

## ***Schizandra chinensis*, una planta adaptógena (II)**

***Maria Emilia Carretero Accame***

Se presentan en este artículo, como continuación del publicado anteriormente, los ensayos clínicos mas relevantes llevados a cabo con la especie botánica *Schizandra chinensis* (Turcz.) Baillon, miembro de la familia Magnoliaceae, conocida y utilizada popularmente en Oriente por sus propiedades adaptógenas pero dotada de otras actividades interesantes como veremos a continuación. Se comentan además sus posibles efectos adversos, precauciones de uso y la posología recomendada.

La mayoría de los ensayos clínicos, publicados en ruso y chino, están recogidos en el artículo de revisión realizado por Panossian y Wikman en el año 2008. Aunque en una gran parte parecen tratarse de ensayos bien diseñados, aleatorizados y controlados frente a placebo, no es posible realizar la corroboración de los datos ofrecidos por estos autores mediante la revisión de los artículos originales.

### **Ensayos clínicos:**

#### *Actividad adaptógena*

Se definen los adaptógenos (Lazarev, 1947) como aquellos compuestos activos o especies vegetales que son capaces de provocar un aumento de la resistencia inespecífica del organismo. Favorecen la adaptación del mismo cuando está expuesto a estrés o sobrecarga física. Mejoran el estado físico en pacientes con astenia, cansancio o fatiga. Incrementan igualmente la tolerancia a la fatiga mental, mejorando la atención mental en situaciones en que el rendimiento está disminuido. Se asocian con el incremento de la actividad inmunológica (pacientes inmunodeprimidos o con infecciones recurrentes).

El efecto beneficioso frente al estrés de los adaptógenos se relaciona con la regulación de la homeostasis mediante diversos mecanismos de acción asociados con el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y con el control de mediadores de la respuesta al estrés.

Son numerosos los ensayos clínicos con esquisandra realizados tanto sobre voluntarios sanos sometidos o no a diferentes ejercicios, como sobre deportistas cualificados o individuos que desarrollan una actividad física intensa, como por ejemplo, soldados que presentan un nivel inicial elevado de entrenamiento físico y por ello mayor resistencia al estrés cuando son sometidos a ejercicio intenso. En el primer caso, los efectos son casi inmediatos y especialmente pronunciados en individuos fatigados, mientras que en los segundos se observa una primera fase de varios días en las que no se muestran diferencias frente al placebo tras la cual se consiguen importantes mejoras en el rendimiento, capacidad de resistencia, coordinación motora y funciones respiratorias y cardiovasculares, observando una disminución en la sensación de cansancio, dolor muscular, sequedad de boca, etc. Sin embargo, se trata de un efecto pasajero que desaparece tras administración prolongada, por lo que se aconsejan periodos de descanso de al menos 10 días entre tratamientos. Además, la administración prolongada en individuos sensibles puede originar insomnio y excitabilidad en general.

En la mayoría de los casos, los ensayos se han realizado con preparados elaborados a partir de las semillas de *Schisandra chinensis*, pulverizadas o en forma de extracto etanólico o tintura.

Se ha observado un incremento en la capacidad para el ejercicio físico administrando dosis de 2 ml de extracto etanólico de semillas o 1 a 1,5 g de semillas pulverizadas. El efecto es mas pronunciado en individuos fatigados.

#### *Incremento del rendimiento intelectual*

Se ha comprobado que la administración de preparados de esta droga, principalmente de las semillas, incrementa el rendimiento intelectual, reduciendo el cansancio mental y disminuyendo la posibilidad de cometer errores. Los ensayos, la mayoría controlados frente a placebo, se han realizado sobre estudiantes y trabajadores informáticos. La administración de dosis únicas de la droga disminuye la fatiga visual e incrementa el nivel de atención y de reacción.

Un estudio realizado sobre marineros en condiciones desfavorables en el mar demostró que la administración de 3 ml de tintura de esquisandra estimulaba el SNC y el tono simpático, incrementando el metabolismo energético y los procesos catabólicos, lo que sugiere un mecanismo relacionado más con la movilización de los recursos energéticos que con una estimulación directa de estructuras cerebrales. Esta droga actúa equilibrando los procesos de excitación-inhibición.

La esquisandrina aislada administrada a una dosis de 5-10 mg/día, p.o., permite mejorar actividades que requieren concentración, coordinación, sensibilidad y resistencia. Esto fue demostrado en adultos jóvenes sanos en experimentos tales como enhebrar una aguja en un tiempo determinado, recibir y transmitir mensajes o correr carreras de maratón.

Se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos utilizando un preparado comercial que combina tres especies vegetales consideradas adaptógenas: *Schisandra chinensis*, *Rhodiola rosea* L. y *Eleutherococcus senticosus* Maxim., siempre con resultados positivos. El último de los trabajos publicados es un ensayo seriamente planteado, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, que valora el efecto de una dosis única de dicho preparado sobre el comportamiento mental, como la atención, velocidad y precisión, en sujetos cansados debido a que realizan funciones cognitivas estresantes. Participaron 40 mujeres voluntarias sanas (enfermeras, médicos y profesoras, de entre 20 y 68 años). Se dividieron en dos grupos iguales, que recibieron comprimidos del producto y comprimidos placebo, respectivamente. Los primeros estaban constituidos por extracto en etanol al 70% de raíces de rodiola, extracto en etanol al 95% de frutos de esquisandra y extracto en etanol al 70% de raíces de eleuterococo, estandarizados en rodiosólido, rosavina, tirosol, esquisandrina, gamma-esquisandrina y eleuterósidos B y E. La eficacia del tratamiento se midió mediante test psicométricos que valoran el estado de la actividad mental como memoria a corto plazo, atención, velocidad y precisión. El producto comercial mejoró significativamente los parámetros citados, no observándose reacciones adversas con el tratamiento. Únicamente una persona del grupo que recibió el producto refirió haber sentido frío en las extremidades y otra observó mejoría en el sueño, además una de cada grupo manifestó que el tratamiento les había causado somnolencia severa. Este trabajo ha confirmado investigaciones anteriores aunque sería preciso realizar más ensayos.

#### *Estrés emocional y alteraciones psiquiátricas*

Se ha comprobado la eficacia de esta droga para mejorar la sintomatología de pacientes con estados asteno-depresivos.

En 95 pacientes neurasténicos, la administración de 15 gotas de tintura de semillas (10%) mejoró el estado de debilidad, la pérdida de apetito, insomnio, irritabilidad y dolores de cabeza. Se observó un incremento en la fuerza muscular en las manos, capacidad pulmonar y un aumento en los valores de hemoglobina.

En el caso de esquizofrenia y alcoholismo, los resultados no parecen ser concluyentes.

#### *Mejora de la visión en la oscuridad*

Uno de los empleos tradicionales de esta droga estaba relacionado con el arte de la caza pero no solo para disminuir la fatiga durante las jornadas cinegéticas, sino también para mejorar la visión en la oscuridad. Se comprobó que la administración de una dosis de 3 g de semillas pulverizadas incrementaba la visión nocturna y acortaba el tiempo de

adaptación a la oscuridad, mejorando considerablemente el reconocimiento de objetos en la oscuridad. Los estudios, realizados sobre mas de 200 individuos, parecen demostrar que este efecto está relacionado con una actividad sobre los procesos neuronales y no sobre mecanismos fotoquímicos de la retina.

#### *Prevención del efecto inmunosupresor en cáncer y radioprotección*

Se realizó un ensayo clínico sobre 28 mujeres con cancer de ovario epitelial sometidas a tratamiento con cisplatino y ciclofosfamida. La administración de 270 mg/día, durante 4 semanas, de un preparado integrado por diferentes especies adaptógenas: *Schisandra chinensis*, *Eleutherococcus senticosus*, *Leuzea carthamoides* y *Rhodiola rosea* consiguió minimizar los efectos inmunosupresores originados por el tratamiento anticancerígeno. También se ha comprobado en el hombre su capacidad para disminuir los efectos negativos de la radiación nuclear en zonas contaminadas (Chernobyl).

#### *Procesos infecciosos*

En un estudio realizado sobre 1200 pacientes durante un periodo de 8 meses, se observó que 1162 que tomaron infusiones de hojas de *S. chinensis* no sufrieron ningún proceso de enfriamiento. También se encontraron efectos positivos sobre pacientes con gripe. Por su capacidad adaptógena puede ser eficaz como coadyuvante para mejorar el estado general en el tratamiento de infecciones crónicas (neumonía, tuberculosis) y en el cáncer. En pacientes ancianos aquejados de neumonía (40) se comprobó que la administración de tintura de frutos de esquisandra, acortó el proceso de la enfermedad, reduciendo la fiebre.

#### *Cicatrizante*

Sobre 160 pacientes (la mayor parte de los mismos con edades comprendidas entre 5 y 20 años) afectados de distintos tipos de heridas, se comprobó la eficacia de esquisandra como cicatrizante. Los pacientes fueron divididos en tres grupos: un grupo recibió un extracto acuoso de semillas por vía tópica junto a semillas pulverizadas por vía oral; otro recibió esquisandra junto a procedimientos quirúrgicos; y el tercero, grupo control, recibió un tratamiento convencional. El tratamiento mas efectivo fue el de la combinación de esquisandra junto a procedimiento quirúrgico alcanzando un 97,7% de remisión y de estos casos, un 92,5% no presentaron recurrencias.

#### *Secreción gástrica (hiper e hiposecreción)*

Su empleo tradicional en el tratamiento de afecciones digestivas: gastritis, úlceras gástricas y duodenales dio lugar a una investigación de su eficacia en el hombre. La administración de diferentes dosis de semillas pulverizadas (2 g/día; 0,5 g/3 al día) a mas de 400 pacientes aquejados de hiper o hipoacidez gástrica, consiguió la normalización en un porcentaje elevado de pacientes. La administración de 1 g antes de las comidas, durante 35 días, a pacientes con úlcera consiguió una remisión en el 96% de los pacientes y solo en muy pocos casos (9/140) se observaron recurrencias durante los seis años siguientes al tratamiento. Tambien es eficaz para el tratamiento de infecciones agudas del tracto gastrointestinal.

#### *Normalización de la presión arterial*

Se ha comprobado que *S. chinensis* normaliza la presión arterial y el ritmo cardiaco en pacientes hipertensos e hipotensos, no modificando la presión en sujetos normotensos. Por esta razon los preparados elaborados con semillas de esquisandra se recomiendan en hipotensión para mejorar los síntomas de astenia. Incluso se ha probado en casos de hipotensión durante el embarazo.

### *Protector hepático*

La esquisandra y sus principios activos han demostrado su eficacia en casos de hepatitis viral crónica. Se ha comprobado en pacientes con esta afección como la administración de esquisandra es capaz de disminuir los niveles de GPT. En China se utiliza un derivado sintético análogo de esquizandrina como hepatoprotector y además con muy pocos efectos adversos.

En un ensayo sobre 102 pacientes con hepatitis, la droga fue eficaz en un 76% de los casos (un 72% con niveles de GPT superiores a 300 U/L), precisando una media de 25 días de tratamiento para que los enzimas vuelvan a sus niveles normales. No se observaron efectos adversos en ningún caso.

### **Indicaciones**

La esquisandra se utiliza en medicina tradicional china (donde se conoce como Wuweizi o Beiwuweizi) desde hace muchos siglos en el tratamiento de diversas enfermedades: diabetes, asma, infecciones respiratorias. También en China un extracto etanólico de sus semillas se emplea en el tratamiento de la hepatitis.

En Rusia, los tratados oficiales más comúnmente empleados en farmacoterapia y fitoterapia indican la droga como tónico defatigante y adaptógeno; estimulante del SNC y de los sistemas cardiovascular y respiratorio. Se recomienda además en caso de fatiga mental para incrementar la capacidad para el trabajo, sin sensación de excitación.

Produce fortalecimiento general del organismo y aumento de la capacidad física (aumento del peso corporal, fuerza muscular, capacidad pulmonar y resistencia a factores desfavorables del medio ambiente).

Se recomienda también para incrementar la agudeza visual.

Los frutos de esquisandra se emplean además como aditivo alimentario para mejorar el sabor de guisos de pescado o de carne, sopas o yogourt o en la preparación de infusiones.

### **Posología**

Se puede encontrar esquisandra en preparados con formas farmacéuticas diversas como infusión, decocción, tinturas, extractos, etc. Algunos de los preparados comercializados se preparan a partir de un extracto estandarizado en esquisandrinas.

La posología según tratados oficiales rusos (no indica normalización en p.a.) es la siguiente:

- Tintura del fruto (1:6 m/v) etanol 95%: 20-30 gotas, 2 veces/día
- Tintura de semillas (1:5 m/v) etanol 95%: 20-30 gotas, 2 veces/día
- Infusión: frutos (1:20 m/v) 150 ml, 2 veces al día
- Frutos pulverizados: 0,5-1,5g, 2 veces al día
- Semillas pulverizadas: 0,5-1,5g, 2 veces al día, antes de la comida y cena durante 20-30 días.

- Extracto de semillas (1:1 m/v) etanol 95%: dosis única 0,05-0,2 ml/kg.

De ensayos clínicos muy antiguos se puede extraer la siguiente posología:

- Semillas pulverizadas: 1-6 g. Dosis más habitual: 2 o 3 g/día
- Extracto de semillas (1:1 m/v) etanol 95%: Dosis única 2 ml. 2g/día

Winston y Maimes, en su obra *Adaptogens - Herbs for Strength, Stamina, and Stress Relief* (2007), indican que los frutos de esquisandra se pueden utilizar en forma de infusión, extracto o droga pulverizada encapsulada, sugiriendo la siguiente posología:

- extracto o tintura (1:5): 40 - 80 gotas tres veces/día,

- infusión: empezar con 1 - 2 cucharaditas de frutos desecados. Añadir unos 250 ml de agua (8 a 10 onzas) y hervir durante 5-10 minutos. Dejar reposar durante 20-30 min. Por lo general se pueden tomar hasta 113 g (4 onzas) de este líquido, hasta 3 veces/día.

- droga pulverizada: una o dos cápsulas conteniendo 400 - 500 mg dos o tres veces/día.

Por último en el trabajo de revisión de S. Sinclair se refiere la posología que figura a continuación:

- cápsulas: 400-450 mg de droga pulverizada/3 veces/día
- tintura (1:3, etanol): 1-2 ml/3 veces/día

### **Efectos adversos y precauciones**

Tanto los frutos y semillas como las hojas y los principios activos aislados son en general bien tolerados. En los ensayos clínicos realizados para determinar la eficacia de esquisandra, no se han observado apenas efectos adversos. Cuando se han presentado dichos efectos se ha tratado principalmente de síntomas leves, relacionados con la excitación del SNC o del sistema nervioso vegetativo.

De los numerosos ensayos efectuados para investigar la posible toxicidad de la droga, sus extractos y principios activos aislados, destacamos los siguientes valores: la dosis tóxica de esquisandra (ratón) se ha estimado en aproximadamente 10-15 g/kg por vía oral. Utilizando la misma vía de administración, se calculó la DL50 de un extracto acuoso de los frutos (4:1) estandarizado con un 2% de esquisandrina en ratas, el resultado fue de 21 g/kg. En cuanto al extracto etanólico administrado p.o. en ratón, dosis de 0,6 y 1,2 g/kg durante 10 días, únicamente produjeron efectos tóxicos ligeros, como disminución de la actividad, piloerección y apatía. Por otra parte, la esquisandrina no presenta toxicidad a dosis bajas, a dosis elevadas (DL50: 175 mg/kg) por vía intraperitoneal, produce convulsiones en ratón. No se han encontrado efectos negativos en ensayos de toxicidad subcrónica. En caso de sobredosis los síntomas observados incluyen intranquilidad, insomnio y disnea.

En cuanto a posibles interacciones con otros fármacos, se ha observado que la administración de preparados de esta droga junto a fármacos en cuyo transporte esté involucrada la glicoproteína P puede requerir un ajuste de las dosis de estos últimos, pues alguno de los lignanos presentes en la droga (esquisandrina y gomisina A) inhiben su actividad. Estos compuestos también inhiben la actividad metabólica del CYP3A4, lo que podría estar relacionado con la actividad hepatoprotectora de la droga ya que la activación de esta isoenzima metabolizante por determinados compuestos químicos puede originar daño hepático. Sin embargo esta actividad inhibitoria tanto de la GpP como de CYP3A4 también puede resultar eficaz para prevenir la multirresistencia a fármacos desarrollada en determinados tratamientos, como por ejemplo el tratamiento con anticancerosos.

La administración conjunta de esquisandra con fármacos tranquilizantes o antidepresivos parece disminuir los efectos adversos de dichos fármacos.

No se debe utilizar durante el embarazo. En caso de pacientes hipertensos o con trastornos comportamentales emplear únicamente bajo supervisión facultativa.

No se recomienda su utilización en épocas del año con temperaturas elevadas ni en personas expuestas de forma prolongada a focos caloríficos

### **Bibliografía**

- ? **Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, et al.** Double-blind, placebo-controlled, randomised study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. *Phytomedicine* 2010, **17**(7): 494-9.
- ? **Chang HM, But PP.** Pharmacology and applications of Chinese Materia Medica. Vol I, World Scientific Publishing, 1986.
- ? **Hancke JL, Burgos RA, Ahumada F.** *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. *Fitoterapia* 1999, **70**(5): 451-71.
- ? **Liu GT.** Pharmacological actions and clinical use of fructus *Schizandrae*. *Chin Med J* 1989, **102**(10): 740-9.
- ? **Mao S, Zhang H, Lv L et al.** Rapid determination and pharmacokinetics study of lignans in rat plasma after oral administration of *Schisandra chinensis* extract and pure deoxyschisandrins. *Biomed Chromatogr* 2010 Sep 27. [Epub ahead of print]
- ? **Panosian A, Wikman G.** Pharmacology of *Schisandra chinensis* Baill.: An overview of Russian research and uses in medicine. *J Ethnopharmacol* 2008, **118**(1): 183-212.

- ? **Panossian A, Wikman G** Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity. *Curr Clin Pharmacol* 2009, **4**(3): 198-219.
- ? **Panossian A, Wikman G** Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. *Pharmaceuticals* 2010, **3**(1): 188-224.
- ? **Sinclair S** Chinese herbs: a clinical review of Astragalus, Ligusticum, and Schizandrae. *Altern Med Rev* 1998, **3**(5): 338-44.
- ? **Wan CK, Tse AK, Yu ZL, et al** Inhibition of cytochrome P450 3A4 activity by schisandrol A and gomisin A isolated from Fructus *Schisandrae chinensis*. *Phytomedicine* 2010, **17**(8-9): 702-5.
- ? **Winston D, Maimes S** Adaptogens Herbs for Strength, Stamina, and Stress Relief. Rochester, Vermont: Healing Arts Press, 2007.