

PLANTAS MEDICINALES EN EL TRATAMIENTO DE ALTERACIONES HEPATOBILIARES (II)

María Emilia Carretero Accame

Continuando con el estudio iniciado en el número anterior sobre plantas medicinales que pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de enfermedades hepatobiliares, se abordan en esta ocasión algunas especies vegetales como regaliz, *Scutellaria baicalensis* y otras. Es preciso resaltar que son muy numerosas las especies que se someten a estudio buscando sus propiedades protectoras hepáticas, antioxidantes y antivirales, en base a su utilización en medicina tradicional. Únicamente se mencionarán a continuación los estudios publicados referidos a dichas afecciones aunque algunas de estas plantas hayan sido mucho más estudiadas por otras actividades diferentes.

Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*)

Las raíces de *Glycyrrhiza glabra* L., *G. inflata* Bat. o *G. uralensis* Fisch o regaliz, *licorice* en inglés, han sido empleadas como remedio terapéutico tradicional desde la antigüedad. En Europa, cultivada desde el siglo XVI, era conocida como antiulcerosa, expectorante y antitusiva entre otros usos. También en medicina tradicional china su empleo se remonta a muchos siglos atrás. En Japón se comercializa un extracto estandarizado que contiene su principio activo, glicirricina, junto a cisteína y glicina, para el tratamiento de la hepatitis crónica y como antialérgico. Sus extractos han sido además aprobados como alimento por las agencias reguladoras de diferentes países debido a sus propiedades edulcorantes y potenciadoras del sabor.

Aunque las indicaciones propuestas por la EMA (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Community_herbal_monograph/2011/08/WC500110647.pdf), pendientes aún de aprobación definitiva, son: 1) el alivio de los síntomas digestivos, incluyendo el ardor de estómago y dispepsia y 2) como expectorante en tos asociada a enfriamientos, estudios recientes realizados *in vitro* e *in vivo* en animales de experimentación parecen confirmar que el regaliz puede ser considerado además como un eficaz hepatoprotector.

Los principios activos responsables de esta actividad podrían ser tanto los saponósidos triterpénicos (glicirricina, ácido glicirrónico o glicirricínico y su genina el ácido glicirrético) como los flavonoides: flavanonas (liquiritósido, glabrol), chalconas (isoliquiritósido, licochalconas), isoflavonas (formonometina, glabrona), etc.

Glicirricina ha demostrado ser capaz de reducir los valores séricos de transaminasas (alanina transaminasa –ALT- y aspartato transaminasa –AST-). Entre sus mecanismos de acción se ha propuesto el efecto inhibitorio de la citotoxicidad hepática mediada por inmunidad y del factor nuclear NF-kappa B implicado en la activación de genes que codifican la síntesis de citocinas proinflamatorias hepáticas. Diversos trabajos indican que también posee propiedades antivirales. Por otra parte, diversos estudios de farmacología experimental indican que el ácido glicirrónico podría ejercer un efecto beneficioso en dislipidemias y síndrome metabólico, al actuar como agonista de receptores PPAR y restaurador de la actividad del enzima lipoproteína lipasa en diferentes tejidos. Este enzima es el encargado de hidrolizar los triglicéridos incluidos en las lipoproteínas circulantes, regulando la incorporación de ácidos grasos en los tejidos y mejorando la sensibilidad a la insulina. Se ha comprobado que el saponósido ácido glicirrónico es capaz de reducir la acumulación grasa abdominal. Este compuesto incrementa además la concentración de HDL por lo que podría ejercer un efecto antiaterosclerótico.

Pero no son solo activos los saponósidos. Dentro del grupo de los flavonoides, la chalcona isoliquiritigenina (2',4',4'-trihidroxichalcona) ha demostrado poseer propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitumorales, principalmente en la carcinogénesis hepática. Asimismo ha demostrado ejercer un efecto hepatoprotector frente a la toxicidad inducida por agentes químicos

como tetracloruro de carbono o galactosamina y frente al estrés oxidativo, pues inhibe la peroxidación lipídica y actúa como captador de radicales libres. Estudios recientes indican que este compuesto es capaz de reducir la esteatosis hepática y de proteger a los hepatocitos frente al daño oxidativo provocado por la acumulación de grasa.

Otros flavonoides como glabrol, flavonoide isoprenílico, inhiben la actividad de enzimas como la diacilglicerol acil-transferasa (DGAT), enzima que cataliza la síntesis de triglicéridos a través de la vía del glicerol fosfato, por lo que podrían ser beneficiosos para el tratamiento de la obesidad y diabetes tipo 2.

Además de los efectos hepatoprotectores, los extractos de regaliz y sus principios activos, tienen actividad antiviral, demostrada mediante numerosos trabajos realizados *in vitro* y mediante ensayos clínicos. Es eficaz frente virus de hepatitis, varicela-zoster, VIH, herpes simplex tipo 1, influenza A (neumonía), virus respiratorio sincitial, arbovirus, coronavirus relacionado con SARS (síndrome respiratorio agudo severo), estomatitis vesicular, etc.

Ensayos clínicos aleatorizados y controlados han confirmado que los principios activos de la raíz de regaliz, glicirricina y derivados, son capaces de reducir el daño hepatocelular en hepatitis crónica B y C. En el caso de cirrosis subsecuente a infección por el virus de hepatitis C, se ha comprobado que el riesgo a la aparición de carcinoma hepático disminuye significativamente.

En un ensayo clínico doble ciego en pacientes con hepatitis viral crónica se comprobó que la administración de glicirricina junto a cisteína y glicina estimulaba la producción de interferón endógeno, lo que junto a sus propiedades antioxidantes y destoxicantes, incrementaba notablemente el porcentaje de supervivencia en pacientes con fallo hepático subagudo debido al proceso hepático viral.

En otro ensayo clínico se han comprobado además los efectos beneficiosos de un extracto de regaliz en hepatitis aguda y crónica. Se administraron aproximadamente 750 mg de glicirricina (equivalente a 7,5g de droga) o un agente antiviral a 80 pacientes, 40 con hepatitis aguda y 40 con hepatitis crónica. En el grupo tratado con el principio activo del regaliz se observó la normalización de los indicadores de la función hepática en el 85 % de los pacientes tratados tras 30 días de tratamiento, frente al 35% del grupo control. En el grupo de enfermos con hepatitis crónica se observó una normalización de la función hepática en el 75% en el grupo tratado con glicirricina frente al 10% del grupo control.

La dosis diaria aceptada como segura es de 0,015-0,229 mg de glicirricina por kg de peso corporal, 1-4 g/día de raíz de regaliz.

Tras la administración oral, glicirricina es metabolizada principalmente en el hígado y eliminada a través de la bilis. La absorción es mayor cuando es administrada como tal frente a lo que ocurre cuando se administra en forma de extracto de regaliz.

En cuanto a los posibles efectos adversos es necesario recordar que glicirricina actúa inhibiendo la 11 beta- hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11beta-HSD1), enzima responsable de la inactivación del cortisol y de la progesterona. El exceso de cortisol endógeno se combina con el receptor mineralocorticoide renal promoviendo un efecto similar a la aldosterona. El regaliz no tiene efecto mineralocorticoide directo pues se ha comprobado que es inactivo en animales o humanos con insuficiencia adrenocorticoide severa, evidenciándose la necesidad de la presencia de cortisol para ejercer su actividad.

Como consecuencia, la continua exposición a cantidades elevadas de este compuesto (0,7-1,4 g), puede originar efectos mineralocorticoides (pseudaldosteronismo) en humanos que desaparecen tras la suspensión de la administración. Por tanto, el consumo prolongado de regaliz o sus principios activos a dosis elevadas puede causar edema, hipertensión e hipokalemia. Por ello, no debe emplearse en pacientes con hipertensión arterial, fallo renal o tratados con glucósidos cardiotónicos.

Para evitar estos efectos secundarios y mejorar su potencia farmacológica como antivirales e inmunomoduladores se estudian en la actualidad compuestos químicamente modificados.

Scutellaria baicalensis

La raíz de la especie *Scutellaria baicalensis* Georgi, familia Lamiaceae, conocida en la medicina tradicional china como *Huang Qin*, se emplea desde la antigüedad en diversos países asiáticos para tratar diferentes afecciones entre las cuales se citan procesos inflamatorios e infecciosos, fibrosis hepática y cáncer.

Sus componentes mayoritarios pertenecen al grupo de los flavonoides: baicalina y baicaleina, wogonina, crisina, etc. Baicaleina es una genina trihidroxilada a la que se une por el grupo OH de la posición 7 una molécula de ácido glucurónico para dar la baicalina.

Se ha comprobado en ensayos *in vitro* que escutelaria posee un potente efecto inhibitor del crecimiento de células de hepatocarcinoma HepG2. El efecto parece ser debido a baicalina, dicho flavonoide presenta actividad antioxidante y antiinflamatoria además de proteger al hígado de la toxicidad aguda y crónica inducida por tetracloruro de carbono, acetaminofeno o concanavalina A. Se ha demostrado además que baicalina y baicaleina poseen actividad antiviral y antibacteriana. La población china utiliza un preparado que contiene *S. baicalensis* y *Bupleurum scorzonerifolium* para tratar trastornos hepáticos. Este preparado se ha comprobado que estimula el crecimiento de los hepatocitos en la regeneración del hígado.

En la actualidad se comercializa en Japón un preparado perfectamente estandarizado (*Sho-saiko-to*) para el tratamiento de hepatitis crónica y cirrosis, que contiene siete plantas, entre ellas principalmente *S. baicalensis*. Diversos ensayos han comprobado que dicho preparado tiene efectos terapéuticos y preventivos sobre la fibrosis hepática experimental. También inhibe la hepato-carcinogénesis en animal y la proliferación de células de hepatoma mediante la inducción de apoptosis en interrupción del ciclo celular.

Ensayos *in vitro* e *in vivo* con otra especie del mismo género, *Scutellaria barbata*, han demostrado para la misma propiedades antitumorales sobre células de hepatoma H22 de ratón.

Schizandra chinensis

A los frutos de esquisandra, *Schizandra chinensis* (Turcz.) Baillon, utilizados en diversas medicinas tradicionales orientales principalmente por sus propiedades adaptógenas, se han dedicado recientemente dos capítulos en esta misma sección. Únicamente se resaltarán en este número su interés como protector hepático.

Diversos extractos de *S. chinensis* han sido capaces de reducir la citotoxicidad inducida por galactosamina y CCl₄ en cultivos de hepatocitos de rata.

Esquisandrina B y esquisandrina C, lignanos aislados de la droga, aumentan el contenido de glutatión mitocondrial hepático y protegen de la toxicidad inducida por CCl₄ en ratón. Del mismo modo se ha comprobado en ratas que la administración oral de un extracto de esquisandra es capaz de prevenir la toxicidad originada por CCl₄.

Algunos lignanos aislados disminuyen o previenen la elevación de los niveles séricos de GPT y protegen los cambios morfológicos en el hígado inducidos por tóxicos hepáticos.

Esquisandra y algunos de los principios activos que contiene han demostrado ser eficaces en casos de hepatitis viral crónica en humanos. La administración de esquisandra es capaz de disminuir los niveles de GPT en pacientes. Estos hallazgos científicos han dado lugar a que en China se esté utilizando un derivado sintético análogo de esquisandrina como protector hepático, que apenas origina efectos adversos.

En la medicina Kampo de Japón, muchos de los médicos que la practican han observado que puede ser tan eficaz como el interferon en el tratamiento de la hepatitis C crónica. En un estudio clínico llevado a cabo en ese país a corto y largo plazo, se comprobó que la Fórmula ginseng compositae: TJ-108 (*ninjin-yoei-to*) un preparado utilizado en la medicina Kampo constituido por esquisandra, un cítrico japonés y una especie de polígala, resultaba muy eficaz en hepatitis C crónica. Mediante un ensayo *in vitro* se verificó que el componente más activo era *S. chinensis* y entre sus principios activos se atribuyó en parte la actividad al lignano gomisina A. La fórmula inhibe la infección por el VHC y protege de la hepatopatía inmunológica, posiblemente debido a

esquisandra y su componente gomisina A. Además este preparado protege al hepatocito aislado del daño inducido de forma experimental, por su efecto antioxidante y estabilizador de membrana.

Otras especies vegetales

En la búsqueda de un tratamiento eficaz y seguro para las enfermedades que afectan al hígado y/o como protector de dicha glándula, se han estudiado numerosas especies vegetales en forma de diversos extractos o compuestos aislados de las mismas.

Se pueden citar por ejemplo los *Ficus*, familia Moraceae. En los últimos años se han publicado ensayos llevados a cabo con diferentes especies del género como *Ficus gnaphalocarpa* (Miq.) Steud. ex A. Rich. Esta es considerada por algunos autores como subespecie de *F. sycomorus* y se utiliza tradicionalmente en África para tratar, entre otras cosas, la hepatitis y la ictericia. Se ha comprobado que un extracto metanólico de la corteza de sus tallos presenta un efecto hepatoprotector *in vitro* frente a la toxicidad inducida por CCl₄. Este mismo efecto se ha comprobado *in vivo* para los extractos en éter de petróleo y metanólico de *F. racemosa*, efecto confirmado por la histopatología del hígado de los animales.

Otras dos especies de la familia Moraceae, *F. carica* (hojas y frutos) y *Morus alba* (corteza de las raíces), han sido estudiados en Egipto. Los extractos metanólicos de ambas especies mostraron una importante actividad hepatoprotectora y antioxidante. Estos efectos fueron comparables a los de silimarina, flavanolignano activo protector hepático, aislado del cardo mariano.

En medicina tradicional en Etiopia se emplean *Justicia schimperiana* (familia Acanthaceae) y *Verbascum sinaiticum* (familia Scrophulariaceae) para tratar diversas afecciones hepáticas. Algunos extractos de estas especies han mostrado actividad hepatoprotectora comparable con la silimarina en el caso de la fracción en agua destilada. Como en muchas de las plantas estudiadas la actividad se asocia a sus propiedades antioxidantes.

Euphorbia fusiformis familia Euphorbiaceae, es otra de las plantas medicinales estudiadas. Sus tubérculos se utilizan tradicionalmente por diversas tribus en la India para tratar enfermedades del hígado. Para comprobar si este uso popular está justificado, se ha comprobado en ratas la actividad del extracto etanólico de la droga frente a la toxicidad inducida por rifampicina. Esta euphorbia ha mostrado ser un potente protector hepático siendo además perfectamente tolerada.

Otra especie que está siendo estudiada por sus propiedades antivirales frente a VHC es *Solanum nigrum*. Esta Solanaceae se ha utilizado en diversas partes del mundo para tratar numerosas enfermedades, entre ellas hepáticas. Un extracto de sus semillas ha mostrado ser activo frente al genotipo 3a del virus a concentraciones no tóxicas.

Como ya se ha comentado, es relativamente frecuente en algunos países el empleo de asociaciones de plantas medicinales, o de plantas junto a compuestos antioxidantes, para la prevención y tratamiento de afecciones hepáticas. Estudios experimentales y clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de algunas de ellas. Por ejemplo se ha estudiado la seguridad y eficacia de un preparado compuesto por: glicirricina, esquisandra, silimarina, ácido ascórbico, ácido lipoico, glutatión y alfa-tocoferol.

Como conclusión se puede observar que las investigaciones realizadas y en curso en este campo son muy extensas. En la mayor parte de las plantas que se investigan sobre su posible actividad en el tratamiento de afecciones hepáticas, principalmente en casos de hepatitis C (no olvidemos que el VHC infecta a un 3% de la población mundial y su tratamiento es muy limitado y no carece de inconvenientes), se buscan sus propiedades antioxidantes ya que el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica se consideran factores muy implicados en estas enfermedades. Entre los principios activos estudiados destacan los polifenoles, triterpenos, fitosteroles y lignanos.

Bibliografía

- **Ahmed F, Urooj A** Hepatoprotective effects of *Ficus racemosa* stem bark against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in albino rats. *Pharm Biol* 2010, **48**(2): 210-6.

- **Anusuya N, Raju K, Manian S** Hepatoprotective and toxicological assessment of an ethnomedicinal plant *Euphorbia fusiformis* Buch.-Ham. ex D.Don. *J Ethnopharmacol* 2010, **127**(2): 463-7.
- **Chien CF, Wu YT, Tsai TH.** Biological analysis of herbal medicines used for the treatment of liver diseases. *Biomed Chromatogr* 2011, **25**(1-2): 21-38.
- **Choi JH, Choi JN, Lee SY et al.** Inhibitory activity of diacylglycerol acyltransferase by glabrol isolated from the roots of licorice. *Arch Pharm Res* 2010, **33**(2): 237-42.
- **Dai ZJ, Gao J, Li ZF et al.** *In vitro* and *in vivo* antitumor activity of *Scutellaria barbata* extract on murine liver cancer. *Molecules* 2011, **16**(6): 4389-400.
- **Eu CH, Lim WY, Ton SH, bin Abdul Kadir K.** Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis* 2010, **9**: 81.
- **Fiore C, Eisenhut M, Krausse R et al.** Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species. *Phytother Res* 2008, **22**(2): 141-8.
- **Hikino H, Kiso Y, Taguchi H, Ikeya Y** Antihepatotoxic actions of lignoids from *Schizandra chinensis* fruit. *Planta Med* 1984, **50**(3): 213-8.
- **Hubert DJ, Dawe A, Florence NT et al.** *In vitro* hepatoprotective and antioxidant activities of crude extract and isolated compounds from *Ficus gnaphalocarpa*. *Inflammopharmacol* 2011, **19**(1): 35-43.
- **Ip SP, Ma CY, Che CT, Ko KM.** Methyleneedioxy group as determinant of schisandrin in enhancing hepatic mitochondrial glutathione in carbon tetrachloride intoxicated mice. *Biochem Pharmacol* 1997, **54**(2): 317-9.
- **Isbrucker RA, Burdock GA.** Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006, **46**(3): 167-92.
- **Javed T, Ashfaq U, Riaz S et al.** *In vitro* antiviral activity of *Solanum nigrum* against hepatitis C virus. *Viral J* 2011, **8**: 26
- **Kim SJ, Moon YJ, Lee SM.** Protective effects of baicalin against ischemia/reperfusion injury in rat liver. *J Nat Prod* 2010, **73**(12): 2003-8.
- **Lee CY, Wang JY, Chen TC et al.** Effects of S/B remedy containing *Scutellaria baicalensis* and *Bupleurum scorzonerifolium* on hepatic interleukin-6 related signal transducer and activator of transcription 3 activation in mice through cell-cell interaction. *Biol Pharm Bull* 2011, **34**(5): 727-33.
- **Lim WY, Chia YY, Liong SY et al.** Lipoprotein lipase expression, serum lipid and tissue lipid deposition in orally-administered glycyrrhizic acid-treated rats. *Lipids Health Dis* 2009, **8**: 31.
- **Melhem A, Stern M, Shibolet O et al.** Treatment of chronic hepatitis C virus infection via antioxidants: results of a phase I clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2005, **39**(8): 737-42.
- **Nakagawa K, Hosoe K, Hidaka T et al.** Inhibition by licorice flavonoid oil of glutathione S-transferase-positive foci in the medium-term rat hepatocarcinogenesis bioassay. *Nutr Res* 2010, **30**(1): 74-81.
- **Qiao H, Tong Y, Han H et al.** A novel therapeutic regimen for hepatic fibrosis using the combination of mesenchymal stem cells and baicalin. *Pharmazie* 2011, **66**(1): 37-43.
- **Shibata S.** A drug over the millennia: pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice. *Yakugaku Zasshi* 2000, **120**(10): 849-62.
- **Shimizu I.** Sho-saiko-to: Japanese herbal medicine for protection against hepatic fibrosis and carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000, **15** Suppl: D84-90.
- **Singab AN, Ayoub NA, Ali EN, Mostafa NM.** Antioxidant and hepatoprotective activities of Egyptian moraceous plants against carbon tetrachloride-induced oxidative stress and liver damage in rats. *Pharm Biol* 2010, **48**(11): 1255-64.
- **Umer S, Asres K, Veeresham C.** Hepatoprotective activities of two Ethiopian medicinal plants. *Pharm Biol* 2010, **48**(4): 461-8.
- **Takayama F, Egashira T, Yamanaka Y.** Protective effect of Ninjin-yoei-to on damage to isolated hepatocytes following transient exposure to tert-butyl hydroperoxide. *Jpn J Pharmacol* 2001, **85**(3): 61-8.
- **Ye F, Che Y, McMillen E et al.** The effect of *Scutellaria baicalensis* on the signaling network in hepatocellular carcinoma cells. *Nutr Cancer* 2009, **61**(4): 530-7.
- **Zhu M, Lin KF, Yeung RY, Li RC.** Evaluation of the protective effects of *Schizandra chinensis* on Phase I drug metabolism using a CCl4 intoxication model. *J Ethnopharmacol* 1999, **67**(1): 61-8.