

## Propiedades terapéuticas de la pimienta (*Piper nigrum*)

María Emilia Carretero Accame

Probablemente la pimienta es la especia mas consumida en el mundo y una de las que se conocen desde hace mas tiempo. Pero no solamente mejora las cualidades organolépticas de los alimentos y favorece su conservación sino que además, está dotada de propiedades terapéuticas interesantes que pueden ser beneficiosas para la salud.

*Piper nigrum* L., perteneciente a la familia Piperaceae, es una liana originaria de la India donde se utiliza en medicina tradicional desde hace muchos siglos. Se cultiva en diversos países del mundo, sobre todo de clima tropical, como la India, Brasil, Indonesia, Malasia, Sri Lanka, etc. El tallo de la planta es leñoso y las ramas que salen del mismo, llevan unas raicillas como zarcillos para poderse fijar sobre un soporte. Las flores van dispuestas en espigas, los frutos son bayas pequeñas, sésiles, de color inicialmente verde que va pasando a amarillo y finalmente a rojo cuando maduran.

Comercialmente se diferencia entre pimienta negra, blanca y verde. Las tres corresponden al fruto de la misma especie botánica encontrándose la diferencia entre ellas, en el momento de su recolección y la forma de preparación. La pimienta negra se recolecta cuando los frutos no están aún maduros y las espigas se dejan secar hasta que la superficie de los frutos se pone negra y muy rugosa. Su forma es mas o menos esférica y de 4 a 5 mm de diámetro; la verde es recolectada fresca, en verde, y suele conservarse en una disolución acuosa ácida, tiene un sabor fresco y es muy aromática. Por último, para preparar la pimienta blanca los frutos se recolectan completamente maduros, se sumergen en agua durante varios días y se raspan o se frotan para que se elimine la parte externa, es decir, el pericarpio y parte del mesocarpio, después se someten a desecación. Se presentan con la superficie lisa de color blanco-grisáceo y su tamaño es semejante a la negra.

En la legislación alimentaria (RD 2242/1984, de 26 de septiembre, por el que se aprueba la Reglamentación técnico-sanitaria para la elaboración, circulación y comercio de condimentos y especias) figuran en el artículo 5º: Clasificación y denominación de las especias, dentro del apartado 5 dedicado a los frutos:

“5.11. Pimienta blanca.- fruto maduro y privado de la parte externa del pericarpio, procedente de “*Piper nigrum*”, Linneo.

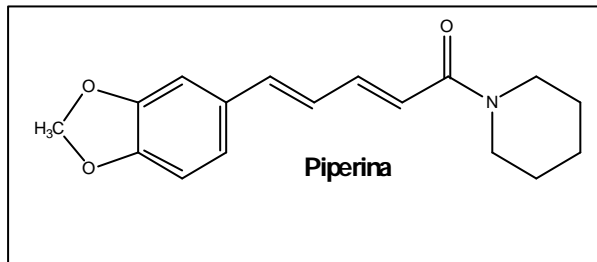
....

5.14. Pimienta negra.- Fruto incompletamente maduro y desecado procedente del “*Piper nigrum*”, Linneo.”

Los frutos de pimienta contienen un aceite esencial (aproximadamente 3 %), responsable de su aroma. Está constituido por mas de cien componentes distintos, principalmente hidrocarburos terpénicos: 50-74 % de monoterpenos (beta-pineno, limoneno, etc.) y 20-35 % de sesquiterpenos (beta-cariofileno, etc.) y además una proporción mucho menor de terpenoides oxigenados (13 %). Los responsables del sabor picante son amidas de la piperidina con ácidos aromáticos insaturados, principalmente piperina (amida de la piperidina y del ácido pipérico) en su conformación *trans*, *trans*. Se encuentran también amidas pirrolidínicas y algunas isobutilamínicas. Tanto el aceite esencial como las amidas forman parte de la oleorresina, obtenida a partir de los frutos mediante el empleo de disolventes y muy utilizada comercialmente por su fácil manejo. La droga contiene además almidón, prótidos y lípidos. Durante la molienda y

almacenamiento de la pimienta se producen algunos cambios en la composición del aceite esencial así como una disminución del contenido total del mismo.

Aunque la parte empleada como especia son los frutos y se encuentran publicaciones científicas sobre los mismos y sus extractos, también existen publicaciones sobre otras



partes de la planta como por ejemplo las hojas, pero sobre todo, la mayor parte de los trabajos se han llevado a cabo para conocer la actividad de su principio activo aislado, la piperina. Este alcaloide administrado de forma continua estimula los enzimas digestivos pancreáticos (lipasas,

amilasas y proteasas) e intestinales (lipasas), mejorando la digestión. Ha demostrado también poseer actividad antimetastásica, antitumoral, antidepresiva, antiinflamatoria, antitiroidea, protectora hepática e inmunoestimulante, entre otras y ser capaz de prevenir el estrés oxidativo. La piperina inhibe además los enzimas hepáticos que regulan el metabolismo de muchos fármacos por lo que puede aumentar la biodisponibilidad de los mismos.

La pimienta se ha utilizado como digestivo ya que posee propiedades estimulantes de las secreciones digestivas, aunque debe tenerse precaución con las dosis pues puede causar daños en la mucosa gástrica. Diversos ensayos en animales han demostrado como la pimienta negra, al igual que ocurre con otras especias, estimula la secreción de la saliva y la actividad de la amilasa salivar.

En cuanto a sus efectos negativos, se ha comprobado que la administración de piperina origina estimulación de receptores histamínicos  $H_2$ , originando un incremento significativo de las secreciones y daños en la mucosa. Sin embargo, otros estudios evidencian un efecto gastroprotector. Por ejemplo, en ratas, la administración intragástrica de piperina, a dosis de 25, 50 y 100 mg/kg, induce actividad protectora dosis dependiente frente a las úlceras experimentales. A las dosis más elevadas se observan porcentajes de protección superiores al 50% en el caso de las úlceras experimentales provocadas por indometacina o ácido clorhídrico.

Sobre el intestino, piperina parece inducir un incremento en la absorción. Algunos autores indican que podría modular la permeabilidad de la membrana debido a su naturaleza apolar, de tal forma que interactuaría con las moléculas lipídicas y las porciones hidrófobas de las proteínas provocando un cambio conformacional que favorecería la absorción. Asimismo se postula la posibilidad de que pueda actuar favoreciendo la síntesis de proteínas estructurales y por ello incrementando la superficie de absorción en el intestino delgado.

La pimienta negra también se ha utilizado como antidiarreico en formulaciones de remedios tradicionales elaborados con plantas medicinales. Se ha comprobado experimentalmente en ratón que piperina, a dosis de 8 y 32 mg/kg por vía oral, inhibe las diarreas inducidas por aceite de ricino, ácido araquidónico o  $MgSO_4$ .

Por otra parte, la administración oral de pimienta negra parece enlentecer el tránsito de alimentos en el tubo digestivo, efecto que podría estar en relación con el efecto inhibitor del vaciamiento gástrico, independientemente de la secreción de ácido y pepsina, y del tránsito intestinal observado para piperina.

Sobre la secreción y composición biliar, la administración mediante sonda de dosis bajas de *P. nigrum* y piperina, provocó en rata un aumento en los sólidos biliares. Sin embargo, la administración en la dieta de ambas cosas durante cuatro semanas, ocasiona incremento del flujo biliar acompañado de una disminución de los sólidos, efecto

hidrocolagogo. Ni la pimienta ni la piperina actúan sobre el colesterol y ácidos biliares, pero incrementan la secreción de ácidos urónicos pudiendo eliminarse algunos de sus componentes como glucurónidos.

La pimienta posee también propiedades antioxidantes. Los extractos acuoso y etanólico de los frutos de *P. nigrum*, mostraron una potente actividad antioxidante y captadora de radicales libres en diversos ensayos. En estos extractos se valoró su contenido en fenoles totales expresados como equivalentes de ácido gálico, conteniendo en 1 mg de extracto 54,3 y 42,8 microg de fenoles totales el extracto acuoso y etanólico respectivamente. Pero posteriormente se ha demostrado en otro trabajo de investigación que esta actividad es debida además al aceite esencial y a la oleoresina que contiene la pimienta. Dichos componentes aislados mostraron una fuerte actividad en diversos ensayos *in vitro*.

Estudios también *in vitro* han demostrado que piperina, a bajas concentraciones, actúa como captador de radicales hidroxilo mientras que, a concentraciones elevadas, revierte el proceso, activando la reacción de Fenton y por ello generando radicales libres. Parece ser más eficaz en la prevención de la peroxidación lipídica, aunque con menor potencia que otros antioxidantes. También se ha mostrado moderadamente eficaz en la prevención de la oxidación del LDL-colesterol, y en menor medida en la prevención de los procesos oxidativos originados durante el proceso diabético y algunos tipos de cáncer inducidos por diferentes carcinógenos. Asimismo, tanto los extractos acuosos de pimienta negra como la piperina podrían modular la vía de la 5-lipoxigenasa. La eficacia antitumoral y antimetastásica, evidenciada mediante ensayos realizados *in vitro* e *in vivo*, atribuida a piperina, parece estar relacionada con estas propiedades antioxidantes.

Algunos ensayos recientes han demostrado las propiedades inmunoestimulantes de la piperina, lo que justifica el empleo de los frutos de pimienta sobre el sistema inmune en la medicina tradicional de la India. La inmunomodulación inducida por la piperina se puede atribuir sin duda a sus propiedades citoprotectoras, antioxidantes, antiapoptóticas, restauradoras de la capacidad de respuesta de diferentes tipos celulares frente a la proliferación inducida por mitógenos e inhibidoras de la liberación de citocinas.

Igualmente se ha comprobado la actividad antialérgica de un preparado a base de plantas entre las que se encuentran incluidos los frutos de pimienta, así como de la piperina aislada.

La pimienta negra es también estimulante del sistema nervioso central. La administración de diversas dosis de piperina (5, 10 y 20 mg/kg) a ratas, durante una a cuatro semanas, produjo en los animales una actividad antidepresiva y un incremento de la función cognitiva durante todo el tratamiento. El efecto antidepresivo es comparable al conseguido con fluoxetina y con clorhidrato de donepezilo utilizados como control. Este efecto podría ser debido a que la piperina parece incrementar los niveles de serotonina.

La piperina ha demostrado además poseer actividad analgésica, anticonvulsivante y potenciar el tiempo de sueño inducido por pentobarbital. Este último efecto puede ser debido a la inhibición del sistema enzimático microsomal hepático producido por piperina.

También se ha constatado experimentalmente la actividad antiinflamatoria de la piperina tanto en fase aguda como en inflamación crónica y una actividad estimulante del crecimiento de melanocitos que podría emplearse con fines terapéuticos en el tratamiento del vitíligo. Así mismo presenta actividad antimicrobiana, insecticida y larvicida, y es rubefaciente cuando se aplica por vía tópica.

Con relativa frecuencia, la pimienta comercial puede estar contaminada por mohos, levaduras y microorganismos. Ello es debido por una parte, a la elevada humedad y

temperatura en los países tropicales, lo que favorece el desarrollo de microorganismos y por otra, a que en ocasiones no se prepara en las debidas condiciones. Para evitar esta contaminación se puede recurrir a diversos procedimientos, el mejor parece ser la irradiación con energías ionizantes. La irradiación gamma a 10 kGy es suficiente para eliminar los microorganismos que puedan encontrarse en los frutos, produciendo unos cambios mínimos en sus propiedades fisicoquímicas. La conservación del producto a unos 4° C es importante para mantener la calidad microbiológica y evitar la pérdida de piperina.

Aunque algunos ensayos antiguos discutían sobre la seguridad del empleo de pimienta y piperina, debido a la semejanza química entre esta última con sustancias potencialmente carcinógenas como safrol, estragol y metileugenol, estudios posteriores han demostrado la ausencia de efectos tóxicos. En ratas, no se han observado efectos adversos tras la administración de hasta 250 veces la cantidad utilizada normalmente en humanos. La piperina tampoco ha manifestado genotoxicidad ni inmunotoxicidad en animales de experimentación.

Sobre el sistema reproductivo, principalmente sobre la fertilidad, diferentes ensayos realizados en animales ponen de manifiesto alteraciones importantes tanto en machos como en hembras, con dosis superiores a los 10 mg de piperina.

En cuanto a posibles interacciones, algunos estudios refieren la incidencia del alcaloide piperina sobre la biotransformación y biodisponibilidad de algunos fármacos. Este compuesto se comporta como un inhibidor no específico de las diferentes isoformas del citocromo P<sub>450</sub> y por ello, como un potente inhibidor del metabolismo de algunos fármacos, principalmente de aquellos que han de pasar por procesos de hidroxilación aromática y/o de glucuronidación para ser metabolizados. Por ejemplo, en ratas, la administración oral de piperina inhibe las actividades hepáticas de AHH (aril-hidrocarbono-hidroxilasa) y UDP-glucuronil transferasa.

En el incremento de la biodisponibilidad parecen conjugarse dos mecanismos: una absorción más rápida en el tracto gastrointestinal y una protección frente a la metabolización hepática de primer paso. Se ha comprobado que la administración de piperina (20 mg/día durante 7 días) incrementa la biodisponibilidad de dosis orales únicas de propranolol (40 mg), teofilina (150 mg) y fenitoína en humanos. En animales de experimentación se ha verificado igualmente como la piperina puede disminuir la eliminación de fenitoína y el incremento de parámetros farmacocinéticos como vida media, área bajo la curva (AUC), etc., de antibióticos beta-lactámicos, amoxicilina y cefotaxima.

Se realizó un ensayo clínico doble ciego frente a placebo, en el que se estudió el efecto de un extracto de pimienta negra rico en piperina (98%) (5 mg) sobre los niveles plasmáticos de coenzima Q<sub>10</sub>, tras su administración por vía oral (dosis de 90 o 120 mg durante 14 o 21 días). La administración del alcaloide originó un incremento del 30% del AUC de coenzima Q<sub>10</sub> frente a lo observado en el grupo placebo. Algo similar ocurre cuando se administran conjuntamente piperina (20 mg) y curcumina (2 mg) en humanos. La administración concomitante origina un incremento de hasta un 2000% en las concentraciones plasmáticas de curcumina durante la primera hora tras la ingestión de la misma.

Por otra parte, en las hojas de pimienta negra se han encontrado lignanos como cubebina y 3,4-dimetoxi-3,4-desmetilendioxicubebina, compuestos que pueden formar parte de formulaciones cosméticas para el cuidado del cabello. Recientemente se ha estudiado el efecto antialérgico de las hojas de *Piper nigrum* ya que como es lógico, es de gran interés que los ingredientes de los cosméticos sean antialérgicos. Como se ha comentado anteriormente la piperina tiene actividad antialérgica, pero en las hojas de

pimienta prácticamente no se encuentra este alcaloide, por lo que si tiene tal actividad se tiene que deber a otro tipo de principios activos. Se ha comprobado que la administración de un extracto de hojas produce un efecto inhibitor de la liberación de histamina, por tanto antialérgico, en un modelo experimental en ratón *in vivo*, así como se ha observado la misma actividad *in vitro*, para los dos lignanos aislados, sobre mastocitos peritoneales de rata.

Otras especies del género *Piper* se utilizan también como especia en algunos países (*P. longum*, *P. officinarum*, *P. guineense*, etc.) y algunas por sus propiedades terapéuticas como por ejemplo *P. betle*. Esta última se conoce como *Betel* y es muy común el consumo de sus hojas en la India, mascada juntamente con nuez de areca, a veces con tabaco y otras especias, como estimulante. O también los rizomas de kava, kawa o kava-kava, procedentes de *P. methysticum*, que son utilizados en forma de bebida en ceremonias religiosas en las islas del Pacífico (Polinesia). El rizoma de kava contiene alfa-pironas denominadas kavapironas o kavalactonas que están dotadas de propiedades ansiolíticas, por lo que esta droga se ha utilizado en el mundo occidental para tratar problemas de ansiedad. Desde hace unos años su comercialización se ha prohibido en diversos países debido a la aparición de algún caso de toxicidad hepática. En España, desde el año 2001, se han retirado por orden de la Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, todos los productos con kava que hubiera en el mercado, incluso los medicamentos homeopáticos que lo incluyan en una dilución menor a D6.

## Bibliografía

- ? **Amit A, Saxena VS, Pratibha N, et al.** Mast cell stabilization, lipoxygenase inhibition, hyaluronidase inhibition, antihistaminic and antispasmodic activities of Aller-7, a novel botanical formulation for allergic rhinitis. *Drugs Exp Clin Res* 2003, **29**(3): 107-15.
- ? **Bai YF, Xu H.** Protective action of piperine against experimental gastric ulcer. *Acta Pharmacol Sin* 2000, **21**(4): 357-9.
- ? **Bajad S, Bedi KL, Singla AK, Johri RK.** Antidiarrhoeal activity of piperine in mice. *Planta Med* 2001, **67**(3): 284-7.
- ? **Bano G, Raina RK, Zutshi U et al.** Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991, **41**(6): 615-7.
- ? **Ganesh Bhat B, Chandrasekhara N.** Effect of black pepper and piperine on bile secretion and composition in rats. *Nahrung* 1987, **31**(9): 913-6.
- ? **Gülçin I.** The antioxidant and radical scavenging activities of black pepper (*Piper nigrum*) seeds. *Int J Food Sci Nutr* 2005, **56**(7): 491-9.
- ? **Hirata N, Naruto S, Inaba K, et al.** Histamine release inhibitory activity of *Piper nigrum* leaf. *Biol Pharm Bull* 2008, **31**(10): 1973-6.
- ? **Kapoor IPS, Singh B, Singh G, et al.** Chemistry and *in vitro* antioxidant activity of volatile oil and oleoresins of black pepper (*Piper nigrum*). *J Agric Food Chem* 2009, **57**(12): 5358-64.
- ? **Mujumdar AM, Dhulev JN, Deshmukh VK, et al.** Anti-inflammatory activity of piperine. *Jpn J Med Sci Biol* 1990, **43**(3): 95-100.
- ? **Mujumdar AM, Dhulev JN, Deshmukh VK, et al.** Effect of piperine on pentobarbitone induced hypnosis in rats. *Indian J Exp Biol* 1990, **28**(5): 486-7.
- ? **Naidu KA, Thippeswamy NB.** Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by active principles from spices. *Mol Cell Biochem* 2002, **229**(1-2):19-23.
- ? **Ononiwu IM, Ibeneme CE, Ebong OO.** Effects of piperine on gastric acid secretion in albino rats. *Afr J Med Med Sci* 2002, **31**(4): 293-5.
- ? **Orav A, Stulova I, Kailas T, Müürisepp M.** Effect of storage on the essential oil composition of *Piper nigrum* L. fruits of different ripening states. *J Agric Food Chem* 2004, **52**(9): 2582-6.
- ? **Pathak N, Khandelwal S.** Cytoprotective and immunomodulating properties of piperine on murine splenocytes: an *in vitro* study. *Eur J Pharmacol* 2007, **576**(1-3): 160-70.
- ? **Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, et al.** Effect of piperine on the steady-state pharmacokinetics of phenytoin in patients with epilepsy. *Phytother Res* 2006, **20**(8): 683-6.
- ? **Prasad NS, Raghavendra R, Lokesh BR, Naidu KA.** Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004, **70**(6):521-8.
- ? **Reddy SV, Srinivas PV, Praveen B et al.** Antibacterial constituents from the berries of *Piper nigrum*. *Phytomedicine* 2004, **11**(7-8): 697-700.
- ? **Shoba G, Joy D, Joseph T et al.** Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998, **64**(4):353-6.

- ? **Srinivasan K**. Black Pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007, 47(8): 735–748.
- ? **Waje CK, Kim HK, Kim KS, et al.** Physicochemical and microbiological qualities of steamed and irradiated ground black pepper (*Piper nigrum* L.). *J Agric Food Chem* 2008, 56(12): 4592-6.
- ? **Wattanathorn J, Chonpathompikunlert P, Muchimapura S et al.** Piperine, the potential functional food for mood and cognitive disorders. *Food and Chem Toxicol* 2008, 46 (9): 3106-10.