

FRUTOS CON INTERÉS EN FARMACIA: FRAMBUESA

María Emilia Carretero Accame*

RESUMEN

Los extractos acuosos y alcohólicos de los frutos (y brotes) del frambueso se han utilizado tradicionalmente desde hace siglos por sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas así como para tratar el resfriado común, la fiebre e infecciones de tipo gripal, principalmente en Europa del Este. Diversos ensayos in vitro e in vivo han permitido verificar su actividad antibacteriana, antioxidante, antiinflamatoria, protectora vascular, antiulcerosa y quimioprotectora.

En el número anterior se presentaron las propiedades de los frutos conocidos en general como moras, incluyendo especies del género *Morus* (familia Moraceae) y una del género *Rubus*, *R. ulmifolius* (zarzamora) (familia Rosaceae). Se dedica este número a otra planta también del último género citado, *Rubus idaeus* L., conocida como frambueso rojo o simplemente frambueso. Aunque en inglés se denomina *raspberry* y se engloba entre los *berries*, botánicamente su fruto no es una baya sino una polidrupa.

Originaria de Europa y Norte de Asia pero distribuida por todas las regiones templadas de Europa, Asia y Norteamérica. La planta se conoce desde la antigüedad, de hecho el nombre de la especie, *idaeus*, parece ser que procede del monte Ida en la antigua Grecia (actualmente en Turquía), lugar donde se sabe que se recolectaba ya en el 370 a.C. Desde allí llegó a Roma y los romanos la extendieron por todo su imperio llegando incluso a Inglaterra y los Países Bajos. Dioscórides en el siglo I describió algunos usos medicinales para las moras y para las frambuesas. Aparte de su empleo en alimentación (sabor agridulce muy agradable), recomendaba las flores del frambueso trituradas en aceite para tratar inflamaciones oculares, "enfriar la erisipela" y para los problemas estomacales. Continuó empleándose en la Edad Media y, posteriormente, en un tratado inglés de 1597 se presenta dibujada una imagen muy real de la frambuesa roja y se vuelven a citar sus cualidades beneficiosas para problemas en los ojos ("ojos que cuelgan hacia fuera") y en la boca.

Algunas especies de *Rubus* han sido utilizadas en las medicinas tradicionales asiáticas como la Ayurvédica o la China. *R. idaeus* aunque es europea también se utiliza en estas medicinas ya que se extendió también por Asia a través de la ruta de la seda.

La producción de esta especie ha aumentado considerablemente en las dos últimas décadas. En la actualidad se cultiva en unos 40 países del mundo estimándose una producción mundial de más de 400.000 toneladas al año. Sólo una pequeña parte de las frambuesas se consumen frescas, la mayoría se procesa para preparar zumos, mermeladas, yogures, etc.

Los frambuesos son arbustos que pueden alcanzar hasta 2 metros o algo más de altura, con turiones suberectos, hojas pinnado-compuestas con margen aserrado y pelos en el envés que le dan un aspecto blanquecino tomentoso. Presenta inflorescencias de flores blancas; frutos carnosos, subglobosos, pelosos, polidrupas (frambuesas) de color rojo o rosado, aunque en ocasiones puede ser amarillo (menor contenido de antocianinas), que se separan con facilidad del receptáculo. Los tallos y los peciolos de las hojas están provistos de aguijones finos.

Existen distintas variedades que fructifican en distintos momentos y pueden ser de diferente tamaño y color. También se encuentran hibridaciones que se han ido obteniendo con el fin de mejorar la productividad y las características de los frutos.

* Departamento de Farmacología; Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

Los frutos del frambueso contienen compuestos fenólicos: elagitaninos (sanguina H-6, lambertianina C, sanguina H-10, potentiina, pedunculagina, etc.) y conjugados del ácido elálgico, antocianos (principalmente derivados de cianidina: cianidina-3-soforósido) y flavonoides (quercetol y derivados); polisacáridos; compuestos volátiles responsables de su aroma y sabor, característico y muy apreciado (unos 300 componentes volátiles, entre ellos la 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona se considera el más importante para definir el sabor típico de la frambuesa y se le llamó "raspberry ketone", es decir cetona de frambuesa. Muchos de estos compuestos volátiles no se encuentran preformados sino en forma de glucósidos y es necesaria su hidrólisis enzimática o química para que se liberen durante la maduración, los procesados, etc.). La frambuesa contiene además ácidos orgánicos (cítrico y málico); ácidos grasos; carotenoides, vitaminas y ácido ascórbico, y sales minerales.



Los factores genéticos y ambientales, y el grado de maduración influyen significativamente en el contenido de los componentes fenólicos y volátiles de estos frutos.

Los extractos acuosos y alcohólicos de los frutos (y brotes) del frambueso se han utilizado tradicionalmente desde hace siglos por sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas así como para tratar el resfriado común, la fiebre e infecciones de tipo gripal, principalmente en Europa del Este. Diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* han permitido verificar su actividad antibacteriana, antioxidante, antiinflamatoria, protectora vascular, antiúlceras gástrica y quimioprotectora.

Se ha comprobado que los extractos ricos en componentes fenólicos procedentes de diversos frutos rojos poseen actividad antibacteriana, inhibiendo el crecimiento de distintos patógenos como *Salmonella*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, etc. Entre dichos frutos, los del género *Rubus* ricos en elagitaninos, parecen mostrar la mayor actividad inhibiendo tanto bacterias Gram negativas como Gram positivas. En concreto *R. idaeus* es muy eficaz frente a *Staphylococcus aureus*. También ha resultado activo sobre *Campylobacter jejuni*, bacilo Gram negativo que produce infecciones intestinales, y frente al hongo *Candida albicans*.

En otro ensayo se ha estudiado la actividad antibacteriana de diversos cultivares de frambuesas rojas y negras (*R. occidentalis*) sobre 15 cepas de bacterias Gram negativas y Gram positivas. Los resultados varían según el cultivar, pero los patógenos humanos *Corynebacterium diphtheriae* y *Moraxella catarrhalis* fueron los más sensibles a todos los extractos ensayados. La actividad inhibitoria sobre *Helicobacter pylori* fue igual para todos los extractos. Respecto a los compuestos aislados, sanguina H-6 y ácido elálgico fueron capaces de inhibir el crecimiento de ocho y nueve cepas respectivamente, pero su actividad fue menor que la de los extractos.

Diversos estudios han permitido poner de manifiesto la actividad antioxidante y antiproliferativa de los frutos de distintas variedades de frambuesos. La primera está en relación directa con su contenido en fenoles mientras que la segunda no guarda esta relación.

Diversos estudios han permitido poner de manifiesto la actividad antioxidante y antiproliferativa de los frutos de distintas variedades de frambuesos. La primera está en relación directa con su contenido en fenoles mientras que la segunda no guarda esta relación.

Diversos estudios han permitido poner de manifiesto la actividad antioxidante y antiproliferativa de los frutos de distintas variedades de frambuesos. La primera está en relación directa con su contenido en fenoles mientras que la segunda no guarda esta relación.

Por otra parte, parece existir una relación entre el consumo de frutas y la disminución del riesgo cardiovascular. En este sentido, se ha estudiado el posible efecto del consumo de zumo de frambuesas sobre el estrés oxidativo y los marcadores de la aterosclerosis temprana en hamsters dorados. Los animales fueron sometidos durante 12 semanas a una dieta rica en grasas y se les administró con una sonda agua o el zumo obtenido de los frutos de tres variedades de frambuesos. La cantidad de zumo fue la equivalente a 275 ml/día para un humano de 70 kg. Los tres zumos se analizaron por HPLC-PDA-MS observándose que contenían antocianinas, elagitaninos y derivados del ácido elágico, aunque en concentraciones diferentes. Se detectaron también flavonoles aunque en proporción mucho menor. Los taninos elágicos mayoritarios fueron sanguina H-6 y lambertianina C, compuestos para los que se ha demostrado actividad relajante vascular *in vitro*. Del resultado de este estudio se puede concluir que el zumo de frambuesas puede ayudar a prevenir el desarrollo de aterosclerosis temprana mejorando los mecanismos relacionados como el estado antioxidante y los perfiles lipídicos.

También se ha estudiado la actividad antiinflamatoria de los frutos de *R. idaeus*. Un extracto de frambuesas rojas enriquecido en fenoles (antocianos y elagitaninos) ha mostrado actividad antiinflamatoria en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Igualmente parece ser capaz de proteger el cartílago y modular positivamente la artritis.

Extractos de *R. idaeus* y de *R. fruticosus* enriquecidos en elagitaninos han demostrado en rata en un modelo experimental de úlcera gástrica inducida con etanol su papel protector del estómago frente a las lesiones gástricas. En el mismo ensayo se comprobó *in vitro* la actividad antiinflamatoria sobre células de la línea epitelial gástrica AGS estimuladas con TNF-alfa, IL-1beta, H₂O₂ y etanol. El efecto antiúlceras fue mayor para *R. fruticosus* que para *R. idaeus* posiblemente porque el primero contiene mayor concentración de elagitaninos.

Respecto a los compuestos aislados de las frambuesas, los taninos elágicos y el propio ácido elágico aislados de diversas especies, y las urolitinas (metabolitos que se originan en el organismo a partir del ác. elágico por acción de la flora intestinal), han mostrado entre otras actividades, en ensayos *in vitro*, su posible papel beneficioso en el tratamiento de la hiperglucemia e hipertensión asociadas a la diabetes tipo 2, aunque es necesario realizar ensayos *in vivo* y clínicos para verificar su importancia terapéutica. También parecen tener propiedades quimiopreventivas. El ácido elágico ha mostrado actividad antioxidante y antiviral. Este ácido aislado de la frambuesa inhibió la inducción de tumores en hígado, pulmón y esófago *in vitro*.

Las urolitinas son derivados de dibenzopirran-6-ona que tienen buena biodisponibilidad y se pueden encontrar en el plasma en concentraciones micromolares. Presentan actividad antiinflamatoria; inhiben la migración de fibroblastos y la adhesión de monocitos a fibroblastos en células endoteliales.

En la búsqueda de polisacáridos de frutos comestibles con posible actividad farmacológica (antioxidante, antiinflamatoria, hipoglucemiante, etc.), se ha comprobado que las frambuesas contienen una proporción elevada de dichos compuestos y entre ellos, se ha aislado uno de bajo peso molecular constituido principalmente por ramnosa, arabinosa, xilosa, glucosa, galactosa y ácido galacturónico. Dicho polisacárido ha demostrado poseer una potente capacidad captadora de radicales libres concentración dependiente, y actividad inhibitoria de la glucosilación no enzimática de proteínas.

Otro compuesto aislado, la cetona de frambuesa, uno de los principales componentes aromáticos de la frambuesa, se utiliza en cosmética y como saborizante en preparados alimenticios, pero además ha demostrado poseer algunas actividades interesantes. Químicamente su estructura es similar a la de la capsaicina del pimiento o la sinefrina de algunos cítricos, por lo que se ha estudiado su posible papel en la obesidad y el metabolismo lipídico en ratón. El resultado fue que, a falta de más estudios complementarios, esta cetona podría emplearse para prevenir la obesidad ya que estimula el metabolismo del tejido adiposo blanco y pardo y, actúa como inhibidor de la lipasa pancreática. Este efecto tiene lugar a través de un incremento de la

lipólisis inducida por noradrenalina en adipocitos blancos y un aumento de la termogénesis en tejido adiposo pardo.

Este mismo compuesto ha sido objeto de un ensayo clínico. El grupo de trabajo de Harada y col., en 2007, demostraron que la aplicación tópica de capsaicina aumenta los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y de este modo incrementa la elasticidad de la piel en humanos. Igualmente la activación de neuronas sensoriales lleva a un incremento de IGF-1 que promueve el crecimiento del pelo en ratones y humanos. Este grupo de investigadores, debido a la similitud de RK y capsaicina, estudiaron en 2008 los efectos de la aplicación tópica de RK sobre la elasticidad de la piel y crecimiento del cabello en ratones y en humanos. Los resultados finales fueron positivos igual que para la capsaicina. Es preciso hacer constar que el ensayo clínico para la mejora de la alopecia se realizó solo en 10 voluntarios y en el caso de la piel facial únicamente sobre 5 voluntarias sanas.

Otras partes de la planta, además de los frutos, también han sido estudiadas. Por ejemplo, en 2014, se han publicado algunos trabajos sobre los brotes del frambueso, comprobándose que contienen igualmente compuestos fenólicos como ácido elágico, elagitaninos (principalmente sanguina H-6) y flavonoides. Los extractos de los brotes han mostrado actividad antioxidante, antimicrobiana y citotóxica, responsabilizándose en gran medida de su actividad a sanguina H-6.

Sus hojas, llamadas en ocasiones hojas del zarzal, ricas en taninos y flavonoides (derivados de queretol) se utilizan tradicionalmente en el tratamiento de la diarrea, dolores cólicos, como relajantes uterinos y en problemas prostáticos. Extractos de las hojas han mostrado actividad antioxidante y captadora de radicales libres.

Se ha ensayado también la actividad relajante de diversos extractos de las hojas en preparaciones de íleon de cobaya. El extracto metanólico fue el más activo lo que indica que los componentes responsables de la actividad son de naturaleza polar.

Un extracto liposoluble obtenido mediante cultivo *in vitro* de células de hojas de *R. idaeus* podría ser utilizado en productos cosméticos como hidratante facial y corporal así como en cremas anti-envejecimiento.

La Agencia Europea del Medicamento aprueba para las hojas de frambueso la indicación de uso tradicional para el alivio de los síntomas relacionados con contracciones del periodo menstrual, inflamaciones de boca y garganta, y como antidiarreico.

Las raíces jóvenes de la planta ejercen un efecto profiláctico marcado sobre la formación de cálculos renales de oxalato cálcico en ratones. Este efecto parece estar relacionado con la actividad antioxidante, previniendo la precipitación del oxalato y reduciendo su excreción. Esta actividad confirma el uso tradicional en Jordania, Siria y Palestina de *R. idaeus* como antilitiásico.

La especie conocida como frambueso negro es *Rubus occidentalis* L. Es originaria de Norteamérica y está muy relacionada con el frambueso rojo, pero sus frutos maduros son de color negro-púrpura muy oscuro (muy ricos en antocianos) y los tallos poseen espinas más grandes. Las frambuesas negras son parecidas a las moras pero su sabor es diferente. Existen también muchas variedades, mutaciones e hibridaciones por lo que a veces los frutos pueden ser amarillos. Contienen antocianinas, elagitaninos, ácido elágico, flavonoides, taninos, ácidos fenólicos como el ferúlico o el cumárico, tirosol, resveratrol, carotenos y vitaminas.

Las frambuesas negras poseen actividad antioxidante, antiinflamatoria, disminuyen la presión arterial, el perfil lipídico y la función vascular endotelial. También tienen propiedades quimiopreventivas, demostradas *in vitro* sobre diversas células cancerosas.

La medicina tradicional de Corea ha utilizado las frambuesas negras por su posible actividad reguladora de la función vascular.

Muy recientemente se ha publicado un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, realizado en Corea con 51 pacientes de entre 18 y 75 años, con síndrome metabólico, que

recibieron bien placebo (n = 25) o bien un extracto de frambuesas negras (n = 26, 750 mg/día de extracto), durante 12 semanas. A pesar de algunas debilidades del estudio como el número relativamente bajo de pacientes para este tipo de estudios, el extracto mostró efectos beneficiosos sobre los niveles de células progenitoras endoteliales circulantes (células que ayudan a reparar y regenerar las arterias dañadas) y sobre la rigidez arterial, mejorando así el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Otro ensayo clínico publicado este mismo año ha evaluado los efectos de un extracto de los frutos de *R. occidentalis* sobre la tensión arterial en pacientes pre-hipertensos. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo con 45 pacientes. Se ha observado una disminución significativa de la presión sistólica en estos pacientes durante las ocho semanas del tratamiento.

Como se ha podido observar, el uso de las frambuesas es potencialmente eficaz en diversas enfermedades pero es preciso conocer las especies y los cultivares ya que las diferencias en el contenido de principios activos puede ser muy considerable. Lo ideal sería disponer de preparados estandarizados y con ellos llevar a cabo ensayos en animales y en humanos que permitan asegurar su calidad, seguridad y eficacia.

Bibliografía

- **Aprea E, Biasioli F, Gasperi F.** Volatile compounds of raspberry fruit: From analytical methods to biological role and sensory impact. *Molecules* 2015, **20**(2): 2445-74.
- **EMA.** Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Rubus idaeus* L., folium. 2014, EMA/HMPC/44211/2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2014/03/WC500163554.pdf
- **Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Harfeil MN.** Prophylaxis and therapeutic effects of raspberry (*Rubus idaeus*) on renal stone formation in Balb/c mice. *Int Braz J Urol* 2011, **37**(2): 259-67.
- **Harada N, Okajima K, Narimatsu N, et al.** Effect of topical application of raspberry ketone on dermal production of insulin-like growth factor-I in mice and on hair growth and skin elasticity in humans. *Growth Horm IGF Res* 2008, **18**(4): 335-44.
- **Hummer KE.** Rubus pharmacology: Antiquity to the present. *HortScience* 2010, **45**(11): 1587-91.
- **Jean-Gilles D, Li L, Ma H, et al.** Anti-inflammatory effects of polyphenolic-enriched red raspberry extract in an antigen-induced arthritis rat model. *J Agric Food Chem* 2012, **60**(23):5755-62.
- **Jeong HS, Kim S, Hong SJ, et al.** Black raspberry extract increased endothelial progenitor cells and improved arterial stiffness in patients with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *J Med Food* 2016, **19**(4): 346-52.
- **Jeong HS, Hong SJ, Cho JY, et al.** Effects of *Rubus occidentalis* extract on blood pressure in patients with prehypertension: Randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Nutrition* 2016, **32**(4): 461-7.
- **Johnson JL, Bomser JA, Scheerens JC, Giusti MM.** Effect of black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) extract variation conditioned by cultivar, production site, and fruit maturity stage on colon cancer cell proliferation. *J Agric Food Chem* 2011, **59**(5): 1638-45.
- **Krauze-Baranowska M, Majdan M, Halasa R, et al.** The antimicrobial activity of fruits from some cultivar varieties of *Rubus idaeus* and *Rubus occidentalis*. *Food Funct* 2014, **5**(10): 2536-41.
- **Krauze-Baranowska M, Glód D, Kula M, et al.** Chemical composition and biological activity of *Rubus idaeus* shoots – a traditional herbal remedy of Eastern Europe. *BMC Complement Altern Med* 2014, **14**: 480. doi: 10.1186/1472-6882-14-480.
- **Kula M, Krauze-Baranowska M.** *Rubus occidentalis*. The black raspberry-its potential in the prevention of cancer. *Nutr Cancer* 2016, **68**(1): 18-28.
- **Liu M, Li XQ, Weber C, et al.** Antioxidant and antiproliferative activities of raspberries. *J Agric Food Chem* 2002, **50**(10): 2926-30.
- **Mazur SP, Nes A, Wold AB, et al.** Quality and chemical composition of ten red raspberry (*Rubus idaeus* L.) genotypes during three harvest seasons. *Food Chem* 2014, **160**: 233-40.
- **Morimoto C, Satoh Y, Hara M, et al.** Anti-obese action of raspberry ketone. *Life Sci* 2005, **77**(2): 194-204.
- **Mullen W, Yokota T, Lean ME, Crozier A.** Analysis of ellagitannins and conjugates of ellagic acid and quercetin in raspberry fruits by LC-MSn. *Phytochemistry* 2003, **64**(2): 617-24.
- **Patel AV, Rojas-Vera J, Dacke CG.** Therapeutic constituents and actions of *Rubus* species. *Curr Med Chem* 2004, **11**(11): 1501-12.
- **Piwowski JP, Granica S, Zwierzynska M, et al.** Role of human gut microbiota metabolism in the anti-inflammatory effect of traditionally used ellagitannin-rich plant materials. *J Ethnopharmacol* 2014, **155**(1): 801-9.
- **Puupponen-Pimiä R, Nohynek L, Alakomi HL, Oksman-Caldentey KM.** The action of berry phenolics against human intestinal pathogens. *BioFactors* 2005, **23**(4): 243-51.

- **Rojas-Vera J, Patel AV, Dacke CG.** Relaxant activity of raspberry (*Rubus idaeus*) leaf extract in guinea-pig ileum *in vitro*. *Phytother Res* 2002, **16**(7): 665-8.
- **Sangiovanni E, Vrhovsek U, Rossoni G, et al.** Ellagitannins from *Rubus* berries for the control of gastric inflammation: *in vitro* and *in vivo* studies. *PLoS One* 2013, **8**(8): e71762. doi:10.1371/journal.pone.0071762.
- **Sparzak B, Merino-Arevalo M, Vander Heyden Y, et al.** HPLC analysis of polyphenols in the fruits of *Rubus idaeus* L. (Rosaceae). *Nat Prod Res* 2010, **24**(19): 1811-22.
- **Suh JH, Romain C, González-Barrio R, et al.** Raspberry juice consumption, oxidative stress and reduction of atherosclerosis risk factors in hypercholesterolemic golden Syrian hamsters. *Food Funct* 2011, **2**(7): 400-5.
- **Tito A, Bimonte M, Carola A, et al.** An oil-soluble extract of *Rubus idaeus* cells enhances hydration and water homeostasis in skin cells. *Ind J Cosmet Sci* 2015, **37**(6): 588-94.
- **Venskutonis PR, Dvaranauskaite A, Labokas J.** Radical scavenging activity and composition of raspberry (*Rubus idaeus*) leaves from different locations in Lithuania. *Fitoterapia* 2007, **78**(2): 162-5.
- **Yu Z, Liu L, Xu Y, et al.** Characterization and biological activities of a novel polysaccharide isolated from raspberry (*Rubus idaeus* L.) fruits. *Carbohydr Poly* 2015, **132**: 180-6.