

PLANTAS MEDICINALES PARA ALTERACIONES DEL SUEÑO, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (VI): Kava

María Emilia Carretero Accame

Otra de las especies vegetales con actividad ansiolítica comprobada es la denominada vulgarmente kawa, kava o kava-kava. A pesar de que debido a su posible toxicidad hepática, su empleo no está permitido o está limitado en algunos países europeos y en otras partes del mundo, en otros lugares se consume abundantemente y son muchas las publicaciones sobre su actividad, el posible riesgo de su uso y sus potenciales interacciones. En España, desde el año 2001 están retirados los productos a base de kava-kava (Nota informativa de 5 de diciembre de 2001 de la Agencia Española del Medicamento), aunque es posible adquirir productos a base de kava por Internet. De todas formas y a pesar de las controversias existentes, algunos autores proponen en base a los estudios realizados la reimplantación del empleo de kava en los países que tienen su uso prohibido o limitado.



En el año 2002, la publicación de algunos artículos sobre una posible hepatotoxicidad derivada de la administración de preparados alcohólicos y acetónicos de kava en países occidentales, dio lugar a la retirada de dichos productos en varios países europeos, a la publicación de una advertencia de seguridad por la FDA en Estados Unidos, sin que supusiese una retirada del mercado, y a la publicación asimismo de una alerta médica, una advertencia a los consumidores y retirada voluntaria de los preparados en Australia.

A pesar de ello, desde el año 2005 está autorizada la comercialización de los extractos acuosos en Australia. En Nueva Zelanda se mantienen en el mercado tanto los extractos acuosos como los obtenidos con otros disolventes y en Estados Unidos, al no existir una especificación particular de la FDA sobre el tipo de disolvente utilizado en la extracción, no está restringida la comercialización de extractos hidroetanólicos de Kava.

Sin embargo, la utilización de un método de evaluación estructurada, cuantitativa y específica del daño hepático (Consejo Internacional de Ciencias Médicas), ha permitido establecer una relación de causalidad entre la utilización de extractos de kava y toxicidad hepática en algunos pacientes, si bien no ha sido posible identificar el mecanismo de acción de dicha toxicidad. No obstante, en algunos casos, los pacientes ya padecían algún trastorno relacionado con la funcionalidad del sistema hepatobiliar.

Mientras que en un primer momento se pensó que la toxicidad hepática se manifestaba solamente cuando las formulaciones de kava se utilizaban en países diferentes a su lugar de origen, mientras que en las islas del Pacífico, Australia y Nueva Zelanda su empleo tradicional parecía seguro, en el año 2007 la OMS publicó una relación de casos de toxicidad que permitían concluir que tanto los extractos acuosos empleados tradicionalmente como las formulaciones obtenidas con otros solventes podrían ser potencialmente hepatotóxicos.



Entonces, ¿es posible emplear preparados de kava con seguridad? La realidad es que, por ahora, no ha sido posible identificar los factores patogénicos causantes de la toxicidad hepática.

Hasta hace poco tiempo no existía evidencia científica que permitiese culpabilizar a las kavalactonas u otros componentes como pipermetistina o flavokavaina B de dicha toxicidad, mas aún, estudios preclínicos indicaban que los extractos de kava no inducían daño hepático. Por el contrario, hace algunos años se localizaron algunas partidas de material vegetal,

especialmente las que incluían las cortezas de raíces y rizomas, contaminadas con mohos de especies de *Aspergillus* spp. productoras de aflatoxinas, otras especies de hongos, bacterias o virus, todos ellos potencialmente hepatotóxicos. Por ello, algunos autores propusieron, además de la realización de nuevos ensayos toxicológicos que permitiesen identificar al agente causal del daño hepático, la revisión rigurosa de los estándares de calidad de los materiales vegetales destinados a la preparación de formulaciones de kava. Sin embargo, estudios recientes (2011) han puesto de manifiesto que algunas de las kavalactonas inducen citotoxicidad por inducción de apoptosis en cultivos *in vitro* de hepatocitos. El efecto citotóxico es bajo para kavaina, moderado para metisticina y potente para yangonina.

El empleo de raíces y rizomas pelados procedentes de cultivares controlados, carentes de mohos, y la limitación de la dosis administrada a la dosis aconsejada, en uso agudo o intermitente, podrían ser considerados factores óptimos para garantizar la seguridad de su utilización como ansiolítico.

Piper methysticum G. Forster, perteneciente a la familia Piperaceae, es una planta originaria de la Polinesia, conocida en las islas del sur del Pacífico también con otros nombres diferentes como *Ava* (Tahiti), *Awa* (Hawaii), *Yangona* (Fiji), *Kava* (Tonga, Fortuna, Uvea, etc.), *Kawa* (Rarotonga, Aoteaoroa), *ʻAva* (Samoa, Marquesas). Se utiliza por las comunidades indígenas desde hace muchos siglos, para preparar una bebida acuosa (también llamada kava) o bien mascar sus rizomas, parte superior de las raíces e inferior de sus tallos, con fines rituales y sociales. En la actualidad, también se ofrece esta bebida como bienvenida a los visitantes ilustres de las islas.

La planta no se conoció en Europa hasta finales del siglo XVIII, cuando fue traída por la expedición del capitán James Cook, que comprobó como los indígenas, que no conocían el vino, bebían un brebaje psicoactivo en sus ceremonias y para celebrar diversos acontecimientos. Tradicionalmente el extracto se preparaba masticando los rizomas y raíces y mezclándolo con leche de coco o agua.

Kava es un arbusto dioico perenne, pequeño (hasta 2-3 metros), que crece en áreas tropicales, encontrándose numerosos cultivares con diferente contenido en principios activos. La planta posee hojas grandes enteras, alternas, pecioladas, con forma acorazonada; inflorescencias en espigas axilares; los tallos de color verde oscuro llevan nudos abultados; los frutos son bayas que contiene una semilla. Los rizomas son cilíndricos, carnosos, rodeados de raíces largas y tortuosas; desprenden un olor aromático suave y el sabor es astringente produciendo una sensación de anestesia en la lengua.

Se utilizan los rizomas generalmente desprovistos de las raíces y algunas veces troceados, con actividad ansiolítica, hipnótica ligera, anticonvulsivante.

Los rizomas contienen una resina rica en unos compuestos llamados kavalactonas o kavapironas, derivados de a-pirona (kavaina, dihidrokavaina, metisticina, dihidrometisticina, yangonina, etc.), que se consideran los principios activos. Su contenido varía dependiendo del cultivar y de la parte de la planta, rizomas, raíces laterales, pero no debe ser inferior al 3,5%. Contienen además almidón, aceite esencial, esteroides, flavonoides (chalconas: flavokavinas A, B y C), alcaloides (pipermetistina, awaina) en pequeña concentración y sales minerales.

Tradicionalmente se ha utilizado como relajante, en infecciones del tracto urinario, como anestésico tópico y otras aplicaciones. En la actualidad su principal aplicación en el mundo occidental es como ansiolítico.

En España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en el Glosario de Términos de Alcohol y Drogas (2008), traducción del editado por la Organización Mundial de la Salud en 1994 bajo el título *Lexicon of Alcohol and Drug Terms*, incluye el Kava como: “**Kava (kava)** Bebida preparada con las raíces del arbusto *Piper methysticum*, muy utilizado en el sur del Pacífico, tanto en ceremonias como en reuniones sociales. El principio activo es la kavaina, que como el kava se consume de forma habitual y produce euforia y sedación ligeras. El consumo masivo puede causar **dependencia** y problemas médicos”

Son muy numerosas las publicaciones sobre esta planta, sus extractos y algunas de las kavapironas aisladas, recogiendo tanto ensayos *in vitro* como *in vivo* y ensayos clínicos.

Aunque no se conoce exactamente su mecanismo de acción, es conocido que las kavalactonas tienen efectos sobre el sistema GABA modulando su actividad por alteración de la estructura de la membrana lipídica y la función del canal de sodio, aumentan la unión con los receptores de GABA; bloquean los canales de calcio voltaje dependientes; kavaina y dihidrometisticina modulan la actividad del receptor 5-HT_{1A}; algunas kavalactonas inhiben reversiblemente la monoamino oxidasa B; inhiben la recaptación neuronal de dopamina y noradrenalina; además, kavaina ha mostrado en plaquetas humanas inhibir la COX.

En animales de experimentación se ha comprobado su actividad sedante. También sus propiedades hipnóticas, anestésicas locales, espasmolíticas, anticonvulsivantes, neuroprotectoras y analgésicas (kavapironas). Posee además actividad antibacteriana y fungistática (dihidro kavaina).

Algunos componentes como las lactonas kavaina, dihidrokavaina, metisticina y dihidrometisticina han demostrado ejercer actividad analgésica no opioide en animales de experimentación. La kavaina es efectiva en anestesia local, comparable a cocaína en cuanto a su potencia y duración de acción, razón por la cual se han investigado compuestos de síntesis con estructuras análogas con el objetivo de proponer nuevos analgésicos a la terapéutica.

Los ensayos clínicos, también muy numerosos, demuestran la eficacia de kava en los estados de ansiedad comparables con antidepressivos tricíclicos y benzodiazepinas. En muchos de ellos no se han detectado efectos adversos hepatotóxicos, sino únicamente escasos efectos gastrointestinales, agitación, somnolencia o algún caso de alergia o dolor de cabeza. Entre dichos ensayos se puede destacar una revisión Cochrane de 2003 que examinó once ensayos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes (645 en total) con ansiedad, a los cuales se administraron preparados que contenían 60-280 mg de kavalactonas. Seis de los estudios se incluyeron en un meta-análisis observándose una significativa reducción de la ansiedad en comparación con el placebo aplicando la escala de Hamilton (*The Hamilton Anxiety Rating Scale* [HAMA]). También se obtuvieron resultados positivos en otros estudios y revisiones posteriores. Aunque también algún ensayo ha llegado a conclusiones no positivas no mostrando diferencias significativas entre el extracto estandarizado de kava y el placebo.

En otra revisión publicada en 2010 sobre ensayos clínicos controlados con plantas medicinales en el tratamiento de la ansiedad generalizada, se seleccionaron 267 estudios, observándose que la especie más estudiada como ansiolítica había sido *Piper methysticum* aunque solo dos trabajos se referían a pacientes con ansiedad generalizada, incluyendo el resto pacientes con agorafobia, fobia específica, fobia social, etc. En cualquier caso, la conclusión final fue que kava posee un efecto ansiolítico general, reduciendo significativamente la ansiedad y con ausencia de síntomas de abstinencia al finalizar el tratamiento. Tampoco se detectaron efectos adversos graves con buena tolerabilidad de los extractos de kava.

En 2011 Sarris y col. llevaron a cabo otra revisión sobre la eficacia, seguridad y psicofarmacología de kava observando los beneficios del empleo de kava en la ansiedad en cuatro de los seis artículos revisados. Advierten de la conveniencia de utilizar cultivares apropiados de kava y no consumir alcohol o fármacos psicotrópicos.

Posteriormente, en este mismo año 2013, Sarris y col., han publicado un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, de seis semanas de duración con 75 pacientes adultos de entre 18 y 65 años, con trastornos de ansiedad generalizada, a los que administraron kava de forma crónica (120 o 240 mg de kavalactonas/día dividido en dos tomas, o placebo). Observaron una reducción significativa de la ansiedad en el grupo tratado con kava en relación al grupo placebo sin efectos de abstinencia o adicción. En el mismo trabajo se valoraron el daño hepático y los efectos sexuales, no observándose

diferencias significativas en las alteraciones hepáticas entre los grupos. Tampoco hubo empeoramiento de la función ni de la satisfacción sexual.

Del mismo modo, en una revisión publicada en 2011 sobre el tratamiento del insomnio con fitoterapia y medicinas alternativas, en el que se revisaron únicamente trabajos de elevado rigor metodológico, entre los estudios realizados con productos naturales se incluyeron dos ensayos clínicos con kava y en uno de ellos, sobre 61 pacientes con trastornos del sueño asociados con ansiedad y agitación de origen no psicótico, que fueron tratados durante cuatro semanas con 200 mg de extracto de kava estandarizado en 140 mg de kavalactonas o placebo, se observó un efecto beneficioso significativo, superior al placebo, en la calidad del sueño. No se observaron efectos adversos relevantes ni la dependencia que producen algunos fármacos sintéticos.

Aunque hay algunos estudios contradictorios, la administración aguda de kava parece mostrar efectos beneficiosos en la actividad cognitiva. Se ha demostrado que un extracto de kava (90 mg de kavalactonas) incrementa significativamente la atención visual y la memoria activa. Una revisión sistemática sobre los efectos neurocognitivos de kava incluyendo ensayos agudos y crónicos, permite concluir que el consumo de kava no produce efectos negativos en la cognición.

La demostración de la capacidad de los extractos de kava para fijarse a receptores GABA_A, de dopamina D₂, opioides (μ y δ), histamínicos (H₁ y H₂) y en menor potencia a receptores benzodiazepínicos y de setotonina (5-HT₆ y 5-HT₇), ha dado lugar a proponer el kava como posible remedio en el control de los trastornos vasomotores de la sintomatología menopáusica. Los principios activos con actividad serotoninérgica parecen ser kavalactonas: kavaina, 7,8-dihidro kavaina, metisticina, 7,8-dihidrometisticina, yangonina y 5,6-demetoxiyangonina.

La posología diaria aconsejada por ESCOP para adultos y ancianos es la equivalente a 60-120 mg de kavalactonas (rizoma desecado o extracto).

Se recomienda no administrar la droga en periodos superiores a tres meses; tampoco durante el embarazo y lactancia sin control médico. Su uso está contraindicado en caso de enfermedades hepáticas. No debe administrarse al mismo tiempo que fármacos beta-bloqueantes, antidepresivos, antimigrañosos, antihistamínicos. Puede potenciar la eficacia de sustancias y fármacos que actúan sobre el SNC, como el alcohol y los barbitúricos. También se ha observado en hepatocitos de rata que la administración de kava conjuntamente con acetaminofeno potencia la citotoxicidad inducida por éste ya que aumenta la depleción de GSH, lo que produce estrés oxidativo y disfunción mitocondrial llevando a la muerte celular.

Como efectos adversos se citan la toxicidad hepática, alteraciones en el SNC y periférico, gastrointestinales y en la piel. En personas que consumen bebidas de kava durante periodos prolongados de tiempo o de forma excesiva, se puede observar la piel amarillenta y escamosa lo que se conoce como "kava dermatopatía". También se colorean de amarillo las uñas. Se considera que el extracto de kava y las kavalactonas mayoritarias son fototóxicas por lo que podrían incrementar la sensibilidad de la piel frente a la dermatopatía y el cáncer causados por la irradiación UV A o solar. El consumo excesivo también puede hacer aparecer signos de debilidad, fatiga, diarrea, etc., estos síntomas desaparecen dos o tres semanas después de suspender el consumo. Raramente pueden observarse problemas acomodativos, como dilatación de la pupila y trastornos del equilibrio oculomotor.

No parece afectar a la conducción ni manejo de maquinaria peligrosa. En este sentido, un estudio clínico reciente, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo, ha demostrado que la administración de un extracto conteniendo 180 mg de kavalactonas, no empeora la capacidad de conducir, mientras que 30 mg de oxazepam si afectan de manera negativa.

P. methysticum está indicado en estados de ansiedad, tensión, estrés e intranquilidad debidos a diferentes causas de origen no psicótico (ESCOPE, Comisión E).

Como conclusión, los rizomas de kava-kava parecen ser eficaces en el tratamiento de la ansiedad sin algunos de los inconvenientes de los ansiolíticos de síntesis. Por tanto,

podrían ser útiles en terapéutica, siempre que se utilicen en las dosis terapéuticas recomendadas y se tenga la seguridad de la calidad de la materia prima de partida así como de la preparación del preparado fitoterapéutico. No obstante se recomienda seguir realizando nuevos y rigurosos ensayos clínicos que permitan su utilización con total seguridad.

El género *Piper* incluye algunas otras especies importantes desde el punto de vista económico por su amplio consumo como son *P. nigrum*, la pimienta, posiblemente la especia mas consumida en el mundo, con propiedades antisépticas, digestivas y además depresoras del SNC o, el betel (*P. betle*) empleado como masticatorio junto con nuez de areca (*Areca catechu*) en distintos países de Asia, como psicoactivo que produce sensación de bienestar y mejora la atención.

Bibliografía

- ? **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, 2000.
- ? **ESCOP Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition. Thieme 2003.
- ? **Faustino TT, Almeida RB, Andreatini R.** Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr* 2010, **32**(4): 429-36.
- ? **Kormann EC, Amaral Pde A, David M, et al.** Kavain analogues as potential analgesic agents. *Pharmacol Rep* 2012, **64**(6): 1419-26.
- ? **LaPorte E, Sarris J, Stough C, Scholey A.** Neurocognitive effects of kava (*Piper methysticum*): a systematic review. *Hum Psychopharmacol* 2011, **26**(2): 102-11.
- ? **Lehr S.** Clinical efficacy of kava extract WS® 1490 in sleep disturbances associated with anxiety disorders. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Affect Disord* 2011, **78**(2): 101-10.
- ? **Olsen LR, Grillo MP, Skonberg C.** Constituents in kava extracts potentially involved in hepatotoxicity: a review. *Chem Res Toxicol* 2011, **24**(7): 992-1002.
- ? **Pittler MH, Ernst E.** Kava extract for treating anxiety. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, (1): CD003383.
- ? **Sarris J, Kavanagh D, Adams J et al.** The kava anxiety depression spectrum study (KADSS): A mixed methods clinical trial using an aqueous extract of *Piper methysticum*. *Complement Ther Med* 2009, **17**(3): 176-8.
- ? **Sarris J, Byrne GJ.** A systematic review of insomnia and complementary medicine. *Sleep Med Rev* 2011, **15**(2): 99-106.
- ? **Sarris J, Panossian A, Schweitzer I et al.** Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011, **21**(12): 841-60.
- ? **Sarris J, Teschke R, Stough C, et al.** Re-introduction of kava (*Piper methysticum*) to the EU: is there a way forward?. *Planta Med* 2011, **77**(2): 107-10.
- ? **Sarris J, Stough C, Teschke R et al.** Kava for the treatment of generalized anxiety disorder RCT: Analysis of adverse reactions, liver function, addiction, and sexual effects. *Phytother Res* 2013, Jan 24. Doi: 10.1002/ptr.4916.
- ? **Sarris J, Laporte E, Scholey A et al.** Does a medicinal dose of kava impair driving? A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Traffic Inj Prev* 2013, **14**(1): 13-7.
- ? **Tang J, Dunlop RA, Rowe A, et al.** Kavalactones yangonin and methysticin induce apoptosis in human hepatocytes (HepG2) *in vitro*. *Phytother Res* 2011, **25**(3):417-23.
- ? **Teschke R, Sarris J, Lebot V.** Kava hepatotoxicity solution: A six-point plan for new kava standardization. *Phytomedicine* 2011, **18**(2-3): 96-103.
- ? **Teschke R, Sarris J, Schweitzer I.** Kava hepatotoxicity in traditional and modern use: the presumed Pacific kava paradox hypothesis revisited. *Br J Clin Pharmacol* 2012, **73**(2): 170-4.
- ? **Teschke R, Sarris J, Lebot V.** Contaminant hepatotoxins as culprits for kava hepatotoxicity - fact or fiction? *Phytother Res* 2013, **27**(3): 472-4.
- ? **Xia Q, Chiang HM, Zhou YT et al.** Phototoxicity of kava –formation of reactive oxygen species leading to lipid peroxidation and DNA damage. *Am J Chin Med* 2012, **40**(6): 1271-88.
- ? **Yang X, Salminen WF.** Kava extract, an herbal alternative for anxiety relief, potentiates acetaminophen-induced cytotoxicity in rat hepatic cells. *Phytomedicine* 2011, **18**(7): 592-600.
- ? <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/alcohol/docs/terminosAlcohol2.pdf>