

Agripalma, su interés terapéutico

María Emilia Carretero Accame

RESUMEN

La agripalma (*Leonurus cardiaca*, Lamiaceae) es una planta herbácea perenne que contiene flavonoides y ácidos fenólicos. Ha venido usándose tradicionalmente en Europa desde hace varios siglos en trastornos cardíacos sobre todo de origen nervioso como palpitaciones e hipertensión emocional, como sedante y en los síntomas del hipertiroidismo relacionados con un incremento del ritmo cardíaco. También se ha empleado como estimulante uterino, tratamiento de síntomas climatéricos y amenorrea, en problemas digestivos, asma bronquial, eliminación de cálculos renales y en aplicación tópica como cicatrizante y antiinflamatorio. La planta ha demostrado propiedades depresoras sobre el corazón y sobre el sistema nervioso central, antiinflamatoria y analgésica, antimicrobiana, antioxidante, y tónica uterina relacionada con la posible presencia de leonurina.

Según figura en la obra Flora Ibérica se conocen alrededor de 28 especies del género *Leonurus* (familia Lamiaceae) repartidas por toda Eurasia y al menos una especie más en América.

Leonurus cardiaca L., es originaria del este de Europa desde donde se extendieron sus cultivos como planta medicinal al resto de Europa. En la actualidad se encuentra ampliamente distribuida en Europa, siendo frecuente en zonas bajas y pies de colinas de áreas rurales. También se encuentra en áreas templadas del continente asiático como Irán, China o Japón y en el norte de África y América. En España se ha localizado en la zona norte, asilvestrada, principalmente cerca de monasterios habitados o en ruinas. Es la única especie del género que se encuentra en la Península Ibérica. Se conoce con los



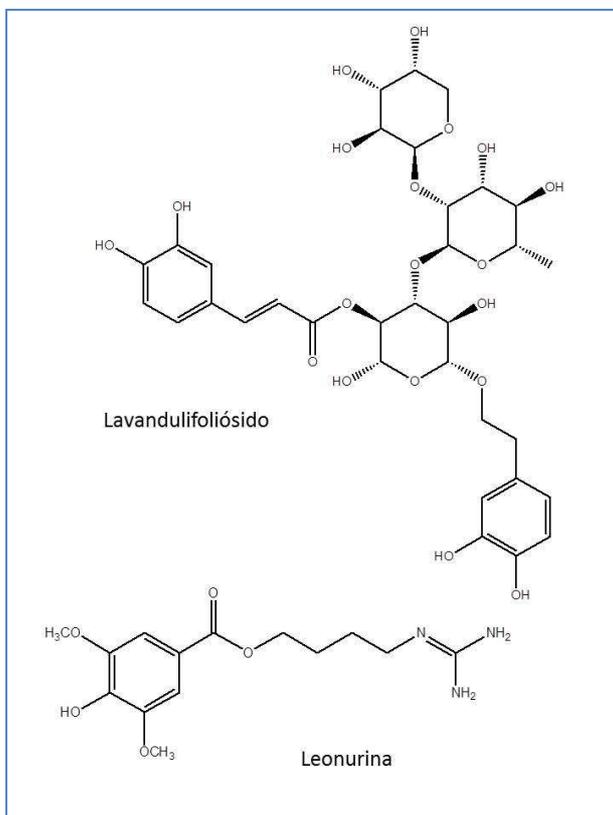
nombres vulgares de agripalma, cola de león, cardíaca o mano de Santa María. En inglés se denomina *motherwort* y en francés *agripaume*.

L. cardiaca es una planta herbácea perenne que alcanza entre 50 y 150 cm de altura, aunque puede llegar hasta los dos metros. Sus tallos son erectos y cuadrangulares, pelosos. Las hojas, pecioladas y opuestas, pueden tener diferente forma según su localización en el tallo, las inferiores son palmeadas con 5-7 lóbulos agudos, dentados; las superiores solo tienen tres lóbulos o son enteras. Su color es verde oscuro en el haz y más claro, algo blanquecino en el envés. Las flores son de color púrpura rosado y van dispuestas en glomérulo en la axila de las hojas superiores formando inflorescencias espiciformes (posiblemente de ahí el nombre del género, *Leonurus* = cola de león, por la forma de la inflorescencia). La droga está constituida por las partes

aéreas floridas (*Leonuri cardiaca* herba) según recoge la Real Farmacopea Española (RFE) y la 7.0 ed. de la Farmacopea Europea (FE): “partes aéreas floridas, desecadas, enteras o fragmentadas”.

En la agripalma se han aislado flavonoides (según la RFE y la FE [7.0 ed.] debe contener como mínimo un 0,2% expresados como hiperósido, referido a droga desecada), principalmente derivados de quercetol, kaempferol y apigenina. También se

ha detectado genkwana, flavonol empleado como marcador quimiotaxonómico del género *Leonurus*. Contiene también ácidos fenólicos (clorogénico, rosmarínico, cafeíco, *p*-cumárico, *p*-hidroxibenzoico, vainílico, ferúlico) y derivados heterosídicos; fenilpropanoides como lavandulifoliósido, un arabinósido del verbascósido, iridoides (leonurido, ajugósido, galiridósido y reptósido), diterpenos amargos de tipo clerodano, furanolabdano y labdano (leocardina, mezcla de diferentes epímeros, y compuestos relacionados con marrubiina), triterpenos (ácidos ursólico, oleanólico, corosólico, etc.), esteroides (beta-sitosterol y estigmasterol), aceite esencial (0,02%) constituido principalmente por sesquiterpenos (germacreno D, epicedrol y alfa y beta cariofileno) y taninos.



Muchos autores incluyen en la composición de la droga alcaloides pirrolidínicos como estaquidrina y esteroisómeros de 4-hidroxiestaquidrina (betonicina y turicina) y otros compuestos nitrogenados como leonurina, aunque en algunos estudios no se ha detectado la presencia de este último compuesto. En un ensayo publicado en 2012 en el que se valora el contenido en leonurina en diversas partes de las especies *Leonurus cardiaca*, *Leonurus japonicus* y *Leonotis leonurus* por HPLC, se comprobó que únicamente las partes aéreas de *L. japonicus* (muestras de China y Japón), contenían leonurina lo que hace que sea necesario revisar las publicaciones recientes sobre valoración de *L. cardiaca* (drogas officinales). En algunos trabajos publicados no queda claro de que especie se trata ya que se habla solo de “Herba leonuri”.

Tradicionalmente la agripalma se utiliza en Europa desde hace varios siglos, entre otras cosas en trastornos cardiacos sobre todo de origen nervioso como palpitaciones e hipertensión emocional, como sedante y en los síntomas del hipertiroidismo relacionados con un incremento del ritmo cardíaco. También se ha empleado como estimulante uterino, tratamiento de síntomas climatéricos y amenorrea, en problemas digestivos, asma bronquial, eliminación de cálculos renales y en aplicación tópica como cicatrizante y antiinflamatorio. La planta ha demostrado propiedades depresoras sobre el corazón y sobre el sistema nervioso central, antiinflamatoria y analgésica, antimicrobiana, antioxidante, y tónica uterina relacionada con la posible presencia de leonurina.

Actividad cardiovascular

Respecto a su actividad a nivel cardiovascular se ha estudiado en distintos tipos de ensayos. En corazón aislado de conejo, la administración intracoronaria de un extracto purificado de esta planta medicinal indujo una disminución de la presión intraventricular izquierda y un incremento en el flujo coronario, lo que llevó a un alargamiento de los intervalos Q-T y P-Q del electrocardiograma. Se observó un incremento de la fase de activación y del intervalo de recuperación. En células del sistema de conducción cardíaca (marcapasos), el extracto prolongó la duración del potencial de acción y el tiempo de activación de las corrientes despolarizantes de sodio y potasio hacia el interior, lo que enmarcaría a esta planta medicinal entre los antiarrítmicos del grupo III y justificaría su utilización en el tratamiento de taquicardias. Se ha investigado la actividad sobre la presión sanguínea y el corazón en ratas normotensas, tanto del extracto butanólico como de un compuesto aislado de dicho extracto, el fenilpropanoide lavandulifoliósido. Se observó que en ambos casos disminuye la frecuencia cardíaca. La administración intravenosa de una dosis de 77 mg/kg del compuesto aislado consiguió disminuir tanto la presión diastólica como sistólica, manteniéndose la actividad antihipertensiva durante 60 min.

Igualmente, el extracto acuoso obtenido a partir de una especie recolectada en Rumanía, *L. quinquelobatus* consiguió antagonizar el incremento en la presión arterial inducida por administración intravenosa de noradrenalina en perros.

Las enfermedades cardiovasculares se asocian frecuentemente con una alteración de las mitocondrias, productoras de ATP en las células cardíacas. En este sentido se ha comprobado recientemente que algunos componentes de *L. cardiaca* (ácido clorogénico, orientina, quercetina, hiperósido y rutina) disminuyen la producción de radicales libres en la mitocondria, por lo que podría ser eficaz en la protección del músculo cardíaco en procesos patogénicos.

Los ensayos clínicos dirigidos a probar su eficacia sobre afecciones cardiovasculares son muy escasos y muy antiguos (1949). Se probaron diferentes preparados (tintura, extracto alcohólico e infusión) en un grupo heterogéneo de 100 pacientes (18-65 años) con hipertiroidismo, nerviosismo con taquicardia manifestado como incremento del ritmo cardíaco, aterosclerosis, hipertensión y otras afecciones cardiovasculares. El tratamiento durante 3 a 4 días con el extracto alcohólico seco o fluido redujo las palpitaciones y la sensación de presión en la zona del corazón. En situaciones de hipertiroidismo mejoró igualmente la taquicardia y la excitabilidad nerviosa. En el grupo de pacientes con hipertensión disminuyó la presión arterial mejorando síntomas como los dolores de cabeza y los mareos, después de 8 a 10 días de tratamiento. En pacientes con patologías cardíacas de mayor gravedad, los preparados de agripalma resultaron ineficaces.

Actividad sedante

Diferentes ensayos experimentales, empleando diversos modelos (prolongación del sueño inducido por barbitúricos, disminución de la actividad espontánea, etc.) han evidenciado la actividad sedante de las tinturas y extractos etanólicos de *L. cardiaca*. El extracto acuoso, administrado intraperitonealmente a ratones, también ha conseguido disminuir el incremento de la actividad motora inducida por metilfenidato, potenciar el efecto anestésico del éter etílico y disminuir la actividad convulsivante del pentetrazol. Igualmente, el extracto butanólico es capaz de reducir la actividad locomotora espontánea en ratones hasta en un 65%. En este caso, el compuesto lavandulifoliósido

no parece ser el responsable pues a dosis de 800 y 1600 mg/kg solo fue capaz de reducir ligeramente la motilidad en ratones.

Los resultados de algunos ensayos clínicos parecen confirmar la actividad sedante en el hombre. Es preciso indicar que en estos ensayos no se especifica la especie botánica utilizada, solo se habla de “herba leonuri” o de “motherwort”. En uno de ellos, doble ciego, aleatorizado y controlado frente a placebo, en el que participaron 50 varones con síndrome de abstinencia alcohólica con alteraciones del sueño, irritabilidad y ansiedad, se comprobó que la administración de una dosis de 50 mg de agripalma, 170 mg de valeriana y 50 mg de melisa, una hora antes de irse a dormir, mejoró significativamente la calidad del sueño y disminuyeron las pesadillas y los despertares nocturnos. Sin embargo originó cierto grado de amodorramiento al día siguiente de la toma.

En otro ensayo se comprobó su posible eficacia para minimizar la incapacidad de la retina para distinguir colores provocada por ansiedad. Los preparados de agripalma, mejoraron tanto el estado de ansiedad como las consecuencias del mismo sobre la retina. Los autores proponen como mecanismo de acción una actividad sobre el sistema GABAérgico retiniano y las estructuras cerebrales conectadas con él. Participaron en este ensayo 26 pacientes, voluntarios sanos con ansiedad nerviosa, y los resultados se compararon con un grupo de 12 pacientes sin alteraciones emocionales.

En otro ensayo clínico con 21 individuos jóvenes se probó la eficacia de la tintura de esta planta medicinal, administrada durante 10 días, en comparación con placebo o melatonina para mejorar la calidad del sueño, el estado emocional y la capacidad retiniana. En este caso, el preparado de agripalma no mejoró significativamente la visión y sus efectos sobre la calidad del sueño solo se pusieron de manifiesto en algunos pacientes. El efecto ansiolítico si fue significativo pero menor que el obtenido tras tratamiento con melatonina.

Un extracto oleoso de *L. cardiaca* se administró a pacientes con hipertensión de grado 1 y 2, síntomas de ansiedad y trastornos del sueño. Se observó una disminución de la presión y mejoría en la ansiedad y el sueño que los autores piensan se puede atribuir a los iridoides, pero no produjo efecto antiarrítmico lo que puede ser debido a la ausencia de alcaloides en el extracto.

Actividad analgésica y antiinflamatoria

Recientemente se ha estudiado en ratones la actividad analgésica del extracto etanólico de las partes aéreas de *L. cardiaca*. Utilizando modelos experimentales químicos y térmicos se ha comprobado que la droga posee efectos antinociceptivos tanto por un mecanismo central como periférico. Esto justificaría el uso de esta planta en medicina tradicional para tratar el dolor y la inflamación. Entre los posibles componentes responsables de estas actividades se apunta, por una parte a los diterpenos con potencia analgésica similar a ácido acetil salicílico o acetaminofeno y por otro, al ácido ursólico, cuya eficacia antiinflamatoria podría ser comparable a indometacina o al ácido acetil salicílico.

Actividad antioxidante

La agripalma ha demostrado poseer actividad antioxidante aunque pequeña en comparación con otras especies de la familia, según un estudio que utiliza tres ensayos *in vitro* para evaluar dicha actividad: reducción del DPPH, método del fosfomolibdeno y ensayo de quimioluminiscencia. Este hecho parece ser debido a su menor contenido en polifenoles que otras especies.

En 2014 se ha publicado un trabajo en el que se ha optimizado el procedimiento de extracción de polisacáridos a partir de las hojas de *L. cardiaca* y se ha comprobado la

actividad antioxidante dosis-dependiente de los mismos. Igualmente se ha determinado su actividad antimicrobiana frente a diversos microorganismos (bacterias, levaduras y hongos) que probablemente pueda ser debida a la presencia de diterpenos labdánicos.

Actividad antioxidante

La posología recomendada por la EMA para adultos y ancianos es la siguiente:

- Infusión, 1,5 a 4,5 g de droga triturada por dosis (3 a 10 g de droga/día)
- Droga pulverizada, 150 mg/1-3 veces/día
- Tintura (1:5 en etanol al 70% V/V), 0,5-1,0 g/3-4 veces/día
- Tintura (1:5 en etanol al 45% V/V) 2-6 ml/3 veces/día
- Extracto fluido, 2-4 ml/3 veces/día

Si los síntomas persisten después de cuatro semanas de tratamiento con agripalma, se debe consultar con un profesional. No se recomienda su empleo en menores de 18 años ya que no hay datos suficientes al respecto. Está contraindicada su administración durante el embarazo por su posible actividad uterotónica y no se ha establecido su seguridad en el periodo de lactancia. No se han descrito interacciones ni efectos adversos pero debe evitarse su empleo en pacientes con hipotensión y bradicardia y pacientes tratados con digitálicos.

La EMA indica únicamente su uso tradicional para mejorar los síntomas de tensión nerviosa y en trastornos cardiacos de origen nervioso como por ejemplo palpitaciones, una vez haya sido descartado por un médico que se trate de un problema severo. Estas indicaciones se basan solo en su utilización durante mucho tiempo. Por su parte, la Comisión E añade además su empleo como coadyuvante en hipertiroidismo.

En el mercado español no se encuentran productos que lleven esta especie, si en otros países europeos, en los que se pueden encontrar preparados a base de *L. cardiaca* únicamente o mezclas de ésta con otras especies vegetales. Por ejemplo en Alemania se comercializa una mezcla de agripalma con equiseto para afecciones del sistema cardiovascular.

Otras especies del mismo género como *Leonurus sibiricus* L., originaria del centro y sudoeste asiático, y naturalizada en América, se utiliza también en medicina tradicional como sedante, hipotensor y tónico cardiaco. Esta planta ha demostrado poseer actividad depresora del sistema nervioso central, analgésica, antiinflamatoria, antitumoral y antibacteriana. En Mongolia se emplea tradicionalmente para tratar diversas afecciones como por ejemplo, en problemas menstruales, amenorrea, hipertensión, para los síntomas de la diabetes mellitus tipo 2, etc. Esta planta contiene ácidos fenólicos y derivados (ác. clorogénico, verbascósido, etc.), flavonoides, alcaloides (estaquidrina), diterpenos, etc.

Leonurus japonicus Houtt., conocido como “Yi Mu Cao”, se emplea en la medicina tradicional china principalmente en el tratamiento de trastornos ginecológicos (dismenorrea, amenorrea, etc.) y cardiovasculares. Los estudios más recientes han demostrado su actividad sobre el útero, cardioprotectora, antioxidante, antitumoral, analgésica, antiinflamatoria, neuroprotectora y antibacteriana. Esta especie contiene alcaloides, diterpenos, sesquiterpenos, triterpenos, flavonoides, ácidos fenólicos y aceite esencial.

Entre sus componentes, leonurina un alcaloide derivado de la guanidina, posee diversas actividades biológicas, cardioprotectora, hipotensora, anticoagulante, uterotónica, antioxidante, neuroprotectora, antiapoptótica y antiinflamatoria. Se considera generalmente uno de los principios activos principales de los géneros *Leonurus* y *Leonitis* pero realmente su presencia solo se puede asegurar en las partes aéreas de *Leonurus japonicus* Houtt.

En la búsqueda de nuevos agentes antiinflamatorios para tratar la mastitis bovina, se ha estudiado el efecto de leonurina aislada, en un modelo en ratón con mastitis inducida con LPS. El compuesto mejoró los cambios histopatológicos producidos por LPS, disminuyendo los niveles de citocinas proinflamatorias TNF-alfa e IL-6, aumentando el nivel de citocina antiinflamatoria IL-10 e inhibiendo la expresión de iNOS y COX-2. Por tanto, disminuye la inflamación en las mastitis y podría ser un agente interesante en esta infección.

También se ha comprobado el efecto nefroprotector de leonurina en un modelo de lesión renal aguda inducida en ratón con LPS. Este efecto puede ser debido igual que en el caso anterior a la inhibición de citocinas proinflamatorias y además a la disminución de ROS mediada por la activación del NF-κB.

Por otra parte, estaquidrina alcaloide betaínico, posee efectos cardiovascular e hipotensor. Un trabajo muy antiguo comprobó que este compuesto en solución acuosa mostraba efectos cronotrópico positivo e inotrópico negativo en perros. Mucho más reciente, en 2010, se publicó un ensayo en el que se observó una mejoría en la disminución de la viabilidad celular en células endoteliales de vena umbilical humana tras el daño inducido por anoxia-reoxigenación.

Bibliografía

- **Armatu A, Colceru-Mihul S, Bubueanu C, et al.** Evaluation of antioxidant and free scavenging potential of some Lamiaceae species growing in Romania. *Rom Biotechnol Lett* 2010, **15**(3): 5274-80.
- **Bernatoniene J, Kopustinskiene DM, Jakstas V, et al.** The effect of *Leonurus cardiaca* herb extract and some of its flavonoids on mitochondrial oxidative phosphorylation in the heart. *Planta Med* 2014, **80**(7): 525-32.
- **European Medicines Agency (EMA).** Community herbal monograph on *Leonurus cardiaca* L., herba. EMA/HMPC/127428/2010.
- **FloraIbérica.** http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/12_140_08_Leonurus.pdf
- **Kuchta K, Ortwein J, Rauwald HW.** *Leonurus japonicus*, *Leonurus cardiaca*, *Leonotis leonurus*: a novel HPLC study on the occurrence and content of the pharmacologically active guanidine derivative leonurine. *Pharmazie* 2012, **67**(12): 973-9.
- **Kuchta K, Volk RB, Rauwald HW.** Stachydrine in *Leonurus cardiac*, *Leonurus japonicus*, *Leonotis leonurus*: detection and quantification by instrumental HPTLC and 1H-qNMR analyses. *Pharmazie* 2013, **68**(7): 534-40.
- **Kuchta K, Ortwein J, Hennig L, Rauwald HW.** 1H-qNMR for direct quantification of stachydrine in *Leonurus japonicus* and *Leonurus cardiaca*. *Fitoterapia* 2014, **96**: 8-17.
- **Morales R.** Diversidad en labiadas mediterráneas y macaronésicas. *Portugaliae Acta Biol* 2000, **19**(1-4): 31-48.
- **Morales R, Tardío J, Aceituno L, et al.** Biodiversidad y etnobotánica en España. In Viejo Montesinos JL, ed. Biodiversidad. Aproximación a la diversidad botánica y zoológica de España. *Memorias R Soc Esp Hist Nat 2ª ép.* 2011, **9**: 157-207.
- **Real Farmacopea Española.** 2ª edición, Suplemento 2.2, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2003.
- **Rezaee-Asl M, Sabour M, Nikoui V, et al.** The study of analgesic effects of *Leonurus cardiaca* L. in mice by formalin, tail flick and hot plate tests. *ISRN Pharmacol* 2014, **2014** Art ID 687697. doi:10.1155/2014/687697.
- **Song X, Wang T, Zhang Z, et al.** Leonurine exerts anti-inflammatory effect by regulating inflammatory signaling pathways and cytokines in LPS-induced mouse mastitis. *Inflammation* 2014, **38**(1): 79-88.
- **Tahmouzi S, Ghodsi M.** Optimum extraction of polysaccharides from motherwort leaf and its antioxidant and antimicrobial activities. *Carbohydrate Polymers* 2014, **112**: 396-403.
- **WHO.** WHO Monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Herba Leonuri, pp: 229-241. Geneva: WHO, 2010.
- **Wojtyniak K, Szymański M, Matławska I.** *Leonurus cardiaca* L. (motherwort): a review of its phytochemistry and pharmacology. *Phytother Res* 2013, **7**(8): 1115-20.
- **Xu D, Chen M, Ren X, et al.** Leonurine ameliorates LPS-induced acute kidney injury via suppressing ROS-mediated NF-κB signaling pathway. *Fitoterapia* 2014, **97**: 148-55.