

# Angelica archangelica

**María Emilia Carretero Accame**

Se conoce con el nombre vulgar de angélica o también como hierba de los ángeles o del Espíritu Santo, a esta especie botánica perteneciente a la familia Apiaceae o Umbelliferae. En inglés se denomina como *Garden Angelica*, *Root of the Holy Ghost* o *European Angelica*, entre otras denominaciones.

La Real Farmacopea Española incluye la monografía de esta droga (*Angelicae radix*) y define: consiste en “rizoma y raíz, enteras o fragmentadas, cuidadosamente desecadas de *Angelica archangelica* L. (*Archangelica officinalis* Hoffm.)”.

La angélica es una especie originaria de Europa del Norte y Central, aunque también según algunos autores, de algunas zonas de Asia (Siria). Crece espontáneamente en los países nórdicos (Islandia, Suecia, Finlandia, ...) pero se adapta bien a todo tipo de suelos. Se cultiva en diversos países (Francia, Bélgica, Alemania, Este de Europa, etc.).

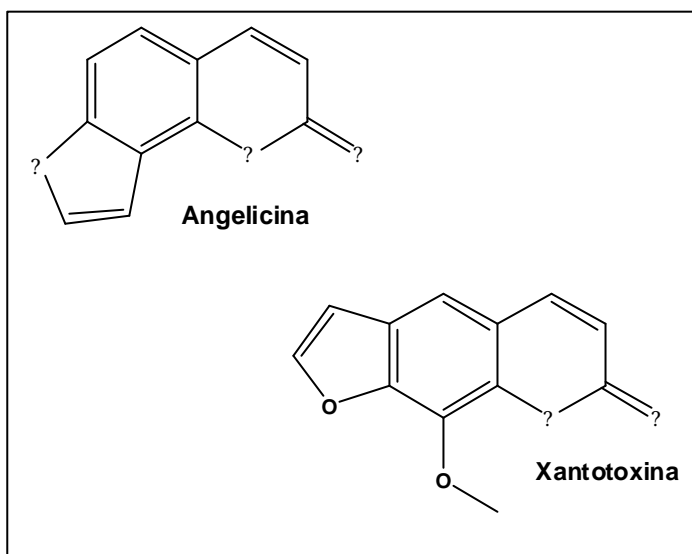
Se trata de una planta bianual o perenne, herbácea de gran tamaño (puede alcanzar entre uno y dos metros de altura), con unas hojas grandes bipinnatisectas, con el peciolo formando una vaina que abraza el tallo principal; flores agrupadas en umbelas y frutos oblongos (mericarpes), provistos de cinco costillas prominentes con las dos marginales prolongadas en alas. Los rizomas son gruesos de color pardo con engrosamientos anulares. En su base van las raíces, cilíndricas, con surcos longitudinales y a veces ramificadas, mientras que en el ápice se observan en ocasiones restos de los tallos y hojas. Al cortar los órganos subterráneos sale un zumo lechoso amarillento. La planta entera desprende un olor característico cuando se frota.

Como indica Farmacopea, la droga está constituida por el rizoma y la raíz, pero en medicina tradicional también se utilizan los frutos, hojas y tallos. En Europa, para su empleo como planta medicinal se cultiva la especie *Angelica archangelica* ssp. *archangelica* var. *sativa*.

Los principios activos se consideran constituidos principalmente por un aceite esencial (según la RFE debe ser como mínimo 2,0 ml/kg en relación a la droga desecada) y diferentes tipos de cumarinas.

El aceite esencial contiene mayoritariamente monoterpenos ( $\beta$ - y  $\alpha$ -felandreno,  $\alpha$ - y  $\beta$ -pineno, limoneno, *p*-cimeno, mirceno, *t*-ocimeno, d-3-careno, etc.), sesquiterpenos ( $\alpha$ -copaeno, bisabolol,  $\beta$ -cariofileno, etc.) y lactonas macrocíclicas.

En cuanto a las numerosas cumarinas se encuentran lineares y angulares, furanocumarinas (angelicina, bergapteno, imperatorina, isoimperatorina, xantotoxina, psoraleno, etc.), dihidrofuranocumarinas (apterina, arcangelicina, etc.); prenilcumarinas (ostenol y ostol).





Se han aislado además: ácidos fenólicos (clorogénico y cafeico), sitosterol y sus ésteres, flavonoides, ácidos grasos (angélico), taninos, sacarosa y almidón.

Esta planta es conocida y utilizada desde la antigüedad, habiéndosele atribuido propiedades “sobrenaturales” y siendo usada en festivales paganos. También ha sido considerada de origen divino, por lo cual según algunos autores, recibió el género el nombre de *Angelica*. Otros creen que era por sus virtudes “angelicales” para curar las enfermedades. En cuanto a la especie, también hay controversias respecto al origen del nombre; según algunos, ya en época cristiana, se relaciona con el Arcángel San Gabriel,

que fue el que enseñó las virtudes de la planta; otros lo relacionan con el Arcángel San Miguel, o con San Rafael. Durante la Edad Media parece ser que fue usada para combatir la peste. No ha dejado de utilizarse a lo largo de los siglos. Según comentaban los profesores París y Moyse en su obra *Précis de Matière Médicale*, los órganos subterráneos de la planta formaban parte de preparaciones antiguas como el “vin diurétique de la Charité” (Codex 1908) o la “teinture balsamique” (Codex 1937).

Su actividad farmacológica no ha sido muy estudiada. Clásicamente se considera una droga aperitiva, digestiva y carminativa. También se ha usado como expectorante y anticatarral. La Comisión E alemana reconoce las actividades antiespasmódica, colagoga y estimulante de secreciones gástricas.

Se ha comprobado experimentalmente su actividad antibacteriana y antifúngica, antimutagénica, antiinflamatoria, antiulcerogénica, antiespasmódica, bloqueante de canales de calcio, hepatoprotectora (relacionada con su actividad antioxidante), antiproliferativa, antitumoral y citotóxica.

Recientemente Wszelaki y col. (2011), han investigado sobre algunos extractos de angélica y las cumarinas aisladas, demostrando su capacidad para inhibir la actividad de acetilcolinesterasa; así mismo han estudiado la propiedad inhibitoria de la actividad de butirilcolinesterasa de los extractos de las raíces y frutos, así como de furanocumarinas separadas de los mismos. El extracto de la planta puede estimular el SNC por inhibición de la degradación de acetilcolina. Imperatorina y angelato de heraclenol han mostrado una actividad significativa sobre butirilcolinesterasa, con un IC<sub>50</sub> de 14,4 ± 3,2 μM y 7,5 ± 1,8 μM, respectivamente, lo que puede ser muy interesante teniendo en cuenta la importancia que parecen tener los compuestos naturales y extractos de plantas con actividad sobre butirilcolinesterasa, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El aceite esencial obtenido por destilación de las raíces ha demostrado en ensayos *in vivo* actividad anticonvulsivante en modelos experimentales. Este efecto parece debido a los monoterpenos del aceite esencial a través de la modulación de la transmisión glutamatérgica y GABAérgica.

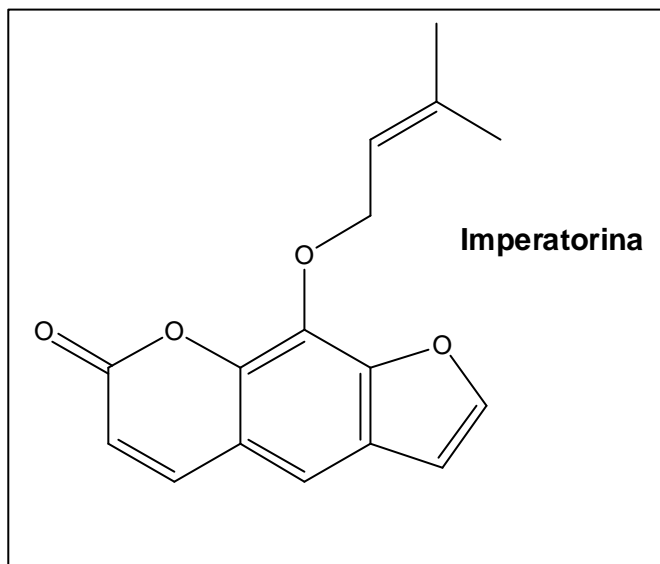
La angélica está indicada en el tratamiento de trastornos dispépticos (espasmos gastrointestinales leves, digestiones lentas, flatulencia, sensación de plenitud), pérdida de apetito, anorexia y bronquitis (ESCOP), en base a la experiencia de su amplio tiempo de uso por el hombre. Por su parte, la Comisión E aprobó el empleo de la raíz de angélica en los mismos problemas digestivos citados.

La medicina tradicional de diversos países utiliza extractos de la raíz y los frutos de *Angelica archangelica* como antiespasmódico y para el tratamiento de los problemas gastrointestinales. Igualmente en casos de ansiedad e insomnio, así como en problemas relacionados con la menstruación. También puede emplearse por vía tópica para reumatismo, neuralgias y lesiones en la piel.

Por otra parte, la medicina Ayurvédica utiliza las raíces de angélica en el tratamiento de diversos trastornos del SNC, especialmente, en caso de epilepsia.

Uno de los componentes más estudiado de esta especie vegetal es la furanocumarina imperatorina (8-isopenteniloxipsoraleno), localizada en toda la planta, pero en concentración muy elevada en el fruto (2,33%). Este compuesto se encuentra además en otras especies del género *Angelica* (*A. dahuricae*) y también en plantas de otros géneros botánicos (por ejemplo *Heracleum*, *Cnidium*) y en varios alimentos, muchos de ellos pertenecientes a la familia de las Umbelíferas.

Se han verificado sus efectos farmacológicos sobre distintos aspectos relacionados con el sistema cardiovascular. Así por ejemplo, se han comprobado sus efectos vasodilatadores que parecen estar relacionados con un bloqueo de canales de  $Ca^{2+}$  voltaje y receptor dependientes, y su eficacia para disminuir la proliferación de las células musculares lisas vasculares inducida por TNF en vasos cerebrales.



Igualmente, en ratas espontáneamente hipertensas y en ensayos *in vitro*, se ha comprobado que esta furanocumarina es capaz de prevenir la hipertrofia cardíaca probablemente a través de la vía del óxido nítrico.

Se han publicado algunos trabajos científicos en los que se ha puesto de manifiesto además su actividad anticoagulante, antiagregante y antihipertensiva.

También se ha constatado su actividad antiinflamatoria, habiéndose observado en trabajos de reciente publicación, que es capaz de disminuir en macrófagos la producción de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) inducida por lipopolisacárido, de forma concentración dependiente. En ensayos en ratones *in vivo*, este compuesto previene el daño pulmonar inducido también por este agente proinflamatorio.

En ratones, parece ser eficaz en caso de niveles elevados de ansiedad y alteraciones de la memoria. Algunos autores han demostrado eficacia anticonvulsivante que podría estar relacionada en parte con un efecto modulador de receptores GABA<sub>A</sub>.

También se ha comprobado su capacidad para favorecer la formación de hueso y su eficacia antitumoral, antiproliferativa, hepatoprotectora, insecticida, antiviral y antimicrobiana. Por ejemplo, se ha comprobado que es capaz de disminuir la replicación del HIV-1.

El efecto antitumoral parece estar relacionado con la inducción de apoptosis a través de diferentes mecanismos.

### **Posología**

La dosis recomendada por ESCOP para adultos y ancianos, por vía oral, es la siguiente:

- 3-6 g de droga/día o en forma de infusión.
- Extracto fluido 1:1 en etanol al 25%: 1,5-6 ml.
- Tintura 1:5 en etanol al 50%: 1,5-6 ml, preferentemente dividido en tres tomas.

En niños de 4 a 10 años: 2-3 g de droga/día y niños entre 10 y 16 años: 3-4 g de droga/día.

En cuanto a la posología recomendada por la Comisión E se cita a continuación:

- 4,5 g de raíz desecada/día.
- 1-2 g de raíz y rizoma desecados/3 veces/día.
- 1,5 g raíz en 150-250 ml de agua, en decocción.
- 2-4 g raíz en 150 ml de agua, en infusión.
- 1,5-3 ml de extracto fluido (1:1); 1,5 ml al día de tintura (1:5), o preparaciones equivalentes.
- 10-20 gotas/día de aceite esencial.

La angélica no parece presentar contraindicaciones a las dosis terapéuticas, efectos adversos importantes, ni toxicidad. Pero es preciso tener en cuenta la fototoxicidad de algunas furanocumarinas. La planta fresca es fotosensibilizante debido a la presencia de dichos compuestos, por ello, se debe evitar la exposición al sol tras la aplicación tópica.

Según se puede leer en el informe del Comité de Productos de Plantas Medicinales de la EMEA sobre los riesgos asociados a las furanocumarinas contenidas en preparados de *A. archangelica*, las furanocumarinas lineales como 8-metoxipsoraleno (8-MOP, xantotoxina) y 5-metoxipsoraleno (5-MOP, bergapteno), son fototóxicas y su toxicidad se incrementa en presencia de radiación ultravioleta A pudiendo originar reacciones en la piel. Dichas reacciones se manifiestan como prurito, pigmentación y eritema. También, figura en el citado documento que existen suficientes evidencias en humanos y animales como para asegurar que el 8-MOP mas radiación UV, resulta carcinogénico para el hombre y aunque no hay evidencias suficientes, la valoración general es que el 5-MOP probablemente también es carcinogénico para las personas.

La manipulación de planta desecada debe hacerse con guantes ya que puede causar dermatitis de contacto por la naturaleza lactónica de algunos de sus componentes. La droga está contraindicada en niños y embarazadas por su contenido en furanocumarinas (tradicionalmente se ha atribuido a la angélica efecto abortivo).

Los estudios de toxicidad aguda proporcionan los datos de DL50: 2,2 g/kg en ratón y 11,2 g/kg en rata. Tras una administración de 0,5-3,0 g/kg de raíz durante 8 semanas, la dosis tolerada fue de 1,5 g/kg.

Debe tenerse precaución de la administración conjunta de dosis muy elevadas de la droga con fármacos anticoagulantes debido a la presencia de algunas cumarinas que podrían ejercer este efecto.

Algunas furanocumarinas forman parte de vegetales que consumimos habitualmente en la dieta como por ejemplo el apio. El informe de la EMEA ya referido, indica que una ingesta diaria total de furanocumarinas igual o inferior a 15 µg, en un preparado a base de plantas medicinales, no presenta riesgo para los consumidores. En base a los datos de exposición diaria media a furanocumarinas en la dieta, 1,5 mg de estos compuestos en productos fitoterapéuticos, no se considera que constituya un riesgo global, aunque haya que tener precaución y no administrarlo a niños ni embarazadas y precaución así mismo con la exposición al sol. En preparados que contengan mas de 1,5 mg de furanocumarinas/día, es preciso valorar el riesgo/beneficio (para mas información sobre este particular consultar el documento: Doc. Ref. EMEA/HMPC/317913/2006, de 31 de octubre de 2007).

*Angelica archangelica* se cultiva principalmente para ser utilizada en licorería generalmente mezclada con otras plantas (vermuts, licores como "Benedictine" o "Chartreuse") y en alimentación, tanto como condimento como cocinada en forma de

verdura o en ensalada. En estos casos se emplean los órganos subterráneos, las hojas (peciolos) y tallos, y los frutos.

El aceite esencial obtenido de las raíces y semillas de *Angelica archangelica* es utilizado en aromaterapia.

Se utilizan otras especies del mismo género para las mismas aplicaciones que *A. archangelica* y para otros usos diferentes. Así por ejemplo, la raíz de *A. sinensis* conocida como “Dong quai”, angélica china o ginseng femenino, es utilizada para el tratamiento de la dismenorrea, como preventivo de dolores uterinos durante el embarazo y en trastornos ligados a la menopausia. Además, los polisacáridos aislados de esta planta han demostrado su capacidad para proteger del daño gástrico, tratar las úlceras gástricas y prevenir las lesiones hepáticas. También poseen propiedades inmunoestimulantes y antitumorales. Por otra parte, el aceite esencial obtenido de dicha especie parece tener actividad ansiolítica como se ha comprobado en diversos modelos de experimentación animal.

Las raíces de *A. dahurica* (Fisch. ex. Hoffm.) Benth. & Hook. f. se emplean en China por sus propiedades antipiréticas y analgésicas. De otra especie, *A. keiskei* se han aislado furanocumarinas y chalconas dotadas de actividad antitumoral. El extracto metanólico de *A. megaphylla* inhibe la producción de óxido nítrico.

## Bibliografía

- ? **Budzynska B, Kruk-Slomka M, Skalicka-Wozniak K, et al** The effects of imperatorin on anxiety and memory-related behavior in male Swiss mice. *Exp Clin Psychopharmacol* 2012, **20**(4): 325-32.
- ? **Choi SY, Ahn EM, Song MC, et al** In vitro GABA-transaminase inhibitory compounds from the root of *Angelica dahurica*. *Phytother Res* 2005, **19**(10): 839-45.
- ? **EMA**. Reflection paper on the risks associated with furocoumarins contained in preparations of *Angelica archangelica* L. London, 31 October 2007. Doc. Ref. EMA/HMPC/317913/2006.
- ? **ESCOP Monographs**. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition Supplement, Thieme, 2009.
- ? **Guo W, Sun J, Jiang L, Duan L, et al** Imperatorin attenuates LPS-induced inflammation by suppressing NF- $\kappa$ B and MAPKs activation in RAW 264.7 macrophages. *Inflammation* 2012 PubMed PMID: 22890309.
- ? **Luszczki JJ, Glowinski K, Czuczwar SJ** Time-course and dose-response relationships of imperatorin in the mouse maximal electroshock seizure threshold model. *Neurosci Res* 2007, **59**(1): 18-22.
- ? **Luszczki JJ, Andres-Mach M, Glensk M, Skalicka-Wozniak K** Anticonvulsant effects of four linear furanocoumarins, bergapten, imperatorin, oxypeucedanin, and xanthotoxin, in the mouse maximal electroshock-induced seizure model: a comparative study. *Pharmacol Rep* 2010, **62**(6): 1231-6.
- ? **Min L, Chen SW, Li WJ, et al** The effects of angelica essential oil in social interaction and hole-board tests. *Pharmacol Biochem Behav* 2005, **81**(4): 838-42.
- ? **Paris RR, Moyse H** Précis de Matière Médicale. Tome II, pp. 477, Masson & C<sup>e</sup> Éd., 1967.
- ? **Pathak S, Wanjari MM, Jain SK, Tripathi M** Evaluation of antiseizure activity of essential oil from roots of *Angelica archangelica* Linn. in mice. *Indian J Pharm Sci* 2010, **72**(3): 371-5.
- ? **Real Farmacopea Española**. Segunda edición. Ministerio de Sanidad y Consumo, pp. 753-4, Madrid, 2002.
- ? **Salikhova RA, Poroshenko GG** Antimutagenic properties of *Angelica archangelica* L. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 1995, **1**: 58-61.
- ? **Sarker SD, Nahar L** Natural medicine: the genus *Angelica*. *Curr Med Chem* 2004, **11**(11): 1479-500.
- ? **Sigurdsson S, Ogmundsdottir HM, Gudbjarnason S** Antiproliferative effect of *Angelica archangelica* fruits. *Z Naturforsch C* 2004, **59**(7): 523-7.
- ? **Sigurdsson S, Ogmundsdottir HM, Hallgrímsson J, Gudbjarnason S** Antitumour activity of *Angelica archangelica* leaf extract. *In Vivo* 2005, **19**(1): 191-4.
- ? **Sigurdsson S, Ogmundsdottir HM, Gudbjarnason S** The cytotoxic effect of two chemotypes of essential oils from the fruits of *Angelica archangelica* L. *Anticancer Res* 2005, **25B**: 1877-80.
- ? **Singhuber J, Baburin I, Ecker GF, Kopp B, Hering S** Insights into structure-activity relationship of GABA<sub>A</sub> receptor modulating coumarins and furanocoumarins. *Eur J Pharmacol* 2011, **668**(1-2): 57-64.
- ? **Wszelaki N, Paradowska K, Jamróz MK, et al** Bioactivity-guided fractionation for the butyrylcholinesterase inhibitory activity of furanocoumarins from *Angelica archangelica* L. roots and fruits. *J Agric Food Chem* 2011, **59**(17): 9186-93.
- ? **Ye YN, Liu ES, Li Y, et al** Protective effect of polysaccharides-enriched fraction from *Angelica sinensis* on hepatic injury. *Life Sci* 2001, **69**(6): 637-46.
- ? **Ye YN, So HL, Liu ES, et al** Effect of polysaccharides from *Angelica sinensis* on gastric ulcer healing. *Life Sci* 2003, **72**(8): 925-32.
- ? **Yeh ML, Liu CF, Huang CL, Huang TC** Hepatoprotective effect of *Angelica archangelica* in chronically ethanol-treated mice. *Pharmacology* 2003, **68**(2): 70-3.
- ? **Zhang Y, Cao Y, Wang Q, et al** A potential calcium antagonist and its antihypertensive effects. *Fitoterapia* 2011, **82**(7): 988-96.
- ? **Zhang Y, Cao Y, Duan H, et al** Imperatorin prevents cardiac hypertrophy and the transition to heart failure via NO-dependent mechanisms in mice. *Fitoterapia* 2012, **83**(1): 60-6.