

## COMPUESTOS FENÓLICOS

Generalmente todos los vegetales, como producto de su metabolismo secundario normal, son capaces de biosintetizar un elevado número de compuestos fenólicos, algunos de los cuales son indispensables para sus funciones fisiológicas y otros son de utilidad para defenderse ante situaciones de estrés (hídrico, luminoso, etc). A pesar de que todos ellos presentan una estructura fenólica, núcleo aromático que contiene un grupo hidroxílico libre o sustituido, se diferencian de otros compuestos que también poseen esta estructura fenólica (monoterpenos), en su origen biosintético. Los compuestos fenólicos a los que nos vamos a referir en los próximos artículos se originan principalmente a través de dos rutas biosintéticas: la ruta del ácido sikímico que conduce, mediante la síntesis de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina), a los ácidos cinámicos y sus derivados (**fenoles sencillos, ácidos fenólicos** y derivados, **cumarinas, lignanos** y derivados del fenilpropano), y la ruta de los poliacetatos por la cual se originan **quinonas, xantonas, orcinoles**, etc. Igualmente, algunos de los compuestos fenólicos que vamos a considerar como principios activos de plantas medicinales se originan a través de rutas mixtas que combinan la vía del sikimato y del acetato, es el caso por ejemplo de los **flavonoides**, o que surgen a través de la combinación de la vía del mevalonato, origen de los compuestos terpénicos, con la vía del sikimato (furano y piranocumarinas, etc.).

Nos ocuparemos a partir de ahora de todas aquellas plantas medicinales que lo son debido a que algunos de sus principios activos son de naturaleza fenólica, clasificadas según el origen biogenético de los mismos, aunque en muchas ocasiones no se conozca exactamente el compuesto responsable de su actividad.

### COMPUESTOS FENÓLICOS: SIKIMATOS I

#### A.- FENOLES SENCILLOS

En este grupo se incluyen compuestos poco abundantes en la naturaleza y de escaso valor terapéutico a excepción de la hidroquinona, que en forma de glucósido se localiza en algunas plantas medicinales pertenecientes a las familias Ericaceae y Rosaceae. De todas ellas, las más empleadas por su poder antiséptico de vías urinarias son la gayuba y algunos tipos de brezo.

#### **GAYUBA**

*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. perteneciente a la familia Ericaceae, es un arbusto pequeño, perenne, con flores en forma de cascabel de color blanco-rosado, frutos en baya y cuyas hojas -que constituyen la droga- son ovaladas o espatuladas, enteras, coriáceas y lampiñas, de color verde oscuro.

En su composición química se encuentran abundantes taninos gálicos, ácidos fenólicos, triterpenos, iridoides y flavonoides y, como principio activo, heterósidos fenólicos, principalmente arbutósido que se hidroliza a nivel intestinal liberando una genina, la hidroquinona; va acompañado de su derivado metilado, el metil-arbutósido.

La hidroquinona, una vez absorbida se conjuga como derivados glucurónidos y éste-

res sulfato. Si la orina es alcalina, los conjugados especialmente los sulfatos se saponifican parcialmente y la hidroquinona libre produce su efecto antiséptico al ser eliminada por vía urinaria. La gayuba es eficaz si se mantiene el pH alcalino, lo que requiere una dieta adecuada o bien la administración conjunta de bicarbonato (6-8 g/día), por tanto no debe utilizarse durante periodos prolongados. La Comisión E alemana recomienda la gayuba en casos de inflamación del tracto urinario, considerando que es bacteriostático, no acuarético.



La gayuba es un antiséptico urinario con propiedades diuréticas, ésta última actividad ha sido demostrada recientemente por experimentación animal sobre ratas. Se utiliza en inflamaciones de vías urinarias y vejiga, en casos de cistitis, uretritis, etc.

Por otra parte, la hidroquinona inhibe la síntesis de la

melanina y lo mismo ocurre con la gayuba. *In vitro* se ha estudiado el efecto del extracto metanólico de hojas de gayuba y del arbutósido aislado de las mismas sobre la síntesis de la melanina, comprobándose que tanto el extracto como el heterósido aislado presentan un efecto inhibitorio de la actividad de la tirosinasa (enzima que transforma la tirosina en dopaquinona). Al comprobar el efecto inhibitorio de la síntesis de melanina del extracto metanólico de seis especies de *Arctostaphylos*, se piensa que sobre todo dos de ellas, *A. patula* y *A. viscida*, podrían aplicarse como agentes despigmentantes para la piel.

## **B.- ACIDOS FENÓLICOS**

Este grupo de compuestos se caracteriza por poseer en su estructura química el anillo aromático y el grupo hidroxílico comunes a los compuestos fenólicos y una función carboxílica. Los ácidos fenólicos que tienen interés terapéutico son derivados del ácido benzoico o del ácido cinámico (caféico, ferúlico, *p*-cumárico). Los primeros son muy abundantes en la naturaleza tanto libres, como ácidos o aldehídos (vainillal, anisaldehído), como combinados en formas heterosídicas, correspondiendo a este grupo la unidad básica estructural (ác. gálico) de los taninos gálicos o hidrolizables. Los segundos también son abundantes en la naturaleza pero en este caso se encuentran casi siempre esterificados con azúcares, alcoholes alifáticos, ácido quínico (ac. clorogénico), otros metabolitos secundarios (flavonoides) o bien amidificados.

Entre las plantas medicinales que poseen ácidos fenólicos vamos a destacar la alcachofa con actividad colerética, el ortosifón con actividad diurética y la equinácea empleada por sus propiedades inmunoestimulantes. Igualmente incluimos en este capítulo, plantas medicinales, reina de los prados y sauce, que poseen derivados del ácido salicílico con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética.

## ALCACHOFA

*Cynara scolymus* L., Asteraceae, es una planta herbácea cultivada por sus receptáculos y la base de sus brácteas que se consumen en alimentación. En terapéutica se emplean sus hojas principalmente como colerético.

La planta presenta en el primer año de vegetación una roseta de hojas de gran tamaño, muy segmentadas, sin espinas, tomentosas y con la nerviación muy marcada; estas hojas son las preferidas para su uso en farmacia.

Contiene como principios activos principalmente ácidos fenólicos y ésteres de los mismos: ácido cafeico, cafeilquínico, dicafeilquínico, etc.; la cinarina es el ácido 1,5-*O*-dicafeilquínico. También debe su actividad a la presencia de flavonoides (la mayor parte derivados de la luteolina); Contiene además inulina, ácidos alcoholes como el ácido málico, láctico, fumárico, etc., aceite esencial, fitosteroles, triterpenos, taninos, lactonas sesquiterpénicas amargas (cinaropicrina).

La hoja de alcachofa posee propiedades diuréticas, coleréticas, hepatoestimulantes; disminuye los niveles séricos de lípidos y colesterol. Se ha comprobado experimentalmente, que la cinarina en ratas, aumenta el flujo biliar, así mismo *in vitro* se ha observado el efecto hepatoprotector frente a tetracloruro de carbono, sobre hepatocitos aislados de rata.

Muy recientemente se ha publicado el resultado de diversas investigaciones clínicas que demuestran la eficacia y seguridad de los extractos de alcachofa en disfunciones hepato-biliares y problemas digestivos, así como confirman el efecto hepatoprotector e hipolipidemiante. Los compuestos responsables de la actividad parecen ser principalmente los ácidos cafeilquínicos y los flavonoides. Las hojas de alcachofa poseen también una marcada actividad antioxidante.

Aunque la droga carece de toxicidad, los preparados que contienen alcachofa pueden producir alergia, especialmente a personas sensibles, lo mismo que ocurre con muchas otras especies de la familia Asteraceae.

## ORTOSIFÓN

También llamado Té de Java corresponde a las hojas y extremidades de los tallos de la especie *Orthosiphon stamineus* Benth. (= *O. spicatus* Benth= *O. aristatus*

(Blume) Miq.) de la familia Lamiaceae. Es una planta perenne de hasta 60 cm de altura con tallo cuadrangular y hojas cortamente pecioladas con el margen aserrado. Las flores son de color violeta claro, están agrupadas en verticilos con los estambres y el estilo muy largos (3 cm) sobresaliendo del cáliz por lo que también se denomina en sus países de origen como "barba de gato". Es originaria del Sudeste Asiático y se cultiva en Indonesia.

Contiene sales minerales ricas en potasio en porcentaje elevado (3 %), compuestos fenólicos: ésteres del ácido cafeico (ac. rosmarínico, ácidos mono y dicafeil-tartárico y derivados del



ácido litospérmico) y flavonoides polimetoxilados (sinensetina, eupatorina, salvigenina y ramnacina), un aceite esencial (0,02-0,06 %) cuyos componentes mayoritarios son de naturaleza sesquiterpénica, diterpenos derivados del pimarano (ortosifoles A-E) y saponinas triterpénicas.

Es una droga diurética enérgica que favorece la eliminación de cloruros y restos nitrogenados. Presenta además un ligero efecto colagogo y espasmolítico.

Ensayos en animales de experimentación han demostrado los efectos beneficiosos de los litospermatos sobre el funcionamiento renal.

Aunque no existen ensayos clínicos que avalen su eficacia terapéutica, estudios en animales de experimentación justifican su utilización como diurético en enfermedades de naturaleza bacteriana e inflamatorias del aparato urinario y en litiasis renales. Igualmente, por su efecto diurético puede emplearse como coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial ligera y en tratamientos adelgazantes, siempre administrada con importantes cantidades de líquidos.

## **EQUINÁCEA**

Con este nombre se conoce en fitoterapia a la raíz fusiforme y los rizomas obtenidos de la especie *Echinacea angustifolia* DC., aunque en ocasiones se emplean las especies *E. pallida* Nutt. y en Alemania la parte aérea de la especie *E. purpurea* (L) Moench. de la familia Asteraceae. Todas ellas son originarias del Norte de América, cultivándose en la actualidad en la zona centroeuropea, principalmente la *E. purpurea*.

La planta posee una roseta de hojas enteras, lanceoladas y vellosas. Sus flores son de color violeta a púrpura dependiendo de la especie y crecen en los extremos de los tallos. La raíz es de color pardo grisáceo con estrías.

Formando parte de su composición química figuran: polisacáridos inmunoestimulantes: 4-O-metilglucuronoarabino-xilano; un ramnoarabinogalactano ácido y un arabinogalactano; ácidos fenólicos libres (cafeico, achicórico, caftárico, dicafeilquínico) y ésteres del ácido cafeico (equinacósido -0.5 a 1%- y verbascósido); compuestos poliacetilénicos y alquilamidas (isobutilamidas). También contiene un porcentaje pequeño de alcaloides pirrolizidínicos: isotusilagina y tusilagina (0.006 %). En la parte aérea contiene un aceite esencial rico en borneol, acetato de bornilo, cariofileno, humuleno, etc. Esta composición química varía ligeramente de unas especies a otras.



Desde hace algún tiempo se viene utilizando en terapéutica por sus propiedades inmunoestimulantes ya que aumenta los mecanismos de defensa del organismo a través de una estimulación general no específica, incrementando la fagocitosis y la actividad de las células efectoras. La equinácea origina un aumento de la liberación a partir de macrófagos y linfocitos T del factor

de necrosis tumoral (TNF), mediador polipeptídico proinflamatorio con actividad antitumoral y de interferones, proteínas con actividad antitumoral y antiviral. Asimismo ha mostrado, debido a su contenido en polisacáridos, una importante actividad antiinflamatoria y antiedematosa a través de la inhibición de la hialuronidasa tisular y bacteriana que impide la difusión de los gérmenes patógenos.

Distintos ensayos clínicos (mas de 30 desde 1994), algunos controvertidos, han probado la eficacia inmunomoduladora y antiviral de esta droga, aunque no han sido capaces de establecer con claridad las indicaciones terapéuticas, formas de administración y dosis a administrar.

Los principios activos inmunoestimulantes no están totalmente definidos pues ensayos farmacológicos realizados *in vitro* e *in vivo* han demostrado eficacia inmunoestimulante para las fracciones polisacarídicas, poliacetilénicas, fenólicas (ac. achicórico) e incluso para las isobutilamidas. Por tanto, parece probable que los efectos terapéuticos de esta droga sean debidos a una acción sinérgica de todos ellos.

En un ensayo aleatorio a doble ciego, controlado con placebo, realizado en 1997 con una muestra de 120 pacientes con síntomas iniciales de infección aguda de vías respiratorias altas, se comprobó la eficacia de esta droga en la prevención y acortamiento del resfriado común.

Presenta igualmente una importante actividad cicatrizante y reepitelizante, reduciendo el número de necrosis celulares. Favorece la formación del tejido de granulación responsable de la curación de las heridas, estimula la proliferación de los fibroblastos, células fundamentales del tejido conjuntivo que son responsables de la regeneración de los tejidos y formación de cicatrices. A esta acción cicatrizante se une una acción antivírica y antibiótica debida a la presencia del equinacósido y otros ésteres cafeicos.

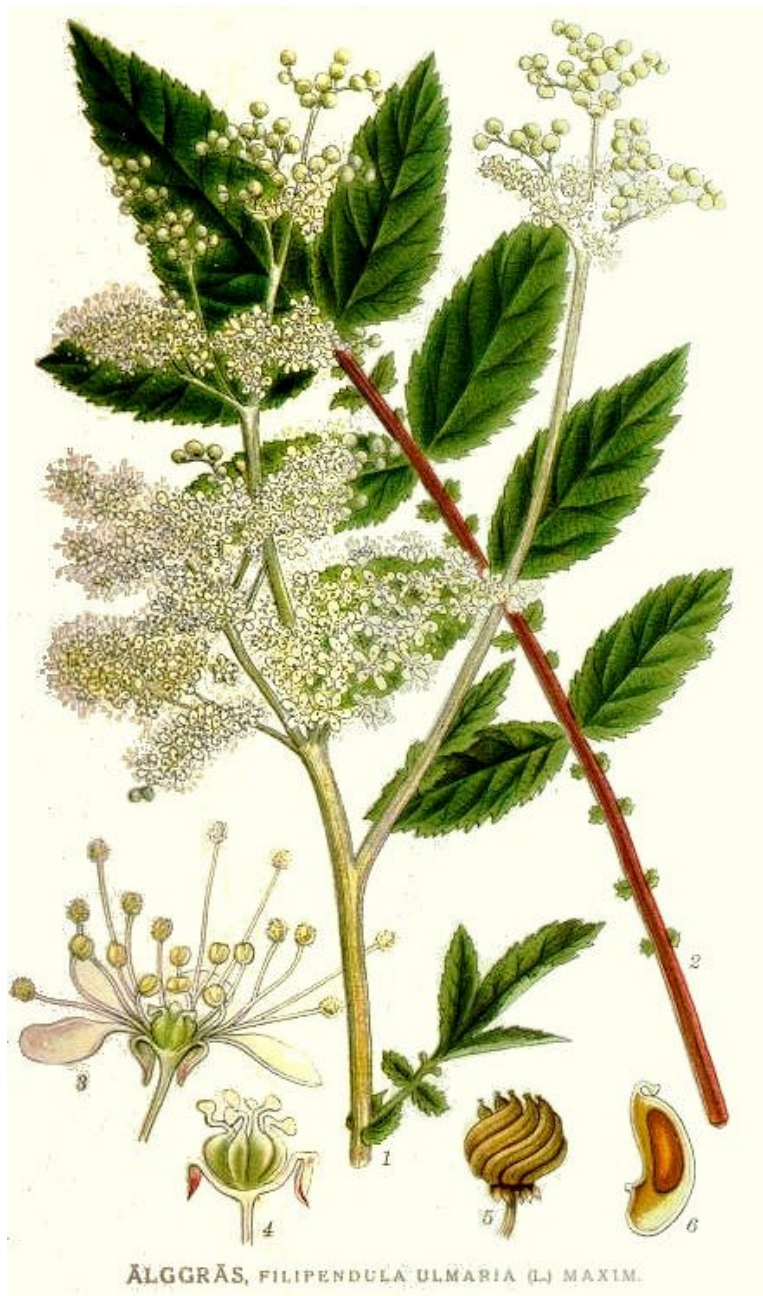
En base a los efectos farmacológicos mencionados, está indicada en forma de droga pulverizada, zumo obtenido por expresión de la parte aérea (*E. purpurea*) o extracto hidroalcohólico, en administración oral o tópica, en la profilaxis y tratamiento de infecciones de vías respiratorias de distinta etiología (resfriado común, gripe, sinusitis y agmialitis) y en infecciones biliares y urinarias, sobre todo en casos de afecciones prostáticas por su efecto descongestivo. Especialmente recomendada en lesiones de la piel como acné, psoriasis, eczemas y heridas superficiales.

La Comisión E alemana indica el extracto alcohólico de las raíces de *E. pallida* para el tratamiento combinado de infecciones respiratorias de tipo vírico (gripe) y el zumo obtenido por expresión de la parte aérea de *E. purpurea*, como tratamiento de apoyo en infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior y vías urinarias. Igualmente esta Comisión considera la equinácea eficaz en el tratamiento de heridas superficiales.

La presencia, aunque en muy pequeña proporción, de alcaloides pirrolizidínicos hepatotóxicos, aconseja que los tratamientos con esta droga no excedan de 8 semanas, evitando su administración conjunta con fármacos que puedan causar daño hepático (amiodarona, metotrexato, etc.).

## REINA DE LOS PRADOS o ULMARIA

La *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (= *Spirea ulmaria*), perteneciente a la familia Rosaceae es una especie herbácea, vivaz, con pequeñas flores blanquecinas dispuestas en corimbos y hojas alternas grandes divididas, con los bordes del limbo dentado.



La especie crece por toda Europa, excepto en la zona mediterránea. La droga está constituida tanto por las sumidades floridas como por las flores desecadas, utilizadas en medicina popular como diurético y antirreumático.

En su composición química se encuentran heterósidos de ácidos fenoles, especialmente el monotropitósido, que se hidroliza a nivel intestinal, en un disacárido la primaverosa (glucosa-xilosa) y una genina que es el salicilato de metilo, verdadero principio activo; también contiene el primaverósido del aldehído salicílico o espi-reósido. La droga contiene además aceite esencial, abundantes taninos, flavonoides y antocianos.

Su actividad es principalmente antiinflamatoria, analgésica y antipirética, estas acciones se deben a los derivados salicilados. La presencia de flavonoides hace que también posea propiedades diuréticas. Se emplea en procesos gripales, en el tratamiento de afecciones reumáticas, en diversos dolores como cefaleas, etc.

La ulmaria posee una actividad anticoagulante marcada, semejante a la producida por la heparina.

Un ensayo experimental y clínico ha mostrado la eficacia de la administración tópica de preparados de flores de ulmaria en el tratamiento del cáncer uterino cervical.

Curiosidad: la denominación *Aspirina*<sup>o</sup> se debe a esta especie, procede del nombre del género: *Spirea*, ya que de la planta se aisló el salicilato de metilo.

## SAUCE

Se emplean diversas especies del género *Salix* (*alba*, *purpurea*, *fragilis*, etc.) de la familia Salicaceae. Se utilizan las cortezas, principalmente de las ramas jóvenes, de estos árboles dioicos, que crecen por toda Europa, especialmente en zonas húmedas.

Las cortezas de sauce son coriáceas pero flexibles, de color grisáceo su superficie externa y amarillento la interna, aunque esto depende un poco de la especie, y su fractura es fibrosa.



Contiene como principios activos he-

terósidos de fenoles simples, especialmente salicósido, (la proporción en que se encuentra es variable según la especie, probablemente *S. purpurea* y *S. fragilis* son las más ricas, contenido medio 7 %) que en el organismo, a nivel intestinal, se hidroliza en saligenina o alcohol salicílico para posteriormente oxidarse en el hígado a ácido salicílico, res-

ponsable de las acciones de la corteza de sauce. Además de salicósido, la droga contiene ésteres del salicósido, de los cuales el más abundante es la salicortina. Todos los heterósidos que contiene la corteza son considerados profármacos, ya que realmente no constituyen el verdadero principio activo. Las cortezas de sauce contienen además taninos y flavonoides.

Su uso tradicional es como analgésico, antiinflamatorio y antipirético (aunque no hipotermizante), empleándose en afecciones febriles, gripe, etc., así como en procesos reumáticos, dolor de articulaciones, etc. El efecto antiinflamatorio se manifiesta principalmente en las fases iniciales de la inflamación. Posee también propiedades como antiagregante plaquetario.

La Comisión E alemana recomienda emplear la corteza de manera que corresponda a 60-120 mg de salicósido diariamente. Para ello sería necesario, si se utiliza en forma de infusión, decocción, etc., administrar unas cantidades enormes, lo que no debe hacerse por el alto contenido en taninos de la droga, sería pues conveniente usar otras formas farmacéuticas como cápsulas por ejemplo.

Se conoce perfectamente el mecanismo de acción de los derivados salicilados: actúan a nivel de prostaglandinas, inhibiendo su síntesis por inactivación irreversible de la ciclooxigenasa, enzima que actúa en la cascada del ácido araquidónico.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Adzet T, Camarasa J, Laguna JC.** Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl<sub>4</sub> toxicity in isolated rat hepatocytes. *J. Nat. Prod.*, 1987, **50**:4, 612-17.
- **Barret B, Vohmann M, Calabrese C.** Echinacea por upper respiratory infection. *J. Farm. Pract.* 1999, **48**(8):628-35.
- **Doan DD, Nguyen NH, Doan HK et al.** Studies on the individual and combined diuretic effects of four Vietnamese traditional herbal remedies (*Zea mays*, *Imperata cylindrica*, *Plantago major* and *Orthosiphon stamineus*). *J Ethnopharmacol.* 1992, **36**(3):225-31.
- **Englert J; Harnischfeger G.** Diuretic action of aqueous *Orthosiphon* extract in rats. *Planta Med.*

1992, **58**(3):237-8.

- **Gebhardt R.** Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) Against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1997, **144**:2. 279-86.
- **Henneicke von Zepelin H, Hentschel C, Schnitker J et al.** Efficacy and safety of a fixed combination phytomedicine in the treatment of the common cold (acute viral respiratory tract infection): results of a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. *Curr. Med. Res. Opin*, 1999, **15**(3):214-27.
- **Hoheisel O, Sandberg M, Bertram S et al.** Echinagard treatment shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European J. Clin. Res.* 1997 **9**:261-269.
- **Matsubara T, Bohgaki T, Watarai M et al.** Antihypertensive actions of methylripariochromene A from *Orthosiphon aristatus*, an Indonesian traditional medicinal plant. *Biol Pharm Bull*, 1999, **22** (10):1083-8.
- **Matsuda H, Higashino M, Nakai Y et al.** Studies of cuticle drugs from natural sources. IV. Inhibitory effects of some *Arctostaphylos* plants on melanin biosynthesis. *Biol. Pharm. Bull.*, 1996, **19**:1, 153-6.
- **Peresunko AP, Bepalov VG, Limarenko AI, Aleksandrov VA.** Clinico-experimental study of using plant preparations from the flowers of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim for the treatment of pre-cancerous changes and prevention of uterine cervical cancer. *Vopr. Onkol.*, 1993, **39**:7-12, 291-5.
- **See DM, Broumand N, Sahl L., Tilles JG.** In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology* 1997, **35**(3):229-35.
- **Tyler, V.E.** "Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals". 1994.
- **Wegener T, Fintelmann V.** Pharmacological properties and therapeutic profile of artichoke (*Cynara scolymus* L.). *Wien Med. Wochenschr.*, 1999, **149**:8-10, 241-7.