

## Clavo de especia

**María Emilia Carretero Accame**

Una de las especias mas utilizadas por sus propiedades aromatizantes es el llamado “clavo de especia” o simplemente clavo, correspondiente a la especie botánica *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry (= *Eugenia caryophyllus* (Sprengel) Bullock et S. Harrison) de la familia Myrtaceae. Pero el clavo posee además unas propiedades terapéuticas que hacen que se emplee desde hace muchos años, especialmente como estomatológico, analgésico y



anestésico tópico, antiinflamatorio y antiséptico.

El clavero es un árbol perenne originario del archipiélago de las Molucas y Sur de Filipinas, pero cultivado en la actualidad en muchas áreas tropicales incluida África y América del Sur (Indonesia, Sri Lanka, Tanzania e isla de Zanzíbar, Madagascar, diversas regiones de Brasil, etc.). Este árbol puede alcanzar entre 10 y 20 m de altura, sus hojas son ovales, opuestas, de consistencia coriácea, pecioladas y sus flores son blanquecinas y van agrupadas en cimas ramificadas de pequeño tamaño. La droga está

constituida por los botones florales desecados que contienen una elevada proporción de aceite esencial (> 15 %). Se recogen generalmente de forma manual cuando empiezan a enrojecer y se separan de los pedúnculos. Posteriormente se desecan hasta que adquieren color pardo-rojizo oscuro. Su forma recuerda a un clavo, de ahí su nombre; presentan una especie de “tallo”, el hipanto, de unos 10-12 mm, constituido por el ovario ínfero, de forma cuadrangular y coronado por cuatro sépalos y, una cabeza globulosa formada por cuatro pétalos imbricados bajo los cuales se encuentran un elevado número de estambres. El clavo posee un olor y sabor *sui generis*, muy aromático y ardiente.

De los botones florales y de las hojas se obtiene un aceite esencial cuyo componente mayoritario es el eugenol (60-95 %), un derivado del fenilpropano al que se considera responsable de las cualidades organolépticas del aceite esencial y, en gran parte, de su actividad farmacológica. Junto al eugenol se encuentra un sesquiterpeno el beta-cariofileno (5-10 %), alfa-cariofileno y otros componentes como acetato de eugenilo (2-27 %), 2-heptanona, o alfa-humuleno. También aparecen proporciones variables de alcohol bencílico, según la procedencia geográfica del aceite esencial. Los botones florales de clavo contienen además glúcidos, lípidos, aminoácidos, ácidos fenólicos, taninos, flavonoides, ácido oleanólico y esteroides.

Tradicionalmente el clavo se emplea en Australia y en diferentes países asiáticos para tratar problemas dentales, alteraciones respiratorias, dolor de cabeza e irritaciones de garganta. Se emplea externamente en aplicación tópica para el tratamiento de dolor de dientes e infecciones menores de la boca y piel. En algunas zonas del mundo está considerado como afrodisíaco.

Se han realizado y publicado numerosos ensayos farmacológicos sobre la actividad de la droga, tanto con extractos de los botones florales como con el aceite esencial o sus principales componentes aislados, eugenol y beta-cariofileno. En ellos se han estudiado sus

propiedades carminativas, antiespasmódicas, antiagregantes, anticoagulantes y antioxidantes y, especialmente, sus actividades antiálgicas, antiinflamatorias, antimicrobianas, antifúngicas y antivirales. La constatación científica de su poder anestésico local, antiséptico y antibiótico ha dado lugar a que se emplee con frecuencia para el tratamiento del dolor dental siendo ingrediente común en numerosos preparados utilizados para el tratamiento de afecciones dentales, en dentífricos y colutorios. El aceite esencial también forma parte de especialidades utilizadas en otalgias.

Su efecto sobre el dolor se ha comprobado mediante el estudio de los efectos tópicos de los componentes principales de su aceite esencial. El eugenol parece actuar deprimiendo los receptores sensitivos implicados en la percepción dolorosa, si bien algunos estudios sugieren un efecto anestésico local. Por este hecho se ha utilizado y se utiliza en odontología, pudiendo usarse en menor concentración que otros anestésicos tópicos. Diversas investigaciones han demostrado su seguridad y eficacia para inducir anestesia en determinados tipos de peces.

Recientemente se ha demostrado que este compuesto puede inhibir los canales sensitivos de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes del voltaje, y de esta forma ejercer su efecto analgésico. Además se ha comprobado que inhibe las corrientes inducidas por ATP en neuronas nociceptivas en el ganglio trigémino y modula algún receptor específico localizado predominantemente en pequeñas neuronas sensoriales nociceptivas. Este receptor juega un importante papel en los mecanismos del dolor periférico en neuronas sensoriales.

Otro componente del aceite esencial, el beta-cariofileno ha demostrado *in vivo* en diferentes test sobre animales de experimentación (conejo y rata) un efecto anestésico tópico dosis dependiente. Este efecto anestésico se ve reforzado por su actividad antiinflamatoria, verificada en ratas empleando distintos modelos experimentales como es el edema plantar inducido por carragenina y por PGE.

El eugenol también posee actividad antiinflamatoria. Su administración por vía intragástrica (100 mg/kg) o intraperitoneal (50 mg/kg) inhibe en ratas el edema plantar inducido por carragenina y la inflamación en rodilla por *Mycobacterium tuberculosis*. Por aplicación tópica también inhibe el edema inducido por ésteres de forbol en oreja de rata y el edema plantar provocado por carragenina en ratas.

En estos ensayos se ha observado además un efecto citoprotector gástrico lo que supondría una ventaja respecto al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos.

Se ha demostrado igualmente que el extracto metanólico de clavo posee actividad antiinflamatoria siendo capaz de reducir en oreja de ratón el edema inducido por ésteres de forbol. Este extracto ejerce un potente efecto inhibitorio de COX-2 e IL-8 en macrófagos inducidos por LPS. Por su parte el eugenol aislado inhibe la expresión de COX-2 y reduce *in vivo* en ratón la inflamación pulmonar inducida por LPS mejorando su funcionalidad.

En otro orden de cosas, algunos trabajos atribuyen al clavo acción anticoagulante y antiagregante, debido a que modifica el metabolismo del ácido araquidónico en plaquetas. Este efecto parece ser debido a la presencia de polisacáridos heterogéneos sin embargo, el eugenol ha demostrado ser un potente inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por distintas sustancias (ADP, ionóforo de calcio, etc), comprobando que inhibe la biosíntesis de tromboxano B<sub>2</sub> en plaquetas de forma dosis dependiente.

Además, el extracto acuoso de la droga es capaz de inhibir las respuestas de hipersensibilidad inmediata mediante la inhibición de la liberación de histamina de mastocitos, tanto *in vivo* por administración oral e intravenosa en ratas, como *in vitro*.

Además de haber demostrado propiedades antiinflamatorias y anestésicas, el aceite esencial de clavo resulta eficaz como antimicrobiano, antifúngico, antiviral y parasiticida.

En cuanto a su eficacia antiséptica y antimicrobiana, son numerosos los trabajos científicos publicados relacionados con la actividad antimicrobiana de los aceites esenciales y especialmente con el de clavo. Pero no solo el aceite esencial tiene esta actividad sino que

algunos de sus extractos se comportan también como antibacterianos. Por ejemplo, el extracto etanólico ha demostrado dicho efecto frente a *Helicobacter pylori*. La Organización Mundial de la Salud menciona su eficacia antimicrobiana frente a un gran número de microorganismos (Tabla 1)

Por su parte, el aceite esencial ha mostrado poseer actividad antiséptica frente a diversas bacterias patógenas como *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* o *Staphylococcus aureus* por ejemplo. Algunos ensayos han verificado que es activo frente a un amplio número de bacterias resistentes a meticilina. Del mismo modo se ha comprobado su eficacia frente a las bacterias que ocupan la cavidad bucal en enfermedades periodontales y en procesos de caries dental.

Estas propiedades son también la causa de que el clavo haya sido propuesto para la profilaxis y tratamiento de procesos infecciosos en peces (acuicultura) y otros animales con el objetivo de evitar el empleo de antibióticos que pueden pasar a la cadena alimentaria humana.

El extracto acuoso posee actividad antiviral tanto *in vitro* como *in vivo* en ratón frente a *Herpes simplex* (HSV-1). El eugenol aislado también resulta eficaz *in vitro* frente HSV y adenovirus-6. En el mismo sentido, un extracto de clavo mostró gran capacidad para inhibir la replicación del virus de hepatitis C. Parece ser que los componentes del aceite esencial, fenilpropanoides y monoterpenos son los responsables de esta actividad antiviral. Tal como indica la monografía de la OMS también posee una importante actividad fungicida frente a distintos tipos de hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Trichophyton*), incluyendo algunos resistentes a fluconazol. Por esta razón se utiliza en onicomicosis y en candidiasis oral.

Aceite esencial y eugenol han demostrado poseer actividad antiparasitaria. Se ha comprobado que inhiben el crecimiento de *Trypanosoma cruzi* responsable de la enfermedad de Chagas y de *Leishmania anazonensis*. La potencia parasiticida es mayor para el aceite esencial completo que para sus componentes aislados por lo que se supone que debe existir algún fenómeno de sinergismo entre los distintos componentes del aceite esencial.

También se ha comprobado como el aceite esencial y su componente mayoritario eugenol parecen ser eficaces para eliminar tanto piojos adultos como liendres, efecto que ha sido estudiado *in vitro*.

Por otra parte, se ha comprobado además que tanto el aceite esencial como algunos de sus componentes, principalmente de nuevo el eugenol, posee propiedades antioxidantes y captadoras de radicales libres que probablemente estén relacionadas con la presencia en este compuesto de un grupo fenólico (naturaleza fenilpropanoide). Este potencial antioxidante parece ser determinante para sus propiedades anticarcinogénicas.

El eugenol inhibe la peroxidación lipídica y mantiene la actividad de enzimas como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa-6 fosfato deshidrogenasa. Ha demostrado ser capaz de actuar como protector hepático en ratas tratadas con tioacetamida.

Debido a sus propiedades antioxidantes, este compuesto ejerce un efecto citotóxico y promotor de apoptosis en células leucémicas humanas y en cáncer de piel inducido en ratón. En este mismo sentido, se ha publicado un estudio en el que se ha comprobado que un extracto acuoso de clavo es capaz de ejercer un efecto quimiopreventivo sobre la inducción de cáncer de pulmón por benzo-alfa-pireno en ratón. Reduce significativamente el número y proliferación de células y promueve un incremento de las células en apoptosis. La infusión de clavo incrementa la expresión de proteínas proapoptóticas y disminuye la expresión de proteínas antiapoptóticas en estados precancerosos. Por tanto, posee un importante potencial como quimiopreventivo debido a sus propiedades apoptogénicas y antiproliferativas.

Estudios recientes indican que la administración de eugenol reduce significativamente la incidencia de tumores gástricos inducidos por MNNG (N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina) mediante la inhibición de la activación del factor NF-kappaB y la modulación de la expresión de los genes que regulan la proliferación y supervivencia celular.

En algunos países asiáticos, los botones florales de clavo se emplean en medicina tradicional para el tratamiento de desórdenes sexuales en el hombre. En la medicina Ayurvédica y Unani se contempla la droga como afrodisíaco. Se ha comprobado que el clavo incrementa la frecuencia copulatoria en ratas y ratones. La administración oral de dosis de 100, 200 y 500 mg de un extracto etanólico al 50% durante 7 días, origina un incremento significativo y duradero de la actividad sexual en ratas macho sanas, indicando la ausencia de efectos adversos principalmente a nivel gástrico. Sin embargo, en un estudio posterior se comprobó que el eugenol origina efectos adversos en la actividad secretora de las vesículas seminales y el aceite completo muestra actividad espermicida en espermatozoides humanos eyaculados. Las investigaciones realizadas en animales indican un efecto complejo pues la administración de un extracto hexánico a dosis de 15 mg/día, durante 35 días en ratón, incrementa la actividad de las enzimas testiculares delta5-3beta-HSD (hidroxiesteroide deshidrogenasa) y 17beta-HSD y los niveles plasmáticos de testosterona, mientras que a dosis mayores (30 y 60 mg/día) el extracto inhibe dichos parámetros e induce cambios degenerativos no uniformes en los túbulos seminíferos, si bien no se observaron efectos tóxicos renales o hepáticos tras el tratamiento pues en los animales tratados no se modificaron los niveles de creatinina ni transaminasas. A la vista de los resultados obtenidos, los autores desaconsejan su empleo como afrodisíaco.

La posología recomendada en la monografía de la OMS es de 3 a 5 g/día de droga en forma de infusión, entre 3 y 5 ml de extracto etanólico (1:1, etanol al 25 %) y 10-25 ml de tintura (1:5, etanol al 25 %). Por su parte la Comisión E alemana indica la utilización del aceite esencial al 1 al 5 % en agua como gargarismos o su empleo directo, sin diluir, en odontología.

El clavo se utiliza ampliamente en alimentación, para aderezar los alimentos y preparar diversas salsas. Une a sus propiedades aromatizantes un efecto beneficioso para la digestión. Por otra parte, el aceite esencial obtenido a partir de las hojas del árbol y de los pedúnculos, se emplea preferentemente para aislar el eugenol, el cual es transformado entre otros productos en vainillina.

Otras especies del mismo género también se utilizan en diversas regiones del mundo en el tratamiento de la hiperglucemia. Algunos ensayos han demostrado que las especies *Syzygium cumini* (L.) Skeels y *S. alternifolium* (Wright) Walp., poseen actividad hipoglucemiante. La primera es ampliamente empleada en la medicina tradicional de la India para el tratamiento de la diabetes y la segunda se emplea en forma de infusión para el mismo fin en Brasil.

Un trabajo realizado en el Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Florida en el año 2005, demostró que algunos extractos de clavo, en concreto el extracto acuoso, inhibe la expresión de genes PEPCK y G6Pasa que codifican enzimas que controlan la gluconeogénesis hepática. Este extracto presenta un efecto similar a la insulina sobre la expresión génica en hígado.

<b>Microorganismo</b>	Ext.OH	Ext. H <sub>2</sub> O	Zumo	Ext. Cl <sub>3</sub> CH	Eugenol
<i>Bacillus subtilis</i>		**			
<i>Clostridium sporogenes</i>					**
<i>Enterobacter aerogenes</i>					**
<i>Escherichia coli</i>					**
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					**
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>			**		
<i>Proteus vulgaris</i>					**

<i>Propionibacterium acnes</i>				**
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				**
<i>Salmonella pullorum</i>				**
<i>Staphylococcus aureus</i>	**	**		**
<i>Streptococcus faecalis</i>				**
<i>Candida albicans</i>	**		**	
<i>Alternaria alternata</i>				**
<i>Aspergillus fumigatus</i>	**			**
<i>Aspergillus niger</i>	**			**
<i>Aspergillus flavus</i>				**
<i>Botrytis cinerea</i>	**			
<i>Cladosporium werneckii</i>			**	**
<i>Cladosporium cucumerinum</i>				**
<i>Colletotrichum capsici</i>				**
<i>Fusarium oxysporum</i>	**			
<i>Helminthosporium oryzae</i>				**
<i>Microsporium canis</i>				**
<i>Penicillium digitatum</i>	**			
<i>Penicillium expansum</i>	**			**
<i>Phytophthora parasitica</i>				**
<i>Rhizopus nigricans</i>	**			
<i>Rhizopus nodosus</i>				**
<i>Saccharomyces pastorianus</i>	**			
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	**			**
<i>T. rubum</i>				**

**Tabla 1. Actividad antimicrobiana de los botones florales de *Syzygium aromaticum*. Extracto etanólico (Et.OH); acuoso (Ext. H<sub>2</sub>O); zumo; clorofórmico (Ext. Cl<sub>3</sub>CH) y eugenol. (WHO monographs selected medicinal plants, 2002)**

## Bibliografía

- ? **Banerjee S, Panda C, Das S.** Clove (*Syzygium aromaticum* L.), a potential chemopreventive agent for lung cancer. *Carcinogenesis* 2006, **27**(8): 1645-54.
- ? **Cai L, Wu CD.** Compounds from *Syzygium aromaticum* possessing growth inhibitory activity against oral pathogens. *J Nat Prod* 1996, **59**(10): 987-90.
- ? **Chaieb K, Hajlaoui H, Zmantar T, et al.** The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): A short review. *Phytother Res* 2007, **21**(6): 501-6.
- ? **Chaieb K, Zmantar T, Ksouri R, et al.** Antioxidant properties of the essential oil of *Eugenia caryophyllata* and its antifungal activity against a large number of clinical *Candida* species. *Mycoses* 2007, **50**(5): 403-6.
- ? **dos Santos PE, Egito LC, de Medeiros SR, Agnez-Lima LF.** Genotoxicity induced by *Eugenia caryophyllata* infusion. *J Toxicol Environ Health A* 2008, **71**(7): 439-44.
- ? **Enzo AP, Susan JS.** Antibacterial activity of Australian plant extracts against methicillin-resistan *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE). *J Basic Microbiol* **42**: 444-8.
- ? **Ghelardini C, Galeotti N, Di Cesare Mannelli L et al.** Local anaesthetic activity of beta-caryophyllene. *Il Farmaco* 2001, **56**(5-7): 387-9.
- ? **Hong CH, Hur SK, Oh OJ, et al.** Evaluation of natural products on inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) in cultured mouse macrophage cells. *J Ethnopharmacol* 2002, **83**(1-2): 153-9.
- ? **Kim HM, Lee EH, Hong SH, et al.** Effect of *Syzygium aromaticum* extract on immediate hypersensitivity in rats. *J Ethnopharmacol* 1998, **60**(2): 125-31.
- ? **Lee JI, Lee HS, Jun WJ, et al.** Purification and characterization of antithrombotics from *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry. *Biol Pharm Bull* 2001, **24**(2): 181-7.
- ? **Lee KG, Shibamoto T.** Inhibition of malonaldehyde formation from blood plasma oxidation by aroma extracts and aroma components isolated from clove and eucalyptus. *Food Chem Toxicol* 2001, **39**(12): 1199-204.
- ? **Li HY, Lee BK, Kim JS et al.** Eugenol inhibits ATP-induced P2X currents in trigeminal ganglion neurons. *Korean J Physiol Pharmacol* 2008, **12**(6): 315-21.
- ? **Li Y, Xu C, Zhang Q, et al.** *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases. *J Ethnopharmacol* 2005, **98**(3): 329-33.
- ? **López P, Sánchez C, Batlle R, Nerin C.** Solid- and vapor-phase antimicrobial activities of six essential oils: susceptibility of selected foodborne bacterial and fungal strains. *J Agric Food Chem* 2005, **53**(17): 6939-46.
- ? **Magalhaes CB, Riva DR, Depaula LJ, et al.** *In vivo* anti-inflammatory action of eugenol on lipopolysaccharide-induced lung injury. *J Appl Physiol* 2010, in press.
- ? **Mishra RK, Singh SK.** Safety assessment of *Syzygium aromaticum* flower bud (clove) extract with respect to testicular function in mice. *Food Chem Toxicol* 2008, **46**(10): 3333-8.

- ? **Ogata M, Hoshi M, Urano S, Endo T.** Antioxidant activity of eugenol and related monomeric and dimeric compounds. *Chem Pharm Bull* 2000, **48**(10): 1467-69.
- ? **Park IK, Lee HS, Lee SG, et al.** Insecticidal and fumigant activities of *Cinnamomum cassis* bark-derived materials against *Mechoris ursulus* (Coleoptera: Attelabidae). *J Agric Food Chem* 2000, **48**(6): 2528-31.
- ? **Pawar VC, Thaker VS.** *In vitro* efficacy of 75 essential oils against *Aspergillus niger*. *Mycoses* 2006, **49**(4): 316-23.
- ? **Prasad RCH, Herzog B, Boone B, et al.** An extract of *Syzygium aromaticum* represses genes encoding hepatic gluconeogenic enzymes. *J Ethnopharmacol* 2005, **96**(1-2): 295-301.
- ? **Raghavendra RH, Naidu KA.** Spice active principles as the inhibitors of human platelet aggregation and thromboxane biosynthesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009, **81**(1): 73-8.
- ? **Santoro GF, Cardoso MG, Guimaraes LGL, et al.** *Trypanosoma cruzi* Activity of essential oils from *Achillea millefolium* L., *Syzygium aromaticum* L. and *Ocimum basilicum* L. on epimastigotes and trypomastigotes. *Exp Parasitol* 2007, **116**(3): 283-90.
- ? **Tajuddin, Ahmad S, Latif A, Qasmi IA.** Effect of 50% ethanolic extract of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & Perry. (clove) on sexual behaviour of normal male rats. *BMC Complement Altern Med.* 2004, **4**: 17.
- ? **Vanaclocha B, Cañigueral S.** Fitoterapia. Vademécum de prescripción. 4ª edición, Masson S.A., 2003.
- ? **WHO monographs on selected medicinal plants.** Volume 2, World Health Organization, Geneva, 2002.
- ? **Yang YC, Lee SH, Lee WJ, et al.** Ovicidal and adulticidal effects of *Eugenia caryophyllata* bud and leaf oil compounds on *Pediculus capitis*. *J Agric Food Chem* 2003, **51**(17): 4884-8.
- ? **Yoo CB, Han KT, Cho KS, et al.** Eugenol isolated from the essential oil of *Eugenia caryophyllata* induces a reactive oxygen species-mediated apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *Cancer Lett* 2005, **225**(1): 41-52.