



TRABAJO DE FIN DE GRADO

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CÓDIGO DE BARRAS DE ADN PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PLANTAS MEDICINALES

Autora: AROA BARQUERO POZANCO

Tutora: RUTH DEL PRADO MILLÁN

Convocatoria: JUNIO 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT

2. INTRODUCCIÓN:

- BARCODING

- ¿Qué es el código de barras de ADN?
- Surgimiento del código de barras de ADN
- Alcance e impacto del código de barras de ADN
- Desarrollo del código de barras de ADN
- Usos y beneficios globales del código de barras de ADN
- Preguntas frecuentes sobre el código de barras de ADN

3. OBJETIVOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6. CONCLUSIÓN

7. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

El código de barras de ADN ha sido propuesto como un sistema de identificación y descubrimiento de especies usando una sección corta de ADN de una región estandarizada del genoma. Esto está permitiendo crear bases de datos con numerosos “códigos de barras de ADN” puestos a disposición de toda la comunidad y que está facilitando las labores de identificación y descubrimiento de especies.¹

Hoy día hay un elevado uso de plantas medicinales para el tratamiento y prevención de numerosas patologías. Muchos de estos preparados a base de plantas los podemos encontrar tanto en farmacias como en otros comercios etiquetadas como complementos alimenticios, los cuales no tienen la exhaustiva regulación que poseen los medicamentos, por lo que son más susceptibles a adulteraciones y falsificaciones.

Uno de los usos del código de barras de ADN es la identificación de falsificaciones y adulteraciones. Vamos a enfocar esta revisión bibliográfica en justificar los usos que comúnmente damos a las plantas medicinales que más se venden así como revisar la base de datos de BOLDSYSTEM con el objetivo de analizar los registros que hay de dichas especies, los marcadores que han sido registrados y, con ello, poder sacar conclusiones sobre la utilidad de estas bases de datos en la identificación de las falsificaciones y adulteraciones previamente citadas.

Palabras clave: código de barras de ADN, CBOL, bases de datos de ADN, secuenciación genética, PCR, plantas medicinales, aplicaciones de plantas medicinales, complementos alimenticios, falsificación, adulteración, *Matricaria chamomilla*, *Matricaria recutita*, *Valeriana officinalis*, *Eucalyptus globulus*, *Oenothera biennis*, *Aloe ferox*, *Camellia sinensis*.

ABSTRACT

The DNA barcode has been proposed as a system of identification and discovery of species using a short section of DNA from a standardized region of the genome. This is making possible to create databases with numerous "DNA barcodes" made available to the entire community and which is facilitating the identification and discovery of species.¹

Today there is a high use of medicinal plants for the treatment and prevention of numerous pathologies. Many of these herbal preparations can be found both in pharmacies and in other stores labeled as food supplements, which do not have the exhaustive regulation that medicines possess, making them more susceptible to adulterations and falsifications.

One of the uses of the DNA barcode is the identification of falsifications and adulterations. We are going to focus this bibliographic review on justifying the uses that we commonly give to the most sold medicinal plants, as well as reviewing the BOLDSYSTEM database in order to analyze the records of

these species, the markers that have been registered and , with this, to be able to draw conclusions about the usefulness of these databases in the identification of falsifications and adulterations previously mentioned.

Keywords: DNA barcode, CBOL, DNA databases, genetic sequencing, PCR, medicinal plants, medicinal plant applications, food supplements, counterfeiting, adulteration, *Matricaria chamomilla*, *Matricaria recutita*, *Valeriana officinalis*, *Eucalyptus globulus* , *Oenothera biennis*, *Aloe ferox*, *Camellia sinensis*.

INTRODUCCIÓN

¿Qué es el código de barras de ADN?

Es un novedoso sistema que ayuda a la identificación y descubrimiento de especies usando una pequeña sección de ADN de una región estandarizada del genoma que varía de unas especies a otras.¹ Se trata de una secuencia conservada, con disponibilidad de primers para poder amplificar la región y con un número reducido de nucleóticos, que nos permita diferenciar inter e intra especies. Así, las regiones genéticas que se utilizan más comúnmente en casi todos los grupos de plantas terrestres son dos regiones localizadas en el cloroplasto (matK, rbcL) mientras que en animales se usan regiones localizadas en las mitocondrias.¹

Sin embargo el barcoding no está destinado, en ninguna circunstancia, a suplantar o invalidar la práctica taxonómica existente, no es una taxonomía basada en el ADN, lo que hace es equiparar la identidad de la especie con una sola secuencia de ADN; no tiene la intención de duplicar o competir con esfuerzos para resolver la filogenia profunda, por ejemplo, ATOL.³

Es fundamental contar con una base de datos de calidad, que posea datos del porcentaje de divergencia entre las especies, lo cual aumenta la precisión de la técnica, pudiendo obtener resultados más certeros.

Surgimiento del código de barras de ADN

En el año 2003 surgió la idea por parte de un grupo de investigadores de la Universidad de Guelph (Canadá) de crear un sistema de identificación y descubrimiento de especies usando determinadas secuencias genéticas, lo que suponía poder proceder a una identificación rápida, económica y segura de cualquier especie en cualquier etapa de su desarrollo y estado físico.¹

En octubre de 2010 se activó formalmente el iBOL (proyecto Internacional de Barcode of Life), que reunía el esfuerzo y puesta en común de este método en 26 naciones, creando así una “biblioteca” de códigos de barras de ADN, que supone una base de datos al alcance de quien la necesite.¹

Alcance e impacto del código de barras de ADN

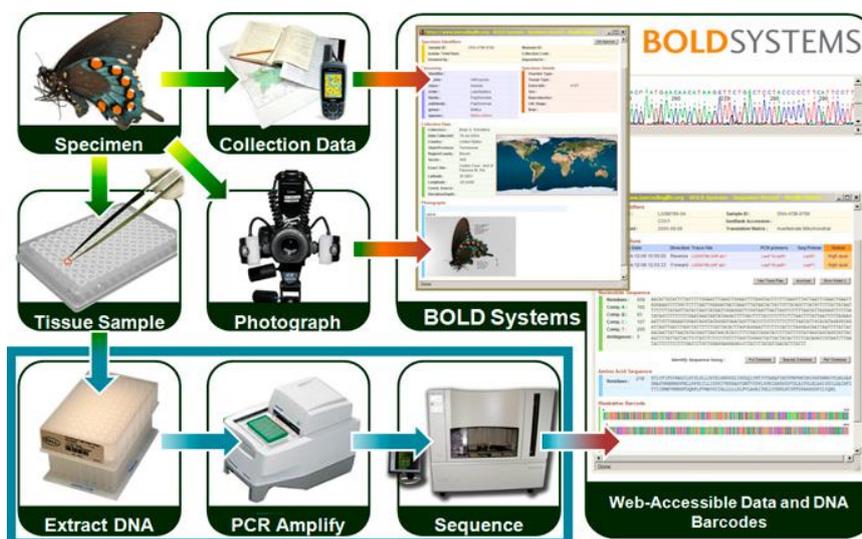
La misión principal del iBOL es extender la cobertura geográfica y taxonómica de la biblioteca de referencia de código de barras (BOLD), almacenar los códigos de barras resultantes, proporcionando acceso comunitario al conocimiento que representan y creando nuevos dispositivos para asegurar el acceso global a esta información.¹

Una vez implementado, este sistema de indentificación ejercerá un amplio impacto en todas las áreas en las que la sociedad enteractúa con la biodiversidad.¹

La mayoría de los equipos necesarios para el proceso de barcoding están ampliamente disponibles. A medida que los costes de los equipos continúan disminuyendo, el acceso a las instalaciones se está volviendo más asequible.²

Desarrollo del código de barras de ADN

Una vez obtenido el espécimen que se quiere identificar, en el laboratorio los técnicos toman un trozo de tejido de la muestra, del que extren su ADN el cual se aísla y se replica mediante PCR y luego se secuencia.¹



Una vez se ha obtenido el código de barras, se coloca en la base de datos de Barcode of Life Data Systems (BOLD).¹ BOLD es un repositorio de búsqueda para registros de códigos de barras, que almacena datos e imágenes de muestras, así como secuencias y archivos de rastreo.¹

Usos y beneficios globales del código de barras de ADN

El código de barras de ADN puede ayudar a alcanzar muchos de los MDGs (Millennium Development Goals) y alcanzar objetivos del Convenio sobre la Diversidad Biológica.²

Algunos de los usos actuales: control de plagas agrícolas, identificación de vectores de enfermedades, etc.² En este trabajo se va a referir al uso del código de barras de ADN para la identificación de posibles adulteraciones en preparados a base de plantas medicinales.

Preguntas frecuentes sobre el código de barras de ADN

¿Qué beneficios podría obtener mi país del barcoding?

La capacidad de identificar especímenes de manera rápida y económica, mejor capacidad para controlar el movimiento de especies a través de las fronteras nacionales, participación de investigadores locales en redes mundiales e iniciativas de biodiversidad, oportunidades para mejorar la infraestructura nacional de investigación de colecciones de especímenes, laboratorios de biología molecular, y bases de datos de biodiversidad.²

¿Qué es un espécimen comprobante y por qué es necesario conservarlo a largo plazo?

La muestra comprobante proporciona el ADN del que se determina el código de barras. Es el vínculo crítico entre la secuencia de códigos de barras de referencia y el nombre de esa especie, por lo que identificarla correctamente es fundamental. A menudo es necesario volver a analizar la especie para verificar la identificación y por esa razón las muestras comprobantes deben almacenarse en museos, herbarios, colecciones culturales y otros repositorios seguros.²

OBJETIVOS

En este trabajo vamos a estudiar los fundamentos del uso de las plantas medicinales que más se venden hoy día por los cuales se usan tan comúnmente, justificados o no en estudios y artículos publicados hasta el momento. También estudiaremos la posibilidad de identificación de adulteraciones presentes en preparados de dichas plantas medicinales en función de los datos de los que disponemos en las bases de datos de códigos de barras de ADN.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda de estudios científicos incluyendo revisiones bibliográficas. En primer lugar, he llevado a cabo la búsqueda de información sobre *Barcoding* en páginas web tales como CBOL, PBOL obteniendo información sobre el concepto, características, ventajas, desarrollo, entre

otros, del *Barcoding*. Posteriormente, para poder justificar el uso de las plantas medicinales citadas he accedido a artículos presentes en Pubmed. En cuanto a los criterios de inclusión, he seleccionado aquellos artículos relacionados con el tema a tratar, específicamente aquellos que hablan sobre las propiedades de las plantas que más se usan a pie de calle, excluyendo aquellos artículos que trataban sobre otras propiedades no conocidas o no empleadas. Todos los artículos tienen fecha a partir de 2007. Todos los informes incluidos debían tener acceso libre y al texto completo. Una vez seleccionados todos aquellos artículos de interés que cumplían los criterios de inclusión, se llevó a cabo un análisis detallado y crítico de los mismos. Asimismo, he utilizado la página de *BOLDSYSTEMS* para analizar cuánta información hay en las bases de datos de ADN sobre las plantas medicinales que más se venden en farmacias y de esta información hemos tenido en cuenta, en forma de resumen, el número de registros publicados, de cuántos países se han estudiado especímenes y cuántas especies están representadas con estos datos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación vamos a enumerar las plantas medicinales que más se han dispensado en varias farmacias de la Comunidad de Madrid en los meses comprendidos entre septiembre 2017 y enero 2018 en toda clase de individuos y edades.

Manzanilla (*Matricaria chamomilla*, *Matricaria recutita*)

Los usos principales populares de la manzanilla, durante los meses de estudio en las farmacias estudiadas, son: ansiolítico y antiespasmódico intestinal.

Efecto ansiolítico

Estudio 1: tuvo como objetivo examinar si la terapia de manzanilla a largo plazo (vs. placebo) prolonga el tiempo de recaída de los síntomas de ansiedad después de la recuperación de Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG).⁴ Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y de sustitución de placebo de 5 años para examinar la seguridad y eficacia a corto y largo plazo de extracto de manzanilla de grado farmacéutico de etiqueta abierta 500-1,500 mg al día durante 8 semanas sobre 180 sujetos con TAG moderado-severo⁴. Las personas que han respondido al tratamiento y que permanecen bien durante 4 semanas adicionales de terapia de consolidación, serán asignados al azar a terapia de continuación doble ciego con extracto de manzanilla 500-1,500 mg al día o placebo por 26 semanas adicionales.⁴ El resultado primario es el momento de recaída durante la fase de estudio III en cada condición de tratamiento.⁴ La identificación de la terapia efectiva de manzanilla para la ansiedad es relevante, particularmente entre las poblaciones minoritarias, los no asegurados y las personas que

pueden evitar el tratamiento psiquiátrico convencional debido al estigma social.⁴ Además, otro estudio encontró que un derivado semisintético de manzanilla, 6,3'-dinitro-flavona, era 30 veces más potente que el Diazepam en el receptor de benzodiazepina.⁴

Estudio 2: tuvo como objetivo determinar si los extractos de manzanilla atenúan los síntomas de ansiedad moderada-grave. Se trata de un ensayo controlado aleatorizado de 2 fases durante 5 años en 179 pacientes ambulatorios de atención primaria de un centro médico de Estados Unidos con síntomas de ansiedad moderada-grave.⁵ Durante la Fase 1, los participantes elegibles recibieron 12 semanas de terapia abierta con extracto de manzanilla de dosis 1500 mg (cápsula de 500 mg 3 veces al día). Durante la Fase 2, los pacientes que respondieron al tratamiento se asignaron al azar a 26 semanas de terapia de manzanilla de continuación o placebo en un diseño de doble ciego con sustitución de placebo.⁵ El resultado primario fue el tiempo de recaída durante la terapia de continuación, analizada utilizando los riesgos proporcionales de Cox. Los resultados secundarios incluyeron la proporción de recaídas, los eventos adversos emergentes del tratamiento y los cambios en los signos vitales.⁵ Entre el 1 de marzo de 2010 y el 30 de junio de 2015, inscribimos 179 participantes. De ellos, 93 respondieron y acordaron continuar en el ensayo controlado aleatorio doble ciego. Un número numéricamente mayor de participantes con cambio de placebo versus continuación de manzanilla recayeron durante el seguimiento.⁵ El tiempo promedio de recaída fue mayor para la manzanilla que para el placebo. El riesgo de recaída no fue significativamente menor para la manzanilla. Durante el seguimiento, los participantes de manzanilla mantuvieron síntomas de ansiedad moderada-grave significativamente más bajos que el placebo.⁵ Por lo tanto, la manzanilla a largo plazo fue segura y redujo significativamente los síntomas de ansiedad moderada-grave, pero no redujo significativamente la tasa de recaída. El tamaño de muestra limitado y la tasa de recaída de grupo placebo inferior a la esperada probablemente contribuyeron al hallazgo de resultados primarios no significativos. Posible superioridad de la manzanilla sobre el placebo requiere un examen más a fondo en los estudios a gran escala.⁵

Antiespasmódico intestinal:

No hay un estudio detallado disponible que demuestre su efectividad en trastornos intestinales hiperactivos como cólicos abdominales y diarrea.⁶

Estudio 1: tuvo como objetivo determinar la base farmacológica para el uso folclórico de la manzanilla en la diarrea.⁶ El extracto acuoso-metanólico de la manzanilla se estudió por su efecto protector en ratones contra la diarrea inducida por aceite de ricino y la acumulación de fluido intestinal. El yeyuno de conejo aislado se seleccionó para los experimentos *in vitro* usando un conjunto

de baño de tejido acoplado con el sistema de adquisición de datos PowerLab.⁶ Por lo tanto, la administración oral de la manzanilla a ratones a 150 y 300 mg / kg mostró marcados efectos antidiarreicos y antiseoretos contra la diarrea inducida por aceite de ricino y la acumulación de fluido intestinal, simultáneamente, de forma similar a los efectos de cromakalim y loperamida.⁶ La conclusión es que la manzanilla posee actividades antidiarreicas, antisecretoras y antiespasmódicas mediadas predominantemente a través de la activación de los canales de K⁺ junto con un efecto antagonista de Ca⁺⁺ débil.⁶

La búsqueda realizada sobre *Matricaria chamomilla* en la base de datos de BOLDSYSTEM muestra 3 registros publicados con especímenes de 1 país que representan 1 especie.²⁴ En estos 3 registros se registraron los marcadores: rbcla: 552 // ITS2:330 - rbcla:552 // ITS2:327 - rbcla:552.²⁴

La búsqueda realizada sobre *Matricaria recutita* en la base de datos de BOLDSYSTEM muestra 3 registros publicados con especímenes de 1 país que representan 1 especie.²⁴ En estos 3 registros se registraron los marcadores: matK:921 - rbcl:542 // matK:963 - rbcl:542 // matK:894 - rbcl:542.²⁴

Valeriana (*Valeriana officinalis*)

Los usos principales populares de la valeriana, durante los meses de estudio en las farmacias estudiadas, son: para insomnio, sedante y ansiolítico.

Insomnio:

Estudio 1: se seleccionaron publicaciones identificadas (desde 2003 hasta el 31 de julio de 2014, después de revisiones bibliográficas publicadas previamente) que cumplieran con los criterios de inclusión: estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo que utilizaron objetivos de finalización nocturna o relacionados con el sueño informados por el participante al día siguiente y que se realizaron en participantes sanos con o sin sueño ocasional perturbado o insomnio diagnosticado.⁷ Medidas de eficacia y tolerabilidad se resumieron para cada estudio individual y agrupados de acuerdo a agente OTC: H₁ antagonistas o antihistamínicos (3 estudios, difenhidramina), la melatonina, y la valeriana o valeriana / lúpulo. De los 3 agentes del sueño, los estudios realizados con melatonina de liberación prolongada en personas mayores con insomnio diagnosticado, demostraron los efectos beneficiosos más consistentes (vs. placebo) en las medidas del sueño, específicamente el inicio del sueño y la calidad del sueño, con tolerabilidad favorable. Sin embargo, los datos de ensayos clínicos para la difenhidramina, la melatonina de liberación inmediata y la valeriana sugirieron efectos beneficiosos limitados.⁷ Por lo tanto, una revisión de estudios controlados aleatorios en los últimos 12

años sugiere que los agentes de ayuda para dormir OTC de uso común, especialmente difenidina y valeriana, carecen de evidencia clínica sólida que respalde la eficacia y la seguridad.⁷

Estudio 2: 4 expertos en medicina del sueño realizaron una revisión sistemática para identificar los ensayos controlados aleatorios, y se utilizó el proceso de Evaluación de Calificación de Recomendaciones, Desarrollo y Evaluación (GRADE) para evaluar la evidencia de su efecto. El grupo de trabajo desarrolló recomendaciones y puntos fuertes asignados en función de la calidad de la evidencia, el equilibrio de beneficios y daños, y los valores y preferencias del paciente.⁸ Como resultado, se sugiere que los médicos no usen la valeriana como tratamiento para el insomnio o el insomnio de mantenimiento del sueño (vs. ningún tratamiento) en adultos.⁸ Esta recomendación se basa en ensayos de dosis variables de combinación de valeriana y valeriana-lúpulo.⁸ No fue posible realizar un metanálisis de daños. Dada la ausencia de eficacia demostrada en las variables de resultado críticas junto con evidencia limitada con respecto a los daños, el equipo de trabajo consideró que los daños eran aproximadamente iguales a los beneficios. Con base en su juicio clínico, el equipo de trabajo determinó que, dada la falta de eficacia de la valeriana y la limitada información sobre daños, la mayoría de los pacientes no usarían la valeriana en comparación con sin tratamiento.⁸

Estudio 3: tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de un compuesto a base de hierbas: valeriana, lúpulo, y azufaifo (Vagonotte[®]) en los síntomas del insomnio primario y trastornos del sueño no relacionadas con causas médicas o psiquiátricas.⁹ 120 sujetos con síntomas de trastornos del sueño fueron asignados al azar en dos ramas de 60 personas cada uno, recibiendo el compuesto a base de hierbas o placebo en la dosis de 2 píldoras por día 30 minutos antes de su hora de acostarse programada. Todos los sujetos fueron examinados en busca de artículos precisos relacionados con la calidad del sueño y la actividad diurna al principio, después de 10 días y después de 20 días de consumo de suplemento dietético (o placebo). Los participantes permanecieron ciegos a la asignación grupal hasta que todos completaron la prueba.⁹ Como resultados, se evaluaron el inicio del sueño, el número de despertares nocturnos y el tiempo total de sueño nocturno. Apareció una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. El grupo que recibió el compuesto herbal mostró un menor tiempo de inicio del sueño en comparación con el grupo placebo, el mismo resultado se obtuvo para el tiempo de sueño total y la frecuencia de despertares nocturnos. La mejoría diaria de los síntomas en sujetos que recibieron el compuesto a base de hierbas mostró una reducción significativa de la tensión y la irritabilidad, la dificultad de concentración y la intensidad de la fatiga, si se compara con las puntuaciones de placebo.⁹ En conclusión, esta investigación clínica sobre la seguridad y la efectividad de un compuesto herbal hecho de valeriana, lúpulo y azufaifa abre perspectivas interesantes sobre el

uso del compuesto a base de hierbas para tratar el insomnio primario. Investigaciones adicionales podrían ayudar a comprender la efectividad de los compuestos herbales en las alteraciones del sueño.⁹

Estudio 4: tuvo como objetivo probar los efectos del extracto de valeriana nocturna para mejorar el sueño de mujeres mayores con insomnio.¹⁰ Los participantes en este ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado, de fase 2 fueron 16 mujeres mayores (edad media = $69,4 \pm 8,1$ años) con insomnio. Los participantes tomaron 300 mg de extracto de valeriana concentrado o placebo 30 minutos antes de acostarse durante 2 semanas. El sueño se evaluó en el laboratorio por autoinforme y polisomnografía (PSG) al inicio del estudio y nuevamente al comienzo y al final de cada fase de tratamiento (un total de 9 noches en el laboratorio) y en el hogar mediante diarios de sueño y actigrafía.¹⁰ Como resultado, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la valeriana y el placebo después de una dosis única o después de 2 semanas de dosificación nocturna en cualquier medida de latencia del sueño, vigilia tras el inicio del sueño (WASO), eficacia del sueño y calidad del sueño autoevaluada. Al comparar cada tratamiento con la línea de base en comparaciones separadas, WASO aumentó significativamente después de 2 semanas de la valeriana nocturna, pero no después del placebo. Los efectos secundarios fueron menores y no difirieron significativamente entre la valeriana y el placebo.¹⁰ En conclusión, la valeriana no mejoró el sueño en esta muestra de mujeres mayores con insomnio. Los hallazgos de este estudio se suman a la evidencia científica que no respalda el uso de la valeriana en el tratamiento clínico del insomnio.¹⁰ La valeriana ha demostrado un beneficio en algunos, pero no en todos los ensayos clínicos.¹¹

Ansiolítico:

Estudio 1: tuvo como objetivo investigar si el ácido acetoxi-valerenico puede interferir con la acción ansiolítica del ácido valerénico.¹² La ansiedad situacional se midió utilizando ratones machos CD-1 en la prueba de laberinto elevado más después de la administración oral de las sustancias de prueba. Además, se midió la temperatura interna del cuerpo. Para el ensayo de unión de ³H-GABA se usó tejido diseccionado de la corteza frontal de ratas macho RjHan: WI. La evaluación estadística se realizó por medio de la prueba H de Kruskal-Wallis no paramétrica, seguida de la prueba U de Mann-Whitney de dos colas.¹² Como resultados, la adición de ácido acetoxi-valerenico eliminó la acción ansiolítica del ácido valerénico. Además, el extracto de valeriana no mostró ninguna afinidad por los sitios de unión de las benzodiazepinas.¹² En conclusión, el compuesto determinante para el efecto ansiolítico observado del extracto de valeriana es su contenido de ácido valerénico.¹²

La búsqueda realizada sobre *Valeriana officinalis* en la base de datos de BOLDSYSTEM muestra 17 registros publicados con especímenes de 3 países que representan 1 especie.²⁴ En estos 17 registros se

registraron los marcadores: ITS2:250 - rbcla:552 // matK:1160 // matK:895 // rbcl:1776 // rbcl: 1428 // ITS2: 234 // matK:785 // rbcla: 553 // rbcl: 542 //matK:820 - rbcl:542 // matK:758 - rbcl: 542 // matK:970 - rbcl:535 // ITS2: 277 - rbcla: 553 // ITS2: 277 - rbcla: 553 // ITS2: 277 - rbcla: 553 // ITS2: 218 // matK: 801- rbcla: 571.²⁴

Eucalipto (*Eucalyptus globulus*)

El uso principal popular del eucalipto, durante los meses de estudio en las farmacias estudiadas, es: antiséptico de vías respiratorias superiores.

Estudio 1: tuvo como objetivo la evaluación de la actividad antimicrobiana de 8 especies de *Eucalyptus*.¹⁴ La actividad antimicrobiana fue evaluada mediante difusión de disco y métodos de dilución de microbrotes contra siete aislados bacterianos: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. Además, se llevaron a cabo las actividades bactericida, fungicida y antiviral de los aceites ensayados.¹⁴ De acuerdo con los valores del diámetro de la zona y el porcentaje de la inhibición, 4 grupos y subgrupos de cepas bacterianas y 3 grupos de cepas fúngicas se caracterizaron por sus niveles de sensibilidad a los aceites de eucalipto. El efecto citotóxico y la actividad antiviral variaron significativamente dentro de los aceites de especies de *Eucalyptus*.¹⁴ En conclusión *E. odorata* mostró la actividad más fuerte contra *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y contra todas las cepas fúngicas probadas. Además, el aceite de *E. odorata* mostró el efecto más citotóxico. Sin embargo, la mejor actividad antiviral apareció con *E. bicostata*. El pretratamiento del virus con aceite esencial de *E. bicostata* mostró una mejor actividad antiviral que el pretratamiento celular. El aceite esencial de *E. astringens* mostró actividad antiviral solo cuando se incubó con virus antes de la infección celular. Esta actividad fue dependiente de la dosis y la actividad antiviral disminuyó con la disminución de la concentración de aceite esencial.¹⁴

Estudio 2: tuvo como objetivo investigar los efectos clínicos de los aceites esenciales aromáticos en pacientes con infecciones del tracto respiratorio superior.¹⁵ El ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado se realizó en 6 clínicas de atención primaria en el norte de Israel. 60 pacientes participaron en el estudio (26 en el grupo de estudio y 34 en el grupo control). Un aerosol que contiene aceites esenciales aromáticos de cinco plantas (*Eucalyptus citriodora*, *Eucalyptus globulus*, *Mentha piperita*, *Origanum syriacum* y *Rosmarinus officinalis*) aplicado 5 veces al día durante 3 días y comparado con un spray placebo.¹⁵ Como resultados, la principal medida de resultado fue la evaluación del paciente del cambio en la gravedad del síntoma más debilitante (dolor de garganta,

ronquera o tos). El análisis por intención de tratar mostró que 20 minutos después del uso del inhalador, los participantes en el grupo de estudio informaron una mejoría mayor en la gravedad de los síntomas en comparación con los participantes en el grupo placebo. No hubo diferencia en la gravedad de los síntomas entre los dos grupos después de 3 días de tratamiento.¹⁵ En conclusión, la aplicación por aspiración de 5 plantas aromáticas informadas en este estudio produce una mejoría significativa e inmediata en los síntomas de la dolencia respiratoria superior. Este efecto no es significativo después de 3 días de tratamiento.¹⁵

La búsqueda realizada sobre *Eucalyptus globulus* en la base de datos de BOLDSYSTEM muestra 24 registros publicados con especímenes de 4 países que representan 1 especie.²⁴ En estos 24 registros se registraron los marcadores: matK:810 // rbcl:921 // matK:666 // matK:781 // rbcl:660 // rbcl:597 // matK:700 // matK: 1509 // matK: 312 // matK: 1509 - rbcl: 1779 // rbcl:663 // matK: 1509 - rbcl: 1425 // matK: 849 // matK: 851 // matK: 851 // rbcl: 543 // rbcl: 536 // matK-like: 605 - matK: 605 // rbcl: 519 // ITS2: 214 // ITS2: 213 // ITS2: 394 - rbcla: 552.²⁴

Aceite de onagra (*Oenothera biennis*)

El uso principal popular del aceite de onagra, durante los meses de estudio en las farmacias estudiadas, fue: tratamiento de enfermedades sistémicas caracterizadas por inflamación crónica, como dermatitis atópica, eccema y artritis reumatoide. El aceite también se usa para varias afecciones de la salud de la mujer, incluido el dolor mamario (mastalgia), los síntomas menopáusicos y premenstruales, la maduración cervical y la inducción o el aumento del trabajo de parto.¹⁶

Estudio 1: la evidencia actual sugiere que el aceite de onagra no proporciona mejoría clínicamente significativa en personas con dermatitis atópica, y que también es probable que no sea efectivo para el tratamiento de la mastalgia cíclica y el síndrome premenstrual. Sin embargo, la mayoría de los ensayos hasta la fecha tienen defectos metodológicos significativos, como por ejemplo tamaños pequeños, posiblemente placebos activos, altas tasas de desgaste y uso de terapias concomitantes de segunda línea, y deben considerarse preliminares. El uso de aceite de onagra durante el embarazo no se admite en la literatura y debe evitarse.¹⁶

El aceite de onagra es teóricamente prometedor para una amplia gama de condiciones, dada su participación en el metabolismo de prostaglandinas y leucotrienos; la investigación de su eficacia y mecanismo de acción todavía está en sus inicios. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos bien diseñados que tengan la potencia adecuada para validar o refutar las afirmaciones clínicas hechas para la EPO, y las normas de dosificación óptimas esperan una aclaración.¹⁶

Estudio 2: tuvo como objetivo revisar literatura sobre la eficacia de la terapia herbal (entre la que se incluye el aceite de onagra) en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).¹⁷ Se implementó una estrategia de búsqueda computarizada utilizando las bases de datos de Medline y Embase hasta abril de 2014. Los estudios se dividieron en aquellos que evaluaron el uso de la terapia a base de hierbas para la inducción de la remisión y el mantenimiento de la remisión en la CU, y la inducción de la remisión y la prevención de recurrencia operativa para CD. La recopilación de datos incluyó los tipos de hierbas administradas, la duración del tratamiento, la duración del seguimiento, las tasas de remisión y respuesta y los efectos adversos.¹⁷ Estos estudios compararon la efectividad del tratamiento a base de hierbas con cualquiera de los fármacos utilizados regularmente por pacientes con CU o placebo.¹⁷ Como resultados, desde 1993 hasta abril de 2014, identificamos 27 estudios clínicos que tratan sobre la terapia con hierbas en la EII. Hubo 17 estudios de terapia herbal en la CU y 10 estudios en CD, incluyendo 1,874 individuos en total. La edad media de los sujetos fue de 43 años. No se registraron diferencias significativas con respecto al número de pacientes de ambos sexos que participaron en los ensayos.¹⁷ Como conclusión, los estudios clínicos disponibles mostraron que el tratamiento a base de hierbas produce remisión o mejoría clínica en pacientes con EII leve o moderada, al menos similar a los medicamentos ya utilizados en el tratamiento de pacientes con EII, aunque una minoría de los estudios no notó efectos beneficiosos.¹⁷ Sin embargo, hay estudios que no muestran resultados positivos, probablemente relacionado con el diseño deficiente de los estudios, el pequeño número de pacientes incluidos, la variedad de sustancias probadas, la dosis inadecuada de hierbas y el análisis y la descripción inadecuados de los resultados.¹⁷

La búsqueda realizada sobre *Oenothera biennis* en la base de datos de BOLDSYSTEM muestra 16 registros publicados con especímenes de 3 países que representan 1 especie.²⁴ En estos 16 registros se registraron los marcadores: rbcl:909 // matK: 1536 - rbcl: 1779 // matK: 1536 - rbcl:1425 // RBCL: 1611 // rbcl: 657 // ITS2: 336 - rbcla: 552 // ITS2: 336 - rbcla: 552 // ITS2 :212 // atpF-atpH: 636 - matK: 1000 - rbcla: 607 - rpoC1: 487 // atpF-atpH: 633 - matK: 989 - rbcla: 468 - rpoC1: 570 // matK: 757 - rbcla: 552 // matK: 757 - rbcla: 552 // ITS2: 591 - rbcla: 522 // rbcla: 555 // ITS2: 453 - rbcla: 553 // ITS2: 420 - rbcla: 553.²⁴

Aloe vera (*Aloe ferox*)

El uso principal popular del *Aloe vera*, durante los meses de estudio en las farmacias estudiadas, fue: regularizar enfermedades que cursan con distorsión del tránsito intestinal.

Estudio 1: en un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, 44 pacientes hospitalizados con CU de actividad leve-moderada se les administró al azar gel de *Aloe vera* oral o placebo, una dosis de 100 ml durante 4 semanas, en una proporción de 2:1. La administración oral de *Aloe vera* produjo

una respuesta clínica con más frecuencia que el placebo; también redujo la actividad de la enfermedad histológica y pareció ser seguro.¹⁷

Esta hierba parece ser efectiva en una cierta proporción de pacientes con CU activa. Se necesitan más estudios con diferentes dosis en un mayor número de pacientes.¹⁷

Estudio 2: tuvo como objetivo investigar el efecto de *Aloe barbedensis* Mill. Extracto (AVH200®) en 68 pacientes adultos diagnosticados con Síndrome del Intestino Irritable (SII) en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que duró 4 semanas.¹⁸ Los cuestionarios de síntomas se completaron semanalmente y se les preguntó a los pacientes si habían tenido un alivio adecuado de sus síntomas gastrointestinales.¹⁸ Como resultados, se observó una tendencia hacia una mayor proporción de respondedores en el grupo de *Aloe vera* (55%) frente a placebo (31%), y la proporción de sujetos que informaron alivio adecuado al menos 50% de las semanas durante el período de tratamiento tendió a ser mayor en el grupo de *Aloe vera* vs. placebo. La gravedad general de los síntomas gastrointestinales se redujo en el grupo de *Aloe vera*, pero no el grupo de placebo, sin diferencia entre los grupos. AVH200® fue bien tolerado y no se observaron efectos adversos graves.¹⁸ En conclusión, a pesar de que no se cumplió el punto final primario, AVH200® parece ser una opción de tratamiento prometedora para los pacientes con SII debido a los resultados positivos que se observan en los puntos finales secundarios. Este estudio puede tener poco poder estadístico para detectar una diferencia clínicamente significativa entre los grupos de tratamiento y, por lo tanto, se requieren estudios controlados y aleatorizados más amplios para confirmar estos resultados y para dilucidar los mecanismos potenciales que explican su efecto.¹⁸

Estudio 3: tuvo como objetivo evaluación del efecto del extracto acuoso de hojas de *Aloe vera* sobre la secreción de ácido gástrico y el contenido de agua cerebral e intestinal después de la inducción de úlcera gástrica por inyección de ácido acético al 20% en ratas.¹⁹ Las ratas se asignaron aleatoriamente en tres grupos: grupo intacto, grupo de úlcera gástrica y grupo de *Aloe vera* (tratamiento con *Aloe vera* después de la inducción de úlcera gástrica). Los niveles de ácido y el contenido de agua cerebral e intestinal de cada muestra se midieron 8 días después de la inducción de la úlcera gástrica.¹⁹ Como resultados, los niveles de ácido gástrico disminuyeron significativamente en el grupo de *Aloe vera* en comparación con el grupo de úlcera gástrica. Sin embargo, no hubo diferencias en la producción de ácido entre la úlcera gástrica y los grupos de *Aloe vera* con el grupo intacto. Después de la administración de *Aloe vera*, la cantidad de contenido de agua en el cerebro no tuvo diferencias con los grupos de úlcera gástrica e intacta. El contenido de agua duodenal en el grupo de *Aloe vera* se redujo significativamente en comparación con el grupo intacto, pero el grupo de úlcera gástrica no

tuvo diferencias significativas con el grupo de *Aloe vera* e intacto.¹⁹ En conclusión, la administración de *Aloe vera* tiene un efecto inhibitorio sobre la producción de ácido gástrico.¹⁹

Estudio 4: tuvo como objetivo determinar si el *Aloe vera* es eficaz para mejorar la calidad de vida de los pacientes con Síndrome con Intestino Irritable (SII).²⁰ Un diseño de estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo en 110 pacientes. Los pacientes fueron asignados al azar a *Aloe vera*, lavado, placebo o placebo, lavado, *Aloe vera*. Cada preparación (60 ml) se tomó por vía oral 2 veces al día. La calidad de vida de los pacientes se midió utilizando la puntuación de los índices de síntomas gastrointestinales, la calidad de vida del SII, EuroQol y la forma corta 12 al inicio y los períodos de tratamiento 1 y 2.²⁰ Como resultados este estudio no pudo demostrar que el *Aloe vera* fuera superior al placebo para mejorar la calidad de vida. Los abandonos (solo 47 completaron los cuestionarios) y otros factores de confusión pueden haber influido en el poder del estudio para detectar una diferencia clínicamente importante.²⁰ En conclusión este estudio no logró encontrar *Aloe vera* superior al placebo para mejorar la calidad de vida de los pacientes con SII.²⁰

La búsqueda realizada sobre *Aloe ferox* en la base de datos de BOLDSYSTEM muestra 4 registros publicados con especímenes de 1 país que representan 1 especie.²⁴ En estos 4 registros se registraron los marcadores: matK: 1056 - rbcLa: 555 // matK: 815 // ITS2: 193 // matK: 1056 - rbcLa: 555 .²⁴

Té verde (*Camellia sinensis*)

El uso principal popular del té verde, durante los meses de estudio en las farmacias estudiadas, fue: antioxidante, estimulante, diurético y reducción del peso.

Antioxidante: .

Estudio 1: la mayoría de las actividades beneficiosos del té se han atribuido a sus polifenoles (catequinas) que proporcionan fuertes actividades antioxidantes, ya que reaccionan con especies de oxígeno reactivo (ROS) lo cual se ha demostrado en animales después de recibir un estrés oxidativo cancerígeno u otros tipos.²¹ Entre las catequinas del té, el EGCG es más eficaz para reaccionar con la mayoría de las ROS.²¹

En humanos, solo se observaron aumentos transitorios y modestos en la actividad antioxidante total del plasma después de la ingestión de té en algunos, pero no en otros experimentos. Aparentemente, la biodisponibilidad de los polifenoles del té limita la actividad biológica in vivo. La suplementación de voluntarios humanos sanos con catequinas (500 mg / día) durante 4 semanas dio como resultado

una disminución del 18% en las lipoproteínas de baja densidad oxidadas en plasma (LDL) en comparación con el control.²¹

La importancia relativa de las actividades antioxidativas y prooxidativas in vivo aún no se ha determinado. En ausencia de estrés oxidativo preexistente, los polifenoles del té podrían generar ROS que estimulan la regulación al alza de los sistemas antioxidantes endógenos por mecanismos a través de la vía de señalización Nrf2. Las altas concentraciones de ROS generadas pueden conducir a toxicidad.²¹

A pesar de la fuerte evidencia de la actividad preventiva del cáncer de los polifenoles del té en modelos animales, dicha actividad no se ha observado consistentemente en estudios en humanos. Esto puede deberse a los niveles relativamente bajos de consumo de té por parte de los humanos y a los factores de confusión en los estudios epidemiológicos que involucran a diferentes poblaciones. La información más definitiva sobre la actividad preventiva del cáncer o la actividad anticancerígena de los polifenoles del té provendrá de estudios de cohortes bien diseñados y de ensayos de intervención humana.²¹

Reducción del peso:

Estudio 1: estudio doble ciego, cruzado, se tomaron 3 dosis de GTE encapsulado (270 mg / d de EGCG + 150 mg / d de cafeína), cafeína (150 mg / d) y placebo (celulosa) durante un período de 24 h en una cámara respiratoria. Los autores observaron que, en comparación con el placebo y la cafeína, el consumo de GTE aumentó significativamente la oxidación de grasas de 24 h.²² Las tasas de oxidación de grasa fueron un 20% más altas después de GTE en comparación con la cafeína. Por lo tanto, los autores concluyeron que el aumento en la oxidación de grasas, después de la ingesta de GTE, era independiente de su contenido de cafeína per se.²²

Hasta la fecha, se desconoce la composición exacta de las catequinas GTE necesarias para estimular la oxidación de las grasas.²² Para dilucidar esto in vivo, un estudio reciente comparó los efectos de las catequinas combinadas (~500 mg / 13 h totales de catequinas) e individuales (EGCG y EGC ~ 600 mg / 13 h) + cafeína (150 mg / 13 h) en el metabolismo en reposo durante 13 h. Los sujetos recibieron GTE en dosis pequeñas y frecuentes (82-214 mg) durante este período. Los autores no encontraron ningún aumento en la oxidación de grasas con ninguno de los tratamientos en comparación con el placebo. Debido a que las catequinas GTE se absorben poco, la ingestión de pequeñas cantidades, en bolos durante todo el día, puede dar como resultado bajas concentraciones plasmáticas de catequina, lo que puede explicar por qué los autores no observaron un cambio en la oxidación de grasas. Sin embargo, se ha demostrado que 2 días de ingesta moderada de EGCG solo en algunos (300 mg/d) pero no en todos los casos (405 mg/d) aumentan el metabolismo de las grasas en reposo mediante una

por lo que, a priori, sólo en el té verde se podría hacer una comparación detallada de unos registros y otros.

Por todo ello, podríamos concluir que sería necesario ampliar los datos existentes y así aumentar la fiabilidad de la base de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Página web de IBOL disponible en <http://ibol.org/> visitada el 24 de noviembre del 2017.
2. Página web de Barcode of Life disponible en <http://www.barcodeoflife.org/sites/default/files/materials/CBOL-ABS%20Brochure%20-%20FINAL.pdf> visitada el 20 de noviembre del 2017.
3. Página web de Barcode of Life disponible en http://www.barcodeoflife.org/sites/default/files/materials/Hanken_barcoding_nybg_11dec.pdf visitada el 20 de noviembre del 2017.
4. Mao, Jun J y col. "Terapia de manzanilla a largo plazo del trastorno de ansiedad generalizada: un protocolo de estudio para un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo". *Revista de ensayos clínicos* 4.5 (2014): 188. *PMC* . Web. 2 de enero de 2018.
5. Mao, Jun J y col. " Tratamiento de manzanilla a largo plazo (*Matricaria Chamomilla* L.) para el trastorno de ansiedad generalizada: un ensayo clínico aleatorizado". *Fitomedicina: revista internacional de fitoterapia y fitofarmacología* 23.14 (2016): 1735-1742. *PMC* . Web. 2 de enero de 2018.
6. Mehmood, Malik Hassan y otros "Las actividades antidiarreicas, antisecretoras y antiespasmódicas de la *Matricaria Chamomilla* están mediadas predominantemente a través de la activación de K⁺-Channels". *BMC Complementary and Alternative Medicine* 15 (2015): 75. *PMC* . Web. 2 de enero de 2018.
7. Culpepper, Larry y Mark A. Wingertzahn. "Agentes de venta libre para el tratamiento del sueño perturbador ocasional o el insomnio transitorio: una revisión sistemática de la eficacia y la seguridad". *El compañero de atención primaria para los trastornos del SNC* 17.6 (2015): 10.4088 / PCC.15r01798.*PMC* . Web. 4 de enero de 2018.
8. Sateia, Michael J. et al. "Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline." *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 13.2 (2017): 307–349. *PMC*. Web. 4 Jan. 2018.
9. Palmieri, Giancarlo, Paola Contaldi y Giuseppe Fogliame. "Evaluación de la eficacia y seguridad de un compuesto herbal en síntomas de insomnio primario y alteraciones del sueño no relacionadas con causas médicas o psiquiátricas". *Nature and Science of Sleep* 9 (2017): 163-169. *PMC* . Web. 4 de enero de 2018.
10. Taibi, Diana M. y col. "UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DE VALERIAN NO PUEDE MEJORAR EL AUTODESARROLLO, LA POLISOMNOGRAFÍA Y EL SUEÑO ACTIGRÁFICO EN MUJERES MAYORES CON INSOMNIO." *Sleep medicine* 10.3 (2009): 319-328. *PMC* . Web. 4 de enero de 2018.

11. Gooneratne, Nalaka S. "Medicina de cortesía y alternativa para trastornos del sueño en adultos mayores". *Clínicas en medicina geriátrica* 24.1 (2008): 121-viii. *PMC* . Web. 4 de enero de 2018.
12. Becker, Axel et al. "Los efectos ansiolíticos de un extracto de valeriana se basan en el ácido valerénico". *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14 (2014): 267. *PMC* . Web. 4 de enero de 2018.
13. Página web de Avogel disponible en <https://www.avogel.es/enciclopedia-de-plantas/valeriana-officinalis.php> visitada el 27 de noviembre del 2017.
14. Elaissi A., Rouis Z., Salem NA., Mabrouk S., Ben Salem Y., Salah KN., Aouni M., Farhat F., Chemli R., Harzallah-Skhihi F., Khouja ML. "Composición química de 8 aceites esenciales de especies de eucalipto y evaluación de sus actividades antibacterianas, antimicóticas y antivirales". *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2012): 81. *PMC*. Web. 4 de enero de 2018.
15. Ben-Arye, Eran y col. "Tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior en atención primaria: un estudio aleatorizado con hierbas aromáticas". *Medicina complementaria y alternativa basada en la evidencia : eCAM* 2011 (2011): 690346. *PMC* . Web. 4 de enero de 2018.
16. Bayles B, Usatine R. Aceite de onagra. *Soy médico de Fam.* 2009; 80 : 1405-1408. [[PubMed](#)]
17. Triantafyllidi, Aikaterini et al. "Terapia con hierbas y plantas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal". *Anales de gastroenterología: publicación trimestral de la Sociedad Helénica de Gastroenterología* 28.2 (2015): 210-220. Impresión.
18. Storsrud S., Pontén I., Simrén M. "Un estudio piloto del efecto de Aloe barbadensis Mill. Extracto (AVH200®) en pacientes con síndrome de intestino irritable: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo" *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015 Sep; 24 (3): 275-80. doi: 10.15403 / jgld.2014.1121.243.sst.
19. Keshavarzi, Zakieh y col. "Los efectos del extracto acuoso de hojas de Aloe Vera sobre la secreción de ácido gástrico y el contenido de agua cerebral e intestinal después de la úlcera gástrica inducida por ácido acético en ratas macho". *Avicenna Journal of Phytomedicine* 4.2 (2014): 137-143. Impresión.
20. Hutchings, HA et al. "Estudio aleatorizado, cruzado, controlado con placebo del aloe vera en pacientes con síndrome de intestino irritable: efectos en la calidad de vida del paciente". *ISRN Gastroenterology* 2011 (2011): 206103. *PMC* .Web. 3 de abril de 2018.
21. Yang, Chung S., Joshua D. Lambert, and Shengmin Sang. "Antioxidative and Anti-Carcinogenic Activities of Tea Polyphenols." *Archives of toxicology* 83.1 (2009): 11. *PMC*. Web. 4 Apr. 2018.
22. Hodgson, Adrian B., Rebecca K. Randell y Asker E. Jeukendrup. "El efecto del extracto de té verde sobre la oxidación de grasa en reposo y durante el ejercicio: evidencia de eficacia y mecanismos propuestos". *Avances en nutrición* 4.2 (2013): 129-140.
23. Abeywickrama, KRW, WD Ratnasooriya y AMT Amarakoon. "Actividad diurética oral de la infusión de agua caliente de té negro de Sri Lanka (*Camellia Sinensis* L.) en ratas". *Pharmacognosy Magazine* 6.24 (2010): 271-277. *PMC* .Web. 6 de abril de 2018.
24. Página web de BOLDSYSTEMS disponible en http://www.boldsystems.org/index.php/Public_SearchTerms visitado el 22 de diciembre del 2017.