fácil identificación la leyenda “Este Medicamento es Libre de Gluten” y deberán además, llevar impreso de modo perfectamente distinguible el mismo símbolo con el que se identifican los alimentos categorizados como “libres de gluten” según lo dispuesto en la Disposición ANMAT N° 2574/2013.

2-Proyecto de prospectos.

2.1 Información para el paciente.

2.1.1. Texto introductorio con información para el paciente, resumen general resaltado. **“LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACIÓN ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO”**.

2.1.2. Nombre comercial o marca

2.1.3. Nombre científico y nombre/s común/es

2.1.4. Contenido por unidad de venta y/o porcentual de ingrediente/s activo/s indicando constituyente/s estandarizado/s. Los excipientes también deben figurar.

2.1.5. Parte usada.

2.1.6. Forma Farmacéutica.

2.1.7. Lugar de elaboración

2.1.8 En este prospecto se explica:

2.1.8.A - ¿Que contiene?: Descripción cualitativa y cuantitativa del contenido por unidad de venta y/o porcentual de ingrediente/s activo/s indicando componente/s estandarizado/s.

Descripción cualitativa (indicando el nombre de la sustancia) para los demás componentes de la formulación.

2.1.8.B- Acción/es/como funciona este Medicamento: Es decir, la acción terapéutica usando términos comprensibles para el usuario (por Ej.: “calma el dolor”, en lugar de “analgésico”).

2.1.8.C - ¿Para qué se usa? (nombre comercial): los términos en que se expresen los síntomas deberán ser comprensibles para los usuarios, redactando su uso (o usos) de modo que fácilmente se asocie al medicamento con su uso terapéutico sustentado en las evidencias bibliográficas u otros avales presentados.

Para los Medicamentos herbarios de uso tradicional se deberá agregar el siguiente párrafo: “Medicamento herbario de uso tradicional, su indicación está sustentada exclusivamente por una larga tradición de uso.”

2.1.8.D - ¿Que personas no pueden recibir? (nombre comercial):

Es decir, aclarar que NO USE este medicamento si el usuario sabe que es alérgico a alguno de los ingredientes, o incluir todas las contraindicaciones absolutas o situaciones en las que no debe utilizarse el medicamento

2.1.8.E - ¿Que cuidados debo tener antes de tomar este Medicamento?: Es decir, las Advertencias y precauciones de uso.

Por ejemplo, “Si usted tiene problemas de (enumeración de trastornos de salud, actuales y/o antecedentes relevantes, en términos comprensibles) consulte a su médico antes de tomarlo”. O bien: “Si usted recibe algún otro medicamento, está embarazada o dando pecho a su bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento”. Si existe contraindicación en algún momento del embarazo o lactancia, también deberá agregarse a continuación; efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

2.1.8.F – Posibles Efectos no deseados: Pueden aparecer efectos no deseados causados por el medicamento, como por ejemplo reacciones adversas que puedan ocurrir en condiciones normales de uso. Deberá aclararse, según corresponda, si puede ocurrir en poblaciones de riesgo como aquellos que padecen hipertensión, diabetes, insuficiencia renal y otras enfermedades.

Por ejemplo: “Si usted toma al mismo tiempo algún medicamento/s que puede/n presentar una interacción clínicamente relevante puede suceder que (efecto potencial de la interacción), por lo que debe consultar al médico. Suspenda su uso y consulte a su médico si aparecen (síntomas que necesitan una evaluación médica. Si el (síntoma/s para los que se usa el medicamento, por Ej.: “el dolor o la fiebre”) PERSISTE POR MAS DE (indicar cantidad) DÍAS O EMPEORA CONSULTE A SU MÉDICO. “Si observa éstas o cualquier otra reacción adversa no descrita en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.”.

2.1.8.G - ¿Cómo se usa este Medicamento?: Es decir la Posología y Forma de Administración. Deberá indicarse la vía de administración.

En caso de un tratamiento de varios días, aclarar la conducta a seguir si se omitiera una dosis. La dosis deberá referirse exclusivamente al uso para el cual se autoriza, pudiendo discriminarse según el tipo de síntoma a tratar.

Para el caso de los niños: se colocará la dosis por toma según peso y edad. Deberá aclararse según corresponda la dosis máxima diaria que puede recibir de acuerdo con su condición de venta libre, en número de comprimidos o forma farmacéutica equivalente. Modo de administración: cantidad de agua u otro líquido con que debe ingerirse; si es masticable; si es necesario administrar con las comidas, o lejos de ellas. Si usted toma más dosis del producto del que debiera; si usted olvidó tomar el medicamento

2.1.8.H - Modo de Preparación y conservación (cuando corresponda)

2.1.8.I. - ¿Qué debo hacer ante una Sobredosis o si tome más cantidad de la necesaria?: El prospecto tendrá que incluir la leyenda “Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica”. En este caso se deberán informar los Teléfonos de Centros de Intoxicación.

2.1.8.J - ¿Tiene Usted alguna pregunta?: Para este fin el prospecto tendrá que incluir un 0800 para comunicarse con el Laboratorio de medicamentos herbarios de ser necesario y el teléfono de ANMAT Responde 0800-333-1234

2.1.8.K - MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

2.1.8.L - ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

2.1.8.M - Incluir en caracteres que permitan su fácil identificación la leyenda “Este Medicamento es Libre de Gluten” y deberán, además, llevar impreso de modo perfectamente distinguible el mismo símbolo con el que se identifican los alimentos categorizados como “libres de gluten” según lo dispuesto en la Disposición ANMAT N° 2574/2013.

2.1.8.N - Presentaciones: deberán adecuarse a la indicación propuesta y tiempo de uso avalado por la información científica y/o uso tradicional según corresponda

2.1.8.O - Fecha de última revisión del prospecto aprobado por ANMAT.

2.1.8.P - Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

2.1.8.Q - Número de Certificado.

2.2 - Información para el profesional de la salud.

2.2.1 Nombre comercial o marca del medicamento herbario.

2.2.2. Nombre Científico y nombre/s común/es.

2.2.3. Contenido por unidad de venta y/o porcentual de ingrediente/s activo/s indicando componente/s estandarizado/s.

2.2.4 Parte usada

2.2.5 Forma/s farmacéutica/s

2.2.6 Elaborado en

2.2.7 Condición de venta

2.2.8 Composición: Descripción cualitativa y cuantitativa del contenido por unidad de venta y/o porcentual de ingrediente/s activo/s indicando componente/s estandarizado/s. Descripción cualitativa (indicando el nombre de la sustancia) para los demás componentes de la formulación.

2.2.9 Indicación de uso: según evidencias de uso tradicional o científicas presentadas a tal fin.

2.2.10 Posología/ Modo de empleo:

Vía de administración. Posología habitual, incluyendo intervalo en unidad de tiempo entre las dosis.

Dosis: La dosis deberá referirse exclusivamente a las indicaciones autorizadas pudiendo discriminarse por síntoma o patología. Indicar según corresponda dosis máxima diaria, tomada o aplicada (superficie y zona de aplicación, con o sin oclusión), tiempo máximo de empleo y momento de ingesta. Describir la conducta necesaria en el caso de olvido de una dosis (dosis omitida).

Modo de administración: Explicar en forma detallada la forma de ingerir el medicamento herbario, cantidad de agua o jugos que deben acompañar su ingestión, con las comidas o lejos de ellas. Incluir las restricciones de ingesta concomitante con otros medicamentos y/o alimentos, si corresponde.

Cuidados de conservación y uso: Describir el aspecto físico y características organolépticas del medicamento. Explicar en forma detallada como el producto debe ser preparado, si corresponde.

Deberán ser mencionadas las orientaciones específicas para guardar el medicamento y los cuidados de almacenamiento antes y después de abierto el envase o de preparado el

medicamento herbario, si corresponde. Incluir frases “No use el medicamento con el plazo de validez vencido”. “Antes de usar observe el aspecto del medicamento”

2.2.11 Precauciones y Advertencias:

Si Ud. está tomando algún Medicamentos consulte con su Médico antes de ingerir este producto

2.2.12 Contraindicaciones: Se deberá informar la limitación de uso (contraindicación relativa) o hasta la no utilización del producto (contraindicación absoluta) en cualquier condición de salud, relativa a una enfermedad y/o grupo de riesgo que se conozca. En caso de no registrarse antecedentes se deberá colocar la leyenda “NO SE CONOCEN”.

2.2.13. Incluir restricciones a grupos de riesgo y/o categoría de riesgos tales como “Este medicamento debe ser tomado con precaución en pacientes que padezcan..... (a considerar según el tipo de medicamento herbario) o que estén ingiriendo(a considerar según el tipo de medicamento) o “No consuma este medicamento sin el conocimiento de su médico ya que puede ser perjudicial para su salud”..... (para los medicamentos vendidos bajo prescripción médica).

2.2.13.A Embarazo y lactancia: Todos los medicamentos herbarios deben indicar: “Si Ud está embarazada o dando de mamar consulte con su médico antes de ingerir este medicamento”.

2.2.13.B Niños: “No debe ser administrado en niños menores de..... años”, según corresponda, “Se desaconseja su uso ya que no hay datos suficientes que avalen su seguridad en niños”.

2.2.13.C Ancianos: Se deberán informar las recomendaciones para el uso adecuado del medicamento herbario y sus restricciones. Incluir el ajuste de dosis para pacientes ancianos, si corresponde. En caso de no registrarse estudios colocar la leyenda “No se dispone de información para pacientes de edad avanzada, consulte a su médico antes de consumir este producto”.

2.2.13.D Cuando el medicamento herbario disminuye la habilidad o atención en la conducción de vehículos u operar máquinas, deberá incluir la advertencia.

2.2.14 Interacciones medicamentosas: Se deberá informar en orden de gravedad y/o frecuencia las interacciones medicamentosas con alimentos, exámenes de laboratorios, otros medicamentos, con especificación de la sustancia o grupos de sustancias, cuando es aplicable.

2.2.15. Efecto/s no deseado/s/Posibles efectos adversos: serán descriptos según sistemas u órganos, severidad e intensidad de la reacción, según la frecuencia (si corresponde) de acuerdo a los siguientes criterios: Muy frecuente: = 1/10 Frecuente: = 1/100, < 1/10 Poco frecuente: = 1/1000, <1/100 Raras: = 1/10000, < 1/1000 Muy raras: < 1/10.000; Si observa estas o cualquier otra reacción adversa no descrita en este prospecto, consulte con su médico o farmacéutico.

En caso de no registrarse antecedentes colocar la leyenda “NO SE CONOCEN”.

2.2.16 Sobredosificación: Incluir exclusivamente números de Teléfono de los Centros de Intoxicaciones.

2.2.17. Propiedades farmacológicas: propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas, datos preclínicos de seguridad (de corresponder), grupo farmacoterapéutico herbal.

2.2.18. “Mantener fuera del alcance de los niños”.

2.2.19. Incluir en caracteres que permitan su fácil identificación la leyenda “Este Medicamento es Libre de Gluten” y deberán además, llevar impreso de modo perfectamente distinguible el mismo símbolo con el que se identifican los alimentos categorizados como “libres de gluten” según lo dispuesto en la Disposición ANMAT N° 2574/2013.

2.2.20. Medicamento autorizado por Certificado N°:

2.2.21. Nombre del laboratorio

2.2.22. Dirección del laboratorio

2.2.23. Nombre del Director Técnico

2.2.24. Forma de conservación

2.2.25. Presentaciones: deberán adecuarse a la indicación propuesta y tiempo de uso avalado por la información científica y/o de uso tradicional según corresponda.

2.2.26. Fecha de última revisión del prospecto aprobado por ANMAT.

Disposición ANMAT N° 1788/2000

Listado de drogas vegetales que deben excluirse como constituyentes de Medicamentos Fitoterápicos (Medicamentos Herbarios) en razón de que poseen efectos tóxicos para los seres humanos, por sí mismas o por la forma de administración.

Disposición ANMAT N° 3602/2018 (Modificada por Disposición ANMAT N° 3827/2018)

Aprueba los requerimientos denominados una Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores /Exportadores de Medicamentos de Uso Humano.

Anexo 15: Fabricación de Medicamentos Herbarios

Disposición ANMAT N° 3707/2019

Aprueba los requerimientos denominados una Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores /Exportadores de Medicamentos de Uso Humano.

Anexo 15: Fabricación de Medicamentos Herbarios

Disposición ANMAT N° 9707/2019

La evaluación de la información relacionada con los métodos de control, elaboración, ensayos farmacotécnicos, estudios de estabilidad, capacidad operativa para elaborar y/o de control incluida en las solicitudes de inscripción en el registro de especialidades medicinales, se realizará mediante la verificación técnica de dicha información, debiendo cumplimentarse los requisitos establecidos en las Disposiciones ANMAT N° 3602/2018 y 3827/2018 y demás modificatorias o las que en el futuro las reemplacen y las especificaciones de calidad establecidas en la Farmacopea Argentina o Farmacopea Brasileña y/u otra Farmacopea intencionalmente reconocida.

Una vez obtenido el certificado de aprobación de un producto cuando el Laboratorio quiera comercializarlo deberá iniciar el trámite de solicitud de autorización efectiva de comercialización para ello presentara la siguiente información para la elaboración del primer lote del producto presentando la información que se detalla a continuación.

Anexo I

Resumen de la Características del Producto

1. Laboratorio Requirente
2. Razón Social
3. Producto / Nombre Comercial / Nombre Genérico
4. Nombre Genérico
5. Forma Farmacéutica
6. Certificado N°
7. Disposición Autorizante N°
8. Elaborador /Origen
9. Acondicionador
10. Formula Aprobada Cualitativa-Cuantitativa
11. Breve descripción del Método de Elaboración
12. Breve descripción del Método de Control de Calidad
 - 12.1. Analítico Físico-Químico
 - 12.2. Microbiológico
 - 12.3. Farmacotécnico
13. Copia de Rótulos y Prospectos Aprobados

Los Inspectores de la ANMAT realizarán la verificación Técnica de todo el proceso de obtención del lote y de ser aprobado se emitirá la Disposición autorizando la comercialización del producto que deberá inscribirse en el Vademécum Nacional de Medicamentos.

Sin estos requisitos el producto no podrá comercializarse.

El Vademécum Nacional de Medicamentos (VNM)

Es una fuente oficial de actualización permanente, en la que se publican todos los medicamentos actualmente comercializados en la República Argentina y donde el usuario puede consultar el precio sugerido, entre otros datos de interés. Esta herramienta ofrece a toda la comunidad, prescriptores, dispensadores, pacientes y consumidores la posibilidad de corroborar que, sobre el medicamento prescripto y/o dispensado, no pesan restricciones de uso y/o comercialización, y si se trata de un producto alcanzado por el Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

Consultas 0800-333-1234 o por mail a responde@anmat.gov.ar

Comercialización de medicamentos

Decreto 1299/1997

Regúlense etapas críticas que conforman la cadena de comercialización de los medicamentos. Laboratorios. Empresas de distribución. Farmacias. Venta al público. Créase la Base Única de Datos de Establecimientos. Reglaméntase la Ley N° 16.463. Autoridad de aplicación del presente régimen.



Figura 1: esquema de la cadena de comercialización de los medicamentos.

- Reguló las etapas críticas de la comercialización de medicamentos.
- Introdujo en la cadena de Comercialización las Distribuidoras de Medicamentos que operan por cuenta y orden de los laboratorios.
- Todos los establecimientos de la cadena de comercialización deben estar habilitados por la autoridad sanitaria nacional y/o provincial bajo la Dirección Técnica de un Farmacéutico.

- Las Droguerías habilitadas por las autoridades provinciales deben solicitar a la ANMAT el tránsito interprovincial.
- Los únicos establecimientos que pueden entregar Medicamentos a los Pacientes son las Farmacias.
- Los Laboratorios deberán consignar en los envases primarios y secundarios el N° de lote y Fecha de vencimiento debiendo consignarse las mismas en las transacciones comerciales.
- Obligatoriedad de notificar a la autoridad sanitaria, la pérdida y sustracción de medicamentos.

DISPOSICIÓN ANMAT N° 7439/1999

Establece:

- Condiciones para la habilitación de empresas como Distribuidoras y Operadores Logísticos de medicamentos.
- La Dirección Técnica de las Distribuidoras de Medicamentos y los Operadores Logísticos será ejercida por un Farmacéutico.
- La Distribuidora de Medicamentos y su Director Técnico, son solidariamente responsables por: la tenencia de medicamentos remitidos para su distribución y la conservación de las características de calidad de los productos, desde que son recibidos en el establecimiento hasta que son entregadas a quienes estén habilitados en los destinos indicados por el laboratorio titular de los productos.

DISPOSICIÓN ANMAT N° 2069/2008

Aprobó

- El documento “Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos” que deben cumplir Distribuidoras de Medicamentos , Operadores Logísticos y Droguerías que soliciten el tránsito interprovincial

DISPOSICIÓN ANMAT N° 1402/2008

Aprobó

- Los Procedimientos para el Retiro del mercado de Productos Farmacéuticos y Productos de Higiene Personal, Cosméticos y Perfumes.

Publicidad de productos para la Salud

Ley 16463: Artículos 19, 20 y 21

- **Artículo 19°** : Queda prohibido: inducir en los anuncios en los productos de expendio libre a la automedicación; toda forma de anuncio al público, de los productos cuyo expendio solo haya sido autorizado “bajo receta”; vulnerar, en los anuncios, los intereses de la salud pública o la moral profesional .Violar, en los anuncios, cualquier otro registro exigido por la reglamentación.
- **Artículos 20 y 21**: Establecen sanciones y multas

Decreto 9763/1964

- **Artículo 37°**: Queda prohibida toda forma de anuncios al público para los productos que hayan sido autorizados en la condición de venta bajo receta.

Para los productos de venta libre, sus titulares deberán limitar estrictamente la propaganda pública a la acción farmacológica, expresada en forma tal que no induzca ni a la automedicación ni a cometer excesos, y que no vulnere los intereses de la salud pública o la moral profesional.

El Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública determinará las condiciones a que deberá sujetarse toda forma de propaganda pública.

RESOLUCIÓN Ministerio de Salud y Ambiente N° 20/2005

Establece

- Los requisitos que toda Publicidad de productos de venta libre dirigida al público sobre especialidades medicinales, reactivos de diagnóstico, cosméticos, dietarios, domisanitarios, alimenticios y dispositivos de tecnología médica deberá cumplir con los criterios éticos.
- Que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica será la encargada de establecerlos.

DISPOSICIÓN ANMAT N° 4980/2005 - Modificada por Disposición ANMAT N° 1631/2009

Establece

- Las normas generales y específicas que deberá cumplir toda publicidad o propaganda dirigida al público, cuyo objeto sea promocionar especialidades medicinales de venta libre, productos alimenticios, cosméticos, para la higiene personal y perfume, domisanitarios, odontológicos, para diagnósticos de uso in vitro, suplementos dietarios y dispositivos de tecnología médica.
- Deroga la Disposición N° 3186/99.
- Anexo II – Normas específicas para la Publicidad de Especialidades Medicinales de Venta libre y Medicamentos Herbarios de Venta Libre

Referencias

www.infoleg.gov.ar

www.boletinoficial.gov.ar

www.anmat.gov.ar

ANMAT – www.anmat.gov

Decreto 150/1992 –Boletín Oficial de la Nación N° 27311 del 23/02/1992

Decreto 177/1993 –Boletín Oficial de la Nación N° 27579 del 17/02/1993

Decreto 1299/1997 – Publicado en el Boletín Oficial de la Nación N° 28787 del 03/12/1997

Decreto 1490/1992 –Boletín Oficial de la Nación N° 27459 del 27/08/1992

Decreto 1890/1992 –Boletín Oficial de la Nación N° 27496 del 20/10/1992

Decreto 9763/1964 Reglamentario de la Ley 16463 –Boletín Oficial de la Nación N° 20587 del 08/08/1964

Disposición ANMAT N° 1631/2009 - Boletín Oficial de la Nación N° 31636 del 20/04/2005

Disposición ANMAT N° 1877/2000 –Boletín Oficial de la Nación N° 29369 del 30/03/2000

Disposición ANMAT 2069/2018 - Boletín Oficial de la Nación N° 33832 del 15/03/2018

Disposición ANMAT N° 3602/2018 –Boletín Oficial de la Nación N° 33853 del 18/04/2018

Disposición ANMAT N° 3827/2018 –Boletín Oficial de la Nación N° 33853 del 23/04/2018

Disposición ANMAT N° 5418/2015 –Boletín Oficial de la Nación N° 33170 del 14/07/2015

Disposición ANMAT N° 5482/2015 –Boletín Oficial de la Nación N° 33172 del 16/07/2015

- Disposición ANMAT 7439/1999 - Modificada por Disposición N° 2069/2018 - Boletín Oficial de la Nación N° 29310 del 07/02/2000

Disposición ANMAT 7439/1999 Modificada por Disposición ANMAT N° 2069/2018 - Boletín Oficial de la Nación N° 30735 del 09/09/2005

Disposición ANMAT N° 9707/2019 –Boletín Oficial de la Nación N° 34252 del 03/12/2019

Ley 16463 – Boletín Oficial de la Nación N° 20488 del 08/08/1964

- Resolución Ministerio de Salud y Ambiente N° 20/2005 - Boletín Oficial de la Nación N° 30577 del 25/02/2005

Resolución Ministerio de Salud y Acción Social 538/1998 - Boletín Oficial de la Nación N° 28940 del 20/07/1998

Resolución Ministerio de Salud - 1817/2005 –Boletín Oficial de la Nación N° 32758 del 05/11/1993

Los autores

Coordinadores

Consolini, Alicia Elvira

Doctora en Ciencias Farmacéuticas (1994), Licenciada en Ciencias Farmacéuticas (1984), Farmacéutica (1982) de la Facultad de Ciencias Exactas (FCE), UNLP. Carrera Docente UNLP. Profesora Titular dedicación exclusiva de Farmacología (Farmacia, FCE, UNLP). Docente-Investigadora categoría I. Directora de la Maestría en Plantas Medicinales de UNLP. Autora de 48 publicaciones científicas, destacan: J. Tradit. Complement. Med. (2021,11,471-480); J. Cardiovasc. Pharmacol. (2020,75,460-474); Phytomedicine (2018,51,20-28); Acta Physiologica (2013, 207,369-385). Autora de un libro (SediCi 2017), de 4 capítulos y de 159 comunicaciones a congresos (nac e internac.), dictó 21 conferencias. Directora de 13 proyectos I+D desde 2000 de UNLP y 2 de CONICET. Líneas: energética y farmacología de la isquemia/reperfusión cardíaca, y de plantas medicinales. Directora de 4 tesis doctorales y de 11 tesis de Maestría.

Ragone, María Inés

Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas, Farmacéutica y Licenciada en Ciencias Farmacéuticas, UNLP. Investigadora Adjunta CONICET. Profesora Adjunta, Farmacología-Farmacia, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Investigadora categoría III. Autora de 29 publicaciones científicas, siendo las 3 últimas: J Tradit Complement Med (2021 Jul 19); J. Tradit Complement Med (2021; 11(6):471-480); J Cardiovasc Pharmacol Ther (2020 Jan;25(1):72-85). Autora de tres capítulos de libros en: Handbook of Ethnopharmacology (2008); Cardiomyopathies causes, effects and treatment (2009: 57-65); Mitochondrial Dysfunction: Risk Factors, Symptoms and Treatment Options (2014). Premio Simposio Jóvenes Investigadores-SAFE (2014) y Premio al mejor trabajo en Farmacología (RICIFA-2016). Directora de 2 tesis Maestría, codirectora de 1 tesis de maestría finalizada y de 1 tesis doctoral en desarrollo. Directora de 1 proyecto PIP-UNLP.

Colareda, Germán Andrés

Doctor de la Facultad de Cs. Exactas (FCE), Área Cs. Biológicas, UNLP. Farmacéutico, FCE, UNLP. Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Farmacología FCE, UNLP. Investigador categoría V. Exbecario doctoral de UNLP y postdoctoral de CONICET. Autor de 13 publicaciones científicas, se destacan: J. Tradit. Complement. Med. (2021,11,471-480); J. Cardiovasc. Pharmacol. (2020,75,460-474); J. Pharm. Pharmacol. (2018, 70, 1174-1187). Autor de 4 capítulos de libros en: "Mitochondrial Dysfunction: Risk Factors, Symptoms and Treatment Options" (2014); en "Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas. Mecanismos de acción y metodologías de estudio experimental" (2017); en "Mitochondrial Dynamics in Cardiovascular Medicine" (2017). Integrante de proyectos de investigación de UNLP y CONICET. Codirector de una tesis de Maestría.

Otros autores

Crivos, Marta Alicia

Doctora en Ciencias Naturales, UNLP. Licenciada en Antropología (UNLP) y en Filosofía de la Ciencia (UNLP). Investigadora CONICET. Profesora Titular de la Cátedra de Orientaciones Teóricas en Antropología y Directora del Laboratorio de Investigaciones en Etnografía Aplicada (LINEA) de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la UNLP. Autora de más de cien trabajos científicos, su tesis doctoral “Contribución al estudio antropológico de la medicina tradicional de los Valles calchaquíes (Salta, Argentina)” (2004), "Metodología etnográfica y Juegos de lenguaje" (2005) “Pathways as `Signatures in Landscape´: Towards an Ethnography of Mobility Among the Mbya-guarani (Northeastern Argentina)” (Crivos et al. 2007), entre otros. Ha formado RRHH altamente calificados y dirigido numerosos proyectos de investigación y de extensión en el ámbito de la UNLP. Codirige proyectos transdisciplinarios en IDIHCS-UNLP.

Muñoz, Beatriz Susana

Farmacéutica y Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Profesora Adjunta de Economía y Legislación Farmacéutica y de Seminarios de Legislación para Óptica y Bioquímica, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Ha realizado gestión en UBA, docencia en la Universidad Nacional del Sur, y ha sido integrante de SAFYBI (Sociedad Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial). Ha actuado como profesional en la industria Farmacéutica durante más de 30 años. Integrante de la comisión específica de la carrera de Farmacia, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.

Los coautores agradecemos su participación en este libro y lamentamos su fallecimiento ocurrido en agosto de 2023.

Fitoterapia: farmacología experimental y clínica de plantas medicinales /
Alicia Elvira Consolini ... [et al.]; compilación de Alicia Elvira Consolini;
María Inés Ragone; Germán Andrés Colareda. - 1a ed - La Plata: EDULP, 2023.
Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-987-8475-94-3

1. Fitoterapia. 2. Etnografía. I. Consolini, Alicia Elvira II. Consolini, Alicia Elvira, comp. III.
Ragone, María Inés, comp. IV. Colareda, Germán Andrés, comp.
CDD 306

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Eduulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2023
ISBN 978-987-8475-94-3
© 2023 - Eduulp

e
exactas


Editorial
de la Universidad
de La Plata



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA