

PROPIEDADES TERAPÉUTICAS DE LA CALÉNDULA

María Emilia Carretero Accame

Se conoce con el nombre vulgar de maravilla o simplemente caléndula a una especie perteneciente a la familia botánica de las Asteraceae, *Calendula officinalis* L.

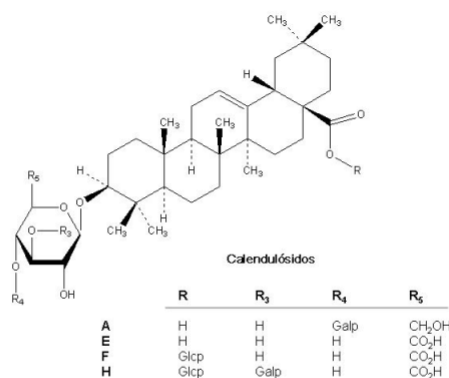
La Real Farmacopea Española incluye entre sus monografías la de *Calendulae flos* y define: “la flor de caléndula consiste en las flores completamente abiertas, separadas del receptáculo, desecadas, enteras o cortadas, de las variedades cultivadas y de floración doble de *Calendula officinalis* L. Contiene no menos del 0,4 por ciento de flavonoides, calculado como hiperósido (C₂₁H₂₀O₁₂, Mr 464,4) respecto a la droga desecada”.

La caléndula es una planta originaria de Europa mediterránea y Asia, cultivada en la actualidad en Europa del Este, Alemania y Estados Unidos. En algunas ocasiones se confunde con especies del género *Tagetes* (en inglés se conoce a ambas especies como *marigold*), pero la segunda se utiliza mayor frecuencia en los jardines como ornamental.

Calendula officinalis es una especie herbácea anual muy aromática, con tallos fuertes y angulosos pilosos, hojas sésiles con tricomas secretores sobre sus dos caras, flores amarillo brillantes o naranjas, insertadas sobre un capítulo con receptáculo sin escamas. La droga está constituida por los capítulos florales cuyas flores centrales hermafroditas son

tubulosas y las periféricas femeninas, liguladas, tridentadas.

Las flores de caléndula contienen polisacáridos, flavonoides derivados del quercetol y de la isoramnetina, saponósidos triterpénicos (2-10 % calendulósidos) principalmente bidesmósidos y monodesmósidos del ácido oleanólico, alcoholes triterpénicos libres y esterificados (alfa y beta-amirina, arnidiol, faradiol, calenduladiol, etc.), este-



roles, carotenoides y aceite esencial rico en derivados sesquiterpénicos oxigenados. En los extractos lipofílicos de las flores se encuentran principalmente triterpenoides, de los cuales el 98 % están unidos como monoésteres en 3 con ácidos grasos (faradiol-3-*O*-palmitato, faradiol-3-*O*-miristato, faradiol-3-*O*-laurato, arnidiol-3-*O*-palmitato, calenduladiol-3-*O*-palmitato, etc.).

Tradicionalmente la droga se ha utilizado para el tratamiento de la amenorrea, como sudorífico en momentos de fiebre y para tratar la ictericia. Se empleaba también y así se continúa empleando, en problemas inflamatorios de la piel como pequeñas heridas, quemaduras, úlceras, eczemas, contusiones, etc., y las infecciones que estas lesiones pueden originar, además en afecciones de la mucosa oral, venas varicosas y hemorroides. Los polisacáridos de elevado peso molecular parecen ser responsables de propiedades inmunoestimulantes. La droga posee también propiedades antioxidantes y captadoras de radicales libres que pueden contribuir a su eficacia terapéutica.

Ensayos *in vitro* han permitido demostrar sus propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales. Igualmente se ha comprobado la actividad antibacteriana y antiparasitaria del ácido oleanólico libre, sus glucósidos y glucurónidos aislados de caléndula, constituyéndose todos ellos en potenciales agentes terapéuticos.

La tintura preparada con las flores de caléndula inhibe la replicación del herpes simplex y de algunos virus de la gripe *in vitro*. Un extracto en diclorometano-metanol (1:1), inhibe significativamente la replicación del VIH-1 en células infectadas y reduce la VIH-1 transcriptasa reversa de forma dosis y tiempo dependiente.

Se ha comprobado para los extractos de caléndula actividad frente a *Trichomonas* que parece ser atribuida a la presencia en sus flores de terpenos (alcoholes y lactonas) oxigenados.



En cuanto a la actividad antiinflamatoria, las investigaciones en animal indican que los extractos de caléndula poseen propiedades antiinflamatorias al ser aplicados sobre la piel. Esta actividad parece ser debida principalmente a los triterpenos, particularmente a los monoésteres del faradiol, habiéndose comprobado en algunos casos efectos equivalentes o superiores a los producidos por la indometacina. Los flavonoides también participan en esta actividad, así se ha observado *in vitro* como tres heterósidos derivados de la isoramnetina inhiben la araquidonato 12-lipoxigenasa de citosol pulmonar de rata. La actividad antiinflamatoria de los triterpenos puede incrementarse por manipulaciones químicas en algunos de sus anillos, lo que podría ser interesante para un uso futuro de estos compuestos aislados. Modificaciones en la molécula del faradiol, arnidiol y calenduladiol han proporcionado diversos terpenoides que han sido evaluados en el modelo del edema inducido en oreja de ratón. Algunos de estos compuestos semisintéticos han mejorado la potencia antiinflamatoria de sus predecesores lo que puede ser muy interesante.

Se ha estudiado también la actividad espasmolítica y espasmogénica de un extracto hidroalcohólico de flores de caléndula en preparaciones de intestino aislado. En concreto, en yeyuno de conejo se ha comprobado que este extracto contiene compuestos espasmolíticos y espasmogénicos actuando a través del bloqueo de canales de calcio. Esto podría justificar el uso tradicional de la planta en calambres abdominales.

Estudios en cultivos celulares y en modelos animales han demostrado propiedades anti-proliferativas para los extractos de caléndula así como para algunos de sus componentes aislados. Por ejemplo, en ratón, el extracto de caléndula fue capaz de inhibir el crecimiento del tumor de mama. Del mismo modo saponinas aisladas de caléndula muestran actividad antimutagénica y citotóxica sobre células tumorales *in vitro*. Un extracto de caléndula activado por laser, ha mostrado una potente actividad antitumoral *in vitro* sobre una gran variedad de líneas celulares tumorales humanas y animales, debido a la inducción de la detención del ciclo celular y apoptosis. Por el contrario induce la proli-

Estudios en cultivos celulares y en modelos animales han demostrado propiedades anti-proliferativas para los extractos de caléndula así como para algunos de sus componentes aislados. Por ejemplo, en ratón, el extracto de caléndula fue capaz de inhibir el crecimiento del tumor de mama. Del mismo modo saponinas aisladas de caléndula muestran actividad antimutagénica y citotóxica sobre células tumorales *in vitro*. Un extracto de caléndula activado por laser, ha mostrado una potente actividad antitumoral *in vitro* sobre una gran variedad de líneas celulares tumorales humanas y animales, debido a la inducción de la detención del ciclo celular y apoptosis. Por el contrario induce la proli-

feración y activación de linfocitos. Dicho extracto presenta además, tanto por vía oral como intraperitoneal, actividad antitumoral *in vivo* en ratón desnudo frente a células de melanoma humano Ando-2, inhibiendo el crecimiento del tumor y prolongando la supervivencia de los animales.

Se puede destacar la actividad de la caléndula en la regeneración de los tejidos y el crecimiento del tejido epitelial. Este efecto se complementa con la actividad antiséptica. Diversos ensayos tanto *in vitro* como en animal han permitido corroborar su actividad positiva en la curación de heridas. Estos efectos pueden ser mediados por estimulación de la fagocitosis e incremento de la granulación y por su acción sobre el metabolismo de glicoproteínas, nucleoproteínas y colágeno-proteínas en la regeneración tisular.

Así por ejemplo, en ratas a las que se produjeron heridas experimentalmente mediante incisiones, se pudo comprobar como el tratamiento tópico con caléndula redujo el tiempo de epitelización y mejoró la contracción de las heridas. Así mismo se comprobó en ratas, como la aplicación de extractos alcohólicos o acuosos combinados con alantoína en forma de pomada al 5 %, estimuló la epitelización de heridas producidas quirúrgicamente.

También en conejos se pudo comprobar como disminuye el tiempo requerido para la cicatrización de heridas experimentales tras la administración tópica de preparados con extracto etanólico seco de caléndula.

Un ensayo muy recientemente publicado ha estudiado la actividad de un extracto de flores de caléndula administrado en diferentes dosis por vía oral, sobre las quemaduras térmicamente inducidas en rata. Los autores han evaluado los enzimas marcadores del daño en los tejidos, el nivel de enzimas antioxidantes y las proteínas en la fase aguda, en comparación con los animales no tratados. Se ha observado una mejoría significativa en los animales tratados. El extracto de *Calendula officinalis* ha incrementado el mecanismo de defensa antioxidante disminuyendo la lesión. Igualmente ha aumentado significativamente el contenido de colágeno en el tejido quemado, lo que puede deberse a un incremento en la síntesis o una disminución del catabolismo del colágeno debido a la presencia de flavonoides en el extracto. El nivel de proteínas en la fase aguda en los animales lesionados se encuentra aumentado y disminuye con el extracto de caléndula. Dicho extracto disminuye también de forma significativa los enzimas marcadores del tejido dañado como ALP, GOT y GPT, lo que indica una reducción de la lesión de los órganos internos. El extracto de caléndula puede actuar modificando las actividades de las citocinas proinflamatorias e inhibiendo la COX-2.

A pesar de que la caléndula ha mostrado su eficacia en ensayos *in vitro* e *in vivo*, y su utilización viene avalada por la inclusión de su monografía en las Farmacopeas y entre las monografías de la OMS, EMEA, ESCOP o la Comisión E, no se encuentran apenas publicaciones sobre ensayos clínicos. Entre los trabajos publicados se puede citar un estudio abierto, aleatorizado, controlado, en el que se comprobaron los efectos de tres pomadas empleadas tópicamente durante 17 días en el tratamiento de 156 pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado. Una de las pomadas se preparó por digestión de flores de caléndula en vaselina, otra era únicamente vaselina pura y la tercera una pomada proteolítica comercial. La pomada de caléndula resultó ligeramente mas eficaz que la vaselina y mas o menos igual que la proteolítica, pero significativamente mejor tolerada.

Otro estudio determinó la eficacia del extracto de caléndula sobre la epitelización en úlceras venosas en las piernas. El ensayo se llevó a cabo sobre 34 pacientes que se dividieron en dos grupos. Uno de ellos recibió una pomada con el extracto, aplicada dos veces al día, durante tres semanas. El otro grupo fue tratado con solución salina durante

el mismo periodo de tiempo. Los resultados preliminares obtenidos sugieren efectos positivos para el extracto de caléndula.

También se han publicado ensayos preliminares que indican la eficacia tópica de la caléndula en la prevención de la dermatitis relacionada con la radiación terapéutica. A este respecto es de destacar un artículo de revisión y guía práctica, publicado el año 2006, conducido por el *Cancer Care Ontario's Supportive Care Guidelines Group* (SCGG), sobre la prevención y tratamiento de las reacciones agudas de piel relacionadas con la radiación terapéutica. De la revisión sistemática de la literatura sobre el tema, 28 ensayos reunieron los criterios de inclusión. La evaluación de métodos preventivos se llevó a cabo en 23 de ellos y únicamente el lavado parece prevenir significativamente la reacción de la piel a la radioterapia. Alguna evidencia sugiere que los esteroides en crema y la pomada de caléndula pueden ser eficaces. En conclusión, el lavado cuidadoso con agua sola o con un jabón suave puede prevenir la reacción aguda. Parecen ser insuficientes los datos para agentes tópicos u orales en la prevención o cuidados de las lesiones. Los expertos de la SCGG opinan que el uso de una crema hidrofílica sencilla, no perfumada, sin lanolina, puede ayudar a prevenir las reacciones a la radiación. Además una dosis baja de corticosteroides en crema (1%), puede ser beneficiosa para reducir la picazón y la irritación.

El trabajo de revisión anteriormente comentado incluye un estudio publicado en 2004 sobre la caléndula. Se trata de un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, realizado en Francia, sobre 254 mujeres con cáncer de mama, comparando el efecto preventivo de una crema de extracto de caléndula (126 pacientes) con trolamina (128 pacientes), en la prevención de la dermatitis de grado 2 o superior, inducida por la radioterapia tras la operación del cáncer de mama. El estudio llegó a la conclusión de que la caléndula fue mas eficaz que la trolamina de forma estadísticamente significativa, en la prevención de dermatitis de grado 2 o superior. Además las pacientes valoraron satisfactoriamente el tratamiento respecto al dolor y la dermatitis. La caléndula por tanto, puede ser beneficiosa para prevenir el dolor y el eritema producidos por la radiación, aunque estos resultados deben ser considerados como preliminares.

De los empleos tradicionales y los ensayos llevados a cabo se deducen las indicaciones de la caléndula: uso tópico en procesos inflamatorios de la mucosa oral y bucofaríngea. Igualmente, por vía tópica para favorecer la curación de pequeñas heridas. También diversos preparados de caléndula están indicados en el tratamiento sintomático de inflamaciones menores de piel y mucosas como faringitis, dermatitis, úlceras de piernas, contusiones, eritemas y forúnculos. Trófico protector en el tratamiento de grietas, cortaduras y contra las picaduras de insectos.

Posología

Según ESCOP y Comisión E, en adultos y por vía tópica se emplea para aplicación cutánea y oromucosal en forma de infusión (1-2 g de flores desecadas en 150 ml de agua). También puede utilizarse extracto fluido 1:1 en etanol al 40 % o tintura 1:5 en etanol al 90 %. En heridas se utiliza la tintura sin diluir; en compresas, generalmente se diluye como mínimo a 1:3 con agua hervida fría. Los preparados semisólidos como los ungüentos se preparan al 2-10 % del extracto fluido, aplicándose de 3 a 4 veces al día.

La caléndula no debe utilizarse vía oral pero es una droga bien tolerada por vía tópica. Aunque ESCOP indica que no hay problema en utilizarla durante el embarazo y lactancia, la EMEA lo desaconseja debido a la ausencia de datos de seguridad en estos casos. Tampoco se recomienda su aplicación en niños menores de seis años. Es preciso tener en cuenta la posible hipersensibilidad a las especies de la familia Asteraceae. Se ha reportado un caso de shock anafiláctico después de hacer gargarismos con una infusión de

caléndula. Igualmente, un paciente manifestó una respuesta positiva en un test frente a un parche con tintura al 10 % de caléndula.

Según algunos estudios antiguos, la ingestión de dosis elevadas de preparados de caléndula podría tener efectos sedantes. Por ello, teóricamente, su uso concomitante con fármacos sedantes podría potenciar dichos efectos. Pero la realidad es que no se conocen muy bien los efectos sistémicos tras la aplicación tópica de caléndula en humanos.

Diversos preparados de caléndula se usan además en dermatología y cosmética formando parte de cremas, jabones, aceites, productos para después de tomar el sol, etc., como hidratante, suavizante, etc. (Se conocen unas 200 formulaciones cosméticas que contienen extracto de caléndula).

Calendula officinalis se utiliza ampliamente en medicina homeopática para el tratamiento de diversas afecciones

Bibliografía

- ? **Basch E, Bent S, Foppa I, et al.** Marigold (*Calendula officinalis* L.): An evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. *J Herbal Pharmacotherapy* 2006, **6**(3/4): 135-59.
- ? **Bashir S, Janbaz KH, Jabeen Q, Gilani AH.** Studies on spasmogenic and spasmolytic activities of *Calendula officinalis* flowers. *Phytother Res* 2006, **20**(10): 906-10.
- ? **Bezáková L, Masterová I, Paulíková I, Psenák M.** Inhibitory activity of isorhamnetin glycosides from *Calendula officinalis* L. on the activity of lipooxygenase. *Pharmazie* 1996, **51**(2): 126-7.
- ? **Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS, et al.** The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer* 2006, **14**(8): 802-17.
- ? **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. American Botanical Council, 2000.
- ? **Chandran PK, Kuttan R.** Effect of *Calendula officinalis* flower extract on acute phase proteins, antioxidant defense mechanism and granuloma formation during thermal burns. *J Clin Biochem Nutr* 2008, **43**(2): 58-64.
- ? **Cordova CA, Siqueira IR, Netto CA, et al.** Protective properties of butanolic extract of the *Calendula officinalis* L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger. *Redox Rep* 2002, **7**(2): 95-102.
- ? **Della Loggia R, Tubaro A, Sosa S, et al.** The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta Med* 1994, **60**(6): 516-20.
- ? **Dietz V.** Calendula preparations to treat cutaneous infections. *Alt Med Alert* 1998, **1**(12): 140-2.
- ? **Duran V, Matic M, Jovanovic M, et al.** Results of the clinical examination of an ointment with marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Tissue React* 2005, **27**(3): 101-6.
- ? **EMEA.** Community herbal monograph on *Calendula officinalis* L., flos. Doc. Ref. EMEA/HMPC/179281/2007Corr.¹
- ? **ESCO Monographs.** The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition, Thieme, 2003.
- ? **Gracza L.** Oxygen-containing terpene derivatives from *Calendula officinalis*. *Planta Med* 1987, **53**(2): 227.
- ? **Jimenez-Medina E, García-Lora A, Paco L, et al.** A new extract of the plant *Calendula officinalis* produces a dual *in vitro* effect: cytotoxic anti-tumor activity and lymphocyte activation. *BMC Cancer* 2006, **6**: 119.
- ? **Kalvatchev Z, Walder R, Garzaro D.** Anti-HIV activity of extracts from *Calendula officinalis* flowers. *Biomed Pharmacother* 1997, **51**(4): 176-80.
- ? **Lievre M, Marichy J, Baux S, et al.** Controlled study of three ointments for the local management of 2nd and 3rd degree burns. *Clin Trials Meta-Analysis* 1992, **28**: 9-12.
- ? **Neukirch H, D'Ambrosio M, Sosa S, et al.** Improved anti-inflammatory activity of three new terpenoids derived by systematic chemical modifications, from the abundant triterpenes of the flowery plant *Calendula officinalis*. *Chem Biodivers* 2005, **2**(5): 657-71.
- ? **Pommier P, Gomez F, Sunyach A, et al.** Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2004, **22**(8): 1447-53.
- ? **Rao S, Udupa A, Udupa SL, et al.** *Calendula* and *Hypericum*: Two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. *Fitoterapia* 1991, **62**(6): 508-10.
- ? **Szakiel A, Ruszkowski D, Grudniak A, et al.** Antibacterial and antiparasitic activity of oleanolic acid and its glycosides isolated from Marigold (*Calendula officinalis*). *Planta Med* 2008, **74**(14): 1709-15.
- ? **Ukiya M, Akihisa T, Yasukawa K, et al.** Anti-inflammatory, anti-tumor-promoting, and cytotoxic activities of constituents of marigold (*Calendula officinalis*) flowers. *J Nat Prod* 2006, **69**(12): 1692-6.
- ? **Varljen J, Lipták A, Wagner H.** Structural analysis of a rhamnourabinogalactan and arabinogalactans with immune-stimulating activity from *Calendula officinalis*. *Phytochemistry* 1989, **28**: 2379-83.
- ? **WHO monographs on selected medicinal plants.** Volume 3. World Health Organization, 2007.
- ? **Zitterl-Eglseer K, Sosa S, Jurenitsch J, et al.** Anti-oedematous activities of the main triterpene diol esters of marigold (*Calendula officinalis* L.). *J Ethnopharmacol* 1997, **57**(2): 139-44.