



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**Aplicaciones terapéuticas de *Silybum marianum*  
y sus principios activos aislados**

Autor: Laura Trellez Vargas

Fecha: Julio 2020

Tutor: Olga María Palomino Ruiz-Poveda

## **INDICE**

1	RESUMEN.....	3
2	ABSTRACT.....	3
3	INTRODUCCION .....	4
4	OBJETIVOS.....	4
5	MATERIAL Y MÉTODOS .....	5
6	RESULTADOS.....	5
6.1	COMPOSICIÓN.....	5
6.2	DETERMINACION DE LOS FLAVONOIDES EN SILIMARINA .....	6
6.3	ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA .....	6
6.4	FARMACOCINÉTICA.....	11
6.5	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS .....	12
6.6	TOXICIDAD Y SEGURIDAD .....	13
6.7	ENSAYOS CLÍNICOS .....	14
7	NUEVOS AVANCES TERAPÉUTICOS .....	16
8	DISCUSIÓN.....	17
9	CONCLUSIONES .....	18
10	BIBLIOGRAFÍA.....	19

## 1 RESUMEN

*Silybum marianum* (L.) Gaertn., conocido como cardo mariano, es una planta medicinal que pertenece a la familia Asteraceae, empleada desde la antigüedad como remedio para dolencias hepáticas. Está distribuida por Asia y extendida por países de Europa central. La actividad principal del cardo mariano la aporta la silimarina, una mezcla de flavonolignanos formado por silibinina, silicristina, silidianina e isosilibinina que poseen actividad antioxidante, antifibrótica, inmunomoduladora, antiinflamatoria, antivírica y anticoléstica, entre otras. Los flavonolignanos del cardo mariano presentan una escasa biodisponibilidad debido a su baja hidrosolubilidad lo cual reduce su absorción. Sufre un intenso metabolismo hepático mediante reacciones de tipo II y es excretado mayoritariamente por la bilis. En las últimas investigaciones se ha demostrado que la constatada baja biodisponibilidad del cardo mariano aumenta gracias a sus interacciones con compuestos como la tangeretina, piperetina y baicaleína. El cardo mariano es una planta medicinal segura ya que no muestra efectos carcinogénicos ni de toxicidad reproductiva significativa y presenta cierta genotoxicidad, aunque los resultados no son consistentes. Por otra parte, no se recomienda su uso en embarazadas o en períodos de lactancia debido a la escasez de estudios existentes en estos grupos. Los ensayos clínicos recopilados muestran sus beneficios terapéuticos frente a enfermedades hepáticas, así como su efecto en diversas patologías como cáncer, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y cutáneas. Finalmente, esta revisión bibliográfica expone nuevas líneas de investigación prometedoras del cardo mariano aplicadas en nuevas enfermedades además de sus últimos avances terapéuticos.

**Palabras clave:** *Silybum marianum*, cardo mariano, silimarina, silibinina, hepatoprotector, silicristina, silidianina.

## 2 ABSTRACT

*Silybum marianum* (L.) Gaertn, also known as milk thistle, is a medicinal plant that belongs to the Asteraceae family, used since ancient times as a remedy for liver diseases. It is distributed throughout Asia and its cultivation has been extended in central Europe. The main activity of milk thistle is provided by silymarin, a mixture of flavonolignans formed by silibinin, silicristin, silidianin and isosilibinin that has antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, antifibrotic, antiviral and anticolostatic activity, among others. Milk thistle flavonolignans have low bioavailability due to their low water solubility which reduces their absorption. It undergoes an intense hepatic metabolism through type II metabolic processes and it is excreted mainly by bile. The latest research has shown that the low bioavailability of milk thistle increases thanks to its interactions with compounds such as tangeretin, piperetin and baicalein. Milk thistle is a safe medicinal plant since it does not show carcinogenic effects or significant reproductive toxicity and has some genotoxicity, although the results are not consistent. On the other hand, its use in pregnant or lactating women is not recommended due to the lack of studies in these groups. The collected clinical trials show its therapeutic benefits against liver diseases, as well as its effect on various pathologies such as cancer, osteoporosis, neurodegenerative, cardiovascular and skin diseases. Finally, this bibliographic review exposes promising new lines of research of milk thistle applied in new diseases as well as its latest therapeutic advances.

**Key words:** *Silybum marianum*, milk thistle, silymarin, silybinin, sylichristin, sylidianin, liver protector.

### 3 INTRODUCCION

El fruto de *Silybum marianum* posee monografía en la Farmacopea Europea (Eur. Ph.) y en algunas farmacopeas nacionales, entre ellas la Real Farmacopea Española (RFE) y se define como el fruto maduro desecado y desprovisto de papo de *Silybum marianum* (L.) Gaertn, con un contenido mínimo del 1,5% de silimarina, mezcla compleja de silibinina, isosilibinina, silicristina, silidianina (1).

Es una planta muy robusta, con una altura de dos metros o más y una vida media de dos años. El fruto es un aquenio fuertemente comprimido, alargado y ovado con 6-8 mm de largo, 3 mm de ancho y 1,5 mm de grueso. La superficie externa es lisa y brillante con un color de fondo grisáceo o marrón pálido con rayas marrones oscuras longitudinales variables para dar un color gris pálido o marrón general: el fruto se estrecha en la base y coronado en el ápice brillante/reluciente de color amarillo pálido que forma un collar de aproximadamente 1mm de altura que rodea al resto del fruto. Con un corte transversal, el fruto muestra un área externa estrecha y marrón además de 2 cotiledones grandes densos y aceitosos de color blanco (2).



Ilustración 1: *Cardo mariano* tomada del National Center for Complementary and Integrative Health (NIH).

Esta planta medicinal ha sido utilizada durante miles de años por diferentes culturas. Los griegos y romanos utilizaban el cardo mariano para las dolencias hepáticas y mordeduras de serpientes mientras que en la Edad Media se administraba en caso de intoxicación hepática. Ya en el siglo XVII se investigó su efecto sobre la ictericia y para dolores menstruales, venas varicosas, problemas renales y hepáticos (3).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó en el 2018 una monografía del fruto de *Silybum marianum*, en el que se muestra el uso tradicional de dicha droga en la mayoría de los países europeos como tratamiento de soporte o adyuvante en pacientes con patologías inflamatorias hepáticas (Hepatitis, Hígado Graso Alcohólico, cirrosis, esteatosis...). Se indica también que el extracto seco de cardo mariano en combinación con otras plantas medicinales se usa para tratar los trastornos digestivos. Dicha monografía reconoce el uso tradicional de *Silybum marianum* en Alemania, Francia y España para la dispepsia.

El Comité de Medicamentos a Base de Plantas (HMPC) de la EMA concluyó que el uso tradicional de las preparaciones de cardo mariano está demostrado para el alivio de síntomas digestivos, sensación de pesadez e indigestión y como adyuvante de la función renal. Solo deberá ser usado por adultos y si los síntomas empeoran o no desaparecen en 2 semanas deberá consultar al médico.

### 4 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de *Silybum marianum* (L.) Gaertn reuniendo las aplicaciones terapéuticas en relación a su composición, mecanismos de acción, acciones farmacológicas, interacciones y ensayos clínicos realizados tanto de la droga entera como de sus distintos componentes aislados y nuevos avances terapéuticos.

## 5 MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de las nuevas acciones terapéuticas del cardo mariano y sus principios activos aislados utilizando bases de datos de organismos oficiales como la EMA, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la RFE. Además, se ha hecho una revisión actualizada sobre las publicaciones científicas en Pubmed, PMC y Google Scholar utilizando como términos de búsqueda “*Silybum marianum*”, “milk thistle”, “liver”, “silymarin”, “silybinin”, “silycristin”, “silydianin”, “hepatoprotective”, “antifibrotic”, “antitumoral activity”.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 COMPOSICIÓN

Componentes de la droga (1):

- **Flavonolignanos** (1,3-3%): silimarina, silibinina, isosilibinina (A y B), silicristina y silidianina.
- **Flavonoides:**
  - Flavonas: apigenina, crisoeriol, eriodictiol.
  - Flavonoles: taxifolina, quercetina, dihidrokaempferol, kaempferol.
- **Ácidos grasos** (20-30%): ácido linoleico, linolénico y oleico, ácido palmítico...
- **Fitoesteroles** (0,2-0,6%):  $\beta$ -sitosterol.
- **Otros:** dihidrodiconiferil dibenzoato, 5,7- dihidrocromona, aceites esenciales (sobre todo monoterpenos).

La actividad farmacológica de *Silybum marianum* se debe a la mezcla compleja de flavonolignanos conocidos como silimarina (1,5-3%). El principal componente de la silimarina es la silibinina, compuesto de dos diastereoisómeros (silibinina A y B) y que constituye un 50-60% de la silimarina. Otros flavonolignanos que se encuentran en menor proporción son la silicristina (A y B) (20%), silidianina (10%) e isosilibinina (A y B) (5%) (4).

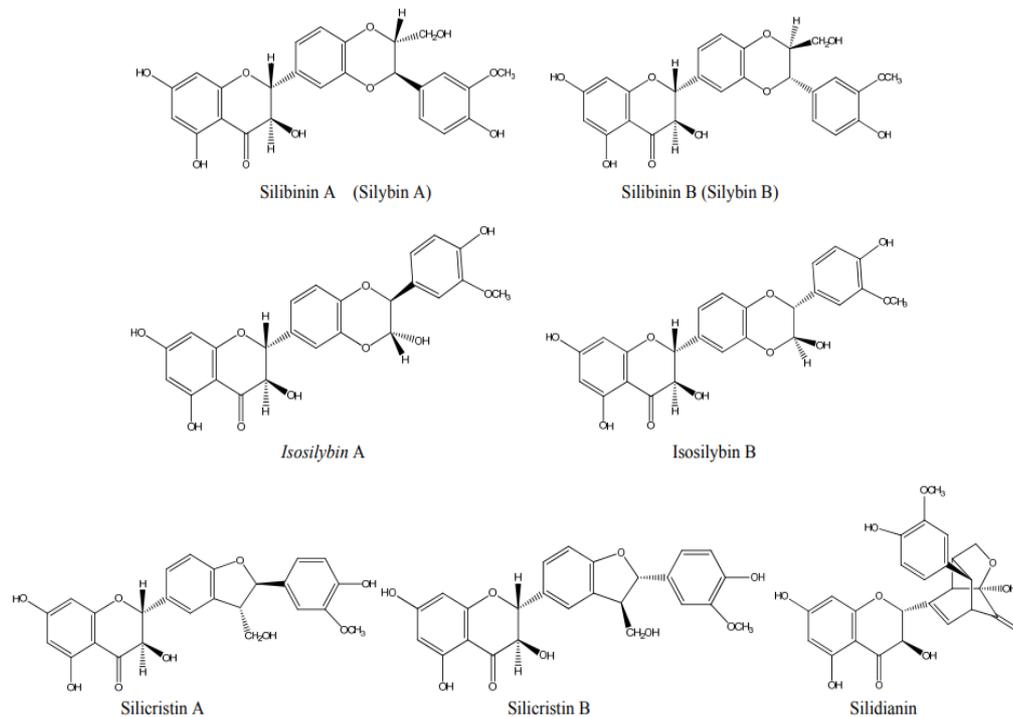


Ilustración 2: Flavonolignanos de la silimarina (5).

Los flavonolignanos de la silimarina se forman por la adición oxidativa entre el alcohol coniferílico y la taxifolina. Esta unión presenta una baja estereoespecificidad, característica por la cual la silibinina presenta dos isómeros (A y B). La presencia del alcohol coniferílico en la estructura de la silimarina es lo que le diferencia del resto de flavonoides que componen el cardo mariano (6).

Las preparaciones descritas en la monografía de la EMA del fruto de *S. marianum* solo recogen aquellas que se obtienen por la desecación y triturando, pulverizando el fruto o mezclando el material vegetal en un solvente (etilacetato, acetona, mezcla de acetona y agua, etanol o mezcla de agua y etanol, metanol o mezcla de agua y metanol) para la disolución de los compuestos. Finalmente, el disolvente se evaporará parcial o completamente para la obtención del extracto seco (1).

## 6.2 DETERMINACION DE LOS FLAVONOIDES EN SILIMARINA

El método analítico universal para la identificación de los componentes de la silimarina es la cromatografía líquida con detección UV (HPLC-UV). La fase estacionaria utilizada más frecuentemente es C18 y para la fase móvil se pueden usar diversos compuestos como acetonitrilo y/o metanol. Estas condiciones aseguran la correcta separación de la taxifolina, silicristina A, silibinina A y B y la isosilicristina A y B (7). Sin embargo, existen dificultades en la separación de silicristina B y silidianina y esta técnica de separación ignora 2,3-dehidroflavolignanos (2,3-dehidrosilibinina y 2,3-dehidrosilicristina).

Para ello se ha desarrollado y validado un nuevo método analítico, HPLC con espectrofotómetro de masas (LC-MS) para determinar y cuantificar los componentes de la silimarina incluyendo los 2,3-dehidroflavolignanos (7).

## 6.3 ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

### Efecto antioxidante:

El estrés oxidativo se origina por la formación incontrolada de radicales libres, fundamentalmente de oxígeno (ROS). La formación de radicales libres induce la peroxidación lipídica, proteica y de ácidos nucleicos en la membrana celular. Uno de los mecanismos para eliminar las especies oxidantes es mediante la actuación directa de enzimas antioxidantes sobre los radicales libres para transformarlos en especies no reactivas; otro mecanismo es inhibir la formación y propagación de los radicales libres como moléculas no proteicas (tocoferol, glutatión, ácido ascórbico...) y finalmente, mediante sistemas de reparación de daños del ADN y sistemas de eliminación de moléculas dañadas (8). El cloruro de carbono, THB, etanol, paracetamol contribuyen a la formación de radicales libres.

La acción antirradicalaria de la **silimarina** se debe a que reacciona rápidamente con los radicales hidroxil- dando lugar a un descenso de la peroxidación lipídica a pesar de la ineficacia en la captación de los radicales de peróxido de hidrógeno. Su efecto antioxidante también se debe a que inhibe la formación de los radicales libres, elimina especies reactivas como el 1,1-difenil-picril-hidrazilo (DPPH) y el 2,2-azino-bis (3-etilbenztiazolina-6-ácido sulfónico) (ABTS) y quela aniones ferrosos ( $Fe^{2+}$ ) (4).

Por otra parte, la **silibinina** se encarga de inhibir la síntesis de radicales superóxido y de óxido nítrico, provocando un aumento de los niveles de ATP y reduciendo el contenido de malondialdehído (MDA) contrarrestando la disminución de enzimas antioxidantes (GSH, SOD, catalasa, glutatión peroxidasa y reductasa) (4). Además, tiene la capacidad de inhibir la producción de peróxido de hidrógeno (6). La silicristina y silidianina son más efectivas para la protección hepática frente los efectos tóxicos del alcohol alílico y CCl4.

La **dehidrosilibinina** (DSH) es un derivado obtenido de la oxidación de la silibinina que ejerce una actividad antioxidante mayor a la de la silibinina debido a las insaturaciones de la molécula que permite captar hidrógeno. Además, la formación del **complejo silibinina-fosfatidilcolina** (silibinina conjugada con fosfatidilcolina) presenta un elevado efecto antioxidante ya que elimina radicales como hidroxil, hidroxietil, lipodienil, metil y triclorometil (1) (4).

#### **Regulación de la permeabilidad de la membrana (citoprotector):**

La silimarina regula las propiedades físicas de la membrana celular del hígado provocando un aumento en la estabilidad de la membrana. Esta estabilización se debe a su acción antioxidante que reduce los niveles de radicales libres e inhibe la incorporación de precursores del colesterol (acetato y mevalonato) (4). Además, este efecto en la permeabilidad de la membrana previene el transporte y absorción de toxinas de *Amanita phalloides* como la faloidina y la amanitina en células hepáticas.

#### **Estimulación de la biosíntesis proteica:**

La silimarina estimula la regeneración del tejido hepático gracias al aumento de la biosíntesis proteica. La silibinina se une a un sitio específico de una subunidad reguladora de ARN polimerasa I ADN dependiente, activando la enzima y provocando un aumento de la síntesis de ARN ribosomal dando lugar a la formación de ribosomas intactos y por tanto un aumento en la biosíntesis de proteínas (1). Este efecto solo ocurre en pacientes que presentan enfermedades hepáticas, no en hígados sanos (6).

#### **Efecto antifibrótico:**

La fibrosis en enfermedades hepáticas crónicas origina una remodelación funcional hepática en el que las células estrelladas hepáticas (HSC) se convierten en miofibroblastos (nódulos fibróticos) originando insuficiencia hepática, encefalopatía hepática e hipertensión portal (1). La expresión de actina de músculo liso  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) es un factor importante en la fibrosis hepática siendo un marcador de la activación de HSC y de la presencia de miofibroblastos, responsables de la formación de tejido fibrótico (4).

La inhibición del factor NF-kB por la silimarina y silibinina provoca un retraso en la activación de células HSC y promueve la apoptosis de células HSC reduciendo los valores de  $\alpha$ -SMA. Finalmente, la silimarina es capaz de suprimir la acción del procolágeno profibrogénico  $\alpha 1$  y TIMP impidiendo la formación de colágeno activo. Esto provoca una reducción del acúmulo de colágeno en el hígado y previene el aumento de peso en hígado y bazo en caso de fibrosis secundaria, reforzando su efecto antifibrótico (1) (4).

#### **Anticolestásico:**

La colestasis es una disminución o ausencia del flujo normal de la bilis desde el hígado hasta el duodeno. La colestasis provocada por taurolitocolato y estradiol-beta-D-glucuronido se debe a la inducción de la internalización endocítica de la Bomba Expulsora de sales biliares hacia la bilis (Bsep) y bloqueo del transporte de sales biliares por la membrana canalicular. La administración de silimarina en ratas provoca un aumento del flujo biliar y de sales biliares como  $\alpha$  y  $\beta$ -muricolato y ursodesoxicolato, que presentan efectos hepatoprotectores.

En la colestasis provocada por **estrógenos**, la silimarina normaliza los valores de fosfatasa alcalina (ALP), marcador sérico de colestasis, e incrementa la excreción biliar de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (4). En el caso de la colestasis inducida por **taurolitocolato**, la silimarina previene la reducción del flujo biliar, mejora la excreción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y glutatión reducido y favorece la excreción biliar de taurolitocolato gracias a la mejora en el transporte de sales biliares (4).

### **Antiinflamatorio:**

El daño hepático provoca el reclutamiento de células inmunológicas (como los macrófagos, neutrófilos, células NK, linfocitos B y T) al hígado contribuyendo al desarrollo de fibrosis hepática. La llegada de estas células al hígado provoca la formación de radicales libres en el hígado y la liberación de citoquinas proinflamatorias y fibrogénicas como IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-13, TGF $\beta$  y PDGF, lo cual contribuye al desarrollo de fibrosis hepática.

La silimarina se encarga de inhibir la 5-lipooxigenasa (5-LOX), la ciclooxigenasa y la liberación de leucotrienos LTB<sub>4</sub> por las células Kupffer hepáticas (8). Además, inhibe al factor de transcripción kappa B (NF-kB) reduciendo los niveles de genes implicados en el proceso inflamatorio como IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (5).

### **Actividad inmunomoduladora**

La administración de silimarina en ratones inhibe de forma significativa la proliferación celular y la producción de IL-2, IFN- $\gamma$  además de la fosforilación de P65/NF-kB, por tanto, el extracto de cardo mariano inhibe la activación de células T y su proliferación actuando en las vías de activación y translocación de NF-kB (1).

En humanos, la silimarina ejerce resultados similares que en ratones ya que inhibe la proliferación de células T, la secreción de citoquinas pro-inflamatorias in vitro y la activación de las vías ERK1/2 y P38 (1).

### **Acción antiviral:**

Los componentes aislados del cardo mariano inhiben la unión y la entrada del virus al interior de la célula huésped debido a la estructura hidrofóbica de los flavonolignanos que les permite la incorporación y estabilización de la membrana lipídica.

La silibinina A, B y sus formas hidrosolubles como succinatos inhiben la función de la ARN polimerasa dependiente de ARN del virus de la Hepatitis C (VHC), aunque no ejercen acción inhibitoria sobre la proteasa NS3/4A (1). Existen estudios que afirman los efectos de la silimarina sobre el virus del Dengue, virus Chikungunya, Influenza-virus, VIH, VHB... (9)

### **Efecto protector frente a la intoxicación por *Amanita phalloides***

La silimarina inhibe el citocromo P450 lo que explica el efecto hepatoprotector frente a la intoxicación con *A. phalloides* ya que limita sus efectos tóxicos. La toxina de *Amanita* se vuelve letal para los hepatocitos tras la activación del citocromo P450 (6). La silimarina también previene el transporte y la absorción de toxinas de *A. phalloides* en células hepáticas debido al efecto regulador de la membrana (1).

### **Efecto antiosteoporótico:**

Los componentes del cardo mariano previenen la pérdida de masa ósea debido a su actividad moduladora selectiva del receptor estrogénico y la inhibición de la diferenciación de osteoclastos mediada por la familia TNF- $\alpha$  (1).

La silimarina provoca un aumento de TGF- $\beta$ 1 (factor implicado en la proliferación de osteoblastos por previa estimulación de los receptores estrogénicos) (4) y la silibinina ejerce un efecto inhibitorio sobre la osteoclastogénesis por la inhibición de los factores RANKL y TNF- $\alpha$ .

### **Efecto antitumoral:**

La silimarina tiene diferentes mecanismos para ejercer su efecto antitumoral (10):

- Suprime la proliferación de células tumorales debido a la inhibición de la fase G1/S del ciclo celular.
- Induce la activación de inhibidores de kinasa dependientes de ciclina (p15, p21, p27).
- Desregula la expresión de genes antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-xL).
- Inhibe kinasas promotoras de la supervivencia celular (AKT, PKC, MAPK).
- Desregula los genes implicados en la invasión de células tumorales (MMP-9), angiogénesis (VEGF) y metástasis.

La silimarina previene la aparición de tumores hepáticos ya que reduce la actividad de CYP450, el metabolismo del alcohol, la formación de ROS; también incrementa la apoptosis de células tumorales hepáticas inhibiendo genes antiapoptóticos, invasores y metastásicos (10) (11). Sin embargo, también previene la aparición de tumores extrahepáticos gracias a la existencia de diversos ensayos in vitro e in vivo:

Tabla 1: Efectos del cardo mariano en tumores extrahepáticos.

	<b>Efecto del cardo mariano</b>	<b>Referencia</b>
<b>Cáncer de próstata</b>	Inhibición la secreción del antígeno prostático específico (PSA) y proliferación celular de PC3 provocando un efecto antiproliferativo y antiapoptótico.	(5) (11)
<b>Cáncer de mama</b>	Reducción de la expresión de MMP-9 y COX-2. También impide la progresión del ciclo celular por la inhibición de Cip1/p21G1.	(5) (11)
<b>Cáncer de pulmón</b>	Reduce los niveles de MMP-2 (inhibiendo la invasión de células tumorales) y reduce los niveles NF-kB, impidiendo la progresión y crecimiento tumoral.	(11)
<b>Leucemia</b>	La silimarina inhibe la proteína AKT de células leucémicas activando las caspasas y apoptosis celular. También inhibe la proliferación de HL-60.	(5)
<b>Cáncer de páncreas</b>	Inhibe el ciclo celular tumoral por la desregulación de CDK4 y por la regulación positiva de CDKI. Reduce el crecimiento de tumores pancreáticos BxPC-3 y PANC-1 e induce la apoptosis de tumores BxPC-3.	(5)
<b>Cáncer gástrico</b>	Inhibe la proliferación de células SGC-1901 cancerígenas debido a que induce la expresión de p53 y p21. También provoca la apoptosis de estas células.	(5)
<b>Cáncer de colon</b>	Inhibe la actividad de CDK y de la ciclinas E pero no redujo la expresión y actividad de COX-2. También reduce la secreción de TGF- $\alpha$ y de EGFR.	(5)
<b>Cáncer de vejiga</b>	Aumenta la expresión del gen p53 y efectos citotóxicos y prooxidativos en las líneas celulares tumorales [Barros TMB et al, 2020].	(12)

### **Efecto antiaterogénico e hipolipemiante:**

La silimarina estimula la secreción de LDL y VLDL hepático, reduce la concentración de colesterol biliar debido a la inhibición de HMG-CoA reductasa y aumenta los niveles de HDL (1). También regula los procesos de gluconeogénesis. El efecto hipoglucemiante contribuye a su efecto antiaterogénico.

Por otra parte, la silibinina ejerce un efecto cardioprotector debido a que reduce el estrés oxidativo, la expresión de TNF- $\alpha$  y mantiene los valores de GSH. También protege frente al estrés oxidativo originado por la administración de fármacos cardiotóxicos (doxorubicina, cisplatino) (1).

### **Efecto neuroprotector:**

Los niveles elevados de ácidos grasos poliinsaturados, el aumento de los niveles de radicales libres y al déficit de los mecanismos de defensa antioxidantes generan un estado de vulnerabilidad cerebral dando lugar a la aparición de estrés oxidativo y respuesta inflamatoria neuronal. La silimarina ha demostrado ejercer efectos beneficiosos frente a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.

En el caso del **Alzheimer**, la silimarina ejerce un efecto antioxidante ya que inhibe la formación de depósitos  $\beta$ -amiloide, reduce su acción citotóxica y la producción de radicales libres ( $H_2O_2$ ) y aumenta los niveles de GSH y superóxido dismutasa (SOD). Además, la silibinina es capaz de inhibir la sobreexpresión de iNOS y TNF $\alpha$  generada por el péptido (4). El efecto neuroprotector de la silimarina frente al **Parkinson** se debe a su capacidad de inhibir la enzima MAO lo que conlleva a la reducción de la formación de ROS. También se encarga de mantener los niveles de SOD y de estimular la secreción de productos de la peroxidación (5).

### **Efecto hipoglucemiante**

El efecto hipoglucemiante de la silimarina se debe a su acción antioxidante que provoca la reducción de la resistencia a insulina dando lugar a un descenso en los niveles de glucosa en sangre y los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (13). Por tanto, mejora el perfil glucémico en pacientes diabéticos. Es posible que la administración de la silimarina y el consumo de antidiabéticos de forma simultánea pueda aumentar el riesgo de hipoglucemia aunque no existen evidencias de este efecto aditivo (14).

Un estudio reciente ha demostrado que existe otro posible mecanismo de acción para ejercer el efecto hipoglucemiante mediante la inhibición de la  $\alpha$ -amilasa debido a la acción de dos componentes de la silimarina, la silibinina y silicristina conjugados con alcohol dehidrodiconiferílico, provocando una reducción de la glucemia (15).

### **Efecto dermoprotector**

La exposición a la radiación solar produce alteraciones dermatológicas dando lugar a eritemas, edemas, quemaduras, hiperplasia, inmunosupresión, daño en el ADN, envejecimiento, melanogénesis y cáncer de piel (16). La radiación UVA y UVB induce la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) generando estrés oxidativo en células cutáneas y favoreciendo la aparición de cáncer.

La silimarina y silibinina previenen la aparición de procesos cancerosos debido a que suprime la producción intracelular óxido nítrico y de radicales libre ( $H_2O_2$ ), reduce la depleción de la catalasa. Además, se encargan de inhibir la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGF, PGD<sub>2</sub>) que actúan como promotores tumorales (16).

Existen productos cosméticos que contienen silimarina usados para tratar la rosácea (RoseCure+) y para reestablecer la hidratación de la piel y labios. Además, su efecto antioxidante hace posible el uso de preparaciones cosméticas para prevenir la aparición de signos de edad como arrugas y/o aspecto de piel envejecida (17).

Tabla 2: Efectos beneficiosos del cardo mariano en función del tipo de estudio realizado.

In vitro	In vivo
Antioxidante	Antioxidante
Antiinflamatorio e inmunomodulador	Antiinflamatorio e inmunomodulador
Antitumoral	Antitumoral
Antiaterogénico	Antiaterogénico
Antifibrótico	Antifibrótico
Citoprotector	Anticolestásico
Regenerador hepático	Hipoglucemiante
Antiviral	Antiosteoporótico
	Neuroprotector
	Dermoprotector

#### 6.4 FARMACOCINÉTICA

**Absorción:** Los componentes activos del cardo mariano son liposolubles y tienen una baja hidrosolubilidad. Esto provoca que su absorción tras una administración oral sea solo del 2-3%. En el caso de la silibinina, la absorción es mayor a nivel del tracto gastrointestinal (23-47%) (1). Existen 3 estrategias para evitar la baja solubilidad de los flavonolignanos (18):

- **Síntesis de derivados de silibinina:** silibinina bis-hemisuccinato,  $\beta$ -ciclodextrina, silibinina-N-metil-glutamina, silibinina 11-O-fosfato y silibinina-fosfatidilcolina.
- **Síntesis de  $\beta$ -glucósidos:** silibinina  $\beta$ -galactósido, silibina  $\beta$ -glucósido, silibinina  $\beta$ -maltósido, and silibinina  $\beta$ -lactósido.
- **Síntesis de profármacos con polietilenglicol.**
- **Síntesis de liposomas, nanopartículas.**

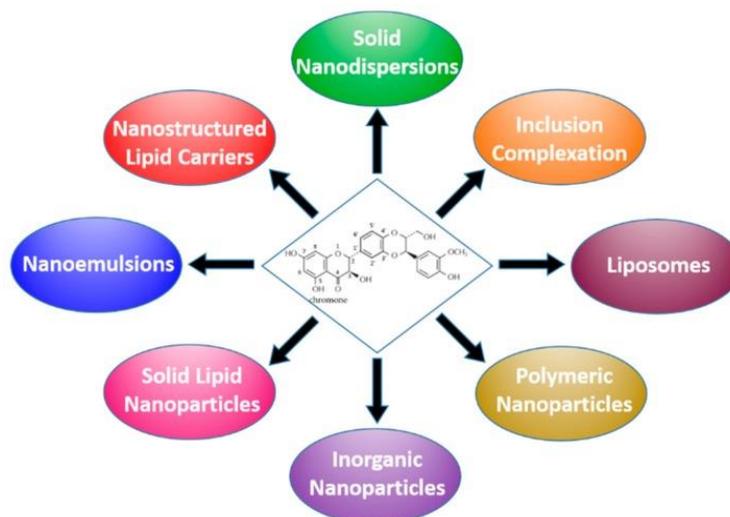


Ilustración 3: Estrategias de formulación actuales relevantes que mejoran la biodisponibilidad de la silimarina (19).

**Distribución:** La silimarina se somete a una intensa circulación enterohepática alcanzando mayores concentraciones biliares que séricas, es decir, gran parte de la silimarina se metaboliza en el hígado y solo una pequeña parte pasa al torrente sanguíneo (8). Los niveles máximos en plasma se alcanzan 4-6 horas tras la administración. (1).

**Metabolismo:** Los flavonolignanos se metabolizan mediante reacciones de fase I y II y dependerá de la estereoquímica de los componentes. En la última década, se ha demostrado que la silibinina es capaz de inhibir e inactivar citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8...) (20). La única reacción de fase I conocida en flavonolignanos hasta el momento es la desmetilación mediada por CYP2C8 (21).

Por otro lado, la silimarina sufre reacciones de fase II, en las que destacan las conjugaciones con ácido glucurónico y con sulfatos. La sulfatación se produce en mayor medida en la silibinina B e isosilibinina; la glucuronidación es más frecuente en la silidianina y silicristina mientras que la silibinina A sufre el mismo grado de glucuronidación y sulfatación. Las reacciones de fase II contribuyen a la baja biodisponibilidad de los componentes del cardo mariano (21).

**Eliminación:** El 20-40% de la dosis total administrada del extracto de cardo mariano se excreta por la bilis en forma de conjugados de glucurónido y sulfatos; el 2-5% por orina y el resto se eliminará por heces de forma inalterada (1). El tiempo de semivida plasmática de la silibinina total es de 6 horas aproximadamente.

## 6.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### **Tangeretina**

La tangeretina es un flavonoide presente en la piel frutas cítricas que ha mostrado poseer un efecto inhibitorio de los transportadores BCRP, MRP2 y Gp-P. Un estudio demostró que la administración conjunta de tangeretina y silibinina provoca un aumento significativo en la absorción y biodisponibilidad de la silibinina y mejora su efecto hepatoprotector (22).

### **Piperina**

La piperina es un alcaloide presente en el fruto de *Piper nigrum* y se encarga de inhibir las enzimas metabólicas y la actividad de los transportadores MRP2 y BCRP (23). La administración simultánea de silimarina y piperina provoca un aumento en la concentración y absorción de los isómeros de silibinina aunque no interviene en su metabolismo. También es capaz de inhibir la excreción biliar de silibinina (20).

### **Baicaleína y baicalina:**

La baicaleína es una flavona presente en las raíces de *Scutellaria baicalensis* que ejerce efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antivirales y cardioprotectores. La baicaleína se metaboliza dando lugar a la baicalina; ambos compuestos inhiben los transportadores MRP2 y BCRP provocando un aumento en la biodisponibilidad de la silibinina. Sin embargo, a diferencia de la piperina, la administración simultánea de silibinina y baicaleína ejercen un efecto sinérgico ya que estimulan el efecto hepatoprotector, antiinflamatorio y antioxidante en pacientes con daño hepático inducido por CCl<sub>4</sub> (24). Un estudio publicado en 2019 por Xie T et al. sugiere que la silibinina y baicaleína compiten por la unión a la enzima UGT in vivo provocando un aumento en la concentración de silibinina aunque es necesario realizar más estudios para confirmar este hecho (20).

### **Warfarina:**

La warfarina es un anticoagulante. Diversos ensayos in vitro que sugieren la posible interacción de la warfarina y silimarina debido al CYP2C9. El primer ensayo clínico in vivo llevado a cabo por Lash DB et al. en 2020, confirmó esta interacción (25). Un hombre tratado con warfarina durante 30 años tenía sus valores de INR controlados hasta que comenzó a tomar un suplemento que contenía cardo mariano que provocó un aumento del INR. Tras suprimir el tratamiento con el suplemento, sus niveles de INR volvieron a normalizarse.

### **Indinavir**

El indinavir es un antirretroviral usado para pacientes con VIH y se suele co-administrar con cardo mariano para aliviar la hepatotoxicidad provocada por el antirretroviral. En un estudio aleatorizado se determinó la influencia del extracto de cardo mariano en la farmacocinética del indinavir (26). Estudios previos in vitro mostraron que el cardo mariano inhibía la actividad de CYP3A4, sin embargo, los resultados de este estudio indicaron que los niveles de indinavir no se redujeron de forma significativa en presencia del cardo mariano.

### **Ranitidina**

La ranitidina es un antagonista del receptor H<sub>2</sub> del estómago que se metaboliza por el CYP3A4. En 2007, se publicó un estudio realizado por Rao et al. con el objetivo de evaluar el efecto del cardo mariano en la biodisponibilidad oral de ranitidina (27). Los resultados obtenidos mostraron que la silimarina redujo ligeramente la actividad metabólica del CYP3A4 e inhibió la acción de la glicoproteína P (Gp-P) alterando la absorción, distribución y eliminación de la ranitidina (1). La silimarina no ejerció ningún efecto en su farmacocinética.

Ante la posible interacción del cardo mariano con fármacos como indinavir y ranitidina, diversos estudios indican que el riesgo de que el cardo mariano ejerza una acción inhibitoria en el CYP3A4 es mínimo. También existen datos que indican que la silibinina es un potente inhibidor de UGT1A1, enzima responsable de la glucuronidación de diversos fármacos como naltrexona, buprenorfina, estradiol e irinotecan, sin embargo, estas interacciones no tienen una evidencia clínica confirmada (1).

## **6.6 TOXICIDAD Y SEGURIDAD**

**Genotoxicidad:** un estudio realizado en *Salmonella typhimurium* indicó que silimarina es el componente del cardo mariano responsable de la mutación de las cepas TA98 y TA100 de *S. typhimurium* en presencia de las enzimas de activación metabólicas exógenas mientras que la silibinina, silidianina y silicristina no produjeron ninguna mutación ni citotoxicidad (28). Además, se confirma la mutagenicidad de la cepa TA98 ya que dio positivo en el Test de Ames (1).

**Carcinogénesis:** no hay evidencia de actividad carcinogénica del extracto de cardo mariano en ratas o ratones expuestos a concentraciones de cardo mariano (1).

**Toxicidad reproductiva:** un estudio para conocer la toxicología del cardo mariano se observó una ligera disminución de la motilidad espermática en las ratas macho y ninguna alteración significativa en el ciclo en celo de ratas y ratones hembras ni el peso de órganos reproductivos aunque no existen datos suficientes de toxicidad en el desarrollo (28).

**Efectos adversos:** reacciones de hipersensibilidad (prurito, disnea o reacciones cutáneas) y síntomas gastrointestinales leves (náuseas, irritación gástrica, anafilaxis, asma) (1).

**Embarazo y lactancia:** estudios recientes en animales demuestran que el tratamiento de silimarina durante el embarazo y/o lactancia no promueve a cambios morfológicos-funcionales significativos en la descendencia (en el desarrollo inicial) ni en el comportamiento del adulto, lo que indica su seguridad durante la gestación y lactancia (29). Sin embargo, aún no se recomienda en embarazadas ni durante la lactancia debido a la escasez de ensayos clínicos en humanos.

**Contraindicaciones:** El cardo mariano no deberá ser usado en personas con obstrucciones en el conducto biliar, piedras en la vesícula, colangitis, otros trastornos biliares; obstrucción intestinal; enfermedades hepáticas y úlcera péptica activa (1).

## **6.7 ENSAYOS CLÍNICOS**

El cardo mariano se emplea desde la antigüedad como remedio para dolencias hepáticas por lo que existen diversos ensayos clínicos en pacientes con distintas patologías hepáticas para evaluar los distintos efectos de los componentes del cardo mariano.

### **6.7.1 Esteatosis no alcohólica/ Hígado graso no alcohólico**

El hígado graso no alcohólico (NAFLD) es una enfermedad caracterizada por el almacenamiento de grasas a nivel de los hepatocitos. La NAFLD puede evolucionar dando lugar a la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica (NASH), una forma más grave que cursa que la inflamación de los hepatocitos y que puede progresar provocando una cicatrización (cirrosis) e insuficiencia hepática.

En 2009, Hashemi SJ et al. realizaron un estudio en 100 pacientes con NASH fueron divididos en dos grupos de forma aleatoria (30). El grupo A recibió placebo y el grupo B silimarina durante 18 meses. Tras 24 semanas de tratamiento, los niveles séricos medios de ALT fueron 113,03 y 73,14 UI/ml antes y tras el tratamiento. La normalización de los valores de ALT fue 18% en el grupo A y del 52% en el grupo B; la normalización de AST observado fue de 20% y 62% en los grupos A y B respectivamente. No se produjeron efectos adversos. Por tanto, la silimarina es efectivo para pacientes con NAFLD, ya que mejora los parámetros bioquímicos hepáticos.

Otro estudio aleatorizado doble ciego llevado a cabo por Masoodi et al. evaluó la capacidad de silimarina de mejorar los niveles de aminotransferasas hepáticas en 100 pacientes con NASH (31). Los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno de ellos recibió silimarina y el otro placebo. Tras 3 meses de tratamiento, los niveles de ALT (84,06 a 68,54 UI/ml) y AST (71,94 a 54,70 UI/ml) descendieron de forma significativa en el grupo que recibió silimarina mientras que no se obtuvieron cambios significativos en el grupo placebo. Por tanto, la silimarina reduce los niveles enzimáticos hepáticos en pacientes con NASH.

En 2017, con el objetivo de evaluar la eficacia de la silimarina en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH), Kheong CW et al. realizaron un estudio aleatorio, doble ciego (32). Para ello se seleccionaron 99 pacientes con NASH a los que a 49 se les administró silimarina y 50 recibieron placebo durante 48 semanas. Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 3: Efectos histológicos de la silimarina en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (32).

	<b>Silimarina</b>	<b>Placebo</b>
Mejora de la esteatosis	18,4%	26%
Mejora de la inflamación lobular	32,7%	30%
Mejora balón hepatocelular	40,8%	34%
Mejora de NAS*	53,1%	54%
Mejora de la fibrosis	22,4%	6%

\*NAS: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score.

Los resultados muestran que en los pacientes con esteatosis no alcohólica (NASH) que recibieron silimarina tuvieron una mejora significativa de la fibrosis. También mostraron tener una mejora en la inflamación lobular y del balón hepatocelular y un mayor porcentaje de curación de la fibrosis, aunque estos datos no fueron significativos con respecto al grupo placebo. Sin embargo, se observa que los placebos mostraron una mejora de esteatosis mayor que aquellos tratados con silimarina, por tanto, la silimarina contribuyó en la mejora de la fibrosis justificando su efecto antifibrótico y antiinflamatorio.

### 6.7.2 Hígado graso / Cirrosis hepática alcohólica:

El hígado graso alcohólico es una enfermedad provocada por el consumo excesivo de alcohol provocando un efecto nocivo a nivel hepático ya que acelera la aparición y progresión de la patología a formas más graves como la hepatitis alcohólica, la cirrosis o la insuficiencia hepática aguda. Es una de las causas más extendidas de enfermedades hepáticas crónicas y de elevada prevalencia a nivel mundial.

En 1989, se llevó a cabo un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado en 170 pacientes que padecían cirrosis durante 41 meses (33). Los pacientes fueron divididos en dos grupos; 87 recibieron 140mg de silimarina y 83 pacientes fueron placebos. La mortalidad en el grupo placebo fue mayor (37 muertes en total y 31 muertes por hepatopatía) que los pacientes tratados con silimarina (24 muertes en total y 18 por hepatopatía). Por tanto, la silimarina incrementó la supervivencia en pacientes con cirrosis alcohólica.

Otro estudio investigó los parámetros químicos y los efectos antiperoxidativos de la silimarina en 60 pacientes con cirrosis alcohólica (34). Para ello, se dividieron aleatoriamente en dos grupos a los que se les administró silimarina MZ-80 y placebo. Tras 6 meses de tratamiento, los pacientes tratados con silimarina sufrieron un incremento de los valores de glutatión eritrocitario (GSH), un descenso del marcador de lipoperoxidación (MDA). También se produjo una reducción del propéptido amino terminal procolágeno III (PIIINP) que actúa como marcador fibrogénico.

### 6.7.3 Hepatitis víricas

Los ensayos clínicos realizados rechazan la eficacia de la silimarina en hepatitis víricas ya que no generan efectos significativos con respecto a la viremia, niveles de ALT séricos y parámetros hepáticos fibróticos, aunque se observa una reducción de la mortalidad.

En 2005, Strickland et al. llevó a cabo un estudio aleatorio, doble ciego para evaluar el efecto de la silimarina en 141 pacientes con Hepatitis C durante 2 años (35). Los resultados obtenidos no mostraron ninguna mejora de los parámetros hepáticos (ALT o marcadores de fibrosis hepática). La mayoría de los pacientes que recibieron silimarina mantuvieron los

anticuerpos VHC y la carga viral no se vio alterada obteniendo valores similares a los que no fueron tratados con silimarina.

En 2008, Cochrane publicó una evaluación del efecto del cardo mariano en 18 ensayos clínicos aleatorios en 1088 pacientes con hepatopatía alcohólica y/o hepatitis vírica B o C (36). Los resultados obtenidos indicaron que el cardo mariano no provocó una mejora histológica hepática ni redujo la progresión de la patología de forma significativa, aunque sí redujo significativamente la mortalidad por hepatopatía en todos los ensayos excepto en los de alta calidad. Tampoco provocó efectos adversos significativos. Por tanto, es necesario realizar un mayor número de ensayos clínicos con un mayor tamaño de muestra para confirmar si el cardo mariano genera un efecto beneficioso en pacientes estas patologías hepáticas (36).

En 2011, se realizó un estudio prospectivo en 55 pacientes con Hepatitis C crónica en el que el cardo mariano provocó una reducción de las transaminasas y de la progresión de la fibrosis no significativa, aunque no se observaron cambios relevantes en la carga viral (37).

#### **6.7.4 Daño hepático inducido por fármacos**

La silimarina reduce el daño hepático inducido por diversos fármacos como fenotiazinas, butirofenonas y antituberculosos (38).

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego para evaluar el efecto de la silimarina frente a daño hepático provocado por psicótrpos. Se seleccionaron 60 mujeres de 40-60 años con al menos 5 años de tratamiento con fenotiazinas y/o butirofenonas y con niveles de AST o ALT elevado (1). Los individuos fueron divididos en 4 grupos; el primero recibió silimarina junto con el psicótrpo y el segundo grupo fue tratado con placebo y el psicótrpo en ausencia de silimarina; el tercer grupo recibió silimarina y suspendió la administración del psicótrpo y al último grupo se le administró únicamente placebo. Tras 3 meses de tratamiento, se observó una mejora significativa en los niveles de MDA en las mujeres tratadas con silimarina y psicótrpos por lo que la silimarina provoca mejora el daño hepático lipoperoxidativo (39). Por otro lado, otro estudio que evaluó el efecto de la silimarina frente al daño hepático inducido por psicótrpos en 19 individuos demostró una mejora significativa de SGOT, SGPT, BSF en pacientes tratados con silimarina en combinación con clorpromacina (solo o combinado con benzodicepinas).

En 2019, Tao L et al. evaluaron el efecto preventivo/profiláctico de la silimarina frente Al daño hepático inducido por el consumo de antituberculosos (40). Para ello se llevó a cabo un estudio en 1198 pacientes, dividiéndolos en 2 grupos; a uno de ellos se les administraba silimarina mientras que el resto recibía placebo. Tras 4 semanas, se observó que la silimarina redujo significativamente la aparición de daño hepático inducido por antituberculosos y ejerció su efecto hepatoprotector debido al descenso de los niveles de ALT, AST y ALP. Por tanto, se confirma el efecto hepatoprotector de la silimarina además de ejercer el efecto profiláctico reduciendo el riesgo de padecer DILI por antituberculosos.

## **7 NUEVOS AVANCES TERAPÉUTICOS**

Los componentes activos del cardo mariano han demostrado poseer numerosas acciones y farmacológicas, por ello, en los últimos años se han abierto diversas líneas de investigación para conocer nuevas acciones terapéuticas prometedoras frente a enfermedades.

Un estudio reciente señala que la silidianina e isosilibinina ejercen una acción inmunomoduladora en ratones asmáticos ya que produjeron un descenso de los niveles de eosinófilos en el pulmón y una disminución de los valores de IL-4, IL-5 y del fluido de lavado broncoalveolar (BAL) (41). Estos resultados permiten el uso de silidianina e isosilibinina para el control de síntomas asmáticos.

Se llevó a cabo otro ensayo clínico doble ciego para conocer el efecto de la silimarina en pacientes con hipoxia hepática (42). Los pacientes seleccionados fueron divididos en dos grupos, unos recibieron silimarina y otro grupo placebo durante 3 días. Se produjo una reducción de los niveles enzimáticos de ALT, AST, CPK y GGT en los pacientes tratados con silimarina mientras que no se obtuvieron diferencias significativas en los factores de coagulación entre ambos grupos. Por ello, se recomienda el uso de la silimarina en pacientes con hipoxia hepática.

Se ha demostrado la posible acción de la silimarina frente al vitíligo. El vitíligo es una enfermedad de la piel caracterizada por la aparición de manchas blancas debido a la destrucción de melanocitos. Un estudio reciente, realizado por Jowkar F et al., evaluó el efecto de la fototerapia junto a la administración de silimarina para el tratamiento de vitíligo el cual generó descenso del Índice de Severidad y Área de Vitíligo (VASI) (43). Por tanto, la silimarina ejerce un efecto beneficioso en pacientes con vitíligo, aunque es necesario realizar estudios adicionales para confirmar estos resultados.

Otro estudio reciente indica la posible acción de la silimarina frente a intoxicaciones por Paraquat (PQ). El paraquat es un insecticida, que provoca una elevada mortalidad, del cual no existe antídoto eficaz y adecuado frente a intoxicaciones. La silimarina, gracias a su efecto antioxidante y antiinflamatorio, ha demostrado mediante diversos ensayos in vivo e in vitro que es capaz de reducir la toxicidad inducida por PQ (44). Tiene la capacidad de reducir la citotoxicidad de los macrófagos inducida por PQ generando una supresión de la respuesta inflamatoria y oxidativa. También posee un efecto protector frente a la hepatotoxicidad provocada por PQ. Por tanto, la silimarina se puede usar de forma segura y efectiva frente a pacientes intoxicados con PQ, aunque es necesario continuar realizando ensayos clínicos para evaluar su eficacia y dosis óptima.

El estudio de Sunil et al., (2019) muestra que la taxifolina presenta actividades farmacológicas prometedoras antiinflamatorias, antitumorales, infecciones microbianas, estrés oxidativo, cardioprotector y hepatoprotector (45). La realización de ensayos in vitro e in vivo mostró que efecto predominante de la taxifolina era su acción antitumoral, sin embargo, es necesario llevar a cabo estudios farmacocinéticos y moleculares para concluir que la taxifolina es apta para el consumo humano.

Otra vía de investigación reciente apunta al efecto beneficioso del cardo mariano y la silimarina a nivel endotelial debido a la protección ejercida frente a los niveles elevados de glucosa (46).

## 8 DISCUSIÓN

La revisión realizada muestra que *Silybum marianum* es una planta medicinal que se ha convertido en una planta con múltiples posibilidades terapéuticas debido a sus numerosas acciones terapéuticas: antitumoral, antiosteoporótico, neuroprotector, dermoprotector, hipolipemiente, entre otros.

La actividad antioxidante, antifibrótica, antiinflamatoria y anticoléstica de la silimarina ha hecho que posea un efecto beneficioso frente a enfermedades hepáticas como hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, daño hepático por fármacos... Sin embargo, existe poca evidencia científica de su efecto sobre el hígado graso alcohólico o hepatitis víricas debido a que los ensayos clínicos se realizan a un número reducido de pacientes. Así mismo, los escasos estudios existentes frente a hepatitis víricas pueden deberse a la elevada efectividad y seguridad que poseen los tratamientos antivíricos actuales. Atendiendo a la escasa biodisponibilidad de los flavonolignanos del cardo mariano, recientemente se han hallado nuevas interacciones con diversos compuestos como la tangeretina, piperetina y baicaleína, que incrementan la biodisponibilidad de la silimarina, así como la ineficacia terapéutica de la warfarina al administrarse con silimarina.

En los últimos años, se han abierto distintas líneas de investigación para descubrir nuevas acciones terapéuticas del cardo mariano en diversas patologías provocando efectos beneficiosos frente a síntomas asmáticos en ratones por su efecto inmunomodulador, reduciendo la toxicidad inducida por Paraquat o de enfermedades cutáneas como el vitíligo y mejorando la hipoxia hepática.

Por último, las numerosas acciones farmacológicas de la silimarina y sus resultados positivos obtenidos hasta la fecha hacen pensar en su importante utilidad frente a diversas enfermedades. Por ello, es imprescindible la necesidad de impulsar la realización de ensayos clínicos que analicen sus efectos para aumentar la evidencia clínica de su uso en enfermedades hepáticas crónicas teniendo en cuenta los hábitos nutricionales y hábitos de vida de los pacientes que padecen estas enfermedades para valorar si existen otros factores que contribuyan a la progresión de la patología como el consumo de café, tabaco y ejercicio físico, entre otros. Otra propuesta sería continuar investigando los efectos de la taxifolina debido a los avances terapéuticos prometedores obtenidos en diversos estudios.

## **9 CONCLUSIONES**

- El cardo mariano es una planta medicinal de gran utilidad frente a dolencias hepáticas, especialmente en enfermedades hepáticas no alcohólicas.
- Existe escasa evidencia científica de sus beneficios frente al hígado graso alcohólico o hepatitis víricas debido al número reducido de pacientes utilizados en los ensayos.
- La interacción de la silimarina con la tangeretina, baicaleína y piperetina incrementan su biodisponibilidad.
- Numerosos estudios in vitro e in vivo apuntan a su posible aplicación terapéutica en patologías tan diversas como distintos tipos de cáncer, afecciones cardiovasculares y cutáneas como el vitíligo.
- Es necesario impulsar la realización de ensayos clínicos para investigar sus efectos frente a diversas patologías debido a sus numerosas acciones farmacológicas, en especial la taxifolina, por su posible efecto terapéutico prometedor.

## 10 BIBLIOGRAFÍA

1. EMA. Final assessment report on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. Reino Unido: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2018.
2. A. Vogel. [Online].; 2019 [citado Mayo 2020]. Available from: <https://www.avogel.es/enciclopedia-de-plantas/silybum-marianum.php>.
3. Lamberts. Breve Historia del Cardo Mariano. [Online].; 2018 [citado Marzo 2020]. Available from: <https://lambertsusa.com/art-dsp/breve-historia-del-cardo-mariano/>.
4. Navarro M, Montilla Herrera M. Interés terapéutico del fruto cardo mariano. *Fitoterapia.net*. 2012; 12(2): p. 101-116.
5. Milić N, Milošević N, Suvajdžić L, Žarkov M, Abenavoli L. New Therapeutic Potentials of Milk Thistle (*Silybum marianum*). *Natural Product Communications (NPC)*. Septiembre 2013; 8(12): p. 1801-1810.
6. Frascini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of Silymarin. *ResearchGate*. Agosto 2002; 22(1): p. 51-65.
7. Petráskova L, Káňová K, Bierdermann D, Křen V, Valentová K. Simple and Rapid HPLC Separation and Quantification of Flavonoid, Flavonolignans, and 2,3-Dehydroflavonolignans in Silymarin. *PMC*. Enero 2020; 9(2).
8. Cabello M. Actividad farmacológica de *Silybum marianum* (L.) Gaertn. y sus componentes aislados. Trabajo de fin de grado. Madrid: Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid; 2019.
9. Liu CH, Jassey A, Hsu HY, Lin LT. Antiviral Activities of Silymarin and Derivates. *MDPI*. Abril 2019; 24(8): p. 1552.
10. Agarwal R, Agarwal C, Ichikawa H, Singh R, Aggarwal B. Anticancer Potential of Silymarin: From Bench to Bed Side. *PubMed*. Nov-Dic 2006; 26(6B): p. 4457-98.
11. Fehér J, Lengyel G. Silymarin in the Prevention and Treatment of Liver Diseases and Primary Liver Cancer. *Semantic Scholar*. 2012; 13: p. 210-217.
12. Barros T, Lima A, Almeida T, da Silva G. Inhibition of Urinary Bladder Cancer Cell Proliferation by Silybinin. *PubMed*. Abril 2020; 61(4): p. 445-455.
13. Voroneanu L, Nistor I, Dumea R, Apetrii M, Covic A. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hindawi Publishing Corporation*. Marzo 2016; 2016: p. 10.
14. Gillessen A, Schmidt H. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *PMC*. Febrero 2020; 37(4): p. 1279-1301.
15. Kato E, Kushibiki N, Satoh H, Kawabata J. Silychristin Derivatives Conjugated With Coniferylalcohols From Silymarin and Their Pancreatic  $\alpha$ -Amylase Inhibitory Activity. *PubMed*. Marzo 2020; 34(6): p. 759-765.
16. Křen V, Walterová D. Silybin and silymarin- New effects and applications. *Biomed Papers*. Junio 2005; 149(1): p. 29-41.
17. Singh R, Agarwal R. Cosmeceuticals and Silibin. *PMC*. Septiembre 2010; 27(5): p. 479-484.
18. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *PMC*. Mayo 2011; 17(18): p. 2288-2301.
19. Di Costanzo A, Angelico R. Formulation Strategies for Enhancing the Bioavailability of Silymarin: The State of the Art. *Molecules*. Junio 2019; 24(11): p. 2155.

20. Xie Y, Zhang D, Yuan J. Metabolism, Transport and Drug–Drug Interactions of Silymarin. PMC. Octubre 2019; 24(20): p. 3693.
21. Theodosiou E, Purchartová K, Stamatis H, Kolisis F, Křen V. Bioavailability of silymarin flavonolignans: drug formulations and biotransformation. Springer Link. Abril 2013; 13(1).
22. Yuan Z, Li Y, Liu Z, Feng S, Zhou H, Liu C, et al. Role of Tangeretin as a Potential Bioavailability Enhancer for Silybin: Pharmacokinetic and Pharmacological Studies. PubMed. Febrero 2018; 128: p. 153-166.
23. Bi X, Yuan Z, Qu B, zHOU h, Liu Z, Xie Y. Piperine Enhances the Bioavailability of Silybin via Inhibition of Efflux Transporters BCRP and MRP2. PubMed. Febrero 2019; 54: p. 98-108.
24. Xu P, Zhou H, Li Y, Yuan Z, Liu C, Liu L, et al. Baicalein Enhances the Oral Bioavailability and Hepatoprotective Effects of Silybin Through the Inhibition of Efflux Transporters BCRP and MRP2. PMC. Octubre 2018; 9: p. 1115.
25. Lash D, Ward S. CYP2C9-mediated Warfarin and Milk Thistle Interaction. PubMed. Abril 2020; 45(2): p. 368-369.
26. Mills E, Wilson K, Clarke M, Foster B, Walker S, Rachlis B, et al. Milk thistle and indinavir: A randomized controlled pharmacokinetics study and meta-analysis. ResearchGate. Abril 2005; 61(1): p. 1-7.
27. Rao B, Srinivas M, Kumar Y, Rao Y. Effect of Silymarin on the Oral Bioavailability of Ranitidine in Healthy Human Volunteers. PubMed. 2007; 22(2-3): p. 175-85.
28. National Toxicology Program. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Milk Thistle Extract (CAS No. 84604-20-6) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). PubMed. Mayo 2011;(565): p. 1-177.
29. Barbosa C, Nogueira-Nishimura A, Lopes-Dos Santos M, Dias-Junior W, Levy Andersen M, Mazaro-Costa R. Silymarin Administration During Pregnancy and Breastfeeding: Evaluation of Initial Development and Adult Behavior of Mice. PubMed. Mayo 2020; 78: p. 64-70.
30. Hashemi S, Hajiani E, Heydari Sardabi E. A placebo-controlled trial of silymarin in patients with non-alcoholic fatty liver disease. ResearchGate. Septiembre 2009; 9(4): p. 265-270.
31. Masoodi M, Rezaeost A, Panahian M, Vojdanian M. Effects of Silymarin on Reducing Liver Aminotransferases in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. Govaresh. 2013; 18(3): p. 181-5.
32. Wah Kheong C, Nik Mustapha N, Mahadeva S. A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017 15: p. 1940-1949.
33. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized Controlled Trial of Silymarin Treatment in Patients With Cirrhosis of the Liver. PubMed. Julio 1989; 9(1): p. 105-13.
34. Lucena M, Andrade R, de la Cruz J, Rodriguez-Mendizabal M, Blanco E, Sánchez de la Cuesta F. Effects of Silymarin MZ-80 on Oxidative Stress in Patients With Alcoholic Cirrhosis. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. PubMed. Enero 2002; 40(1): p. 2-8.
35. Strickland G, Tanamly M, Tadros F, Labeeb S, Makld H, Nessim D, et al. Two-year Results of a Randomised Double-Blinded Trial Evaluating Silymarin for Chronic Hepatitis C. PubMed. Julio 2005; 37(7): p. 542-543.

36. Rambaldi A, Jacobs B, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Library*. Octubre 2007; 17(4).
37. Kalantari H, Shahshahan Z, Hejazi M, Ghafghazi T, Sebghatolahi V. Effects of Silybum Marianum on patients with chronic hepatitis C. *PMC*. Marzo 2011; 16(3): p. 287-290.
38. Ghosh A, Ghosh T , Jain S. Silymarin- A review on the pharmacodynamics and bioavailability enhancement approaches. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2010; 2(10): p. 348-355.
39. Palasciano G, Portincasa P, Palmieri V, Ciani D, Vendemiale G, Altomare E. The effect of silymarin on plasma levels of malon-dialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Elsevier*. Mayo 1994; 55(5): p. 537-545.
40. Tao L, Qu X, Zhang Y, Song Y, Zhang S. Prophylactic Therapy of Silymarin (Milk Thistle) on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PMC*. Enero 2019; 2019: p. 3192351.
41. Mehrabi-Nasab E, Masoume-Athari S, Ghafarzade S, Mehrabi-Nasab A, Shamsadin-Athari S. Immunomodulatory Effects of Two Silymarin Isomers in a Balb/c Mouse Model of Allergic Asthma. *Elsevier*. Abril 2020.
42. Jamalian M, Mahmodiyeh B, Saveiee S, Solhi H. Investigating the Impact of Silymarin on Liver Oxidative Injury. *PubMed*. Marzo 2020; 26(9): p. 1707-1711.
43. Jowkar F, Godarzi H, Mahdi-Parvizi M. Can We Consider Silymarin as a Treatment Option for Vitiligo? A Double-Blind Controlled Randomized Clinical Trial of Phototherapy Plus Oral Silybum marianum Product Versus Phototherapy Alone. *PubMed*. Abril 2019; 31(3): p. 256-260.
44. Zakariaei Z. Silymarin as a Promising Potential Therapeutic Agent for Treatment of Patients with Paraquat Poisoning: An Issue that Merits Further Research. *PMC*. Septiembre 2019; 4(2): p. 16.
45. Sunil C, Xu B. An Insight Into the Health-Promoting Effects of Taxifolin (Dihydroquercetin). *PubMed*. Octubre 2019; 166: p. 112066.
46. Palomino O, Gouveia N, Ramos S, Martín M, Goya L. Protective Effect of Silybum Marianum and Silibinin on Endothelial Cells Submitted to High Glucose Concentration. *PubMed*. Enero 2017; 83(1-02): p. 97-103.