

**PLANTAS MEDICINALES
PARA ENFERMEDADES REUMÁTICAS**

SUMARIO

PRESENTACIÓN	5	Precauciones	35
INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA MUSCULOESQUELÉTICA: EL REUMATISMO. DR. BERNAD	7	Bibliografía	35
FITOTERAPIA Y REUMATISMO: PRINCIPALES VÍAS DE ACTUACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LAS PLANTAS MEDICINALES		ORTIGA	39
HARPAGOFITO	13	Descripción	39
Descripción	13	Composición química	40
Composición química	14	Farmacología	40
Farmacología	15	Aspectos clínicos	46
Indicaciones	20	Indicaciones	48
Posología	21	Posología	48
Efectos secundarios, interacciones y advertencias ...	21	Toxicidad y efectos secundarios	48
Bibliografía	21	Interacciones y contraindicaciones	49
UÑA DE GATO	25	Bibliografía	49
Descripción	25	OTRAS PLANTAS CON ACTIVIDAD EN EL APARATO LOCOMOTOR	
Composición química	26	A) Drogas con derivados salicílicos	55
Farmacología	27	Sauce	55
Aspectos clínicos	32	Ulmaria	60
Indicaciones	33	B) Drogas que no contienen derivados salicílicos	63
Posología	34	Grosellero negro	63
Toxicidad	34	PLANTAS DE USO TÓPICO	
Interacciones y contraindicaciones	34	Árnica	69

PRESENTACIÓN

En el momento actual, las enfermedades que afectan al aparato locomotor inciden sobre una masa importante de la población general (15-30%), incrementándose la incidencia de las mismas en adultos de más de sesenta y cinco años, de los cuales siete de cada diez se ven afectados por este tipo de procesos patológicos.

El 35% de las consultas médicas se deben a la sintomatología asociada a estas enfermedades (dolor, rigidez y pérdida más o menos acentuada de movilidad), y además originan el 20% de los casos de incapacidad laboral.

En opinión de los expertos, es conveniente detectar la enfermedad en las primeras fases para educar al paciente en lo relativo a hábitos de vida saludables e implantar las medidas farmacoterápicas más adecuadas para estos estadios iniciales. De esta forma se podría limitar la progresión de la enfermedad, controlar el dolor y actuar con la mayor seguridad, evitando, en la medida de lo posible la aparición de efectos adversos de tipo digestivo, hepático o renal.

En este sentido, la Fitoterapia, al igual que ocurre en otros campos, presta un importante servicio en el tratamiento de diversas afecciones osteomusculares. INFITO (Centro de Investigación sobre Fitoterapia), fiel a su filosofía de poner a disposición de los profesionales sanitarios que desarrollan su actividad en distintos ámbitos (farmacéuticos, médicos, personal de enfermería), en esta ocasión analiza los aspectos más relevantes de las enfermedades osteomusculares, así como las posibilidades de abordarlas con tratamientos fitoterápicos.

Al igual que en anteriores publicaciones de INFITO, se han dividido los contenidos de esta publicación en apartados bien diferenciados con el fin de presentar, desde un punto de vista práctico, las patologías del aparato locomotor.

En primer lugar se abordan de forma detallada los aspectos relativos a las distintas enfermedades osteomusculares (características de las mismas, sintomatología, diagnóstico, tratamientos, etc.).

En el segundo apartado se consideran las principales alternativas fitoterápicas a los antiinflamatorios no esteroideos de origen sintético, que presentan una actividad antiinflamatoria, analgésica y sobre el sistema inmune (debido a la implicación de éste en distintos procesos patológicos

osteomusculares) de una forma más o menos marcada. Entre las posibilidades que ofrece la Fitoterapia en este ámbito destacan distintas plantas medicinales, tales como el harpagofito, al que se puede considerar como cabeza de serie debido tanto a las amplias bases científicas que apoyan su uso como a la extensión de su empleo. No obstante, no perdemos de vista el importante número de publicaciones que apoyan los beneficios en el tratamiento de las enfermedades osteomusculares de preparados realizados a partir de otras especies vegetales de indudable interés, como es el caso de la uña de gato, la ortiga, el grosellero y el sauce. Cada una de las plantas medicinales relacionadas ha sido objeto en la presente publicación de un estudio monográfico, en los que se ha prestado especial atención, además de a los mecanismos implicados en su actividad y a los principios activos responsables de la misma, a las evidencias clínicas que apoyan su empleo terapéutico, así como a la posología apropiada, posibles interacciones y contraindicaciones y precauciones a tener en cuenta en su caso.

Sólo nos resta expresar nuestro deseo, al igual que en anteriores publicaciones, de que la presente actualización fitoterápica del tratamiento de afecciones osteomusculares sea de utilidad para la práctica diaria de los profesionales sanitarios a los que va dirigida.

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA MUSCULOESQUELÉTICA: EL REUMATISMO.

Dr. Bernad

Las **Enfermedades Reumáticas** agrupan más de 300 procesos patológicos que afectan a una parte muy importante de la población, provocan dolor crónico y una incapacidad funcional y deterioro significativo de la calidad de vida del paciente. En los próximos años asistiremos a un incremento en la incidencia y prevalencia de estos trastornos, debido al progresivo envejecimiento de la población.

Estas enfermedades se asocian a un fuerte impacto socioeconómico, ya que, según los últimos datos, son la segunda causa global de Incapacidades Transitorias y la primera causa de Incapacidad Permanente.

1. *Patología miofascial*: dolor muscular localizado, contractura muscular, dolor miofascial localizado, fibromialgia.
2. *Patología degenerativa*: ARTROSIS, produciendo síntomas en relación con la articulación afectada (manos, rodilla, cadera, espalda, etc).
3. *Patología metabólica*: OSTEOPOROSIS y fracturas óseas.
4. *Patología inflamatoria*: Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, etc.

El *dolor* que producen las ER puede ser de varios tipos (mecánico, inflamatorio, neuropático) y habitualmente es crónico. El más frecuente es el causado por la patología **muscular** (miofascial) y **degenerativa** (artrosis), siendo la incidencia y prevalencia progresivamente más altas en relación con el envejecimiento de la población (estudio EPISER 2000).

La *lumbalgia* afecta a más del 20% de la población, es la primera causa de incapacidad laboral transitoria en personas menores de cuarenta y cinco años y de absentismo laboral y demanda asistencial de forma global; el 10% de los casos se cronifica, consumiendo el 75% de los recursos dedicados a esta enfermedad.

La *fibromialgia* afecta al 5% de las mujeres entre cuarenta y cuarenta y nueve años, produciendo un importante deterioro de la calidad de vida y en muchas ocasiones asociada a alteraciones del estado de ánimo (ansiedad, depresión).

La *artrosis* afecta de forma progresiva según avanza la edad; así afecta a una de cada cinco personas mayores de veinte años, a una de cada cuatro en mayores de cincuenta, a una de cada dos personas en mayores de setenta años. En mayores de sesenta y cinco años, más del 20% tienen afectación de las manos (Artrosis nodular de las manos) y más del 30% padecen artrosis sintomática de la rodilla (lo que supone más de dos millones de personas en nuestro país).

La *osteoporosis* afecta sobre todo a la mujer postmenopáusica, y se habla de la *epidemia silente* dado que sólo produce síntomas (dolor) cuando aparecen las fracturas, de cualquier hueso pero más frecuentes a nivel vertebral, de antebrazo (fractura de Colles) o de cadera (asociada a una alta morbilidad). Más del 20% de las mujeres mayores de cincuenta años tendrán alguna fractura durante su vida. La fractura de cadera produce un 30% de mortalidad en el primer año, y más del 50% de los pacientes no volverán nunca más al estado de salud previo.

En relación con todo lo indicado anteriormente, las Enfermedades Reumáticas suponen un gasto muy importante para la sociedad, ya sean directos o indirectos.

Los *costes directos* son los resultantes del uso de los **recursos sanitarios**, como:

- Demanda de consultas médicas tanto en Atención Primaria (más del 40%) como en Especializada (Reumatología, Traumatología, Rehabilitación) (más del 90%).
- Pruebas complementarias necesarias (análisis, Rx, RMN, etc.).
- Gasto en tratamientos (rehabilitación, fármacos, cirugía).

Los *costes indirectos* hacen relación fundamentalmente a los costes derivados de las **incapacidades laborales** producidas por las ER; de esta forma las ER en general son la segunda causa global de Incapacidades Transitorias, y la primera causa de Incapacidad Permanente (Dr. Tornero, 2002). A todo esto hay que añadir la afectación de la **Calidad de Vida** del paciente en todos los sentidos (dolor, capacidad funcional, relación social y familiar).

El estudio ARTROCAD (2003) demuestra que más del 70% de los pacientes con enfermedades reumáticas toman analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, protectores digestivos. Acuden al menos una vez al mes al Médico de Familia y hasta el 20% han precisado una cirugía correctora.

En los países anglosajones (EE. UU., Canadá y Reino Unido) el coste económico de las ER suponen un 2% del PIB (en segundo lugar tras las enfermedades cardiovasculares, y a un nivel similar a los costes derivados del cáncer).

El *diagnóstico* de las ER puede realizarlo en su mayor parte el Médico de Familia, e instaurar las primeras medidas de recomendaciones de protección articular, educación sanitaria y ejercicio y tratamiento analgésico. Las personas en que estas medidas no sean suficientes y no se controlen los síntomas de forma adecuada deben ser valoradas por un especialista en Reumatología, dado que una consulta especializada aporta una muy importante mejoría en la evolución de las ER.

Pero ¿por qué hay dolor en las Enfermedades Reumáticas? Una significativa causa del DOLOR es la INFLAMACION, proceso en el que se producen a partir de una causa desencadenante una serie de fenómenos celulares y bioquímicos que provocan el aumento de células inflamatorias (linfocitos T y B, macrófagos, etc.), de síntesis de enzimas perjudiciales para el cartílago (metaloproteasas), células que secretan una gran diversidad de sustancias (leucotrienos, citoquinas como el factor de necrosis tumoral, interleuquinas, radicales libres de oxígeno y de nitrógeno –NO–, etc.) que a su vez ayudan a perpetuar el proceso inflamatorio. Por ello en las enfermedades crónicas en las que puede haber inflamación, ésta se perpetúa si no se bloquean parte de estos procesos y mecanismos, lo cual se intenta con los actuales tratamientos, que comentamos a continuación.

El *tratamiento* debe tener por **objetivo** prevenir y educar al paciente, aliviar el dolor, mejorar la capacidad funcional y retrasar la progresión de la enfermedad. Es importante que cualquier tratamiento indicado a una persona con dolor derivado de patología reumática deba ser instaurado y monitorizado por un profesional de la salud.

Para ello hemos de diferenciar varios aspectos:

1. Prevención y normas generales de salud de vida.
2. Tratamiento no farmacológico: Rehabilitación, fisioterapia.
3. Tratamiento farmacológico:
 - a) Tratamiento **Sintomático**: analgésicos, antiinflamatorios.
 - B) Tratamiento **Modificador** de la enfermedad: para retrasar la progresión.
 - c) Técnicas para mejorar el dolor: infiltraciones locales.
 - d) Tratamiento coadyuvante: fitoterapia, medicina natural.
4. Tratamiento quirúrgico.

Es fundamental que los profesionales dedicados a la Salud (médicos, farmacéuticos, ATS, etc.) estemos concienciados de la importancia que tiene la *educación* del paciente en cuanto a normas de vida saludables respecto a la dieta (evitar o corregir el sobrepeso y la obesidad), hacer ejercicio / gimnasia de forma frecuente y pautada, información sobre recomendaciones para cuidar las articulaciones, etc.

El *ejercicio* es básico para mantener un tono muscular suficiente que evita dolor articular en muchas ocasiones. Debe ser individualizado, hacerlo según tolerancia y sus efectos se advierten cuando es progresivo y mantenido en el tiempo. Se recomienda gimnasia suave, bicicleta estática, natación, pasear, etc.

El *tratamiento farmacológico* comprende diversas posibilidades, y siempre ha de ser individualizado y controlado por un médico.

El tratamiento de primer nivel para *aliviar el dolor* son los **analgésicos** tipo Paracetamol. Si no es suficiente se utilizan los **antiinflamatorios no esteroideos**, fármacos eficaces en el control del dolor y de la inflamación, pero con numerosos *efectos secundarios* a nivel digestivo, hepático, renal, etc. Por ello hay que indicarlos en casos seleccionados. A este nivel, los fármacos derivados de la **Medicina Natural**, como son los principios activos del *Harpagofito*, pueden aportar una mejoría del dolor y la inflamación derivados de las ER, con una frecuencia de efectos secundarios mucho menores que con otros fármacos.

Para intentar *retrasar la progresión* de la Artrosis (paradigma de enfermedad degenerativa y la más frecuente en la población general) hay una serie de fármacos con efecto sobre el cartilago articular, que mejoran el dolor y tienen un alto nivel de seguridad (pocos efectos secundarios). Estos fármacos son el Sulfato de Glucosamina, el Condroitin Sulfato, la Diacarina y el Ácido Hialurónico.

Dentro del importante aspecto del tratamiento del dolor, además de los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos, hemos de tener en cuenta otras alternativas como la Fitoterapia que pueden mejorar el dolor junto a una importante seguridad por su reducida incidencia de efectos secundarios, a diferencia de otros tratamientos. De esta forma destaca el *Harpagofito*, entre otras, que es una raíz proveniente de una planta perenne que crece en Sudáfrica, en los alrededores de la región de Kalahari, y que se usa en las ER por tener efectos analgésicos y antiinflamatorios. Su mecanismo de acción parece que está en relación con la inhibición de enzimas (lipooxigenasa) implicadas en los mecanismos de la inflamación,

gracias a lo cual disminuye la síntesis de citoquinas (leucotrienos), disminuye la inflamación y mejora el dolor. Hay numerosos estudios publicados en cuanto a la eficacia del Harpagofito, destacando 12 trabajos con una calidad científica suficiente (Revisión sistemática de Gagnier, 2004). Las conclusiones de esta revisión nos indican que hay evidencia suficiente de que a unas dosis específicas el Harpagofito es eficaz en el control del dolor en pacientes con ER, unido a una importante seguridad (mínimos efectos secundarios).

Esta publicación hace una descripción detallada y en profundidad sobre las propiedades y efectos beneficiosos de la Fitoterapia, en general, y del Harpagofito, en particular, sobre las Enfermedades Reumáticas, magníficamente desarrollado por mis compañeras las doctoras Teresa Ortega y Concha Navarro, que desde INFITO realizan una encomiable actividad de difusión y estudio de estas materias.

DR. MIGUEL BERNAD PINEDA
Servicio de Reumatología
Hospital Universitario de La Paz (Madrid)

FITOTERAPIA Y REUMATISMO: PRINCIPALES VÍAS DE ACTUACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LAS PLANTAS MEDICINALES

HARPAGOFITO (*Harpagofitum procumbens*)



DESCRIPCIÓN

El gran interés farmacológico del harpagofito se debe a sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, solo o asociado a otros medicamentos en manifestaciones inflamatorias y/o dolorosas del aparato locomotor como las afecciones reumáticas, la osteoartritis, lumbalgia o tendinitis.

En Alemania, siete de cada diez prescripciones para el reumatismo correspondieron al harpagofito.

Se obtiene de dos especies de plantas de la familia Pedaliaceae: *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meissn y *H. zeyheri* Decne, plantas herbáceas de pequeño tamaño, con tallos rastreros, hojas opuestas, flores tubulares grandes, solitarias, de color amarillo el tubo y rosado intenso su corola y frutos leñosos provistos de aguijones curvos de morfología característica. Estos frutos, para favorecer su dispersión, se fijan a las pezuñas o a la piel de los animales provocándoles un cierto grado de agitación, razón por la cual esta especie se conoce en sus lugares de origen como garfios del diablo (*devil's claw*), pues los animales parecen estar «endemoniados»⁽¹⁾.

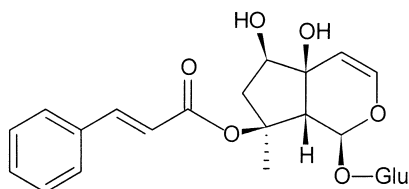
La parte de la planta (droga) que se utiliza en terapéutica son sus raíces secundarias tuberizadas, ya que en las primarias el contenido en principios activos es mucho menor, casi la mitad, y en el resto de la planta prácticamente están ausentes. Son raíces de color pardo-grisáceo más o menos oscuro y sabor amargo intenso. Suelen presentarse cortadas en rodajas gruesas en forma de abanico o de discos prensados de aspecto similar a setas desecadas.

Crece espontánea en el sur y suroeste del continente africano, principalmente en las estepas de Namibia y en la zona del desierto del Kalahari. Precisamente uno de sus nombres vulgares hace referencia al origen geográfico, denominándose raíz de Windhoek.

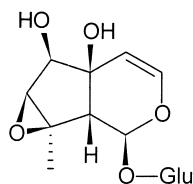
El gran interés farmacológico de esta especie (en Alemania, en el año 2001, el 74% de las prescripciones para el reumatismo correspondió al harpagofito) originó su recolección masiva a partir de la flora espontánea, lo que motivó su inclusión en el año 2000 entre las especies en peligro de extinción, promovándose su cultivo. Sin embargo, en la actualidad la mayor parte de la producción sigue procediendo de la flora espontánea y sólo una pequeña parte de cultivos localizados en Namibia y en menor medida en Sudáfrica y Bostwana. Los citados cultivos están integrados en planes estratégicos internacionales dirigidos a luchar contra la pobreza y marginalidad de su población⁽²⁾.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Los principios activos son iridoides, glucósidos monoterpénicos modificados que se encuentran en porcentajes cercanos al 2%. El harpagósido es el mayoritario, identificándose además 8-*p*-cumaroil-harpagósido, 8-feru-



Harpagósido



Procúmbido

loil-harpágido, procúbido, procumbósido, etc. La Real Farmacopea Española⁽³⁾ indica que debe contener como mínimo un 1,2% de harpagósido calculado sobre droga desecada.

Al tratarse de un órgano de reserva, la raíz contiene abundantes azúcares: glucosa, fructosa, rafinosa y estaquiosa. Posee además fitosteroles (beta-sitosterol y estigmasterol), triterpenos, flavonoides, ácidos fenólicos (ac. cinámico y ac. cafeíco), ésteres heterosídicos fenilpropánicos (verbasósido o acteósido, isoacteósido) y un pequeño porcentaje de aceite esencial^(1,2).

FARMACOLOGÍA

El harpagofito ha sido empleado en medicina tradicional para el tratamiento de diferentes enfermedades, principalmente en afecciones digestivas, dolores e inflamaciones músculo-esqueléticas y, en aplicación tópica, para ulceraciones de la piel y la curación de forúnculos, etc. También se ha empleado como estimulante del apetito por su sabor amargo.



Mediante ensayos en animales en los que se han empleado distintos preparados de harpagofito (droga pulverizada, extractos, componentes aislados), se ha comprobado que posee actividad antiinflamatoria y analgésica, antioxidante, antiarrítmica e hipotensora, hipoglucemiante, diurética y cicatrizante, si bien en la mayoría de estos ensayos se responsabiliza del efecto no sólo al principio activo más importante, harpagósido, sino al conjunto de los componentes, proponiendo una acción sinérgica entre ellos.

Los efectos antiinflamatorios y analgésicos han sido ampliamente estudiados mediante ensayos en animales indicando su eficacia en protocolos de inflamación aguda (edema inducido por carragenina), subaguda y crónica y en analgesia periférica (placa caliente)⁽⁴⁾. Recientemente, Andersen y cols. (2004)⁽⁵⁾ han comprobado que el extracto etanólico, con una riqueza de 11,5% en harpagósido, es capaz de inhibir en ratas no sólo el proceso inflamatorio agudo, sino también inflamaciones crónicas y además ejercer un importante efecto analgésico periférico. En este estudio se empleó como modelo experimental la artritis inducida por adyuvante de Freund consistente en la inyección subcutánea de *Mycobacterium butyricum* que origina un proceso inflamatorio similar al producido en artritis reumatoide humana, puesto que el animal desarrolla prioritariamente artritis en las articulaciones con incremento del volumen, hiperalgesia y restricción en la movilidad.

Entre los mecanismos de acción que pueden estar implicados en este proceso se han propuesto hasta la actualidad los siguientes:

- Inhibición en la expresión de enzimas que intervienen en el proceso inflamatorio (COX-2 o iNOS)^(6,7).
- Disminución de la síntesis de leucotrienos mediante la inhibición del enzima lipooxigenasa⁽⁸⁾.
- Inhibición de la liberación de mediadores que intervienen en la destrucción del cartílago: citocinas (TNF α , IL-6, IL-1 β)⁽⁹⁾ y en consecuencia disminución de la síntesis de metaloproteasas (MMPs) degradantes⁽¹⁰⁾, óxido nítrico (NO)^(6,10) y elastasa⁽¹¹⁾.
- Inhibición del proceso de migración leucocitaria.
- Actividad antioxidante⁽¹²⁾.

Frente a los primeros trabajos publicados, los últimos ensayos indican que probablemente sean la vía de las interleucinas (IL) (inhibición de citocinas) y el efecto inhibitorio de la migración leucocitaria los procesos más

directamente implicados en la acción del harpagofito y de menor influencia su acción inhibitoria de los enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa.

El ensayo realizado por Schulze-Tanzil en 2004⁽¹⁰⁾ demuestra la eficacia del harpagofito para equilibrar la síntesis y degradación de la matriz extracelular en la articulación. En enfermedades que cursan con inflamación y pérdida del cartilago articular, como ocurre en la artritis y osteoartritis, este equilibrio se encuentra alterado, probablemente debido a la activación de algunas citocinas como IL-1 β y TNF α que inducen la producción de metaloproteasas (MMPs), enzimas degradantes de la matriz extracelular. Se ha observado que el extracto de harpagofito es capaz de reducir significativamente la producción de estas metaloproteasas (MMP-1, MMP-3, MMP-9) en condrocitos humanos estimulados por IL-1 β , por lo que se pone de manifiesto la intervención de la vía de las IL en el mecanismo de acción antiartrítico de esta raíz medicinal. También se propone la participación del inhibidor de metaloproteinasa-2 (TIMP-2)⁽¹³⁾. Este efecto, demostrado para el extracto completo, no ha podido ser verificado para sus componentes aislados constatándose que harpágido y harpagósido no inducen la liberación de TNF- α inducida por LPS en monocitos humanos⁽⁹⁾.

Por otra parte, se ha comprobado que el extracto acuoso completo y el harpagósido aislado reducen la síntesis de PGE₂ y de NO a través de la inhibición de la expresión de COX-2 e iNOS inducida por LPS, probablemente debido a una inhibición de la activación del factor transcripcional NF-kappaB, principal factor responsable de la regulación de la expresión de la COX-2 en distintas células^(6, 14). Igual ocurre con el extracto metanólico, que ha demostrado ser capaz de inhibir la expresión de la COX-2 en distintas líneas celulares (piel de ratón, epiteliales de mama humanas), aunque la vía de señalización parece ser diferente^(15, 16).

Puesto que en las enfermedades reumáticas intervienen de forma decisiva los radicales libres, es interesante destacar la actividad antioxidante de los extractos completos de harpagofito. Según distintos autores, esta actividad es debida a la presencia de compuestos fenólicos, pues el poder antioxidante de su principio activo principal, harpagósido, es pequeño^(12, 14).

Para verificar la eficacia terapéutica del harpagofito se han realizado hasta ahora 20 ensayos clínicos que han sido analizados y valorados en dos trabajos de revisión^(17, 18). De ellos, 8 son estudios observacionales abiertos y 12 ensayos controlados aleatorizados, a doble ciego, algunos frente a placebo y otros frente a otros tratamientos. Los estudios observacionales

han permitido realizar una primera estimación de la eficacia antiinflamatoria y analgésica del harpagofito.

En estos estudios se han empleado diferentes preparados (droga pulverizada, extracto acuoso y extracto etanólico) valorados en cuanto al contenido en su principio activo principal (harpagósido) y administrados, en diferentes dosis, a individuos con dolores e inflamaciones de etiología diversa. En algunos de ellos, no en todos, se han aplicado escalas científicas de evaluación (VAS —visual analog pain scale—; Arhus Index; HAQ —Health Assessment Questionnaire—; WOMAC —Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index—; Lequesne).

En prácticamente todos ellos se ha observado un efecto positivo, pero los que han mostrado diferencias significativas mayores frente a placebo o frente a otros tratamientos han sido aquellos en donde se emplearon productos valorados en los que la cantidad de harpagósido administrada fue de al menos 50 mg/día y la duración del tratamiento superior a cuatro semanas^(23,24).

En el ensayo multicéntrico abierto realizado por Chrubasik y cols. en el año 2002⁽²⁵⁾ se observó que la administración durante ocho semanas

Tabla 1

Ensayos clínicos controlados realizados con extractos de harpagofito valorados en principio activo (PA) = harpagósido; T (duración del tratamiento en semanas)^(18,19,20,21,22)

	n	X Edad	mg/día PA	T	Comparación	Eficacia
Lumbalgia						
Chrubasik <i>et al.</i> , 1996	118	54	50	4	Placebo	No eficaz
Chrubasik <i>et al.</i> , 1999	197	56	50-100	4	Placebo	Mayor
Chrubasik <i>et al.</i> , 1997	102	49	30	6	AINES	Igual
Chrubasik <i>et al.</i> , 2003-2005	88	62	60	6	Rofecoxib	Igual
Osteoartritis cadera/rodilla						
Schruffer, 1980	50	51	>30	4	Fenilbutazona	Mayor
Lecomte <i>et al.</i> , 1992	89	55-75	60	8	Placebo	Mayor
Chantre <i>et al.</i> , 2000	122	62	57	16	Diacereina	Igual
Frerick <i>et al.</i> , 2001	46	59	>30	1-20	Placebo	Mayor
Biller, 2002	78		>30	20	Placebo	Mayor
Dolor músculo-esquelético						
Guyader, 1984	50	64	>20	3	Placebo	Mayor
Schmelz <i>et al.</i> , 1999	50	64	30	4	Placebo	Mayor
Goebel <i>et al.</i> , 2001	65	28	>30	4	Placebo	Mayor

de un preparado que contenía 60 mg/día de harpagósido era capaz de reducir el dolor lumbar inespecífico en 104 pacientes y el dolor osteoartrítico de rodilla y de cadera, en 85 y 61 pacientes, respectivamente. Se apreciaron algunas diferencias debidas a la edad de los participantes (más eficacia en personas de mayor edad) y a la propia naturaleza del dolor.

También el ensayo multicéntrico abierto realizado por Wegener y Lupke en 2003⁽²⁷⁾ con 75 pacientes demostró que una dosis diaria de un extracto de harpagofito que contenía 50 mg de harpagósido, administrado durante doce semanas, no sólo era capaz de reducir el dolor de espalda, ya comprobado en ensayos anteriores, sino también el dolor originado por osteoartritis de cadera y rodilla (escalas WOMAC y VAS). Es de destacar que solamente dos sujetos participantes en el estudio mostraron efectos adversos leves como sensación de saciedad y alteraciones gástricas poco severas.

La eficacia de esta raíz es comparable a la de algunos fármacos antiinflamatorios como, por ejemplo, el inhibidor de COX-2 rofecoxib. Los resultados del ensayo aleatorizado, doble ciego realizado sobre un grupo de 88 pacientes con lumbalgia, así lo demuestra^(20,21,27). Los pacientes se dividieron en dos grupos de 44, administrándose a un grupo un extracto acuoso de harpagofito equivalente a 60 mg/día de harpagósido y al otro 12,5 mg/día de rofecoxib durante seis semanas, no encontrándose diferencias entre ellos. Posteriormente 38 pacientes que habían sido tratados con el extracto de harpagofito y 35 del grupo tratado con el inhibidor de COX-2 recibieron 60 mg/día de harpagósido durante cincuenta y cuatro semanas. Tras estudiar los cuestionarios de valoración de síntomas (Arhus Index y HAQ), se observó que 53 se mantuvieron sin episodios dolorosos de dolor lumbar, sólo unos pocos hubieron de recibir tratamiento analgésico adicional y nada más que tres sufrieron reacciones adversas de escasa gravedad.

Como resultado de los ensayos clínicos se puede concluir que⁽²⁷⁾:

- El harpagofito presenta una buena acción analgésica periférica.
- Es eficaz como antiinflamatorio y analgésico en poliartritis crónica primaria, enfermedades articulares degenerativas y reumatismo extraarticular.
- Posee eficacia analgésica en dolor músculo-esquelético de etiología desconocida (lumbalgia).

- El efecto analgésico es superior en pacientes de mayor edad.
- El tratamiento con harpagofito incrementa la movilidad y disminuye el dolor.
- Se observa una buena tolerabilidad. Se aprecian pocos efectos adversos y de escasa gravedad (afecciones gastrointestinales leves, diarreas cuando se administra a dosis muy elevadas y en personas sensibles).

Por último, conviene destacar que en algunas comunidades sudafricanas se emplea el harpagofito como hipoglucemiante en enfermos con diabetes tipo 2. Aunque se ha comprobado que el extracto acuoso es capaz de reducir la glucemia de forma dosis dependiente tanto en ratas normales como en animales con diabetes experimental inducida por estreptozotocina, no existen aún ensayos clínicos que garanticen su eficacia⁽²⁸⁾.

También ha sido empleado en sus lugares de origen para el tratamiento de convulsiones epileptoides en niños, comprobándose que el extracto acuoso de esta raíz posee actividad anticonvulsivante que probablemente sea consecuencia de un efecto depresor ligero del SNC⁽²⁹⁾.

INDICACIONES

La verificación científica de las actividades farmacológicas y efectos antes comentados ha supuesto que organismos internacionales especializados en fitoterapia (ESCOP *European Scientific Cooperative on Phytotherapy*⁽³⁰⁾; Comisión E alemana⁽³¹⁾) recomienden su empleo como analgésico y antiinflamatorio solo o asociado a otros medicamentos en manifestaciones inflamatorias y/o dolorosas del aparato locomotor:

- Afecciones reumáticas (artrosis dolorosas)
- Osteoartritis
- Lumbalgia
- Tendinitis
- Artralgias de etiología inflamatoria y mialgias.

Igualmente se indica su empleo como estimulante del apetito y en dispepsia.

POSOLOGÍA^(30,31,32)

- Raíz de harpagofito pulverizada: dosis equivalente a 60 mg de harpagósido/día en osteoartritis de columna, cadera y rodilla (aproximadamente 4,5 g de raíz/día).
- Extractos acuoso o etanólico: dosis equivalente a 100 mg harpagósido/día en el tratamiento de episodios agudos de dolores lumbares crónicos no específicos o equivalente a 60 mg/día en dolor lumbar no específico.
- Se considera la dosis de 1,5 g de raíz pulverizada como estimulante del apetito.

Conviene indicar la necesidad de disponer de preparados convenientemente elaborados, conservados y valorados en cuanto al contenido en principios activos para garantizar su eficacia antiinflamatoria y analgésica^(33,34).

EFFECTOS SECUNDARIOS, INTERACCIONES Y ADVERTENCIAS

La droga aparentemente carece de toxicidad aguda y subaguda. No existen, sin embargo, estudios de su toxicidad a largo plazo en animales⁽³⁵⁾.

Los ensayos clínicos realizados indican una baja incidencia de efectos adversos que se limitan a molestias gastrointestinales leves (dispepsia o diarreas en personas sensibles).

Como consecuencia de los resultados derivados de distintos estudios farmacológicos, se aconseja no administrar con anticoagulantes⁽³²⁾ ni con fármacos antiarrítmicos⁽³⁶⁾. Tampoco se aconseja administrar cuando existe úlcera gastroduodenal, pues incrementa la secreción de jugo gástrico (amargo). En casos de litiasis biliar sólo debe emplearse bajo prescripción médica, ya que se ha demostrado que es capaz de estimular la secreción biliar⁽³⁷⁾.

Debido a la ausencia de estudios no se recomienda su empleo en mujeres embarazadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Bruneton J.** Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. Ed. Acribia. Zaragoza, 2001.

2. **Stewart KM, Cole D.** The comercial harvest of devil's claw (*Harpagophytum* spp.) in southern Africa: The devil's in the details. *J Ethnopharmacol* 2005; **100**: 225-36.
3. **Real Farmacopea Española 2.ª ed. Suplemento 2.2.** Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.
4. **Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos Ch.** Anti-inflammatory and analgesics effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens*. *Planta Med* 1992; **58** (2):117-23.
5. **Andersen ML, Santos EH, Seabra L, da Silva AA, Tufik S.** Evaluation of acute and chronic treatments with *Harpagophytum procumbens* on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *J Ethnopharmacol* 2004; **91** (2-3): 325-30.
6. **Huang T, Tran Van H, Duke R, Tan S, Chrubasik S, Roufogalis B, Duke C.** Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF- κ B activation. *J Ethnopharmacol* 2006; **104**: 149-155.
7. **Jang MH, Lim S, Han SM, Park HJ, Shin I, Kim JW, Kim NJ, Lee JS, Kim KA, Kim CJ.** *Harpagophytum procumbens* suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line LI929. *J Pharmacol Sci* **93** (3): 367-71.
8. **Loew D, Mollerfeld J, Schrodter A, Puttkammer S, Kaszkin M.** Investigations on the pharmacokinetic properties of *Harpagophytum* extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis *in vitro* and *ex vivo*. *Clin Pharmacol Ther* 2001; **69** (5):356-364.
9. **Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N.** Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract SteiHap 69. *Phytomedicine* 2001; **8** (1):28-30.
10. **Schulze-Tanzil G, Hansen C, Shakibaei M.** Effect of a *Harpagophytum procumbens* DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes *in vitro*. *Arzneimittelforschung* 2004; **54** (4): 213-20.
11. **Boje K, Lechtenberg M, Nahrstedt A.** New and known iridoid and phenylethanoid glycosides from *Harpagophytum procumbens* and their *in vitro* inhibition of human leucocyte elastase. *Planta Med* 2003; **69**: 820-25.
12. **Betancor-Fernández A, Pérez-Gálvez A, Sies H, Sthal W.** Screening pharmaceutical preparations containing extracts of turmeric rhizome, artichoke leaf, devil's claw root and garlic or salmon oil for antioxidant capacity. *J Pharm Pharmacol* 2003, **55** (7): 981-6.
13. **Chrubasik Je, Lindhorst E, Neumann E, Gerlach U, Faller-Maruardt T, Torda U, Muller-Ladner U, Chrubasik S.** Potential molecular basis of the chondroprotective effect of *Harpagophytum procumbens*. *Phytomedicine* 2006, in press.

14. Kaszkin M, Beck KF, Koch E, Erdelmeier C, Jusch S, Pfeilschifter J, Loew D. Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of *Harpagophytum procumbens* derives from harpagoside-dependent and independent effects. *Phytomedicine* 2004; **11** (7-8): 585-95.
15. Kundu JK, Mossanda KS, Na HK, Surh YJ. Inhibitory effects of the extracts of *Sutherlandia frutescens* (L.) R. Br. and *Harpagophytum Procumbens* DC. on phorbol ester-induced COX-2 expression in mouse skin: AP-1 and CREB as potential upstream targets. *Cancer Lett* 2005; **218** (1): 21-31.
16. Na HK, Mossanda KS, Lee JY, Surh YJ. Inhibition of phorbol ester-induced COX-2 expresion by some edible African plants. *Biofactors* 2004; **21** (1-4): 149-53.
17. Gagnier JJ, Chrubasik S, Manheimer E. *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2004; **4**: 13.
18. Gagnier JJ, van Tulder M, Berman B, Bombardier C. Herbal Medicine for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2**: CD004504.
19. Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conradt C, Zappe H. Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Anaesthesiol* 1999; **16** (2): 118-29.
20. Chrubasik S, Model A, Black A, Pollak S. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology* (Oxford) 2003; **42** (1):141-8.
21. Chrubasik S, Kunzel O, Thanner J, Conradt C, Black A. A 1-year follow-up after pilot study with Doloteffin for low back pain. *Phytomedicine* 2005; **12** (1-2): 1-9.
22. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000; **7** (3): 177-183.
23. Chrubasik S. Devil's claw extract as an example of the effectiveness of herbal analgesics. *Orthopade* 2004, **33** (7): 804-8.
24. Chrubasik S, Conradt C, Roufogalis BD. Effectiveness of *Harpagophytum* extracts and clinical efficacy. *Phytother Res* 2004; **18** (2):187-9.
25. Chrubasik S, Thaner J, Kunzel O, Conradt C, Black A, Pollak S. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract doloteffin in patients with pain in the lowe back, knee or hip. *Phytomedicine* 2002; **9** (3): 81-94.
26. Chrubasik S, Conradt C, Black A. The quality of clinical trials with *Harpagophytum procumbens*. *Phytomedicine* 2003; **10** (6-7): 613-23.
27. Wegener T, Lupke NP. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract fo devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytother Res* 2003; **17** (10): 1165-72.

28. **Mahomed IM, Ojewole JA.** Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phytother Res* 2004; **18** (12): 982-9.
29. **Mahomed IM, Ojewole JA.** Anticonvulsivant activity of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract in mice. *Brain Res Bull* 2006; **69** (1): 57-62.
30. **ESCOPE Monographs (Eds.), European Scientific Cooperative on Phytotherapy.** Thieme-Verga, Stuttgart, New York, pp 233-240, 2003.
31. **Blumenthal M.** Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, USA, 2000.
32. **Bruneton J.** Fitoterapia. Ed. Acribia. Zaragoza, 2004.
33. **Gunther M, Laufer S, Schmidt PC.** High anti-inflammatory activity of harpagoside-enriched extracts obtained from solvent-modified super- and subcritical carbon dioxide extractions of the roots of *Harpagophytum procumbens*. *Phytochem Anal* 2006; **17** (1):1-7.
34. **Joubert E, Manley M, Gray BR, Schulz H.** Rapid measurement and evaluation of the effect of drying conditions on harpagoside content in *Harpagophytum procumbens* (devil's claw) root. *J Agric Food Chem* 2005; **53** (9): 3493-504.
35. **Brinker F.** Herb contraindications and drug interactions, 1998. Eclectic Medical Publications, Sandy, Oregon.
36. **Ebadi M.** Pharmacodynamic Basis of herbal Medicine. CRC Press, Boca Raton, Florida, 2002.
37. **Costa D, Busa G, Circosta C, Iauk L, Ragusa S, Ficarra P, Ochiuto F.** A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. III. Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion. *J Ethnopharmacol* **13** (2):193-99.

Autores:

TERESA ORTEGA HERNÁNDEZ-AGERO
(Vicepresidenta de INFITO)

M. EMILIA CARRETERO ACCAME

M. PILAR GÓMEZ-SERRANILLOS CUADRADO

Profesoras Titulares de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM

UÑA DE GATO (*Uncaria tomentosa*)



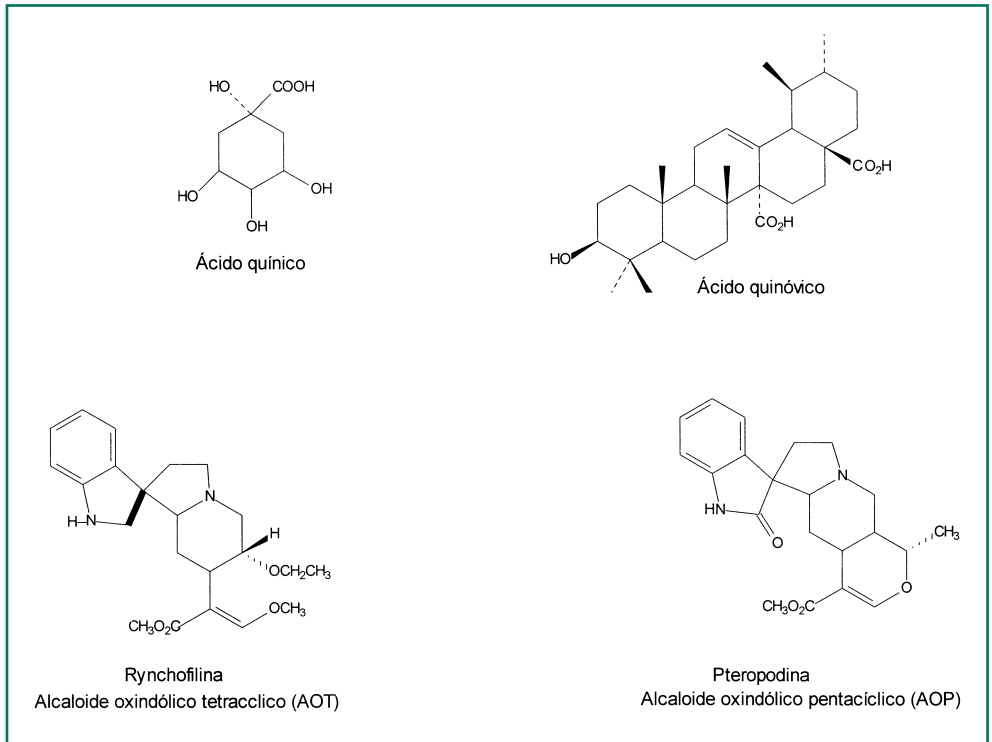
DESCRIPCIÓN

La uña de gato [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC (Rubiaceae)] es una especie originaria de la Amazonia peruana, si bien se encuentra presente en otros países de Centroamérica, así como en Ecuador, Colombia y Venezuela. Se trata de una liana que alcanza hasta los 20 m de altura, que crece en bosques altos con abundante luz. Las ramas jóvenes son cuadrangulares. Las hojas primarias son de color pardo rojizo y sus frutos, pubescentes, presentan coloración parda. Los tallos se encuentran caracterizados por la presencia de espinas en forma de gancho, orientadas hacia abajo, que pueden medir hasta 2 cm de largo. Estas espinas son las que dan origen al nombre de uña de gato, si bien, según la zona, *U. tomentosa* recibe otras denominaciones (garabato, garabato amarillo, samento, rangaya, unganangui, bejuco de agua, tua jun-cara)^(1,2). Se ha descrito la existencia de tres variedades de *U. tomentosa*, que tan sólo se diferencian en el color de la corteza recién cortada.

La parte de planta dotada de actividad farmacológica es la corteza, empleada en medicina tradicional en la Amazonia peruana por los indios asháninka en el tratamiento de abscesos, alergias, tumores malignos, reumatismo, artritis, diabetes, cirrosis y alteraciones menstruales.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La corteza de la uña de gato presenta en su composición derivados polifenólicos (flavonoides y procianidinas); α -hidroxiácidos y derivados; terpenos entre los que destacan, al lado de un compuesto de naturaleza iridoide, los esteroleos (β -sitosterol, campesterol, estigmasterol), así como los



Componentes de Uncaria tomentosa.

derivados de ácidos triterpénicos, como el ácido ursólico y ácido quinóvico y sus correspondientes derivados heterosídicos. Además de los anteriores principios activos, en la composición de la corteza de *U. tomentosa* destaca la presencia de alcaloides oxindólicos tetracíclicos (AOT) y pentacíclicos (AOP) que se encuentran en proporciones variables, de tal forma que, según la mayor o menor presencia de unos y otros, se ha podido establecer la existencia de dos quimiotipos: uno en el que predominan o existen solamente los AOP y en el otro los AOT⁽³⁾.

FARMACOLOGÍA

Los datos disponibles al día de hoy son indicativos de que la actividad farmacológica de la corteza uña de gato es debida a distintos compuestos, fundamentalmente a los derivados del ácido quinóvico y a los alcaloides oxindólicos, sin que ello descarte la contribución de otros principios presentes en la planta.

a) Actividad antiinflamatoria y antioxidante

La actividad antiinflamatoria de la uña de gato se encuentra relacionada tanto con su contenido en esteroides como con derivados del ácido quinóvico, y con alcaloides oxindólicos; en un primer momento se puso de manifiesto, en ensayos *in vivo* sobre ratones, una actividad antiinflamatoria discreta para un extracto de corteza de *U. tomentosa* rica en esteroides, entre los que predominaba el β -sitosterol⁽⁴⁾. Igualmente se demostró actividad antiinflamatoria para un heterósido del ácido quinóvico, si bien se encontró que fracciones menos purificadas, ricas en distintos derivados de dicho ácido, tenían mayor actividad antiinflamatoria que los heterósidos aislados⁽⁵⁾, lo cual hablaría a favor de la actuación sinérgica de los distintos compuestos heterosídicos presentes en estas fracciones. Dicha actividad ha sido encontrada igualmente en preparados de *U. tomentosa* caracterizados por la alta presencia de alcaloides oxindólicos⁽⁶⁾.

En relación con los mecanismos implicados en la actuación antiinflamatoria de preparados de *U. tomentosa*, es conveniente recordar la existencia de un importante número de vías relacionadas con la inflamación que representan dianas farmacológicas de interés para el tratamiento del proceso

inflamatorio característico de las enfermedades reumáticas^(7,8); entre otros eventos, destaca la participación en la inflamación de factores tales como los radicales libres, y de distintas citocinas, tales como TNF α , IL-1, IL-6⁽⁹⁾. En este sentido distintas experiencias *in vitro* e *in vivo* demuestran que la actuación antiinflamatoria de *U. tomentosa* transcurre por diferentes vías, entre las que destaca la inhibición del factor nuclear KB (NF-KB), que controla la actividad transcripcional de varios promotores de citoquinas proinflamatorias, factores de transcripción y moléculas de adhesión⁽¹⁰⁾, tal y como se ha podido demostrar en el caso de un extracto hidroalcohólico de uña de gato, con una riqueza en alcaloides oxindólicos superior al 5%; otras vías serían las correspondientes a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias como la PGE₂, consecuente a una discreta inhibición de la COX-1 y COX-2, si bien esta segunda vía tiene menor importancia que la que implica a la inhibición del TNF α ⁽¹¹⁻¹³⁾; por otra parte, no se puede dejar de lado el hecho de que en los procesos inflamatorios osteomusculares, los radicales libres y el estrés oxidativo desempeñan un papel significativo, tal y como ha quedado demostrado en el caso particular del desarrollo de la artritis y otros procesos inflamatorios de tipo crónico^(12,14), a favor de lo cual habla el hecho de que las sustancias que actúan sobre los radicales libres, modificando su acción y/o la producción de los mismos, son eficaces en los procesos inflamatorios⁽¹⁵⁾. La actividad antioxidante puesta de manifiesto con diversos preparados de corteza de *U. tomentosa* es debida, al menos en parte, a su contenido en procianidinas, que actúan como captadoras de radicales libres tanto de oxígeno (radical superóxido y radical hidroxilo) como de nitrógeno (radical peroxinitrito)^(11,16-17).

Además, las procianidinas de *U. tomentosa* son antagonistas del NMDA (N-metil-D-aspartato); la importancia de este hecho radica en que la activación de los receptores del NMDA median la neurotoxicidad asociada con isquemia e hipoxia y, por tanto, con la producción de radicales libres. Por otro lado, Sandoval-Chacon *et al.* (1998)⁽¹⁵⁾ han demostrado en experiencias *in vitro* e *in vivo* que extractos obtenidos a partir de la uña de gato protegen a las células frente al stress oxidativo, al tiempo que impiden la activación del NF-KB.

Por otra parte, es conocido que en la artritis se produce una pérdida de cartilago consecutiva a la activación de los procesos catabólicos, con disrupción de las vías anabólicas dependientes del factor 1 de crecimiento relacionado con la insulina (IGF-1). Igualmente se sabe que tanto el TNF α como IL-1 β silencian la expresión del gen IGF-1 en los tejidos relacionados,

así como que la IL-1 β , mediante la inducción de la iNO sintasa, favorece la formación de NO, agente capaz de activar el componente inflamatorio en los tejidos, tanto por sí mismo como favoreciendo el incremento de distintos factores catabólicos como las MMP (matriz metaloproteinasas), IL-1 β , COX-2 y radicales libres (peroxinitrito, superóxido, etc.) entre otros^(7,18,19). Estos hechos abren amplias posibilidades en cuanto a las dianas farmacológicas sobre las que se puede actuar en el caso de la osteoartritis. Como primera consecuencia de lo expuesto, cabe suponer que los compuestos capaces de producir una activación del IGF-1 podrían ejercer un efecto beneficioso en cuanto a la regeneración del cartílago en los pacientes con artritis reumatoide. En este sentido, recientes investigaciones realizadas con condriocitos obtenidos a partir de cartílago humano han puesto de manifiesto que uno de los alcaloides oxindólicos (vincaria) de *U. tomentosa* ocasiona incremento en la expresión del gen IGF-1⁽²¹⁾. Por otra parte, el pretratamiento con extractos de *U. tomentosa* ha inhibido la producción por macrófagos murinos de TNF α inducida por LPS (lipopolisacárido), lo cual puede ser indicativo de que el mecanismo primario de acción de *U. tomentosa* transcurre a través de la inhibición de la producción de TNF α ⁽¹⁴⁾ (figura 1), que, conjuntamente con su efecto inhibitor sobre la activación del NF- κ B explicarían su efecto beneficioso en el tratamiento de procesos inflamatorios crónicos⁽²²⁾.

Por otra parte, los resultados obtenidos por Jürgensen *et al.* (2005)⁽²³⁾ son indicativos de que, al menos en parte, los efectos frente al dolor propio de las afecciones reumáticas puede ser debido, al menos en parte, a la actuación de los alcaloides oxindólicos sobre los receptores histamínicos 5-HT₂.

b) Actividad sobre el sistema inmune

La actividad sobre el sistema inmune de *U. tomentosa* se encuentra relacionada con los alcaloides oxindólicos, si bien hay que tener en cuenta que el comportamiento sobre dicho sistema es dependiente del tipo de alcaloide oxindólico que predomine en su composición; así, mientras que los AOP, como es el caso de la isopteropodina, favorecen a bajas concentraciones (1 μ M) la liberación de un factor proliferativo que, además de incrementar en un 230% la proliferación de linfocitos B y T débilmente activados o en fase de reposo, inhibe la producción de linfoblastos, lo cual

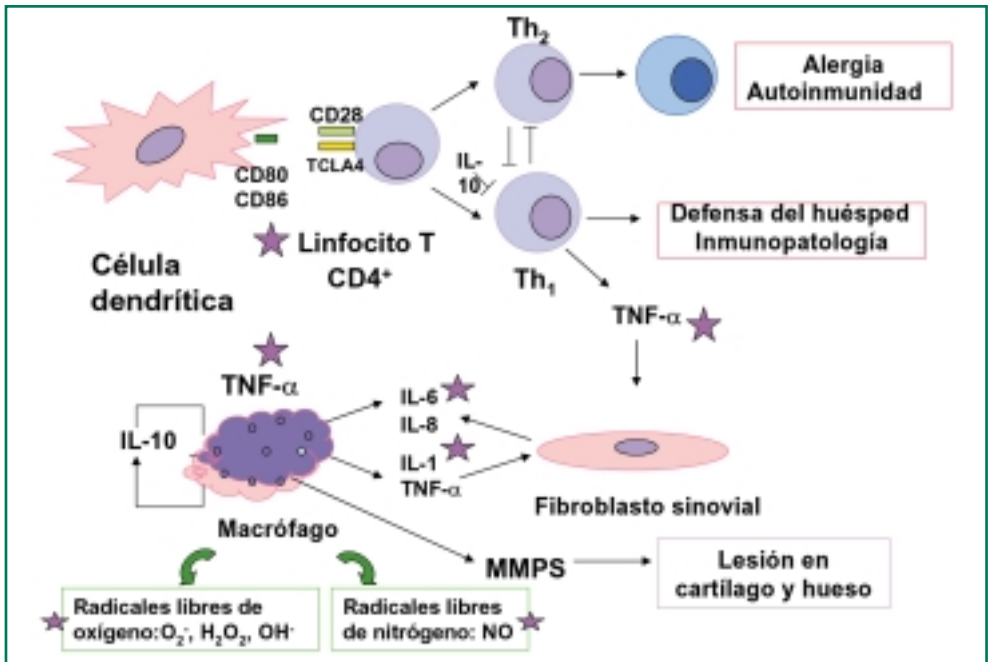


Figura 1. Dianas moleculares en la artritis reumatoide. Principales puntos de actuación (★) de *Uncaria tomentosa*.

sugiere que los AOP se comportan como reguladores o moduladores de la respuesta inmune. A diferencia de los AOP, los alcaloides oxindólicos tetracíclicos (AOT), como rinchofilina e isorinchofilina, no sólo no inducen la liberación de dicho factor, sino que son capaces de inhibir la actuación de los AOP de forma dosis dependiente.

En este sentido parece de especial interés el quimiotipo de *Uncaria tomentosa* que no presenta en su composición AOT y que, según las experiencias farmacológicas realizadas con el mismo, podría presentar una mayor relevancia como inmunoestimulante, al no estar contrarrestada o disminuida la actuación sobre el sistema inmune de los AOP por los AOT⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, a diferencia de lo que se pensaba hasta fechas recientes, no son sólo los AOP los compuestos de *U. tomentosa* implicados en la actuación de esta especie sobre el sistema inmune, ya que, según ha sido establecido por Akesson *et al.* (2005)⁽²⁴⁾, el ácido quínico

aporta una importante contribución a dicha actuación, al igual que en el caso de la actividad antiinflamatoria, debido a su efecto inhibitorio sobre el NF- κ B.

A estas actuaciones de *U. tomentosa* sobre el sistema inmune hay que añadir un incremento de la actividad fagocitaria de los granulocitos humanos y de los macrófagos, así como al bloqueo de la proliferación de líneas celulares mieloides. Además, *U. tomentosa* produce una importante estimulación de la producción de distintas interleucinas (IL-1, IL-6), iniciadoras de los procesos de defensa inmunitarios, hecho que ha sido observado incluso en macrófagos estimulados con LPS (lipopolisacáridos). Según Heitzman *et al.* (2005), esta actividad inmunomoduladora de *U. tomentosa* puede ser también relacionada, con su capacidad de inhibir el NF- κ B⁽²⁵⁾. La actividad estimulante sobre el sistema inmune ha sido también estudiada en ratas con leucopenia inducida mediante quimioterapia (tratamiento con doxorrubicina), en las que se observó un incremento proporcional de todas las fracciones leucocitarias⁽²⁶⁾.

Teniendo en cuenta la diferente actuación sobre el sistema inmune de las dos principales clases de alcaloides (AOP y AOT) que pueden encontrarse presentes en los preparados de *U. tomentosa* procedentes de distintos quimiotipos (TOAF = libre de alcaloides tetracíclicos; POAF = libre de alcaloides pentacíclicos) cabe concluir que, desde el punto de vista de su aplicación terapéutica, interesan individuos correspondientes a uno u otro quimiotipo en función del uso terapéutico y las características de los pacientes a los que se encuentren destinados: el quimiotipo POAF, en el caso de pacientes con enfermedades autoinmunes y quimiotipo TOAF, bien cuando se pretenda una estimulación del sistema inmune, como es el caso de pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico o los afectados por VIH, bien en pacientes con procesos osteomusculares que no sean de origen autoinmune.

Por otra parte, en investigación farmacológica, es imprescindible el conocimiento de la correspondencia a uno u otro quimiotipo de las muestras de *U. tomentosa* sometidas a estudio.

c) Otras acciones farmacológicas

Distintos autores han puesto de manifiesto la potente actividad de los extractos acuosos de la corteza de *U. tomentosa* en la reparación de ADN

(ensayo realizado sobre células epiteliales humanas), presentando un mayor interés en este sentido los extractos libres de alcaloides oxindólicos^(14,16,27) y ricos en α -hidroxiácidos y derivados.

Uncaria tomentosa posee también efectos proapoptóticos (vía activación de la caspasa 3) y efectos inhibitorios sobre el crecimiento celular en distintas líneas⁽²⁸⁻³¹⁾. Igualmente la uña de gato presenta, *in vitro*, actividad antibacteriana y antivirásica^(25,32).

ASPECTOS CLÍNICOS

a) Afecciones osteomusculares

En un estudio [Universidad Cayetano Heredia (Lima, Perú)] realizado con 60 pacientes afectados bien de osteoartritis, bien de reumatismo extraarticular, se puso de manifiesto que el tratamiento con *U. tomentosa* presentaba la misma eficacia que el realizado con AINEs (antiinflamatorios no esteroídicos), atendiendo a la evaluación final global del paciente y del médico.

En otro ensayo multicéntrico, a doble ciego, frente a placebo, realizado igualmente en Perú, participaron 70 pacientes afectados de artritis reumatoide, 35 de los cuales fueron tratados con un preparado de uña de gato y los 35 restantes recibieron placebo. El análisis de los resultados de este estudio muestra que en el grupo tratado con *U. tomentosa*, todos los parámetros analizados (rigidez matutina, dolor nocturno y diurno, capacidad funcional, número de articulaciones dolorosas y/o hinchadas) tuvieron una evolución mucho más favorable que en el grupo tratado con placebo^(33,34).

En un ensayo doble ciego frente a placebo, con una duración de cincuenta y dos semanas, dividido en dos fases y en el que tomaron parte 40 pacientes afectados por artritis reumatoide, se encontró en la primera fase (veinticuatro semanas tras el inicio del tratamiento) que el 53% de los pacientes habían experimentado mejoría en el proceso doloroso, frente al 24% del grupo placebo. Al término de la segunda fase sólo encontraron mejoría los tratados con *U. tomentosa*⁽³⁵⁾.

En un reciente ensayo clínico a doble ciego, aleatorizado, frente a placebo⁽³⁶⁾, realizado en pacientes con osteoartritis moderada en la rodilla, la asociación de un extracto de *U. tomentosa* a un preparado mineral

(*Sierrasil*) mejora los resultados obtenidos con el preparado mineral en todos los parámetros estudiados, tales como dolor, funcionalidad y rigidez en la articulación. Los mejores resultados se obtuvieron tras ocho semanas de iniciado el tratamiento.

El conjunto de estos resultados habla a favor de un efecto beneficioso en pacientes con artritis reumatoide y otros procesos osteomusculares con componente inflamatorio.

b) Sistema inmune

En un ensayo realizado con un corto número de voluntarios sanos se observó que la administración de un extracto acuoso liofilizado obtenido de la corteza de *U. tomentosa* ocasionaba tras seis semanas un incremento del 8,8% en el número medio de leucocitos⁽³⁷⁾. Por otra parte, la administración de este mismo extracto acuoso liofilizado dio lugar a un aumento estadísticamente significativo en la respuesta inmunológica de 11 voluntarios sanos a los que se había administrado una vacuna pneumocócica, ya que se produjo un incremento en la relación linfocitos/neutrófilos en la sangre periférica, acompañado de un descenso del número de anticuerpos de la vacuna pneumocócica a los cinco meses de su administración⁽³⁸⁾. Otro ensayo, realizado en este caso con pacientes con VIH no sometidos de forma voluntaria a terapia convencional, en el que los participantes fueron tratados diariamente (vía oral) con un extracto que contenía 12 mg de AOP durante un periodo de tiempo comprendido entre poco más de dos meses y cinco, se observó que los pacientes con una menor tasa de leucocitos experimentaron un incremento, mientras que los que presentaban un número más alto de leucocitos sufrieron un descenso. El porcentaje de linfocitos experimentó un incremento medio del 35%, con un valor de $p < 0,002$, no observándose cambios en la relación de células T4/T8⁽³⁹⁾.

INDICACIONES

En la actualidad, los preparados de corteza de *U. Tomentosa* se encuentran autorizados en España para el tratamiento de procesos inflamatorios, pudiendo considerarse indicada, a la vista de los conocimien-

tos científicos existentes en el momento actual. en el tratamiento de procesos inflamatorios osteoarticulares (osteoartritis), coadyuvante en tratamientos quimioterápicos, depresión inmunológica e infecciones recurrentes⁽⁴⁰⁾.

POSOLOGÍA

Las dosis de extracto de uña de gato a administrar varían, dependiendo del método empleado en el proceso extractivo, ya que éste determina la riqueza en alcaloides oxindólicos de los preparados. En todo caso, se recomienda realizar la administración en tres tomas diarias, coincidentes con las principales comidas.

Se aconseja iniciar el tratamiento con dosis bajas con el fin de verificar la tolerancia del paciente hacia los preparados de *U. tomentosa*.

TOXICIDAD

Los datos toxicológicos procedentes de experimentación animal corroboran la baja toxicidad de los preparados de uña de gato⁽⁴¹⁾, con una DL50 muy elevada (DL50 del extracto seco = 16 g/kg peso corporal).

En cuanto a datos sobre humanos, se ha notificado un solo caso de fallo renal agudo en un paciente afectado por lupus⁽⁴²⁾; sin embargo, en exámenes *in vitro* de extractos acuosos no se encontró toxicidad. En raras ocasiones puede aparecer algún síntoma de pancreatitis.

INTERACCIONES Y CONTRAINDICACIONES

La administración conjunta con antiácidos gástricos e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) puede producir la inactivación de los alcaloides oxindólicos.

Al igual que otros muchos fármacos, los extractos de *U. tomentosa* pueden producir la inhibición de la isoforma 3A4 del citocromo P 450⁽⁴³⁾, por lo cual se recomienda no administrar fitopreparados de *U. tomentosa* con fármacos en cuyo metabolismo se encuentre implicada dicha isoforma (ciclosporina, inhibidores de la proteasa, inhibido-

res de la transcriptasa inversa, entre otros), ya que puede verse alargada su vida media.

Como medida precautoria, se desaconseja su administración en embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES

No administrar en pacientes con enfermedades autoinmunes o afectados de tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. **270 Plantas medicinales Iberoamericanas.** Ed.: M. Gupta. Convenio Andrés Bello, Bogotá, 1995.
2. **Quintela JC, Lock de Ugaz O.** Uña de gato. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. *Rev Fitoter* 2003; **3**: 5-18.
3. **Laus E, Brössner D, Keplinger K.** Alkaloids of peruvian *Uncaria tomentosa*. *Phytochem* 1997; **45**: 855-860.
4. **Senatore A, Cataldo A, Laccarino FP, Elberti MG.** Recherche fitochimiche e biologiche sull *Uncaria tomentosa*. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1989; **65**: 517-520.
5. **Aquino R, De Feo V, De Simona F, Pizza C, Cirino G.** Plant metabolites. New compounds and anti-inflammatory activity of *Uncaria tomentosa*. *J Nat Prod* 1991; **54**: 453-459.
6. **Aguilar JL, Rojas P, Marcelo A et al.** Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae). *J Ethnopharmacol* 2002; **81**: 271-276.
7. **Pelletier JP, Martel-Pelletier J.** Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: 79-82.
8. **Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Raynauld JP.** Most recent developments in strategies to reduce the progression of structural changes in osteoarthritis: today and tomorrow. *Arthritis Res Ther* 2006; **8**: 206 (<http://arthritis-research.com>).
9. **Holtmann H, Resch K.** Cytokines. *Naturwissenschaften*. 1995; **82**: 178-187.
10. **Neurath MF, Becker C, Barbulescu K.** Role of NF-KB in immune and inflammatory responses in the gut. *Gut* 1998; **43**: 856-860.
11. **Desmarchelier C, Mongelli E, Coussio J, Ciccia G.** Evaluation of the *in vitro* antioxidant activity in extracts of *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. *Phytother Res* 1997; **11**: 254-256.

12. **Piscoya J, Rodriguez Z, Bustamante SA et al.** Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm Res* 2001; **50**: 442-448.
13. **Gonçalves C, Dinis T, Batista MT.** Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. *Phytochem* 2005; **66**: 89-98.
14. **Sandoval M, Charbonet RM, Okuhama NN et al.** Cat's claw inhibits TNF α production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Rad Biol Med* 2000; **29**: 71-78.
15. **Sandoval-Chacon M, Thompson JH, Zhang XJ et al.** Antiinflammatory actions of cat's claw: the role of NF-KB. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12**: 1279-1289.
16. **Gonçalves C, Dinis T, Batista MT.** Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. *Phytochem* 2005; **66**: 89-98.
17. **Sandoval M, Okuhama NN, Zhang XJ et al.** Antiinflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. *Phytomed* 2002; **9**: 325-337.
18. **Wurm K, Kacani L, Laus G et al.** Pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* induce human endothelial cells to release a lymphocyte-proliferation-regulating factor. *Planta Med* 1998; **64**: 701-704.
19. **Pelletier JP, Jovanovic D, Fernandes JC et al.** Reduced progression of experimental osteoarthritis *in vivo* by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Arthritis Rheum* 1998; **41**: 1275-1286.
20. **Pelletier JP, Lascau-Coman V, Jovanovic D et al.** Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors. *J Rheumatol* 1999; **26**: 2002-2014.
21. **Miller MJ, Ahmed S, Bobrowski P, Haqqi TM.** The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1beta. *BMC Complement Altern Med* 2006; **6**: 13 (<http://www.biomedcentral.com/1472-6882/6/13>).
22. **Setty AR, Sigal LH.** Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: Mechanism of action, efficacy, and side effects. *Semin Arthritis Rheum* 2005; **34**: 773-784.
23. **Jürgensen S, Dalbó S, Angers P et al.** Involvement of 5-HT₂ in the antinociceptive effect of *Uncaria tomentosa*. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; **81**: 466-477.
24. **Akesson C, Lindgren H, Pero RW, Leanderson T, Ivars T.** Quinic acid is a biologically active component of the *Uncaria tomentosa* extract C-Med 100[®]. *Int Immunopharmacol* 2005; **5**: 219-229.

25. Heitzman ME, Neto CC, Winiarz E, Vaisberg AJ, Hammond GB. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria (Rubiaceae)*. *Phytochem* 2005; **66**: 5-29.
26. Sheng Y, Pero RW, Wagner H. Treatment of chemotherapy-induced leukopenia in a rat model with aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *Phytomed* 2000; **7**: 137-143.
27. Mammone T, Akesson C, Gan D, Giampapa V, Pero RW. A water soluble extract from *Uncaria tomentosa* (Cat's claw) is a potent enhancer of DNA repair in primary organ cultures of human skin. *Phytother Res* 2006; **20**: 178-183.
28. Sheng Y, Pero RW, Amiri A, Bryngelsson C. Induction of apoptosis and inhibition of proliferation in human tumor cells treated with extracts of *Uncaria tomentosa*. *Anticancer Res* 1998; **18**: 3363-3368.
29. Riva L, Coradini D, Di Fronza G, De Feo V *et al.* The antiproliferative effects of *Uncaria tomentosa* extracts and fractions on the growth of breast cancer cell line. *Anticancer Res* 2001; **21**: 2457-2462.
30. Sheng Y, Akesson C, Holmgren K, Bryngelsson C, Giamapa V, Pero RW. An active ingredient of cat's claw water extracts. *J Ethnopharmacol* 2005; **96**: 577-584.
31. De Martino L, Silva Martinot JL, Franceschelli S *et al.* Propapoptotic effect of *Uncaria tomentosa* extracts. *J Ethnopharmacol* 2006 (accedido online 7-06-2006).
32. Kloucek P, Polesny Z, Svobodova B, Vlkova E, Kokoska L. Antibacterial screening of some Peruvian medicinal plants used in calleria district. *J Ethnopharmacol* 2005; **99**: 309-312.
33. Quintela, JC. *Uncaria tomentosa* Willd DC (Uña de gato). *Acófar* 2001; **396**: 53-54.
34. Quintela JC Lock de Ugaz O. Uña de gato. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. *Rev Fitoter* 2003; **3**: 5-16.
35. Mur E, Haring F, Eibl G *et al.* Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; **29**: 678-681.
36. Miller MJ, Mehta K, Kunte S *et al.* Early relief of osteoarthritis symptoms with a natural mineral supplement and a herbomineral combination: a randomized controlled trial. *J Inflamm* 2005; **2**: 11 (<http://www.journal-inflammation.com/content/2/1/11>).
37. Sheng Y, Bryngelsson C, Pero RW. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED 100TM, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *J Ethnopharmacol* 2000; **69**: 115-126.
38. Lamm S, Sheng Y, Pero RW. Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of *Uncaria tomentosa*. *Phytomed* 2001; **8**: 267-274.

39. **Keplinger K, Laus G, Wurm M et al.** *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.- Ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results. *J Ethnopharmacol* 1999; **64**: 23-34.
40. **Fitoterapia.** Vademécum de prescripción. 4.ª ed. Ed.: Vanaclocha B & Cañigual S. Masson, Barcelona, 2003.
41. **Valerio LG, Gonzales GF.** Toxicological aspects of the south American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*): a critical synopsis. *Toxicol Rev* 2005; **24**: 11-35.
42. **Hilepo JN, Bellucci AG, Mossey RT.** Acute renal failure caused by «cat's claw» herbal remedy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Nephron* 1997; **77**: 361.
43. **Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT.** An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial extracts and tinctures. *Phytomed* 2000; **7**: 273-282.

Autor:

Dra. M.ª CONCEPCIÓN NAVARRO MOLL

Presidenta de INFITO

Catedrática de Farmacología de la Universidad de Granada

ORTIGA (*Urtica dioica* y *Urtica urens*)



DESCRIPCIÓN

La parte utilizada son las hojas desecadas o la sumidad florida de las especies *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., sus híbridos o mezcla de ambas⁽¹⁾.

Son plantas herbáceas nitrófilas, que se encuentran en la mayoría de las regiones templadas del mundo, próximas a zonas habitadas, alrededor de las casas, bordes de caminos, etc. La ortiga mayor (*Urtica dioica*) alcanza entre 50 y 150 cm de altura y es la más común, y al lado de ella suele crecer otra especie, la ortiga menor (*Urtica urens*) de unos 60 cm.

El tallo de estas especies es cuadrangular, posee hojas opuestas, verde oscuro, con dientes recios triangulares. El peciolo, más corto que el limbo, el limbo y el tallo están recubiertos de pelos urticantes delgados y unicelulares. La acción urticante se debe al líquido contenido en los pelos y que se libera al romperlos, lo que da lugar a una reacción de hipersensibilidad tipo I. La raíz latina de *Urtica*, *uro*, significa «quemo», lo que hace refe-

rencia al ardor que producen las hojas de estas especies, especialmente la ortiga menor, cuando entran en contacto con la piel, y el término «urticaria» deriva de la denominación latina de esta especie (*Urtica*). Las flores, generalmente unisexuadas, se encuentran dispuestas en largos racimos ramificados insertados en las axilas de las hojas⁽²⁾.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

–**Ácidos Fenoles:** Ésteres del ácido cafeico: especialmente el ácido cafeil málico en *Urtica dioica* (hasta 1,6%), ausente en *Urtica urens*; ácido clorogénico (0,5%) y pequeñas cantidades de ácido neoclorogénico y ácido cafeico libre en ambas especies.

–**Flavonoides:** Principalmente kanferol, quercetina e isorhamnetina. También se encuentran sus heterósidos: rutinósido del kanferol y quercetina y glucósido de isorhamnetina.

–**Sales Minerales** (hasta un 18%): hierro, calcio, sílice, potasio y manganeso.

–**Otros Constituyentes:** Ácido 13-hidroxiocetadecatrienoico, escopolina, sitosterol, y su glucósido en 3, glucoproteínas, aminoácidos libres y una proporción elevada de clorofila.

Los pelos de las hojas contienen acetil-colina, histamina, serotonina y pequeñas cantidades de leucotrienos⁽¹⁾.

FARMACOLOGÍA

Actividad antiinflamatoria

La inflamación es un proceso complejo en el que intervienen distintos mediadores como prostaglandinas, leucotrienos, factor de agregación plaquetaria (PAF), responsables de la respuesta innata no adaptativa y una respuesta inmunitaria adaptativa que implica al sistema inmune⁽³⁾. Numerosos trabajos científicos han demostrado la actividad antiinflamatoria presentada por diversos extractos de *Urtica dioica*, en la que están implicados numerosos mediadores del proceso inflamatorio. Esta actividad antiinflamatoria permite la utilización de esta especie para el tratamiento de una

de las enfermedades inflamatorias crónicas más frecuentes en los países desarrollados, como es la artritis reumatoide. Esta enfermedad se caracteriza por presentar una serie de cambios articulares, que probablemente representan una reacción autoinmunitaria: inflamación, proliferación de la sinovial y erosión del hueso y el cartilago⁽⁴⁾. Aunque la patogénesis de la artritis reumatoide no se conoce con exactitud, se atribuye un papel fundamental a la activación de las células T, que es producida por las células dendríticas maduras, que son células presentadoras de antígeno (APC). Esta activación origina una expansión clonal de células T y la producción de citoquinas proinflamatorias. El Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α) y la interleucina 1 β (IL-1 β) ejercen una función esencial en la patogénesis de esta enfermedad⁽⁵⁾ (figura 2).

a) Actuación a nivel del metabolismo del ácido araquidónico

El extracto hidroetanólico de la ortiga (denominado IDS 23) y su principal constituyente fenólico, el ácido cafeilmálico, inhiben parcialmente la biosíntesis de metabolitos derivados del ácido araquidónico *in vitro*. Así se ha podido demostrar experimentalmente, que dicho extracto (0,1 mg/ml) y el ácido aislado (1 mg/ml) inhiben en un 20,8 y 68,2%, respectivamente, la biosíntesis de leucotrienos. El ácido cafeilmálico presenta un efecto dosis-dependiente, siendo la Concentración Inhibitoria 50 (IC50) de 85 μ g/ml.

El extracto IDS 23 y el ácido aislado han mostrado también capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas (IC50 de 92 μ g/ml para el extracto y de 38 μ g/ml para el ácido). Estos resultados demuestran que el ácido cafeilmálico es uno de los principales componentes, aunque no el único responsable, de la actividad antiinflamatoria del extracto de la ortiga blanca⁽⁶⁾.

Un extracto acuoso de *Urtica dioica* preparado a 0,25 μ g/ml, obtenido a temperatura ambiente y posteriormente liofilizado, produce una inhibición del 93% del Factor de Agregación Plaquetaria (PAF) inducido por la exocitosis de la elastasa en neutrófilos humanos. El mismo extracto (0,2 mg/ml) no presenta actividad para inhibir la biosíntesis de prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico⁽⁷⁾, a diferencia de lo que ocurre con el extracto hidroalcohólico IDS 23. Esta variación en la actuación sobre la síntesis de prostaglandinas podría ser atribuida a que el compuesto responsable presenta baja solubilidad en agua.

b) Actuación en el sistema inmune

El extracto IDS 23 de *Urtica dioica* reduce significativamente y de forma dosis-dependiente la liberación de citocinas proinflamatorias: interleucina-1 β (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral (TNF- α) por parte de los monocitos estimulados por lipopolisacárido (LPS). Después de veinticuatro horas, la concentración de TNF- α fue reducida en un 50,8% y la de IL-1 β en un 99,7% a dosis de 5 mg/ml. Transcurridas unas sesenta y cinco horas, la inhibición fue de 38,9 y 99,9% respectivamente, lo que sugiere un mecanismo inmunomodulador. El extracto IDS 23 y la estimulación por LPS favorecen la liberación de IL-6 en cultivos de sangre humana cuando se utilizan separadamente, pero su efecto no es aditivo al usarse simultáneamente. Sin embargo, en este ensayo los ácidos cafeilmálico, cafeico, clorogénico, así como los flavonoides quercetina y rutina se mostraron inefectivos⁽⁸⁾; de lo que se deduce que estos compuestos no estarían implicados en la actividad inmunomoduladora del extracto IDS 23 de *Urtica dioica*.

La fracción soluble en agua del extracto IDS 23 inhibe la producción de citocinas por parte de los linfocitos Th1: IL-2 ($p < 0,01$) e IFN- γ ($p < 0,02$) en cultivos de células mononucleares sanguíneas, de forma dosis dependiente, cuando son estimuladas por fitohemaglutinina. Por el contrario, este extracto de ortiga estimula la producción IL-4 por parte de los linfocitos Th2 y disminuye la de IL-10 en dichos cultivos (figura 2). Estos resultados sugieren que el extracto de ortiga puede inhibir la cascada inflamatoria en alteraciones autoinmunes, como es la artritis reumatoide⁽⁹⁾.

El cartilago articular contiene condrocitos incluidos en una matriz bien desarrollada compuesta de colágeno y proteoglicanos. Los procesos inflamatorios se caracterizan por incrementar la degradación de la matriz extracelular, la cual es mediada preferentemente por citocinas que estimulan la regulación de la expresión de las metaloproteasas de la matriz (MMP). El Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α) y la Interleucina-1 β (IL-1 β), producidos por los condrocitos articulares y macrófagos sinoviales, son las citocinas que preferentemente estimulan la expresión de MMP en los procesos inflamatorios. El extracto isopropanólico normalizado de *Urtica dioica* y *Urtica urens* (denominado Hox-alpha o IDS30) y el ácido 13-hidroxi-octadecatrienoico presente en el mismo, a concentración de 10 μ g/ml, reducen de forma significativa la expresión de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) mediada por la IL-1 β en cultivos de condrocitos humanos: la expresión relativa de MMP-1, MMP-3 y MMP-9 disminuye en un 63-96%

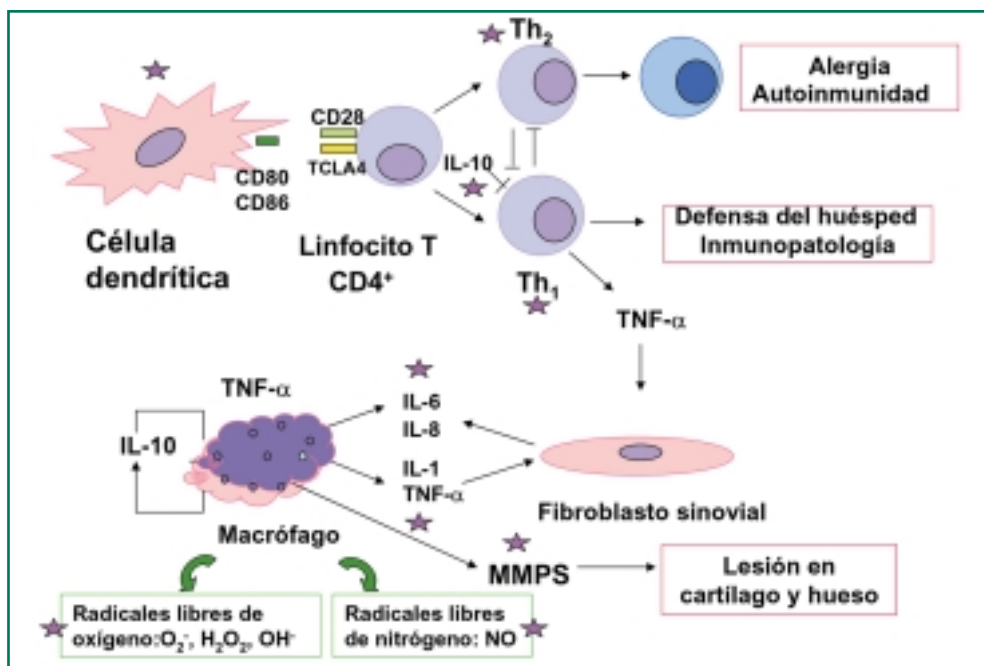


Figura 2. Dianas moleculares en la artritis reumatoide. Principales puntos de actuación (★) de *Urtica dioica*.

($p = 0,0014$ a $0,0057$) con el extracto IDS 30 y en un 60-88% ($p = 0,0078$ a $0,0054$) con el ácido 13-hidroxiocetadecatrienoico⁽¹⁰⁾.

Las células dendríticas desempeñan un importante papel durante el desarrollo de la artritis reumatoide; se sabe que las células dendríticas son presentadoras de autoantígenos a los linfocitos T, lo que origina la autorreactividad de las células T en el líquido sinovial. En la articulación inflamada el endotelio se encuentra activado, favoreciendo que las células endoteliales guíen a las células dendríticas a la región inflamada donde las células T son estimuladas; estas células T inician o intensifican la inflamación local, promoviendo el reclutamiento de granulocitos y/o macrófagos y originando la degradación de la articulación. El extracto IDS 30 origina un efecto inmunosupresor cuando se adiciona a cultivos de células dendríticas mieloides humanas, ya que impide la maduración de dichas células (sin afectar su viabilidad) y disminuye la respuesta primitiva por parte de las células T⁽¹¹⁾.

La activación del factor de transcripción NF-kappaB se encuentra elevada en varios procesos inflamatorios crónicos y es responsable de la liberación de muchos mediadores del proceso inflamatorio; en la artritis reumatoide la activación de NF-κB es particularmente alta en el líquido sinovial y células endoteliales. El tratamiento de diferentes células con el extracto IDS 23 inhibe la activación del factor NF-κB, de forma dosis-dependiente. Esta inhibición no es mediada por una modificación directa de la unión al DNA, sino por prevención en la degradación de su subunidad inhibidora IKappaB-alfa⁽¹²⁾.

c) Propiedades antioxidantes

Los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares, cuando son activados por componentes de la pared bacteriana como lipopolisacáridos (LPS) y citocinas, producen un número importante de mediadores que desencadenan el proceso inflamatorio, entre los que destacan los radicales libres del oxígeno: radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH^-) entre otros y radicales libres de nitrógeno, como el óxido nítrico (NO) que atacan moléculas biológicas y originan daño celular⁽¹³⁾. Por ello el consumo en humanos de sustancias con actividad antioxidante puede ser utilizada para reducir el daño oxidativo generado por estos radicales.

La especie *Urtica dioica* presenta importantes propiedades antioxidantes demostradas recientemente en experimentos realizados *in vitro* e *in vivo*. Así se ha demostrado que un extracto acuoso liofilizado de *Urtica dioica* protege a los liposomas de la peroxidación lipídica en el test del ácido tiobarbitúrico (TBA) ($IC_{50} = 1.012 \mu g/ml$)⁽¹⁴⁾, inhibe en más del 50% la peroxidación lipídica en cerebro vacuno *in vitro*⁽¹⁵⁾ e inhibe la peroxidación del ácido linoleico de forma más potente que el α -tocoferol⁽¹⁶⁾. Además, el extracto presentó importantes propiedades reductoras, captadoras de radicales libres: anión superóxido, peróxido de hidrógeno y capacidad quelante de metales⁽¹⁶⁾. Estas propiedades se deben a los componentes fenólicos del extracto, especialmente los heterósidos flavónicos: rutinósido de la quercetina, rutinósido del kanferol y glucósido de la isorhamnetina⁽¹⁷⁾. La actividad antioxidante se ha confirmado *in vivo* en diversos ensayos realizados en ratas: el tratamiento durante cuarenta y cinco días con un extracto acuoso de *Urtica dioica* a

dosis de 0,2 ml/Kg disminuye la peroxidación lipídica e incrementa la defensa antioxidante frente al tetracloruro de carbono (CCl₄)⁽¹⁸⁾. También el pretratamiento con *Urtica dioica* disminuye el estrés oxidativo postisquémico en el músculo de la rata⁽¹⁹⁾.

Se conoce también que el (NO), importante radical libre originado por la enzima óxido nítrico sintasa (iNOS) en macrófagos activados, origina y agrava el proceso inflamatorio⁽¹³⁾, encontrándose altos niveles de NO en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso y miositis inflamatoria⁽²⁰⁾. El extracto acuoso de *Urtica dioica* (24% p/p), inhibe de forma dosis dependiente, a concentraciones de 50-500 µg/ml, la producción de NO en macrófagos peritoneales de ratón estimulados por LPS, sin afectar a la viabilidad celular ni a la concentración de la iNOS, lo que justifica la aplicación del mismo en diversas patologías inflamatorias⁽²¹⁾.

Otras acciones farmacológicas

Otro tipo de patologías caracterizadas por procesos inflamatorios y alteraciones del sistema inmune son las que afectan a la mucosa intestinal, como son la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. El extracto de ortiga IDS 30 presentó actividad en la prevención de la colitis crónica en ratón inducida por sulfato sódico de dextrano (DSS)⁽²²⁾. Las propiedades antioxidantes e inhibitoras de la peroxidación lipídica, comentadas anteriormente, justifican la actividad protectora hepática de la ortiga frente al daño hepático inducido por el tetracloruro de carbono (CCl₄)⁽²³⁾.

Las actividades antiagregante plaquetaria⁽²⁵⁾, hipotensora⁽²⁶⁻²⁸⁾ y disminuidora de los niveles plasmáticos de colesterol⁽²⁹⁾ presentadas por la ortiga justificarían la utilización popular de esta especie en la prevención de patologías cardiovasculares, como la aterosclerosis e hipertensión.

La actividad diurética de la ortiga se ha puesto de manifiesto cuando se administra por vía intravenosa⁽²⁶⁾, pero no se ha confirmado en ensayos realizados por vía oral^(27,30), lo que podría ser debido a que el principio responsable de la actividad diurética no pudiera absorberse por vía oral.

También se ha evidenciado en la ortiga actividad a nivel del SNC: reducción de la actividad espontánea y temperatura corporal y actividad analgésica^(27,30,31) y del SNP: actividad anestésica local⁽³⁰⁾.

En cuanto al metabolismo glucídico⁽³²⁾ se ha demostrado recientemente que la ortiga es capaz de inhibir a la alfa-glucosidasa, por lo que

podría utilizarse para el control de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, no dependientes de insulina⁽³³⁾.

Un extracto acuoso de *Urtica dioica* produce una inhibición significativa de la actividad adenosin desaminasa del tejido prostático, que podría ser uno de los mecanismos que justifiquen el efecto beneficioso de la ortiga en el cáncer prostático⁽³⁴⁾, así como una inhibición de la actividad proteasa de la neurotoxina botulínica tipo A, por lo que podría utilizarse como remedio frente a la neurotoxicidad de dicha toxina⁽³⁵⁾.

ASPECTOS CLÍNICOS

Las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras de la ortiga, permiten su utilización en diversas patologías, caracterizadas por procesos inflamatorios y alteraciones del sistema inmune, como es la artritis reumatoide y rinitis alérgica. También se ha utilizado para incrementar el volumen de orina en pacientes con insuficiencia cardiaca.

– Artritis reumatoide

Se han realizado estudios con 20 voluntarios sanos que ingirieron durante veintiún días 2 cápsulas del extracto IDS 23 de ortiga. En el séptimo y en el vigésimo primer día se determinaron los niveles de TNF- α , IL-1 β e IL-6, antes y después de la estimulación por LPS. Los resultados obtenidos evidenciaron que el extracto de ortiga no modificó los niveles basales de TNF- α , IL-1 β , e IL-6. Sin embargo, después de la estimulación por LPS, se observó una disminución en la liberación de TNF- α del 14,6 y 24% y de IL-1 β de 19,2 y 39,3%, después de siete y veintiún días de ingestión del extracto. Estas diferencias no se detectaron para la IL-6⁽³⁶⁾.

También se ha evaluado la capacidad de un extracto de ortiga para aliviar el dolor común en 18 pacientes. Todos, con excepción de uno, respondieron muy bien al tratamiento considerándose curados. No se detectaron efectos secundarios, salvo una ligera erupción cutánea⁽³⁷⁾.

Otro estudio clínico se efectuó con 8.955 pacientes que padecían dolor y deterioro de la movilidad debido a osteoartritis o artritis reumatoide. Después de tres semanas de tratamiento el 96% de los pacientes presentó mejoría en los escores que evaluaban estos parámetros, no encontrando

diferencias significativas entre el grupo que recibió sólo el extracto en comparación con el grupo control que fue tratado con antiinflamatorios no esteroídicos⁽³⁸⁾.

Se ha realizado un ensayo clínico, a doble ciego y aleatorizado, con 27 pacientes que presentaban dolor osteoartrítico en la base del pulgar o en el dedo índice, ninguno de los cuales había utilizado la ortiga como tratamiento. El tratamiento con fármacos antiinflamatorios o analgésicos persistió durante el estudio. Los pacientes se aplicaban diariamente, durante treinta segundos, hojas frescas de *Urtica dioica* durante una semana en el área dolorida. El efecto de este tratamiento se comparó con el de un placebo, hojas de ortiga blanca (*Lamium album*), aplicadas de forma similar, que resultó totalmente ineficaz. El tratamiento con ortiga produjo una reducción significativa, en comparación con el placebo, en los escores de cuantificación del dolor y de la discapacidad ($p = 0,026$ y $p = 0,0027$). No se detectaron efectos secundarios importantes y la erupción cutánea asociada a la ortiga fue aceptable en 23 de los 27 pacientes⁽³⁹⁾.

– Rinitis Alérgica

Se ha realizado un ensayo clínico, a doble ciego y aleatorizado, con 98 pacientes que presentaban una enfermedad autoinmune como es la rinitis alérgica. La valoración, basada en síntomas diarios y respuesta global, después de una semana de tratamiento, puso de manifiesto la actividad significativa de esta especie⁽⁴⁰⁾.

– Actividad Diurética

Un estudio clínico realizado con 32 pacientes que presentaban insuficiencia cardíaca o venosa crónica eran tratados tres veces al día con 15 ml de un jugo de ortiga. Un incremento significativo en el volumen diario de orina se observó durante el tratamiento: 9,2% para los pacientes con insuficiencia cardíaca ($p < 0,0005$) y 23,9% para los pacientes con insuficiencia venosa ($p < 0,05$). Se observó también una pequeña disminución en el peso corporal (alrededor de 1%) y en la presión sistólica. Durante el ensayo no se modificaron los parámetros séricos y el tratamiento fue bien tolerado, aunque algunos pacientes mostraron tendencia a procesos diarreicos⁽⁴¹⁾.

INDICACIONES

- Coadyuvante en el tratamiento sintomático de artritis, artrosis y/o procesos reumáticos.
- Tratamiento de la rinitis alérgica.
- Diurético, para favorecer la eliminación renal de agua en procesos inflamatorios del tracto urinario.

POSOLOGÍA

Para uso interno y tópico⁽¹⁾.

Uso interno

Adultos:

- 1-2 cápsulas al día de 210 mg de polvo de partes aéreas de ortiga valorado en flavonoides.
- 3-5 g de la hoja como infusión, hasta tres veces al día.
- tintura 1:5 (25% etanol) 2-6 ml, tres veces al día.

Uso externo

Adultos:

Hojas frescas de ortiga aplicadas en la zona dolorida de la piel, treinta segundos una vez al día.

Duración de la administración

No existe limitación⁽¹⁾.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

No se han descrito efectos tóxicos por sobredosificación⁽¹⁾.

Tampoco se han detectado efectos adversos importantes en ensayos clínicos realizados con 10.368 pacientes, tras la administración dia-

ria de un extracto hidroetanólico de ortiga, correspondiente a 9,7 g de hoja desecada, en periodos que oscilan de tres semanas a doce meses. Los efectos adversos detectados han sido de poca relevancia: trastornos gastrointestinales y reacciones alérgicas en un 1,2-2,7% de los pacientes⁽¹⁾.

Reacciones alérgicas: el contacto con los pelos de los tallos y hojas de la ortiga origina la liberación de histamina, serotonina y leucotrienos⁽⁴²⁾, que pueden originar picor, quemazón, dermatitis y urticaria en el momento del contacto, pudiendo persistir durante varias horas después^(43,44).

Se ha descrito también un caso de edema severo en la lengua en una mujer que chupó directamente la savia de la planta y que persistió durante dos días⁽⁴⁵⁾.

INTERACCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Se ha de utilizar con precaución cuando se consume simultáneamente con fármacos sedantes, antihiperoglucemiantes y antihipertensivos, ya que se puede producir una potenciación de los efectos de estos fármacos⁽⁵⁾.

No existe ninguna contraindicación conocida.

BIBLIOGRAFÍA

1. **ESCOPE Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Ed. Thieme. Stuttgart, 2.ª ed. 521-527.
2. **Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales.** J. Bruneton. Ed. Acribia. 2.ª ed. 748-749.
3. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** 10.ª ed. Ed. A Goodman, JG Hardman, LE Limbird. Mc Graw Hill, México, 2002.
4. **Farmacología.** 5.ª ed. Ed. HP Rang, MM Dale, JM Ritter, PK Moore. Elsevier, Madrid, 2004.
5. **Setty AR, Sigal LH.** Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: Mechanisms of action, efficacy, and side effects. *Semin Arthritis Rheum* 2005; **34**: 773-784.
6. **Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H.** Antiinflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid. *Arzneimittelforschung* 1996; **46**: 52-56.

7. **Tunon H, Olavsdotter C, Bohlin L.** Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis 1995; **48**: 61-76.
8. **Obertreis B, Ruttkowski T, Teucher T, Behnke B, Schmitz H.** Ex-vivo in-vitro inhibition of lipopolysaccharide stimulated tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta secretion in human whole blood by extractum urticae dioicae foliorum. *Arzneimittelforschung* 1996; **46**: 936.
9. **Klingelhoefer S, Obertreis B, Quast S, Behnke B.** Antirheumatic effect of IDS 23, a stinging nettle leaf extract, on in vitro expression of T helper cytokines. *J Rheumatol* 1999; **26**: 2517-2522.
10. **Schulze-Tanzil G, de SP, Behnke B, Klingelhoefer S, Scheid A, Shakibaei M.** Effects of the antirheumatic remedy Hox-alpha (a new stinging nettle leaf extract) on matrix metalloproteinases in human chondrocytes *in vitro*. *Histol Histopathol* 2002; **17**: 477-485.
11. **Broer J, Behnke B.** Immunosuppressant effect of IDS 30, a stinging nettle leaf extract, on myeloid dendritic cells *in vitro*. *J Rheumatol* 2002; **29**: 659-666.
12. **Riehemann K, Behnle B, Schulze-Osthoff K.** Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF-KappaB. *FEBS Letters* 1999; **442**: 89-94.
13. **Knowles GR, Moncada S.** Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; **298**: 249-258.
14. **Mavi A, Terzi Z, Ozgen U, Yildirim A, Coskun M.** Antioxidant properties of some medicinal plants: *Prangos ferulacea* (Apiaceae), *Sedum sempervivoides* (Crassulaceae), *Malva neglecta* (Malvaceae), *Cruciata taurina* (Rubiaceae), *Rosa pimpinellifolia* (Rosaceae), *Galium verum* subsp. *Verum* (Rubiaceae), *Urtica dioica* (Urticaceae). *Biol Pharm Bull* 2004; **27**: 702-705.
15. **Pieroni A, Janiak V, Durr CM, Ludeke S, Trachsel E, Heinrich M.** *In vitro* antioxidant activity of non-cultivated vegetables of ethnic Albanians in southern Italy. *Phytother Res* 2002; **16**: 467-473.
16. **Gulcin I, Kufrevioglu OI, Oktay M, Buyukokuroglu ME.** Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol* 2004; **90**: 205-215.
17. **Akbay P, Basaran AA, Undeger U, Basaran N.** *In vitro* immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytother Res* 2003; **17**: 34-37.
18. **Kanter M, Meral I, Dede S, Gunduz H, Cemek M, Ozbek H, Uygan I.** Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl4-treated rats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003; **50**: 383.
19. **Cetinus E, Kilinc M, Inanc F, Kurutas EB, Buzkan N.** The role of *Urtica dioica* (Urticaceae) in the prevention of oxidative stress caused by tourniquet application in rats. *Tohoku J Exp Med* 2005; **205**: 215-221.

20. **Wanchu A, Khullar M, Sud A, Bamberg P.** Nitric oxide production is increased in patients with inflammatory myositis. *Nitric Oxide* 1999; **3**: 454-458.
21. **Harput US, Saracoglu I, Ogihara Y.** Stimulation of lymphocyte proliferation and inhibition of nitric oxide production by aqueous *Urtica dioica* extract. *Phytother Res* 2005; **19**: 346-348.
22. **Konrad A, Mahler M, Arni S, Flogerzi B, Klingelhofer S, Seibold F.** Ameliorative effect of IDS 30, a stinging nettle leaf extract, on chronic colitis. *Int J Colorectal Dis* 2005; **20**: 9-17.
23. **Kanter M, Coskun O, Budancamanak M.** Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol* 2005; **14**: 6684-6688.
24. **Mekhfi H, Haouari ME, Legssyer A, Bnouham M, Aziz M, Atmani F, Remmal A, Ziyat A.** Platelet anti-agregant property of some Moroccan medicinal plants. *J Ethnopharmacol* 2004; **94**: 317-322.
25. **El Haouari M, Bnouham M, Bendahou M, Aziz M, Ziyat A, Legssyer A, Mekhfi H.** Inhibition of rat platelet aggregation by *Urtica dioica* leaves extracts. *Phytother Res* 2006; **18** (pendiente de publicación).
26. **Tahri A, Yamani S, Legssyer A, Aziz M, Mekhfi H, Bnouham m, Ziyat A.** Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *J Ethnopharmacol* 2000; **73**: 95-100.
27. **Lasheras B, Turillas P, Cenarruzabeitia E.** Étude pharmacologique préliminaire de *Prunus spinosa* L., *Amelanchier ovalis* Medikus, *Juniperus communis* L. et *Urtica dioica* L. *Plantes Méd. et Phytothér* 1986; **20**: 219-226.
28. **Broncano FJ, Rebuelta M, Vivas JM, Gómez-Serranillos M.** Étude de l'effet sur le centre cardiovasculaire de quelques préparations de l'*Urtica dioica* L. *Plant Méd Phytothér* 1983; **17**: 222-229.
29. **Daher CF, Baroody KG, Baroody GM.** Effect of *Urtica dioica* extract intake upon blood lipid profile in the rats. *Fitoterapia* 2006; **23** (pendiente de publicación).
30. **Tita B, Faccendini P, Bello U, Martinolui L, Bolle P.** *Urtica dioica* L.: Pharmacological effect of ethanol extract. *Pharmacol Res* 1993; **27** (Supl. 1): 21-22.
31. **Broncano J, Rebuelta M, Vivas JM, Díaz MP.** Estudio de diferentes preparados de *Urtica dioica* L sobre SNC. *An Real Acad Farm* 1987; **53**: 69-75.
32. **Neef H, Declercq P, Laekeman G.** Hypoglycaemic activity of selected European plants. *Phytotherapy Res* 1995; **9**: 45-48.
33. **Onal S, Timur S, Okutucu B, Zihnioglu F.** Inhibition of alpha-glucosidase by aqueous extracts of some potent antidiabetic medicinal herbs. *Prep Biochem Biotechnol* 2005; **35**: 29-36.
34. **Durak I, Biri H, Devrim E, Sozen S, Avci A.** Aqueous extract of *Urtica dioica* makes significant inhibition on adenosine deaminase activity in pros-

- tate tissue from patients with prostate cancer. *Cancer Biol Ther* 2004; **3**: 855-857.
35. **Gul N, Ahmed SA, Smith LA.** Inhibition of the protease activity of the light chain of type a botulinum neurotoxin by aqueous extract from stinging nettle (*Urtica dioica*) leaf. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; **95**: 215-219.
 36. **Teucher T, Obertreis B, Ruttkowski T, Schmitz H.** Cytokine secretion in whole blood of healthy subjects following oral administration of *Urtica dioica* L. plant extract. *Arzneimittelforschung* 1996; **46**: 906-910.
 37. **Randall C, Meethan K, Randall H, Dobbs F.** Nettle sting of *Urtica dioica* for joint pain-an exploratory study of this complementary therapy. *Complement Ther Med* 1999; **7**: 126-131.
 38. **Ramm SH.** Brennesselbläter-Extrakt bei arthrose und rheumatoider arthritis. Multizentrische Anwendungsbeobachtung mit rheuma-Hek,herapi-woche 1996; **28**: 1575-1578.
 39. **Randall C, Randall H, Dobbs F, Hutton C, Sanders H.** Randomized controlled trial of nettle sting for treatment of base-of-thumb pain. *J R Soc Med* 2000; **93**: 305-309.
 40. **Mittman P.** Randomized, double-blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergic rhinitis. *Planta Med* 1990; **56**: 44-47.
 41. **Kirchhoff HW.** Brennesselsaft als Diuretikum. *Z Phytotherapie* 1983; **4**: 621-626.
 42. **Czarmetzki BM, Thiele T, Rosenbach T.** Immunoreactive leukotrienes in nettle plants (*Urtica urens*). *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; **91**: 43-46.
 43. **Oliver F, Amon EU, Breathnach A, Francis DM, Sarathchandra P, Black AK, Greaves MW.** Contact urticaria due to the common stinging nettle (*Urtica dioica*)-histological, ultrastructural and pharmacological studies. *Clin Exp Dermatol* 1991; **16**: 1-7.
 44. **Anderson BE, Miller CJ, Adams DR.** Stinging nettle dermatitis. *Am J Contact Dermat* 2003; **14**: 44-46.
 45. **Caliskaner Z, Karaayvaz M, Ozturk S.** Misuse of a herb: stinging nettle (*Urtica urens*) induced severe tongue oedema. *Complementary Ther in Med* 2004; **12**: 57-58.

Autor:

Dra. M.^a ESPERANZA CRESPO GIL

Profesora titular de Farmacología de la Universidad de Granada

OTRAS PLANTAS CON ACTIVIDAD EN EL APARATO LOCOMOTOR

A- DROGAS CON DERIVADOS SALICÍLICOS

Se encuentran en la naturaleza una serie de especies vegetales que tienen en su composición química principios activos de naturaleza salicilada, generalmente heterósidos derivados de fenoles sencillos. Dichas especies se conocen y se emplean en medicina tradicional por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, así como en procesos catarrales y febriles. Entre ellas se pueden citar las que figuran a continuación.

SAUCE (*Salix* spp.)



DESCRIPCIÓN

El género *Salix* comprende numerosas especies, árboles o arbustos dioicos, algunos de las cuales se recogen en diversas farmacopeas con las indicaciones de analgésico y para aliviar trastornos leves relacionados con procesos reumáticos.

Según la Real Farmacopea española, «la corteza de sauce consiste en la corteza desecada, entera o fragmentada, de ramas jóvenes, o trozos enteros desecados de las ramas del año, de diversas especies del género *Salix*, incluyendo *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. y *S. fragilis* L. La droga contiene no menos del 1,5% de derivados salicílicos totales, expresados en salicina, calculado respecto a la droga desecada»⁽¹⁾.

Las cortezas de sauce se utilizan desde la antigüedad, aunque hasta 1830 no se aisló su principio activo, el salicósido, el primer heterósido aislado por Leroux de las cortezas de *S. purpurea*.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Los principios activos de estas cortezas son glucósidos de fenoles sencillos, principalmente el salicósido y derivados. Estos compuestos se hidrolizan por los ácidos o por la flora intestinal liberando alcohol salicílico; éste se oxida posteriormente dando ácido salicílico, auténtico responsable de la actividad. Junto al salicósido se encuentran diversos ésteres: salicortina y derivados, fragilina, tremuloidina, etc. La droga contiene además flavonoides, taninos y ácidos fenólicos.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Las cortezas de sauce poseen actividad analgésica, antiinflamatoria, antipirética y antiagregante plaquetario.

Su mecanismo de acción no es aún perfectamente conocido, si bien mediante ensayos *in vitro* se ha demostrado que estas cortezas inhiben, en mayor o menor medida, la actividad de COX-1 y COX-2, la liberación de TNF-alfa e IL-1beta. Un extracto etanólico similar a otro cuya actividad analgésica se había comprobado en un ensayo clínico se sometió a evaluación sobre cultivo primario de monocitos humanos con el fin de determinar su mecanismo de acción, comparando con rofecoxib (inhibidor selectivo de COX-2), salicósido y salicilato. El extracto inhibió la liberación de TNF-alfa IL-1beta e IL-6 inducida por LPS, pero estos efectos no parecen deberse al salicósido ni a los salicilatos. Por ello los autores concluyen que el extracto de sauce estudiado inhibe la liberación de PGE2 mediada por COX-2 debido a otros compuestos y sugieren que dicho extracto es un li-

gero inhibidor de citocinas proinflamatorias⁽²⁾. Igualmente diversos ensayos en animal han ido encaminados a esclarecer el mecanismo de acción del extracto de corteza de sauce y de sus componentes. Así, por ejemplo, para el extracto se han determinado diversos parámetros en dos modelos de experimentación animal, uno en fase aguda y otro en fase crónica. Se comparó el efecto con el del ácido acetilsalicílico (inhibidor no selectivo de COX) y con el de celecoxib (inhibidor selectivo de COX-2), resultando más activo el extracto de sauce. Se especula con la posibilidad de que otros componentes del extracto además del salicósido contribuyan a la actividad, y posiblemente sean los compuestos polifenólicos los que incrementen las propiedades captadoras de radicales libres. Se deduce que el extracto puede poseer un efecto antiinflamatorio mejor que el ácido acetilsalicílico y menos efectos adversos⁽³⁾.

Entre los ensayos clínicos se puede comentar el estudio controlado sobre 210 pacientes con exacerbaciones de dolores lumbares crónicos (lumbalgia) a los que se administró un extracto con un 15% de salicósido en dosis correspondientes a 120 y 240 mg/día de salicósido o placebo, y se observó tras cuatro semanas de tratamiento que un 21 y un 39% respectivamente, de los pacientes tratados no habían tenido dolor durante al menos cinco días de la semana. Como medicamento de rescate se utilizó tramadol, requiriendo mayor dosis el grupo placebo. A la vista de la eficacia y de la baja incidencia de efectos adversos, los autores sugirieron que los extractos de corteza de sauce pueden ser una alternativa eficaz, especialmente en pacientes que no pueden tolerar los AINES⁽⁴⁾.

En otro ensayo también aleatorizado, doble ciego y frente a placebo se estudió el efecto de un extracto de corteza de sauce sobre 78 pacientes con osteoartritis. A la mitad de los pacientes se les administró una dosis correspondiente a 240 mg/día de salicósido y a los otros 39 un placebo. Se emplearon diversos índices de evaluación, y a las dos semanas se pudo observar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una reducción del dolor del 14% en el grupo tratado con sauce frente a un incremento del 2% en el placebo⁽⁵⁾.

Posteriormente el mismo autor del primer estudio clínico comentado comparó en otro ensayo clínico aleatorizado y controlado los efectos de un extracto comercializado de corteza de sauce con rofecoxib. El estudio contó con dos grupos de 114 pacientes cada uno, de entre dieciocho y ochenta años, con exacerbaciones agudas de lumbalgia, a los que se administró el extracto (240 mg/día de salicósido) y 12,5 mg de rofecoxib, respectivamente,

durante cuatro semanas. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre los dos grupos, y la incidencia de efectos adversos fue similar, si bien el tratamiento con el extracto fue más económico⁽⁶⁾.

A pesar de que la mayor parte de los ensayos clínicos indican la eficacia de la corteza de sauce, se ha publicado también alguno que llega a resultados negativos. Así, por ejemplo, la publicación de Biegert y cols., del año 2004⁽⁷⁾, investigó en dos ensayos controlados la eficacia y seguridad de un extracto estandarizado sobre pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide, respectivamente. Los autores llegaron a la conclusión de que el extracto no muestra eficacia relevante en los pacientes de osteoartritis y no es eficaz en los que padecen artritis reumatoide.

Como ya se ha comentado, la actividad del extracto de corteza sólo puede atribuirse parcialmente a la presencia de derivados salicílicos. La dosis diaria recomendada de corteza es la equivalente a 240 mg de salicósido, y esto corresponde a unos 90 mg de ácido acetilsalicílico, lo que por sí solo sería insuficiente para explicar los efectos analgésico o antirreumático de la corteza de sauce⁽⁸⁾.

INDICACIONES

La droga está indicada en el tratamiento del dolor y la inflamación. Analgésico en dolores lumbares, en procesos de osteoartritis y reumáticos⁽⁹⁾. También en casos de cefaleas, estados gripales y febriles.

POSOLOGÍA⁽¹⁰⁾

La dosis diaria recomendada para un adulto es de 120 a 240 mg de salicósido, pudiéndose administrar extractos hidroalcohólicos o acuosos, tinturas o extractos fluidos.

EFFECTOS SECUNDARIOS, INTERACCIONES Y ADVERTENCIAS

No debe utilizarse en casos de hipersensibilidad conocida a los derivados salicilados; tanto la corteza como algunos de sus componentes pue-

den originar alergia de contacto. También puede ocasionar molestias gastrointestinales debido a su elevado contenido en taninos.

Considerando los resultados de cuatro ensayos clínicos controlados publicados entre los años 2000 y 2001, con un total de 520 pacientes tratados con extracto de corteza, 109 con placebo y 338 con tratamiento convencional, la incidencia de reacciones alérgicas en la piel fue del 3, 2 y 1%, respectivamente, molestias gastrointestinales se observaron en el 3, 6 y 2%, respectivamente y otras reacciones adversas en un 2, 4 y 4% de los casos⁽¹¹⁾.

No se recomienda su empleo durante el embarazo y lactancia sin control médico.

En niños tampoco es recomendable su utilización, ya que la estructura de los principios activos del sauce es similar a la del ácido acetilsalicílico y el consumo de éste en niños se asocia con la aparición del síndrome de Reye.

ULMARIA (*Filipendula ulmaria*)



DESCRIPCIÓN

Con el nombre vulgar de ulmaria, reina de los prados o altarreina, se conoce a la especie botánica *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (= *Spiraea ulmaria* L.), perteneciente a la familia Rosaceae.

Se trata de una especie que crece por toda Europa, excepto en la zona mediterránea. Está incluida en la Real Farmacopea Española: «sumidad florida desecada, entera o troceada, de *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (= *Spiraea ulmaria* L.). Debe contener como mínimo 1 ml/kg de sustancias arrastrables con vapor de agua (droga desecada)»⁽¹⁾.

La ulmaria es una planta herbácea, vivaz, con flores pequeñas blancuecinas dispuestas en corimbos y hojas compuestas imparipinnadas, alternas, grandes, divididas, con los bordes del limbo dentado. La droga está constituida por las sumidades floridas y por las flores desecadas.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Contiene monotropitósido, heterósido que se hidroliza a nivel intestinal, en salicilato de metilo (genina) y primaverosa (disacárido constituido por glucosa y xilosa). Se encuentra además en la droga el primaverósido del aldehído salicílico. Por otra parte, la ulmaria contiene aceite esencial (una parte importante del mismo la constituye el aldehído salicílico), flavonoides y abundantes taninos.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Debido a la presencia de derivados salicilados, la ulmaria posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Tradicionalmente se considera que la droga presenta actividad diurética, lo que podría atribuirse a su contenido en flavonoides. También a nivel popular se considera que tiene propiedades antiúlceras gástrica, efecto que se ha confirmado en ratas y ratones frente a diversos modelos de inducción de úlceras experimentales como ligadura de píloro, inmovilización, administración de ácido acetilsalicílico, etc. Además, la droga posee actividad antimicrobiana demostrada mediante ensayos *in vitro*.

Por otra parte, se ha constatado tras su administración en animales que las flores poseen una actividad anticoagulante marcada, semejante a la producida por la heparina⁽¹⁰⁾.

Se ha comprobado en un ensayo clínico que las flores de ulmaria administradas por vía tópica pueden ser eficaces en el tratamiento del cáncer uterino cervical⁽¹²⁾.

INDICACIONES

Droga utilizada en medicina tradicional como diurético y antirreumático, está indicada también en resfriado común, procesos gripales, cefaleas, etc. Se puede emplear por vía tópica en el tratamiento sintomático de dolores articulares. La medicina popular utiliza la droga en problemas digestivos como dispepsias e hiperacidez, gastritis y en la profilaxis y tratamiento de úlcera péptica.

POSOLOGÍA⁽¹⁰⁾

La dosis recomendada para adultos es de 2-6 g de droga/día; en niños de 1 a 4 años: 1-2 g/día, de 4 a 10 años: 2-3 g/día y de 10 a 16 años: misma dosis que para adultos, siempre en forma de infusión. Extracto líquido (1:2): 3-6 ml/día. Tintura (1:5): 7,5-15 ml/día.

EFFECTOS SECUNDARIOS, INTERACCIONES Y ADVERTENCIAS

La droga no debe utilizarse en casos de hipersensibilidad conocida a los derivados salicilados. Tampoco se recomienda su empleo durante el embarazo y lactancia sin control médico. Puede producir interacción con fármacos anticoagulantes.

Curiosidades: del nombre botánico con el que se conocía esta especie, *Spiraea ulmaria* L., deriva el del analgésico «aspirina».

Aunque la mayor parte del salicilato de metilo utilizado en terapéutica procede de la síntesis, no se puede dejar de mencionar la fuente natural de la denominada «esencia de Wintergreen», *Gaultheria procumbens* L., especie americana perteneciente a la familia Ericaceae.

De sus hojas se obtiene por destilación por arrastre en corriente de vapor de agua la esencia de Wintergreen constituida mayoritariamente por salicilato de metilo y utilizada por vía tópica en el tratamiento de golpes, contusiones, dolores reumáticos, etc.

Las hojas de gaulteria contienen el heterósido gaulterósido, el cual se metaboliza por la beta-glucosidasa intestinal y las esterases en salicilato de metilo. Esta liberación se realiza de manera lenta en el intestino, por lo que no causa úlcera gástrica.

Experimentos en animales de laboratorio han demostrado la actividad analgésica y antiinflamatoria del gaulterósido, pero sin el efecto ulcerogénico de la aspirina⁽¹³⁾. Otras especies del mismo género se vienen utilizando tradicionalmente en distintas partes del mundo en el tratamiento de la artritis reumatoide, hinchazón, dolor, traumas, etc.

No obstante, es preciso comentar que se encuentran publicados diversos casos de intoxicación por derivados salicilados. Entre ellos se puede citar un caso de salicilismo tras el empleo por vía tópica de esencia de Wintergreen en el tratamiento de psoriasis⁽¹⁴⁾.

B- DROGAS QUE NO CONTIENEN DERIVADOS SALICÍLICOS

GROSELLERO NEGRO (*Ribes nigrum*)



DESCRIPCIÓN

Con el nombre botánico de *Ribes nigrum* L., se conoce una especie perteneciente a la familia Grossulariaceae, cuyas hojas desecadas se utilizan en medicina tradicional como diurético y para el tratamiento de problemas inflamatorios y reumáticos. En algunos países también se consumen sus frutos en alimentación y para la elaboración de licores.

El grosellero es un arbusto frondoso, originario del norte y centro de Europa y de Asia septentrional, que puede alcanzar hasta metro y medio de altura, con hojas pecioladas, tri- a pentalobuladas con los bordes dentados. Los frutos son bayas pequeñas de color negro.

COMPOSICIÓN QUÍMICA

Las hojas contienen flavonoides (isoquercitrina, rutina), proantocianidinas (monómeros y oligómeros de unidades flavan-3 ol: prodelfinidinas y procianidinas), ácidos fenólicos como clorogénico, cafeico y p-cumárico, vitamina C y trazas de aceite esencial.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Los componentes fenólicos del grosellero (ác. fenólicos, flavonoides y antocianinas) dotan a la droga de una elevada capacidad antioxidante, induciendo efectos antimicrobianos, actividad antiinflamatoria, disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, inhibición de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y efectos anticarcinogénicos⁽¹⁵⁾.

Desafortunadamente, no existen apenas publicaciones clínicas que demuestren su actividad terapéutica, aunque ensayos *in vitro* e *in vivo* han comprobado los efectos de las proantocianidinas aisladas de las hojas. *In vitro* se ha observado que las prodelfinidinas actúan sobre el metabolismo de los condrocitos humanos incrementado la secreción de colágeno tipo II y proteoglicanos y disminuyendo la de PGE2. También inhiben la COX-1 y COX-2, pero no disminuyen la liberación de tromboxano B2 y PG2 de plaquetas humanas estimuladas y neutrófilos, respectivamente. De estas experiencias se deduce que las prodelfinidinas del grosellero podrían ser útiles en la prevención de la osteoartritis y en general en patologías inflamatorias⁽¹⁶⁾.

Los estudios *in vivo* llevados a cabo utilizando el ensayo de formación de edema e inducción de pleuritis por carragenina en rata atribuyen el efecto antiinflamatorio de las proantocianidinas principalmente a la interferencia con la migración de los leucocitos, asociada a la reducción de factores proinflamatorios como el factor TNF-alfa, IL-1beta y CINC-1, disminución de la concentración de NO y también la exudación de plasma⁽¹⁷⁾.

Posteriormente se ha comprobado mediante un ensayo *in vivo* e *in vitro* el efecto de las proantocianidinas sobre la acumulación de neutrófilos en los procesos inflamatorios, llegando a la conclusión de que la actividad antiinflamatoria de las proantocianidinas está relacionada con la inhibición de la infiltración de leucocitos, debido a un efecto regulador sobre las moléculas de adhesión endotelial ICAM-1 y VCAM-1⁽¹⁸⁾.

Por su parte, los flavonoides inhiben la síntesis de PGs.

También se ha comprobado la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas en animal de experimentación (rata).

Los antocianósidos tienen asimismo interés en el tratamiento de hemorroides, en flebología y para mejorar la agudeza visual.

INDICACIONES

Las hojas de grosellero negro están indicadas en el tratamiento de dolores reumáticos. El uso tradicional recomienda también su empleo para favorecer la eliminación renal de agua⁽¹⁹⁾.

POSOLOGÍA⁽¹⁰⁾

ESCOPE recomienda para adultos una dosis diaria de 250-500 ml de infusión de hojas desecadas (20-50 g/l) o un extracto fluido (1:1), 5 ml/dos veces/día, antes de las comidas.

EFFECTOS SECUNDARIOS, INTERACCIONES Y ADVERTENCIAS

Se considera que las hojas de grosellero son seguras, no habiéndose encontrado reacciones adversas a su empleo ni contraindicaciones. Únicamente se advierte, debido a su actividad diurética, la conveniencia de no emplearse junto con otros diuréticos sin control médico. De igual modo no debe utilizarse sin dicho control durante el embarazo o lactancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Real Farmacopea Española.** Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. **Fiebich BL, Chrubasik S.** Effects of an ethanolic salix extract on the release of selected inflammatory mediators *in vitro*. *Phytomedicine* 2004; **11**(2-3): 135-8.
3. **Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Abdallah DM, Okpanyi SN, Kelber O, Weiser D.** Mechanisms involved in the anti-inflammatory effect of a standardized willow bark extract. *Arzneimittelforschung* 2005; **55**(11): 677-87.

4. **Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R, Conradt C.** Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study. *Am J Med* 2000; **109**(1): 9-14.
5. **Schmid B, Lüdtke, R, Selbmann HK, Kotter I, Tschirdewahn B, Schaffner W, Heide L.** Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Phytother Res* 2001; **15**(4): 344-50.
6. **Chrubasik S, Künzel O, Model A, Conradt C, Black A.** Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain. *Rheumatology* (Oxford) 2001, **40**(12): 1388-93.
7. **Biegert C, Wagner I, Ludtke R, Kotter I, Lohmuller C, Gunaydin I, Taxis K, Heide L.** Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials. *J Rheumatol* 2004; **31**(11): 2121-30.
8. **Schmid B, Kotter I, Heide L.** Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; **57**(5): 387-91.
9. **Chrubasik S, Conradt C, Black A.** Different views of health care professionals on the treatment of osteoarthritis including low back pain. *Rheumatology* (oxford) 2003, **42**(8): 1020-1.
10. **ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2.^a ed. Ed. Thieme, 2003.
11. **Chrubasik S, Pollak S, Black A.** Willow bark extract, a useful alternative for the treatment of osteoarthritis: comment on the editorial by Marcus and Suárez-Almazor. *Arthritis Rheum* 2003; **48**(1): 278-80.
12. **Peresun'ko AP, Bepalov VG, Limarenko AL, Aleksandrov VA.** Clinico-experimental study of using plant preparations from the flowers of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim for the treatment of precancerous changes and prevention of uterine cervical cancer. *Vopr Onkol* 1993; **39**(7-12): 291-5.
13. **Zhang B, He XL, Ding Y, Du GH.** Gaultherin, a natural salicylate derivative from *Gaultheria yunnanensis*: Towards a better non-steroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol* 2006; **530**(1-2): 166-71.
14. **Bell AJ, Duggin G.** Acute methyl salicylate toxicity complicating herbal skin treatment for psoriasis. *Emerg Med* (Fremantle) 2002; **14**(2): 188-90.
15. **Kapasakalidis PG, Rastall RA, Gordon MH.** Extraction of Polyphenols from Processed Black Currant (*Ribes nigrum* L.) Residues. *J Agric Food Chem* 2006; **54**(11): 4016-21.
16. **Garbacki N, Angenot L, Bassier C, Damas J, Tits M.** Effects of prodelphinidins isolated from *Ribes nigrum* on chondrocyte metabolism and COX activity. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002; **365**(6): 434-41.

17. **Garbacki N, Tits M, Angenot L, Damas J.** Inhibitory effects of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves on carrageenin acute inflammatory reactions induced in rats. *BMC Pharmacol* 2004; **4**(1): 25.
18. **Garbacki N, Kinet M, Nusgens B, Desmecht D, Damas J.** Proanthocyanidins, from *Ribes nigrum* leaves, reduce endothelial adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. *J Inflamm (Lond)* 2005; **2**: 9.
19. **Rombi M.** 100 Plantes Médicinales. Composition, Mode d'action et intérêt thérapeutique. 2.^a ed. Editions Romart, 1998.

Autores:

M. EMILIA CARRETERO ACCAME
TERESA ORTEGA HERNÁNDEZ-AGERO
(Vicepresidenta de INFITO)

M. PILAR GÓMEZ-SERRANILLOS CUADRADO

Profesoras titulares de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM

PLANTAS ANTIINFLAMATORIAS DE USO TÓPICO

ÁRNICA (*Arnica montana*)



DESCRIPCIÓN

Arnica montana L. es una especie herbácea, perenne, perteneciente a la familia Asteraceae que se desarrolla espontánea en regiones montañosas de Europa y es cultivada en la zona oeste de América del Norte. En Europa se cultiva también la especie *A. chamissonis* Less. subsp. *foliosa* (Nutt.) Maguiere, mientras que en América se incluyen otras especies como *A. fulgens*, *A. sosoria* y *A. cordifolia*.

Según la RFE (3.ª ed.), la droga la constituyen los capítulos florales desecados de *A. montana* L., especificando además que la flor de árnica debe contener no menos del 0,4% de lactonas sesquiterpénicas totales, expresado como tiglato de helenalina, calculado respecto a la droga desecada⁽¹⁾.

Presenta flores grandes, de color amarillo-anaranjado, rodeadas por un involucre de 18 a 24 brácteas pilosas. Popularmente se reconoce como la *flor de tabaco de la montaña* o la *perdición del leopardo*. Se trata de una especie protegida; la UE establece la regulación de su comercio internacional, requiriendo notificación de importación por estar incluida en el Anexo D de la Regulación del Consejo n.º 338/97. También está incluida en la directiva del Consejo de Europa (92/43) para la conservación del Hábitat, la Fauna y la Flora, dentro del Anexo V(b) que incluye a aquellas especies cuya recolección o explotación puede ser objeto de regulación^(2,3).

COMPOSICIÓN QUÍMICA^(2,4,5)

Posee como principios activos lactonas sesquiterpénicas (0,2-0,8%) del grupo del seudoguayanólido, principalmente ésteres de la helenalina y de la 11 α , 13-dihidrohelenalina con ácidos grasos de cadena corta (ácido acético, isobutírico, 2-metilbutanoico, isovalérico, metacrílico y tíglico). La proporción de unos u otros ésteres varía en función de su procedencia: Europa central o España, predominando en estas últimas el metacrilato, tiglató e isobutirato de dihidrohelenalina.

También contiene flavonoides (0,4-0,6%) (heterósidos de hispidulina, patuletina, betuletol, espinacetina, quercetagetina) y aceite esencial (5 ml/kg) constituido por ácidos grasos de bajo peso molecular, hidrocarburos terpénicos y derivados del timol.

Otros componentes de la flor de árnica son: alcaloides pirrolizidínicos (tusilagina e isotusilagina), poliacetilenos, ácidos fenólicos, alcanos y cumarinas.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Tradicionalmente los capítulos florales de *Arnica montana* L. y otras especies relacionadas se han usado por vía tópica, por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antiequimóticas, para el tratamiento de hematomas, esguinces, inflamaciones causadas por picaduras de insectos, gingivitis y aftas bucales, así como para el tratamiento sintomático de procesos reumáticos^(2,5,6,7,8).

También se ha observado actividad inhibidora de la agregación plaquetaria, antifúngica, antimicrobiana y antihistaminica.

Los principios activos, como ya se ha comentado, son las lactonas sesquiterpénicas, si bien otros constituyentes como los flavonoides, el aceite esencial y los poliacetilenos pueden contribuir a alguna de las propiedades enumeradas.

Las propiedades antiinflamatorias atribuidas tradicionalmente al árnica han sido avaladas científicamente, estableciendo, además, los estudios más recientes la actividad de sus principios activos aislados. Así la actividad antiinflamatoria de sus principales constituyentes, las lactonas sesquiterpénicas, se ha puesto de manifiesto en estudios que utilizan tanto rata (administración de 2,5 mg/kg/día durante tres semanas) como ratón (20 mg/kg) y en diversos modelos experimentales: test de reducción del edema plantar inducido por carragenina e inhibición de contorsiones (como indicador del dolor causado por la inflamación) inducidas por ácido acético.

En todos los ensayos llevados a cabo, la helenalina, administrada por vía i.p., manifestó una importante actividad antiinflamatoria, llegando en algunos casos la inhibición de la inflamación hasta el 93%^(9,10).

La aplicación tópica de algunas de las principales lactonas sesquiterpénicas (acetato y metacrilato de 11 α ,13-dihidrohelenalina) (1 μ mol/cm²) inhibe el edema en oreja provocado por aceite de croton (54 y 77%, respectivamente) comparando con un 44% de inhibición ocasionada por indometacina (0,2 μ mol/cm²)⁽¹¹⁾.

Asimismo se ha comprobado en animales de experimentación la permeabilidad cutánea de estos principios activos y, por tanto, su actividad antiinflamatoria, concluyendo que es mayor cuando se administran tópicamente preparados de *Arnica montana* que si se administran las lactonas sesquiterpénicas aisladas⁽¹²⁾.

Por otra parte, el árnica podría tener capacidad desintoxicante, pues la tintura administrada *per os* a animales intoxicados experimentalmente logró normalizar los valores de las enzimas hepáticas (arginasa, adenosin trifosfatasa, glucosa-6-fosfatasa y 5'-nucleotidasa) anormalmente alteradas⁽¹³⁾.

La actividad antiinflamatoria demostrada en los estudios *in vivo* ha quedado confirmada mediante ensayos *in vitro* que demuestran que las lactonas sesquiterpénicas del árnica, principalmente helenalina y 11 α ,

13 dihidrohelenalina, inhiben los factores de transcripción NF- κ B y NF-AT, ejerciendo este efecto a concentraciones micromolares. La diferencia de eficacia observada para ambos compuestos se explica por las variaciones estructurales y de conformación; helenalina previene la liberación de I κ B, necesario para la activación del factor de transcripción NF- κ B sin afectar a otros factores^(14,15).

También se ha establecido experimentalmente la actividad antibacteriana del extracto alcohólico de *A. montana*. El ensayo se ha realizado determinando la concentración mínima inhibitoria (CMI \leq 2.048 mg/ml) frente a un amplio número de bacterias, permitiendo el estudio recomendar el uso del extracto alcohólico en la profilaxis periodontal⁽¹⁶⁾.

Por otra parte, se ha estudiado la actividad frente a tripanosoma de seis lactonas sesquiterpénicas, incluyendo helenalina y acetato de 11 α , 13-dihidrohelenalina procedentes de *Arnica montana*; el ensayo se ha realizado determinando la CI50, concluyendo los autores que helenalina es la más activa frente a *Trypanosoma brucei rhodesiense*, de origen africano, y *T. cruzi*, de procedencia americana⁽¹⁷⁾.

Estudios recientes indican que la tintura de *A. montana* posee actividad neuroprotectora al aumentar la viabilidad en cultivos neuronales⁽¹⁸⁾. También se ha descrito la actividad antihistamínica en músculo liso de un liofilizado de flores de árnica⁽⁵⁾.

Existen trabajos que demuestran la actividad inhibidora plaquetaria de helenalina y 11 α , 13-dihydrohelenalina⁽¹⁹⁾.

Los ensayos clínicos no son numerosos pero sí contundentes. Un ejemplo de ello es el realizado para valorar la seguridad y eficacia de un gel de *A. montana* aplicado dos veces al día en pacientes (26 hombres y 53 mujeres) diagnosticados de osteoartritis de leve a moderada de rodilla. Tras un tratamiento de seis semanas se observó una disminución significativa del índice WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), apreciándose una mejoría tanto en la movilidad como en el dolor. La tolerancia al gel fue buena, reflejándose tan sólo un episodio de reacción alérgica⁽²⁰⁾.

También se han demostrado las propiedades analgésicas del árnica en el tratamiento de lesiones o daños del aparato locomotor ocasionados por la práctica de deportes, al establecerse el sinergismo de acción entre árnica y salicilato de hidroxietilo, administrado tópicamente a deportistas y pacientes con lesiones del aparato locomotor⁽²¹⁾.

INDICACIONES

La Comisión E alemana⁽⁴⁾ tiene aprobado su uso en aplicaciones tópicas como antiinflamatorio y analgésico para daños por accidentes (hematomas, dislocaciones, edemas por fracturas, contusiones, dolores reumáticos, etc.), así como antiséptico. No se aconseja su uso interno.

Por otra parte, ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*) incluye las siguientes indicaciones: tratamiento de cardenales, esguinces e inflamaciones causadas por picaduras de insectos; tratamiento de afecciones en la cavidad bucal como gingivitis y aftas y tratamiento sintomático de dolores reumáticos.

Se utiliza comúnmente formando parte de remedios homeopáticos, siendo muy numerosos los trabajos que hacen referencia a este empleo.

POSOLOGÍA

Salvo otra prescripción, se emplea, para uso externo, en forma de tintura con un contenido entre el 5 y el 25% V/V (ungüentos, cremas, geles o compresas) o de extracto fluido (5-25% V/V). Se emplea también una dilución de la tintura entre 3 y 10 veces en agua, el extracto fluido diluido y la infusión elaborada a partir de 2 g de flores secas en 100 ml de agua⁽⁴⁾.

EFFECTOS SECUNDARIOS, INTERACCIONES Y ADVERTENCIAS

Existen trabajos recientes sobre la seguridad de los preparados de *A. montana*. En general, los extractos poseen baja toxicidad aguda cuando se han estudiado en diversos tests en ratón, rata y conejo. Tampoco se han observado reacciones irritantes, de sensibilización, irritación ocular o fototoxicidad en ensayos realizados en ratón y cobaya⁽²²⁾.

En el test de mutagenicidad de Ames, el extracto de *A. montana* manifestó ligero potencial mutagénico debido probablemente a su contenido en flavonoides. Helenalina no resultó mutagénica en el citado test.

En cuanto a la toxicidad de los constituyentes, se han realizado estudios con lactonas sesquiterpénicas, flavonoides y alcaloides pirrolizidínicos. Los alcaloides pirrolizidínicos tusilagina e isotusilagina se consideran ca-

rentes de toxicidad, puesto que carecen de la insaturación 1,2 de la necina, considerada responsable de la toxicidad de este grupo de alcaloides⁽¹⁵⁾.

Se ha determinado la citotoxicidad, mediante el ensayo de MTT, de 21 flavonoides y 5 lactonas sesquiterpénicas presentes en distintas especies de árnica en líneas celulares de cáncer de pulmón y colorrectal humanas. Helenalina fue la más activa frente a las dos líneas celulares cancerígenas ensayadas, con una IC 50 de 0,4 y 1 μ M, respectivamente⁽²³⁾.

La DL50 de un extracto de flores de árnica se ha establecido en > 5 g/kg para la rata. En ratón los valores son de 123 mg/kg y 31 mg/kg tras administración oral e i.p., respectivamente. Para la helenalina los valores de DL50 son de 150 mg/kg en ratón y 125 mg/kg en rata, 90 mg/kg en conejo y 85 mg/kg en hamster^(22,24).

Al igual que para otras especies de la familia Asteraceae, se han descrito algunos casos de irritación cutánea y dermatitis por sensibilización para el árnica^(25,26).

Sólo se recomienda su empleo para uso externo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Real Farmacopea Española**, 3.^a ed. 2005.
2. **Bruneton J.** Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. Ed. Acribia. Barcelona, 2001.
3. **www.vc.ehu.es** (Universidad del País Vasco. Facultad de Farmacia. España).
4. **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal medicine. Expanded Commission E Monograph. American Botanical Council. Integrative Medicine Communications, 2000.
5. **Bruneli-Geray J, Debelmas AM.** Contribution a l'étude de l'*Arnica montana* L. *Plantes Méd Phytothér* 1969; **3**: 15-19.
6. **Newall CA, Anverson LA, Phillipson JD.** Herbal medicines. A guide for health-care professionals. The Pharmaceutical Press. London, 1996.
7. **Robbers JE, Tyler VE.** Tyler's Herbs of Choice. The Therapeutic use of Phyto-medicinals. The Haworth Herbal Press. London, 1999.
8. **www.umm.edu** (Medical center. Universidad de Maryland. Baltimore. USA)
9. **Hall IH, Starnes CO, Lee KH, Waddell TG.** Mode of action of sesquiterpenes lactones as anti-inflammatory agents. *J Pharm Sci* 1980; **69**: 537-43.
10. **Hall IH, Lee KH, Starnes CO, Sumida Y, Wu RY, Waddell TG.** Anti-inflammatory activity of sesquiterpene lactones and related compounds. *J Pharm Sci* 1979; **68**: 537-42.

11. **Klaas CA, Wagner G, Laufer S, Sosa S, Della Loggia R, Bomme U, Pahl HL, Merfort I.** Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals prepared from Arnica flowers. *Planta Med* 2002; **68**(5): 385-91.
12. **Wagner S, Suter A, Merfort I.** Skin penetration studies of Arnica preparations of their sesquiterpene lactones. *Planta Med* 2004; **70**(10): 897-903.
13. **Iaremii IM, Meshchysheva IF, Hrihor'ieva NP, Kostiuk LS.** Effect of *Arnica montana* tincture on some hydrolytic enzyme activities of rat liver in experimental toxic hepatitis. *Ukr Biokhim Zh* 1998; **70**(6): 88-91.
14. **Lyss G, Schmidt TJ, Merfort I, Pahl HL.** Helenalin, an anti-inflammatory sesquiterpene lactone from Arnica, selectively inhibits transcription factor NF-kappaB. *Biol Chem* 1997; **378**(9): 951-61.
15. **Merfort I.** Arnica: new insights on the molecular mode of action of a traditional medicinal plant. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003; **10**(1): 45-8.
16. **Iauk L, Lo Bue AM, Milazzo I, Rapisarda A, Blandino G.** Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytother Res* 2003; **17**(6): 599-604.
17. **Schmidt TJ, Brun R, Willuhn G, Khalid SA.** Anti-trypanosomal activity of helenalin and some structurally related sesquiterpene lactones. *Planta Med* 2002; **68**(8): 750-1.
18. **Marotta D, Marini A, Banaudha K, Maharaj S, Susan VM, Jonas WB.** Nonlinear effects of glutamate and KCl on glutamate toxicity in cultured rat cerebellar neurons. *Int J Neurosci* 2003; **113**(4): 491-502.
19. **Schroder H, Losche W, Strobach H, Leven W, Willuhn G, Till U, Schror K.** Helenalin and 11 alpha,13-dihydrohelenalin, two constituents from *Arnica montana* L., inhibit human platelet function via thiol-dependent pathways. *Thromb Res* 1990; **57**(6): 839-45.
20. **Knuesel O, Weber M, Suter A.** *Arnica montana* gel in osteoarthritis of the knee: an open, multicenter clinical trial. *Adv. Ther* 2002; **19**(5): 209-218.
21. **Kucera M, Horacek O, Kalal J, Kolar P, Korbela P, Polesna Z.** Synergetic analgesic effect of the combination of arnica and hydroxyethyl salicylate in ethanolic solution following cutaneous application by transcutaneous electrostimulation. *Arzneimittelforschung* 2003; **53**(12): 850-6.
22. **Anónimo.** Final report on the safety assessment of *Arnica montana* extract and *Arnica montana*. *Int J Toxicol* 2001; **20**(Suppl. 2): 1-11.
23. **Woerdenbag HJ, Merfort I, Passreiter CM, Schmidt TJ, Willuhn G, van Uden W, Pras N, Kampinga HH, Konings AW.** Cytotoxicity of flavonoids and sesquiterpene lactones from *Arnica* species against the GLC4 and the COLO 320 cell lines. *Planta Med* 1994; **60**(5): 434-7.

24. **Witzel DA, Ivie GW, Dollahite JW.** Mammalian toxicity of helenalina, the toxic principle of *Helenium microcephalum* DC (smallheadsneezeweed). *Am J Vet Res* 1976; **37**: 859-61.
25. **Paulsen E.** Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis* 2002; **47**(4):189-98.
26. **Reider N, Komericki P, Hausen BM, Fritsch P, Aberer W.** The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (*Arnica montana* L.) and marigold (*Calendula officinalis* L.). *Contact Dermatitis* 2001; **45**(5): 269-72.

Autores:

M. PILAR GÓMEZ-SERRANILLOS CUADRADO
M. EMILIA CARRETERO ACCAME
TERESA ORTEGA HERNÁNDEZ-AGERO
(Vicepresidenta de INFITO)
*Profesoras titulares de Farmacología.
Facultad de Farmacia. UCM*