



FIGURA 1. Hiedra. Foto: S. Cañigüeral.

La hoja de hiedra en el tratamiento de las afecciones de vías respiratorias: evidencias preclínicas y clínicas

Roser Vila
Salvador Cañigüeral

Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia
Facultat de Farmàcia
Universitat de Barcelona

Direcció de contacte:

Roser Vila
Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia
Facultat de Farmàcia
Universitat de Barcelona
Avda. Diagonal, 643
08028 Barcelona
r.vila@ub.edu

Resumen

La hoja de hiedra es una droga vegetal empleada desde la antigüedad con fines medicinales, cuyos extractos son ampliamente utilizados en el tratamiento de afecciones de vías respiratorias debido, principalmente, a su actividad expectorante y espasmolítica. Los principios activos son saponósidos triterpénicos pentacíclicos, siendo el mayoritario el hederacósido C, heterósido bidesmosídico que en el organismo se transforma en el monodesmósido α -hederina, principal responsable de la actividad farmacológica. Su mecanismo de acción, recientemente descrito, se relaciona con la inhibición de la internalización de receptores β_2 -adrenérgicos, lo cual determina una mayor reactividad de los mismos dando lugar a una fluidificación de las secreciones bronquiales, favoreciendo su expectoración. Los estudios clínicos evidencian tanto la eficacia del extracto hidroetanólico (EtOH 30%, RDE: 5-7,5:1) en el tratamiento de infecciones agudas del tracto respiratorio acompañadas de tos y de enfermedades bronquiales inflamatorias crónicas, como su excelente tolerabilidad en niños y adultos.

Palabras clave

Hiedra, *Hedera helix*, Araliáceas, vías respiratorias, tos, expectorante, espasmolítico.

Fuente: www.fitoterapia.net

A folha de hera no tratamento de doenças respiratórias: evidências pré-clínicas e clínicas

Resumo

A folha de hera é um fármaco vegetal utilizado desde a antiguidade para fins medicinais, sendo os seus extractos amplamente utilizados no tratamento de doenças respiratórias, principalmente devido à sua actividade expectorante e espasmolítica. Os princípios activos são saponinas triterpénicas pentacíclicas das quais a maioritária é o hederacósido C, heterósido bidesmosídico que no corpo se transforma no monodesmósido α -hederina, principal responsável pela actividade farmacológica. O seu mecanismo de acção, recentemente descrito, está relacionado com a inibição da internalização de receptores β_2 -adrenérgicos, o que origina uma maior reactividade dos mesmos, dando lugar a um aumento da fluidificação das secreções e broncodilatação. Estudos clínicos demonstram a eficácia do extracto hidroalcoólico (EtOH 30%, RDE: 5-7,5:1) no tratamento de infecções agudas do trato respiratório acompanhadas de tosse e no tratamento de doenças inflamatórias crónicas dos brônquios, bem como a sua excelente tolerabilidade em crianças e adultos.

Palavras-chave

Hera, *Hedera helix*, Araliaceae, vias respiratórias, tosse, expectorante, espasmolítico.

Ivy leaf in the treatment of respiratory conditions: preclinical and clinical evidences

Summary

Ivy leaf is an herbal drug used since ancient times for medicinal purposes. Its extracts are widely used in the treatment of respiratory conditions, mainly due to its expectorant and spasmolytic activities. The active principles are pentacyclic triterpene saponins, the major one being hederacoside C, a bidesmosidic glycoside that in the body is transformed into the monodesmosidic α -hederin, which is the main responsible of the pharmacological activity. Its mechanism of action, recently described, is related to the inhibition of the internalisation of β_2 -adrenergic receptors, which determines their higher reactivity resulting in an increase of secretolysis and bronchodilation. Clinical studies demonstrate both the efficacy of the hydroalcoholic extract (EtOH 30%, DER: 5-7.5:1) in the treatment of acute respiratory tract infections accompanied by cough and chronic inflammatory bronchial conditions, as well as its excellent tolerability in children and adults.

Keywords

Ivy, *Hedera helix*, Araliaceae, respiratory, cough, expectorant, antispasmodic.

Introducción

La hiedra (*Hedera helix* L., familia Araliáceas) es una planta trepadora utilizada desde la antigüedad por sus propiedades curativas. Su interés medicinal sigue plenamente vigente en la actualidad, particularmente en el tratamiento de trastornos espásticos e inflamatorios de vías respiratorias⁽¹⁻³⁾.

Características de la planta

Se trata de una especie arbustiva, trepadora, muy común, con raíces y tallos fuertes, nativa en Europa, Oeste de Asia y Norte de África, que crece hasta altitudes de 1.200 m en bosques, setos y zonas rocosas frescas. Generalmente, se encuentra en ambientes umbríos, creciendo sobre árboles o muros que utiliza como soporte gracias a sus tallos sarmentosos, radicales y trepadores, provistos de ganchos que le permiten adherirse sobre ellos. Si bien no se trata de una planta parásita, como se ha sugerido en ocasiones, puede llegar a provocar la muerte del árbol sobre el cual se desarrolla por estrangulación del mismo. Su capacidad de adaptación a diferentes tipos de terreno y de climas ha

determinado que se haya convertido en una planta invasiva que se ha introducido en diferentes zonas del mundo.

La hiedra es una planta perenne de crecimiento rápido que puede alcanzar hasta 20 m de altura. Los tallos son leñosos y poseen numerosas ramificaciones. Presenta dos tipos de hojas: las de las ramas estériles, que constituyen la mayor parte de la droga, y las de las ramas floríferas heliófilas. La floración se produce desde finales de verano hasta principios de otoño. Las flores, de color verde claro, se encuentran agrupadas en racimos terminales compuestos por numerosas umbelas (FIGURA 2). Los frutos son bayas globulosas de color negro-azulado cuando están maduros (en primavera) y son tóxicos para el hombre, pudiendo resultar incluso mortales⁽⁴⁻⁶⁾.

De sus flores se alimentan muchos insectos, como las abejas, que son capaces de aprovecharlas para producir miel.

Características de la droga

La droga, incluida en la Farmacopea Europea⁽⁷⁾, consiste en la hoja desecada, entera o troceada de *Hedera helix* L.

Se utilizan las hojas de las ramas estériles recolectadas de las partes inferiores de la planta en primavera y verano. Son hojas alternas, brillantes, de color verde oscuro por el haz y verde-grisáceo por el envés, palmadas con la base cordiforme y divididas en 3-5 lóbulos triangulares (8-10 x 10-12 cm). Son gruesas, coriáceas con una nerviación blanca en forma de abanico que se aprecia, también, en el envés de la hoja en la droga cortada. Las hojas jóvenes son pubescentes en tanto que las adultas son glabras. Ocasionalmente, se recolectan también las hojas de las ramas fértiles, que se encuentran en la parte superior de la planta. Éstas son enteras de forma oval-romboide a lanceolada y acuminadas (6-8 x 4-6 cm). El pecíolo es de color verde oscuro, cilíndrico, acanalado longitudinalmente.

La mayor parte de la droga comercial se importa de Europa Oriental.

Composición química

Los principios activos de la hoja de hiedra son saponósidos triperpénicos pentacíclicos ^(4, 6), cuyo contenido en la droga varía del 2,5 al 8%. Se trata de los hederacósidos (o hederasaponinas) B a I, que son heterósidos en su mayoría bidesmosídicos (con dos cadenas de azúcares) del ácido oleanólico, la hederagenina y la bayogenina.

El saponósido mayoritario y más importante es el hederacósido C (= hederasaponina C), cuyo aglicón es la hederagenina. Su contenido en la hoja de hiedra puede variar, según la época del año, entre el 5 y 7%. Según la Farmacopea Europea ⁽⁷⁾, el contenido mínimo de hederacósido C debe ser del 3%, referido a droga desecada. Otros saponósidos son: la α -hederina (= helixina), heterósido monodesmosídico derivado del hederacósido C, siendo la proporción entre ellos de 18:1 a 13:1 (hederacósido C : α -hederina); y el hederacósido B y la β -hederina, heterósidos mono- y bidesmosídicos, respectivamente, del ácido oleanólico.

La hoja de hiedra contiene también heterósidos de flavonoles (rutina, kempferol-3-rutinósido), ácidos fenoles (ácido cafeico y ácido clorogénico), fitosteroles (estigmasterol, sitosterol, campesterol, colesterol, α -espinasterol y 5 α -estigma-7-en-3 β -ol), poliacetilenos (falcarinol, falcarinona, didehidrofalcarinol) y aceite esencial (que contiene hidrocarburos sesquiterpénicos, como germacreno y β -elemeno) ^(4, 6).

Acción farmacológica

Los extractos de hoja de hiedra y sus componentes han mostrado en diferentes modelos experimentales actividad secretolítica (mucolítica), espasmolítica, antiinflamatoria,



FIGURA 2. Inflorescencias de hiedra. Foto: B. Vanaclocha.

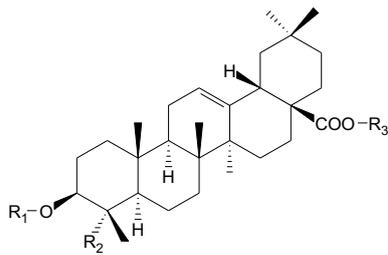
antioxidante, antimicrobiana, antihelmíntica, antileishmania y antitripanosoma, entre otras.

Actividad secretolítica y espasmolítica/broncodilatadora

La actividad antiespasmódica y broncodilatadora del extracto de hoja de hiedra y de algunos de sus constituyentes ha sido evidenciada en estudios preclínicos realizados tanto *in vitro* como *in vivo* y su mecanismo de acción ha sido descrito en los últimos años.

El mecanismo de acción secretolítico de las saponinas ha sido objeto de opiniones controvertidas. Tradicionalmente se ha atribuido a su efecto irritante gástrico que provoca una estimulación refleja vagal responsable a nivel bronquial de un incremento de secreción mucosa fluida. Este mecanismo, según algunos autores, no parece muy plausible, y proponen la hipótesis de que las saponinas actúan como tensioactivos directamente sobre la mucosa bronquial, disminuyendo la viscosidad de la secreción mucosa ⁽⁸⁾. No obstante, algunos opinan que la concentración de saponinas que alcanza el pulmón tras administración oral sería demasiado baja para explicar este efecto ⁽⁹⁾.

Por otra parte, estos mecanismos no justifican el efecto broncodilatador de la hiedra, evidenciado *in vivo* en el modelo experimental de broncoconstricción inducida por inhalación de ovoalbúmina o de factor de activación plaquetario en cobayas, en el cual un extracto etanólico de hoja de hiedra administrado por vía oral a la dosis de 50 mg/kg mostró una actividad inhibitoria de la broncoconstricción dosis-dependiente ⁽¹⁰⁾.



R ₁	R ₂	R ₃	
Derivados de la hederagenina			
-H	-CH ₂ OH	-H	Hederagenina
α -L-Ram(1→2) α -L-Ara-	-CH ₂ OH	β -D-Glc(6←-1) β -D-Glc(4←-1)	α -L-Ram Hederacósido C
α -L-Ram(1→2) α -L-Ara-	-CH ₂ OH	-H	α-Hederina (= Helixina)
Derivados del ácido oleanólico			
-H	-CH ₃	-H	Ácido oleanólico
α -L-Ram(1→2) α -L-Ara-	-CH ₃	β -D-Glc(6←-1) β -D-Glc(4←-1)	α -L-Ram Hederacósido B
α -L-Ram(1→2) α -L-Ara-	-CH ₃	-H	β-Hederina

Ara: arabinosa, Glc: glucosa, Ram: ramnosa

FIGURA 3. Principales saponósidos de la hoja de hiedra y sus correspondientes sapogeninas.

Tampoco explican la inhibición *in vitro* del espasmo inducido por acetilcolina en íleo de cobaya por parte de la α -hederina y la hederagenina. Efectivamente, el extracto seco (EtOH 30%, RDE: 6:1) mostró actividad antiespasmódica en dicho modelo experimental. Su fraccionamiento biodirigido permitió aislar diversas saponinas, ácidos fenólicos y flavonoles, y conocer cuáles son los principales componentes responsables de la actividad. Particularmente, la saponina α -hederina y su aglicón (hederagenina), el ácido 3,5-dicafeilquinico y la quercetina mostraron actividad significativa, con valores equivalentes a papaverina (mg de papaverina cuya actividad es equivalente a la de 1 g de problema) de 55, 49, 22 y 54, respectivamente. Entre las saponinas ensayadas, el bidesmósido hederacósido C mostró una actividad inferior a la del monodesmósido α -hederina y a la del aglicón hederagenina, lo cual se correlaciona con la actividad constatada para los flavonoles, cuyos aglicones son más activos que los correspondientes mono y diglicósidos. El número de grupos -OH en el anillo B de los aglicones flavónicos también influye en la actividad, siendo más potentes los flavonoles monohidroxilados que los dihidroxilados en B. Así pues, al aumentar la polaridad de las moléculas y su solubilidad en agua, se reduce la actividad antiespasmódica. Por lo que se refiere a los derivados hidroxinámicos, los ácidos monocafeilquinicos, el ácido rosmarínico y los ácidos fenólicos libres mostraron menor actividad que los ácidos dicafeilquinicos. Dada su elevada concentración relativa en el extracto, las saponinas α -hederina y hederacósido C son las que más contribuyen a la actividad espasmolítica, seguidas de los ésteres cafeilquinicos y los flavonoides. En cambio, los aglicones hederagenina y quercetina, si bien muestran una actividad

significativa, se encuentran en los extractos por debajo de los límites de detección⁽¹¹⁾.

Estos hallazgos sugieren que los principios activos de la hoja de hiedra podrían tener una actividad de tipo β_2 -adrenérgica, lo cual explicaría su actividad mucolítica y broncodilatadora.

Recientemente, a partir de estudios inmunohistoquímicos y biofísicos se ha podido establecer el mecanismo de acción. Se ha encontrado que la α -hederina, *in vitro*, es capaz de inhibir en un 87% la internalización de receptores β_2 -adrenérgicos, estimulada por terbutalina, en células epiteliales alveolares tipo II (A549). Este mecanismo se ha evidenciado también en experimentos mediante espectroscopía de correlación de fluorescencia, en los cuales se demostró, además, que la α -hederina no tenía ninguna afinidad por los receptores β_2 -adrenérgicos⁽¹²⁾. Se trataría, pues, de una actividad β_2 -adrenérgica indirecta a nivel de células bronquiales que resultaría de una inhibición de la inactivación de los receptores.

Las células (alveocitos) tipo II cubren aproximadamente el 5% del epitelio alveolar. Su función principal es sintetizar y secretar el surfactante pulmonar hacia la superficie de los alveolos. Éste está compuesto, en su mayor parte, por fosfolípidos (80%), siendo el predominante la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), lípidos neutros (8%) y proteínas (12%), y tiene la función de reducir la tensión superficial permitiendo así un óptima ventilación pulmonar facilitando el intercambio de gases y el transporte de moco disminuyendo su viscosidad.

El receptor β_2 -adrenérgico es un receptor transmembrana asociado a proteínas G (GPCR, *G protein-coupled receptors*)

que al ser estimulado genera una cadena de reacciones en el citoplasma celular: las proteínas reguladoras G provocan la activación del enzima adenilciclasa que conduce a un incremento del AMPc intracelular y, en consecuencia, se activa la proteinkinasa A. Ello da lugar, por un lado, a una estimulación de la producción de surfactante pulmonar en las células epiteliales alveolares. Por otro, a nivel de músculo liso bronquial, la proteinkinasa A estimula la salida de calcio de la célula a través de un proceso de fosforilación. Como resultado se produce una relajación del músculo liso y, por tanto, la broncodilatación (FIGURA 4).

A continuación, el complejo ligando-receptor es fosforilado y desensibilizado, y se acumula en invaginaciones de la membrana celular. Si se produce un exceso de transducción de la señal, por ejemplo en presencia de una concentración elevada de ligando en el medio extracelular, este complejo es absorbido al interior de la célula y degradado, proceso que se conoce con el nombre de internalización. De esta forma, se reduce el número de receptores de membrana y se evita una sobreestimulación. Asimismo, también puede ser reciclado e incorporado de nuevo en la membrana celular para reforzar la señal extracelular en caso de disminución de la concentración de ligando. Se asegura, así, una óptima transducción de la señal, necesaria para la funcionalidad de la célula⁽¹²⁾.

Así pues, la estimulación del receptor β_2 -adrenérgico desencadena una serie de reacciones en cascada antes de que sea internalizado. Si el receptor queda en la membrana celular, el ligando (adrenalina) se disocia y así el receptor puede ser estimulado de nuevo.

Los estudios inmunohistoquímicos realizados con las células alveolares tipo II (A549) permitieron demostrar el proceso de internalización de los receptores β_2 -adrenérgicos gracias a la utilización de dos anticuerpos: uno que reconoce de forma específica a dicho receptor y otro, marcado con fluorescencia verde, capaz de reconocer al anterior. De este modo, se pueden visualizar los receptores β_2 -adrenérgicos con el microscopio de fluorescencia en forma de pequeñas manchas verdes. Al incubar las células A549 marcadas con los anticuerpos en presencia de terbutalina 10 μ M, agonista del receptor β_2 -adrenérgico, se produce ya a los 20 minutos una internalización intensiva de los receptores, mucho menor en las células no tratadas. En cambio, el tratamiento previo de las células con α -hederina 1 μ M durante 24 h, seguido de estimulación con terbutalina 10 μ M, no mostró apenas internalización de receptores en

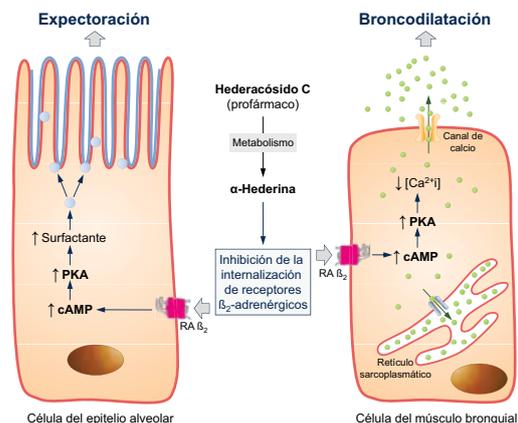


FIGURA 4. Mecanismo de las acciones expectorante y broncodilatadora de los saponósidos de la hoja de hiedra. RA β_2 : receptor β_2 -adrenérgico, cAMP: monofosfato de adenosina cíclico, PKA: proteínquinasa A.

relación al control positivo. Por tanto, los autores concluyen que la α -hederina inhibe la internalización de receptores β_2 -adrenérgicos en condiciones de estimulación, lo cual lleva a una mayor reactividad de los mismos. Este mecanismo de acción ha sido confirmado, también, por métodos biofísicos^(13, 14).

Es importante el hecho de que la preincubación de las células con hederagenina y con hederacósido C, el aglicón y el derivado bidesmosídico de la α -hederina, no inhibió la internalización del complejo ligando-receptor β_2 -adrenérgico⁽¹⁵⁾.

No obstante, el hederacósido C puede considerarse un profármaco dado que tras administración oral, por la acción de esterasas, se transforma en α -hederina. Por lo tanto, tiene sentido la exigencia de un contenido mínimo de hederacósido C en los extractos utilizados en terapéutica, aunque esta sustancia en sí no actúa sobre el proceso regulador del receptor β_2 -adrenérgico.

En estudios de absorción realizados en humanos se detectó una concentración plasmática de 0,66 μ M de α -hederina. En los ensayos *in vitro*, una concentración de 0,5 μ M fue suficiente para lograr una inhibición de la internalización del receptor del orden de un 60%, lo cual permite concluir que la α -hederina posee una adecuada biodisponibilidad⁽¹³⁾.

Se puede afirmar, pues, que la intensificación de la respuesta β_2 -adrenérgica a nivel de células epiteliales pulmonares y de músculo liso bronquial, resultante de la

administración del extracto de hoja de hiedra, provoca un incremento de la secretolisis y de la broncodilatación.

Actividad antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria se ha evidenciado en diferentes modelos experimentales *in vivo*. Así, por ejemplo, en el ensayo del edema inducido por carragenina en pata de rata el extracto etanólico y el hederacósido C administrados por vía oral se mostraron activos, en tanto que la α -hederina resultó inactiva^(10, 16). En particular, el hederacósido C mostró actividad en la segunda fase de inflamación aguda, lo cual podría sugerir que el mecanismo de acción transcurre a través de un bloqueo de la bradiquinina o algún otro mediador de la inflamación⁽¹⁶⁾.

En el ensayo del edema provocado en oreja de ratón por ácido araquidónico o aceite de croton, la administración oral de diferentes hederacósidos redujo de forma significativa (23-37% de inhibición) el edema⁽¹⁷⁾.

Por otra parte, tanto un extracto etanólico de la hoja de hiedra como un extracto purificado, enriquecido en saponinas, se mostraron activos por vía oral en rata en los modelos de inflamación aguda inducida por carragenina y de inflamación crónica del granuloma inducido por pellet de algodón. El más potente en el modelo de inflamación aguda fue el extracto etanólico inicial, en tanto que el extracto purificado fue el más activo en la inflamación crónica⁽¹⁸⁾.

Actividad antimicrobiana

Las saponinas de la hoja de hiedra poseen actividad antibacteriana frente a una amplia variedad de microorganismos tanto Gram + como Gram -, mostrando en general mayor eficacia frente a los primeros.

En un estudio realizado con un extracto conteniendo una mezcla purificada de saponinas, constituida mayoritariamente por hederacósido C, se ensayó la actividad frente a 23 cepas: 22 bacterias y una levadura. La disolución de saponinas a concentraciones de 5 y 10 mg/mL mostró actividad bactericida frente a la totalidad de las cepas ensayadas. Los gérmenes más sensibles fueron algunas de las bacterias más resistentes a antibióticos como por ejemplo: *Staphylococcus aureus* (CMI: 0,312 mg/mL), *Salmonella* Para A (CMI: 0,312 mg/mL), *Shigella flexneri* (CMI: 0,625 mg/mL), *Bacillus anthracis* (CMI: 0,625 mg/mL) y *Streptococcus mutans* (CMI: 1,250 mg/mL)⁽¹⁹⁾. Por otra parte, se ha comprobado que el extracto etanólico de la droga es capaz de inhibir completamente el crecimiento de *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* y de forma parcial el de *E. coli*⁽²⁰⁾.

Rao *et al.*⁽²¹⁾ estudiaron la actividad de 11 saponinas triterpénicas naturales aisladas de diversas drogas vegetales, entre las cuales la hoja de *H. helix*, frente al virus de la influenza A2/Japan-305. La mayoría de las estructuras con el esqueleto de la β -amirina acilado resultaron activas y particularmente el hederacósido C a la concentración de 100 μ g/mL inhibió al virus en un 54%.

La investigación de la actividad antifúngica de diversas saponinas triterpénicas frente a diferentes cepas de levaduras y dermatofitos mostró que los derivados de la hederagenina poseen un amplio espectro de actividad frente a todas ellas, con valores de CMI \leq 50 μ g/mL para las levaduras y entre 5-100 μ g/mL en el caso de los dermatofitos⁽²²⁾. Los heterósidos monodesmosídicos y, en particular, la α -hederina son los más activos, mostrando esta última un valor de CMI frente a *Candida glabrata* de 6,7 μ M⁽²³⁾. En estudios realizados con microscopía de transmisión electrónica para conocer el mecanismo de acción de la α -hederina frente a *C. albicans*, se ha demostrado que la α -hederina, a concentraciones entre 6,25 y 25 μ g/mL, induce modificaciones en el contenido celular y alteraciones a nivel de la membrana que conducen a la muerte de las levaduras. En ensayos realizados *in vivo* con ratones infectados por *C. albicans* se encontró que una mezcla de saponinas (60% de hederacósido C) purificadas de la hoja de hiedra eliminaban la infección en un 90% de los animales tras administración oral de 50 mg/kg durante 7 días y en un 100% a los 10 días de tratamiento. Por su parte, la α -hederina a la misma dosis eliminó la infección en un 90% de los ratones a los 10 días, en tanto que el hederacósido C sólo lo consiguió en un 40% de los animales⁽²⁴⁾.

Otras actividades

En diferentes experimentos *in vitro* e *in vivo* se ha encontrado que:

La hederagenina, pero no el hederacósido C o la α -hederina, inhibe la actividad de la hialuronidasa⁽²⁵⁾.

La α -hederina y las amidas de fenil-propenoil-L-aminoácidos aisladas a partir de la hiedra poseen actividad hepatoprotectora⁽²⁶⁻²⁷⁾.

Estos últimos compuestos también inhiben la adhesión de *Helicobacter pylori* sobre la mucosa gástrica humana⁽²⁷⁾.

Las saponinas de la hiedra, en especial la hederagenina y la α -hederina, son activas frente a protozoos de los géneros *Leishmania* y *Trypanosoma*⁽²⁸⁻³¹⁾.

La α -hederina posee actividad molusquicida frente a *Biomphalaria glabrata*, uno de los principales vectores de la esquistosomiasis⁽³²⁾.

Los extractos de hoja de hiedra poseen actividad antihelmíntica⁽³³⁾.

Farmacocinética

En ausencia de estudios sobre farmacocinética de saponinas, en la bibliografía se ha presumido que las saponinas de la hiedra apenas se absorben tras administración oral. Mills y Bone⁽³⁴⁾ citan, no obstante, que sólo se absorben lenta y parcialmente en forma de aglicón.

La administración oral de dosis elevadas de un extracto seco de hoja de hiedra a ratas, no comparables a las recomendadas en el hombre, permitió detectar a las 3 h un 3-7% de la α -hederina total en sangre⁽³⁵⁾.

En el año 2008, Stauss-Grabo⁽³⁶⁾ publicó los primeros datos sobre farmacocinética de la α -hederina, los cuales sugieren una absorción de al menos un 30% de la cantidad total administrada en 24 h. Sin embargo, estos resultados se obtuvieron en ratas utilizando una dosis única de α -hederina marcada con tritio radioactivo y deben ser considerados con precaución, ya que la determinación de la concentración de α -hederina no se realizó por HPLC sino que se basó en la medida de la radioactividad, que puede ser debida tanto a esta saponina como a sus metabolitos. No existen datos obtenidos tras administración oral a dosis repetidas.

En un trabajo realizado con ratones a los que se administró α -hederina por vía subcutánea se describió la cinética de absorción y eliminación como un modelo monocompartimental de primer orden, concluyendo que el 50% de α -hederina se elimina por orina y el otro 50% por heces⁽³⁷⁾.

También, por vía subcutánea, la α -hederina produce en ratones una inhibición de la actividad de enzimas microsomales hepáticos (CYP1A, CYP2A y CYP3A, entre otros)

de forma dosis-dependiente^(26,38). Por el momento, sin embargo, no se ha detectado una repercusión clínica de estos resultados, ya que no se han descrito interacciones farmacocinéticas de los preparados de hoja de hiedra con otros fármacos.

Indicaciones y posología

La hoja de hiedra constituye una de las pocas drogas vegetales con saponinas utilizadas en terapéutica por su actividad expectorante y espasmolítica a nivel bronquial. Sus preparados se han venido utilizando ya desde la antigüedad para el tratamiento de enfermedades obstructivas pulmonares en las que el síntoma principal es la tos.

Según ESCOP⁽³⁹⁾, los extractos de hoja de hiedra, administrados por vía oral o rectal, están indicados en el tratamiento de diferentes tipos de tos, particularmente asociada a hipersecreción de mucosidad viscosa, y como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades bronquiales.

La EMA (*European Medicinal Agency*)⁽⁴⁰⁾ acepta el uso bien establecido como expectorante en caso de tos productiva, así como el uso tradicional como expectorante para la tos asociada a resfriados.

La mayoría de preparados de hoja de hiedra contienen extractos secos hidroetanólicos incorporados a un excipiente sólido (comprimidos) o medio líquido alcohólico (gotas) o no alcohólico (jarabe) para administración oral. Ocasionalmente, pueden encontrarse también supositorios.

En la TABLA 1 se indican las dosis recomendadas por ESCOP⁽³⁹⁾ equivalentes a droga desecada, según el tipo de preparado y la edad del paciente. Las dosis consideradas para los medicamentos terminados que no contienen alcohol, que pueden ser de hasta 630 mg en niños de 4-12 años, se basan principalmente en los trabajos realizados por Gulyas *et al.*⁽⁴¹⁾ y Hecker⁽⁴²⁾, los cuales sostienen que la biodisponibilidad de los componentes activos del extracto

Edad	Vía oral		Vía rectal
	Medicamento alcohólico	Medicamento sin alcohol	Supositorios
Niños 0-1 año	20-50 mg	50-200 mg	
Niños 1-4 años	50-150 mg	150-300 mg	
Niños 4-12 años	150-210 mg	200-630 mg	960 mg (4-10 años)
Adultos	250-420 mg	300-945 mg	

TABLA 1. Dosis equivalentes a droga desecada recomendadas por ESCOP⁽³⁹⁾ para la hoja de hiedra, según el tipo de preparado final, edad del paciente y vía de administración.

Edad	Dosis por toma (mg)	Número de tomas por día	Dosis diaria máxima (mg)	
			Medicamento sin alcohol	Medicamento con alcohol (equivalencia a droga vegetal)
Adolescentes, adultos y ancianos	15-65	1-3	45-105	67 (420)
Niños de 6-12 años	11-33	2-3	33-70	34 (210)
Niños de 2-5 años	8-18	2-3	24-36	24 (150)

TABLA 2. Posologías recomendadas por la EMA ⁽⁴⁰⁾ para los extractos secos hidroetanólicos de hoja de hiedra elaborados con EtOH 24-30% m/m (RDE: 4-8:1).

se ve incrementada por la presencia de etanol y por lo tanto las dosis en el caso de medicamentos sin alcohol (por ejemplo, jarabes) deben ser superiores a las de los que contienen alcohol (por ejemplo, gotas) a fin de conseguir los mismos efectos terapéuticos. Esta afirmación ha generado divergencia de opiniones entre diferentes autores. Así, por ejemplo, Müller ⁽⁴³⁾ demuestra que un medicamento sin alcohol a dosis equivalentes a 140-350 mg de droga administrado a niños menores de 12 años resulta eficaz para combatir la tos y reducir la viscosidad del mucus.

La EMA ⁽⁴⁰⁾, por su parte, admite el uso de extractos solamente por vía oral, sin tener en cuenta el tipo de preparado, alcohólico o no alcohólico, más que para la dosis máxima. Para el uso bien establecido, la EMA considera los siguientes extractos:

- Extracto seco hidroetanólico, EtOH 24-30% m/m, RDE: 4-8:1.
- Extracto seco hidroetanólico, EtOH 40% m/m, RDE: 6-7:1.
- Extracto seco hidroetanólico, EtOH 60% m/m, RDE: 3-6:1
- Extracto fluido, EtOH 70% v/v, RDE: 1:1.

Para uso tradicional, la EMA indica solamente el extracto blando (EtOH 50% v/v:propilenglicol (98:2), RDE: 2,2-2,9:1)

De todos ellos el más utilizado, objeto de la mayoría de estudios clínicos publicados, es el extracto seco hidroetanólico elaborado con EtOH 30% m/m (RDE: 5-7,5:1) para el cual se indican en la TABLA 2 las dosis recomendadas por la EMA ⁽⁴⁰⁾.

El tratamiento no debería prolongarse más de una semana. Transcurrido este tiempo, si los síntomas no remiten debe consultarse a un médico o un farmacéutico.

Cabe destacar que los extractos de hoja de hiedra se pueden asociar a los de otras drogas vegetales expectorantes

y espasmolíticas, como por ejemplo: hoja de tomillo, flor de gordolobo, raíz de malvavisco, llantén o anís verde.

Evidencia clínica

Existen numerosos estudios clínicos en torno a la eficacia y/o tolerabilidad de diferentes preparados de hoja de hiedra en el tratamiento de afecciones de vías respiratorias superiores que cursan particularmente con tos e hipersecreción de mucosidad viscosa. Entre ellos se incluyen tanto ensayos controlados, aleatorizados o no, como estudios observacionales no controlados, la mayoría de los cuales se han realizado en niños que padecían bronquitis aguda o crónica, asma bronquial o infecciones de vías respiratorias superiores. En cuanto al tipo de preparados estudiados, se trata principalmente de formas líquidas (gotas o jarabe) elaboradas con extracto seco hidroalcohólico (concentración de EtOH variable), si bien en algún caso se ensayan también comprimidos y supositorios. La mayoría de estudios publicados utiliza preparados de la marca Prospan[®], de los cuales en España se comercializa el jarabe con el nombre de Prospantus[®] (2,5 mL contienen 17,5 mg de extracto hidroetanólico seco de hoja de hiedra (EtOH 30% m/m, RDE: 5-7,5:1), equivalentes a 88-131 mg de hoja desecada. Contenido en hederacósido C \geq 0,875 mg).

Ya en los primeros estudios clínicos realizados a mediados del siglo XX se observó en niños y adultos aquejados de trastornos respiratorios que cursaban con tos, que el tratamiento con extractos de hoja de hiedra provocaba una reducción en la frecuencia de la misma ⁽³⁹⁾. Posteriormente, se han realizado numerosos estudios que se resumen a continuación, separando los ensayos clínicos controlados de los estudios observacionales no controlados y los realizados con preparaciones compuestas. En la TABLA 1 se reúne una selección de los estudios más relevantes.

Autor, año (referencia)	Diseño	Patología	Parámetros primarios	Resultados	
				Eficacia	Seguridad
Ensayos controlados					
Meyer-Wegener <i>et al.</i> , 1993 ⁽⁴⁹⁾	Aleatorizado, controlado, doble ciego, monocéntrico N = 97, 25-70 años Prospan® gotas ¹ : 20 gotas, 3-5 veces al día + comprimidos placebo. Ambroxol comprimidos (30 mg/día) + gotas placebo Duración: 4 semanas.	Bronquitis crónica simple u obstructiva	Espirométricos y pletismográficos corporales Auscultación Evolución de los síntomas (tos, expectoración, disnea)	No se encuentran diferencias significativas entre el preparado de hiedra y el mucolítico sintético.	Tolerabilidad: Buena en ambos grupos. Efectos adversos: grupo <i>verum</i> , 7 pacientes de los cuales solo 2 se relacionaron con el tratamiento; grupo ambroxol, 6 pacientes.
Gulyas <i>et al.</i> , 1997 ⁽⁴⁷⁾	Aleatorizado, controlado, doble ciego, cruzado. N = 25, 10-16 años Prospan® jarabe ² : 5 mL, 3 veces al día (105 mg extracto/día) Prospan® gotas ¹ : 20 gotas, 3 veces al día (42 mg extracto/día) Duración: 10 días cada tratamiento. Período de lavado entre ambos: 2-4 días.	Afecciones pulmonares obstructivas crónicas	Espirométricos y pletismográficos corporales	Eficacia equivalente para ambos preparados. Mejora de la función pulmonar clínica y estadísticamente significativa.	Ausencia de efectos secundarios en ambos grupos
Mansfeld <i>et al.</i> , 1998 ⁽⁴⁸⁾	Aleatorizado, controlado frente a placebo, doble ciego, cruzado. N = 24, 4-12 años Prospan® gotas ¹ : 25 gotas, 2 veces al día (25 mg extracto/día). Placebo: gotas Duración: 3 días cada tratamiento. Período de lavado entre ambos: 3-5 días	Asma bronquial, con obstrucción reversible	Espirométricos y pletismográficos corporales	Diferencias significativas de la función pulmonar entre el grupo <i>verum</i> y el placebo	Tolerabilidad considerada como muy buena.

TABLA 3. Selección de estudios clínicos realizados con preparados a base de extractos de hoja de hiedra.

Autor, año (referencia)	Diseño	Patología	Parámetros primarios	Resultados	
				Eficacia	Seguridad
Maidannik <i>et al.</i> , 2003 ⁽⁵⁰⁾	Controlado, abierto, multicéntrico. N = 72, 7 meses-15 años. Prospan® jarabe?: 1-6 años, 5 mL, 3 veces al día; 7-15 años, 10 mL, 3 veces al día. Ambroxol Duración: 7-14 días, según el tipo de patología.	Enfermedades inflamatorias agudas de vías respiratorias (infecciones víricas, bronconeumonía, bronquitis aguda y crónica, asma bronquial, mucoviscidosis)	Espirométricos y pletismográficos corporales. Auscultación. Evolución de los síntomas.	Reducción de la tos productiva en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas. Normalización de los parámetros respiratorios a los 7 días en la mayoría de niños con procesos obstructivos tratados con Prospan®. Por auscultación se constata una rápida disminución de la crepitación en el grupo Prospan®.	No se registran efectos adversos.
Bolbot <i>et al.</i> , 2004 ⁽⁵¹⁾	Abierto, controlado, multicéntrico. N = 50, 2-10 años. Prospan® jarabe?: 2-6 años, 5 mL, 3 veces al día; 7-10 años, 10 mL, 3 veces al día. Acetilcisteína: 2-6 años, 100-200 mg, 3 veces al día; 7-10 años, 300-400 mg, 3 veces al día. Duración: 7-10 días.	Bronquitis aguda obstructiva y no obstructiva.	Espirométricos y pletismográficos corporales. Evolución de los síntomas.	Tras el tratamiento, los parámetros de respiración externa en el grupo Prospan® fueron estadísticamente superiores a los del grupo que recibió acetilcisteína.	La tolerabilidad del Prospan® fue considerada por los médicos como muy buena (40%) o buena (60%).
Estudios observacionales					
Gulyas y Lämmlein, 1992 ⁽⁴¹⁾	Observacional, unicéntrico. N = 26, 4-10 años. Prospan® jarabe?: 5-10 mL, 4 veces al día. Duración: 4 semanas.	Bronquitis obstructiva crónica.	Parámetros espirométricos. Auscultación. Evolución de los síntomas (disnea, frecuencia de la tos, expectoración).	La mayoría de niños experimentó una mejora a la primera semana de tratamiento. En más de 2/3 de los casos la eficacia fue considerada buena o excelente.	La tolerabilidad fue considerada por los médicos como excelente (92,3%) o buena (7,7%). No se detectaron efectos adversos.

TABLA 3. Continuación.

Autor, año (referencia)	Diseño	Patología	Parámetros primarios	Resultados	
				Eficacia	Seguridad
Lässig <i>et al.</i> , 1996 ⁽⁵²⁾	Observacional, multicéntrico, abierto. N = 113, 6-15 años. Prospan® jarabe ² . Dosis diaria: - 32% pacientes: 8-10 x 2,5 mL - 64% pacientes: 3 x 5 mL - 4% pacientes: 3-4 x 2,5 mL. - 27% de los niños recibieron únicamente Prospan® jarabe, en tanto que el 73% restante utilizó además aerosoles con cromoglicato disódico y β ₂ -simpaticomiméticos, que ya venía utilizando como tratamiento a largo plazo. Duración: 20-30 días.	Afecciones respiratorias obstructivas con tos y expectoración.	Espirométricos. Evolución de los síntomas.	Tanto los parámetros que evalúan la función pulmonar como la tos y la expectoración mejoraron de forma significativa.	Tolerabilidad: de muy buena (68,7%) a buena (29,5%).
Hecker, 1999 ⁽⁵³⁾	Observacional, multicéntrico, abierto, comparativo. N = 248, 0-79 años. Prospan® jarabe ² . Prospan® comprimidos efervescentes ³ . Dosis de acuerdo con la recomendada por el fabricante, sin especificar al detalle. Duración: 7,3-8,2 días.	Bronquitis. Infecciones de vías respiratorias.	Evolución de los síntomas (tos, expectoración, disnea, dolor al respirar)	Se constata una mejora de los síntomas: - Tos y expectoración: 90%. - Disnea y dolor al respirar: 60% Eficacia muy buena o buena en el 86% de pacientes.	Seguridad muy buena y buena en el 98% de casos. Se detectó un efecto adverso consistente en exantema alérgico.
Hecker <i>et al.</i> , 2002 ⁽⁵⁴⁾	Observacional, abierto, multicéntrico. N = 1.350, 4-25 años. Prospan® comprimidos efervescentes ³ : 1,5-2 comprimidos al día. Duración: 1 semana.	Bronquitis crónica con o sin obstrucción	Evolución de los síntomas.	Mejora de los síntomas: tos (92,2%), expectoración (94,2%), disnea (83,1%) y dolor al respirar (86,9%). Al menos en un 38% de los pacientes inicialmente afectados los síntomas desaparecieron en su totalidad.	3 pacientes (0,2%) experimentaron efectos adversos: eructos (2 casos) y náusea (1 caso).

TABLA 3. Continuación.

Autor, año (referencia)	Diseño	Patología	Parámetros primarios	Resultados	
				Eficacia	Seguridad
Kraft, 2004 ⁽⁵⁵⁾	Observacional, retrospectivo. N = 52.478, 0-12 años. Prospan® jarabe ² . Dosis diaria equivalente a: - <1 año: 227 mg droga. - 1-5 años: 364 mg droga. - 6-9 años: 653 mg droga. - >10 años: 710 mg droga. Duración: No indicada.	Enfermedades de vías respiratorias.	Efectos adversos		Se reportan 115 efectos adversos: diarrea (0,1%), enteritis (0,04%), exantema alérgico/urticaria (0,04%), vómito (0,02%). En total en 0,17% de los pacientes se produjeron trastornos gastrointestinales. De ellos, 0,4% eran niños menores de 1 año y 0,13% tenían hasta 9 años.
Fazio <i>et al.</i> , 2006 ⁽⁵⁶⁾	Observacional, abierto, multicéntrico. N = 9.657, niños de 0-15 años y adultos. Prospan® jarabe ² . Dosis: - 0-5 años: 2,5 mL 3 veces al día. - 6-12 años: 5 mL 3 veces al día. - >12 años y adultos: 5-7,5 mL 3 veces al día. Tratamiento concomitante en un 60,7% de pacientes. Un 39,2% recibió antibióticos. Duración: 7 días.	Afecciones inflamatorias bronquiales: bronquitis aguda y crónica, y tos.	Efectos adversos	Desaparición/remisión de los síntomas en un 95,1% de pacientes.	Efectos adversos en un 2,1% de pacientes, 1,2% niños. Principalmente, trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal y epigástrico, náuseas y vómitos) y alergia dérmica.
Stauss-Grabo <i>et al.</i> , 2011 ⁽⁵⁷⁾	Observacional, abierto N = 330, 11-85 años. Prospan® comprimidos recubiertos ⁴ : al menos 2 comprimidos al día. Tratamiento concomitante.	Resfriado acompañado de tos. Enfermedades bronquiales inflamatorias crónicas.	Efectos adversos.		Tolerabilidad considerada de muy buena a buena, tanto por los médicos (98,5%) como por los pacientes (96,4%). Se registró un posible efecto adverso (náusea) relacionado con el tratamiento.

1) Prospan® gotas: 100 mL contienen 2 g de extracto hidroalcohólico seco (EtOH 30%, RDE: 5-7,5:1).
2) Prospan® jarabe: 100 mL contienen 0,7 g de extracto hidroalcohólico seco (EtOH 30%, RDE: 5-7,5:1).
Prospan® jarabe está comercializado en España como Prospan®.
3) Prospan® comprimidos efervescentes: 1 comprimido contiene 65 mg de extracto hidroalcohólico seco (EtOH 30%, RDE: 5-7,5:1).
4) Prospan® comprimidos recubiertos: 1 comprimido contiene 25 mg de extracto hidroalcohólico seco (EtOH 30%, RDE: 5-7,5:1).

TABLA 3. Continuación.

Existen además, varias revisiones sistemáticas de estudios clínicos, que coinciden en señalar que, si bien hay numerosas publicaciones de estudios observacionales y casos clínicos, la evidencia a partir de ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego frente a placebo es limitada. ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Ensayos clínicos controlados

Algunos de los ensayos clínicos controlados, a doble ciego, aleatorizados y cruzados, analizan la influencia de los preparados de hiedra sobre parámetros espirométricos y pletismográficos corporales, utilizados en clínica en niños y adolescentes con afecciones pulmonares obstructivas crónicas ⁽⁴⁷⁾ y asma bronquial ⁽⁴⁸⁾. En conjunto, los resultados muestran, en los grupos tratados, una mejoría estadísticamente significativa de la función pulmonar en comparación con el placebo, pero no un efecto broncodilatador significativo. Estos estudios se realizaron con un pequeño número de pacientes (n = 26, como máximo), durante cortos períodos de tiempo (entre 3 y 20 días) y no se controlaron síntomas clínicos. Por ello, los resultados que aportan no son concluyentes en cuanto a la eficacia, pero sí que sustentan los resultados farmacológicos preclínicos en los que los preparados de hiedra mostraron una interesante actividad antiespasmódica en relación con la papaverina.

En ocasiones, la eficacia de la hiedra se ha comparado con la de otros fármacos expectorantes, tales como el ambroxol ^(49, 50) o la acetilcisteína ⁽⁵¹⁾. En el primer caso, los resultados obtenidos por Meyer-Wegener *et al.* ⁽⁴⁹⁾ muestran que en adultos con bronquitis crónica obstructiva o simple (sin obstrucción) ambos tratamientos producen una mejoría equivalente. Este estudio, realizado a doble ciego y aleatorizado sobre una población de 99 pacientes, evalúa la eficacia de un preparado en gotas elaborado con extracto seco hidroetanólico (EtOH 30% m/m, RDE: 5-7,5:1) administrado a la dosis de 20 gotas, 3-5 veces al día durante 4 semanas. Para ello, utiliza datos espirométricos, auscultación y evolución de los síntomas como parámetros de evaluación principales. Al final del tratamiento no se encuentran diferencias significativas en relación a los resultados obtenidos con el ambroxol, si bien la tos, la disnea y la expectoración mostraron una tendencia a la reducción más notable en el grupo tratado con el extracto de hiedra. El estudio realizado por Maidannik *et al.* ⁽⁵⁰⁾ corrobora las conclusiones del anterior. En este caso, 72 niños con diversas afecciones inflamatorias agudas de las vías respiratorias fueron tratados con un jarabe elaborado con el mismo tipo de extracto o con ambroxol, durante 7-14 días. En ambos grupos se constata una reducción de la tos productiva,

detectándose por auscultación una rápida disminución de la crepitación únicamente en el grupo tratado con extracto de hoja de hiedra. Bolbot *et al.* ⁽⁵¹⁾ comparan la eficacia del mismo jarabe con la de la acetilcisteína en niños con bronquitis aguda (obstructiva o no) y sugieren que el extracto de hiedra puede ser terapéuticamente equivalente o incluso superior a la acetilcisteína como secretolítico, mejorando la evolución de la tos en pacientes con bronquitis aguda.

Estudios observacionales no controlados

Diversos estudios observacionales no controlados realizados con preparados de hiedra aportan información tanto en lo que se refiere a la eficacia como a la seguridad de los productos ensayados ^(41, 52-57). En todos ellos la población estudiada son niños de edades variables comprendidas entre los 0 y 15 años y únicamente cuatro incluyen también adultos. En general, el número de pacientes es elevado. Así, por ejemplo, en uno de ellos 9.657 pacientes de 11 países latinoamericanos, de los cuales 5.181 eran niños de hasta 14 años, fueron reclutados por 3.287 médicos ⁽⁵⁶⁾, en tanto que otro estudio reúne 52.478 niños de 0-12 años ⁽⁵⁵⁾. En ambos se ensaya el mismo preparado constituido por un jarabe con extracto seco hidroalcohólico de hoja de hiedra, el cual fue bien tolerado, con una incidencia de efectos secundarios del 2,1% en el primer caso y del 0,22% en el segundo. Los efectos adversos más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas). En la mayoría de los estudios observacionales, una vez finalizado el tratamiento, se constata una mejoría o desaparición total de los síntomas en más de un 90% de pacientes. La eficacia global fue considerada buena o muy buena por los médicos en un 77-86% de los casos. En cuanto a la tolerabilidad, fue evaluada como muy buena o buena tanto por los pacientes como por los médicos.

En un estudio publicado recientemente ⁽⁵⁷⁾ se evalúa la tolerabilidad y seguridad de comprimidos recubiertos que contienen 25 mg de extracto seco hidroalcohólico (EtOH 30% m/m, RDE: 5-7,5:1) de hoja de hiedra en niños y adultos (n = 330; 11-85 años) con resfriados acompañados de tos o con trastornos bronquiales inflamatorios crónicos. La dosis administrada fue de hasta 2 comprimidos dos veces al día, durante al menos 7 días. La tolerabilidad global del tratamiento fue considerada de muy buena o buena por un 96,4% de los pacientes y por un 98,5% de los médicos. Tan solo se registró un posible efecto adverso: náusea leve en una mujer al poco tiempo de haber administrado el preparado, que desapareció aproximadamente a los 30 minutos.

Estudios con preparaciones compuestas

Algunos preparados que asocian extractos de hiedra y de tomillo han mostrado, también, eficacia en el tratamiento de procesos respiratorios que cursen con tos y producción de mucosidad viscosa ⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾. Se trata, principalmente, de jarabes que se han ensayado tanto en niños y adolescentes como en adultos, evidenciando una clara reducción de la sintomatología y una tolerabilidad muy buena. En un ensayo realizado a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, se concluye que la combinación de hiedra y tomillo por vía oral en el tratamiento de la bronquitis aguda con tos productiva resulta más eficaz que el placebo, constatándose una reducción del 50% de la tos en el grupo tratado 2 días antes en comparación con el grupo placebo; es decir la regresión de los síntomas fue más rápida en el grupo tratado. Además, el tratamiento fue bien tolerado y no se registraron efectos adversos severos ⁽⁵⁹⁾. También se evidenció una muy buena tolerabilidad así como una clara mejoría de los síntomas en un estudio observacional realizado en niños y adolescentes de entre 2 y 17 años aquejados de bronquitis aguda y tos productiva que se sometieron a un tratamiento con jarabe de hiedra y tomillo durante 10 días a dosis variables según la edad ⁽⁶⁰⁾.

Seguridad

Desde el punto de vista clínico, no se ha descrito toxicidad aguda o crónica, efectos carcinógenos, sobre la reproducción y desarrollo, o capacidad de provocar tolerancia para los extractos de hoja de hiedra o sus componentes activos, tras su administración oral.

Por otra parte, la α , β y δ hederina aisladas de la hoja de hiedra no presentan efectos mutagénicos en el test de Ames. En este test, las tres saponinas mostraron efectos antimutagénicos dosis-dependientes frente al benzopireno a dosis de 80-200 $\mu\text{g/placa}$ ⁽⁶²⁾.

Si bien algunas de las partes de la hiedra pueden ocasionar dermatitis de contacto, la sensibilización cutánea local carece de relevancia en el caso de la administración oral de preparados a base de extracto seco de hoja de hiedra.

Efectos secundarios

No se han descrito efectos secundarios importantes tras la administración de preparados de hoja de hiedra en ensayos clínicos. Los más comunes, detectados de forma esporádica, son efectos sobre el tracto digestivo: náuseas, vómitos, diarrea. En individuos sensibilizados pueden aparecer reacciones alérgicas: urticaria, erupciones cutáneas o disnea, entre otras.

La administración de dosis superiores a las terapéuticas recomendadas puede provocar náusea, vómitos, diarrea y agitación.

Precauciones

La EMA ⁽⁴⁰⁾ contraindica los preparados de hoja de hiedra en niños menores de 2 años por un posible riesgo de agravación de los síntomas respiratorios, así como en aquellas personas con alergia conocida a la hiedra o a plantas de la misma familia.

No se han descrito interacciones con otros fármacos. Sin embargo, el empleo concomitante con antitusivos tales como la codeína o el dextrometorfano no se recomienda sin supervisión médica, debido a que en niños la sobredosis de estos últimos asociada a la administración de preparados para resfriados que entre otros constituyentes incluyen extracto de hoja de hiedra provoca aparición de efectos neurotóxicos ⁽⁶³⁾.

Los preparados de hiedra deben emplearse con precaución en pacientes con gastritis o úlcera gástrica.

Finalmente, dado que no hay documentación suficiente sobre su seguridad durante el embarazo y lactancia, su empleo en estas situaciones debería evitarse.

Conclusión

Se puede establecer que a partir de la bibliografía disponible, la valoración de la relación beneficio/riesgo para los preparados de hoja de hiedra es positiva para su utilización tanto en niños como en adultos a las dosis terapéuticas recomendadas, como expectorante y espasmolítico bronquial en caso de infecciones de vías respiratorias superiores o enfermedades bronquiales inflamatorias crónicas.

Bibliografía

1. Czygan FC, Mayer JG, Goehl K. Efeu ist die Arzneipflanze des Jahres 2010. *Z Phytother* 2010; 31: 105-106.
2. Mayer J.G. Efeu *Hedera helix* L. Kulturhistorisches Portrait einer Arzneipflanze. *Z. Phytother* 2010; 31(5): 271-274.
3. Stauss-Grabo M, Atiye S. Efeu-eine traditionelle Heilpflanze in der modernen Phytotherapie. *Z Phytother* 2009; 30 (6): 289-291.
4. Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. 2ª Ed. Zaragoza: Acribia, 2001.
5. Evans WC. Pharmacognosy. Trease and Evans. 16th Ed. Edinburgh: Saunders - Elsevier, 2009.
6. Cañigueral S, Vila R, Wichtl M. Plantas medicinales y drogas vegetales para infusión y tisana. Milán: OEMF Internacional, 1998.

7. Council of Europe. European Pharmacopeia, 7th Ed., pp 1157-1158. Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines and Health Care of the Council of Europe, 2011.
8. Büechi S. Ivy. Schweizer Apotheker Ztg 2002; 140 (20): 700-701.
9. Wagner H, Wiesenauer M. Phytotherapie, pp 100-108. Stuttgart: Fischer, 1995.
10. Haen E. Pharmacological activities of *Thymus vulgaris* and *Hedera helix*. In: Abstracts of 2nd International Congress on Phytomedicine. Phytomedicine 1996; 3 (Suppl 1): 144 (Abstract SI-115).
11. Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med* 1997; 63: 125-129.
12. Hegener O, Prenner L, Runkel F, Baader SL, Kappler J, Häberlein H. Dynamics of beta-2-adrenergic receptor-ligand complexes on living cells. *Biochemistry* 2004; 43 (20): 6190-6199.
13. Runkel F, Prenner L, Häberlein H. Ein Betrag zum Wirkmechanismus von Efeu. *Pharm Ztg* 2005; 4: 19-26.
14. Stauss-Grabo M, Häberlein H, Runkel F. Efeu: Ein modernes Phytopharmakon. *Pharm Unserer Zeit* 2008; 37(6): 484-485.
15. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A, Jakobs D, Runkel F, et al. α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics and regulation of α -adrenergic receptors. *Biochemistry* 2009; 48(15): 3477-3482.
16. Gepdiremen A, Mshvildadze V, Süleyman H, Elias R. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine* 2005; 12:440-444.
17. Kim SY, Son KH, Chang HW, Kang SS, Kim HP. Inhibition of mouse ear edema by steroidal and triterpenoid saponins. *Arch Pharm Res* 1999; 22(3): 313-316.
18. Süleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. Acute and chronic anti-inflammatory profile of the ivy plant, *Hedera helix*, in rats. *Phytomedicine* 2003; 10: 370-374.
19. Cioacă C, Margineanu C, Cucu V. The saponins of *Hedera helix* with antibacterial activity. *Pharmazie* 1978; 33: 609-610.
20. Ieven M, Vanden Berghe DA, Mertens F, Vlietinck A, Lammens E. Screening of higher plants for biological activities. I. Antimicrobial activity. *Planta Med* 1979; 36: 311-321.
21. Rao GS, Sinsheimer JE, Cochran KW. Antiviral activity of triterpenoid saponins containing acylated β -amyrin aglycones. *J Pharm Sci* 1974; 63: 471-473.
22. Favel A, Steinmetz MD, Ollivier E, Elias R, Régli P, Balansard G. Screening of triterpenoid saponins for antifungal activity. *Planta Med* 1992; 58: 635-636.
23. Favel A, Steinmetz MD, Régli P, Vidal-Ollivier E, Elias R, Balansard G. In vitro antifungal activity of triterpenoid saponins. *Planta Med* 1994; 60: 50-53.
24. Timon-David P, Julien J, Gasquet M, Balansard G, Bernard P. Recherche d'une activité antifongique de plusieurs principes actifs. Extraits du lierre grim pant: *Hedera helix* L. *Ann Pharm Fr* 1980; 38: 545-552.
25. Facino RM, Carini M, Stefani R, Aldini G, Saibene L. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and saponinins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum* and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm* 1995; 328: 720-724.
26. Liu J, Liu Y, Bullock P, Klaasen CD. Suppression of liver cytochrome P450 by α -hederin: relevance to hepatoprotection. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 134: 124-131.
27. Hensel A, Deters AM, Müller G, Stark T, Wittschler N, Hofmann T. Occurrence of N-phenylpropyl L-amino acid amides in different herbal drugs and their influence on human keratinocytes, on human liver cells and on adhesion of *Helicobacter pylori* to the human stomach. *Planta Med* 2007; 73(2): 142-150.
28. Majester-Savornin B, Elias R, Díaz-Lanza AM, Balansard G, Gasquet M, Delmas F. Saponins of the ivy plant, *Hedera helix*, and their leishmanicidal activity. *Planta Med* 1991; 57: 260-261.
29. Tedlaoui F, Gasquet M, Delmas F, Timon-David P, Elias R, Vidal-Ollivier E, et al. Antitrypanosomal activity of some saponins from *Calendula arvensis*, *Hedera helix* and *Sapindus mukorossi*. *Planta Med* 1991; 57: A78.
30. Delmas F, Di Giorgio C, Elias R, Gasquet M, Azas N, Mshvildadze V, et al. Antileishmanial activity of three saponins isolated from ivy, α -hederin, β -hederin and hederacolchiside A1, as compared to their action on mammalian cells cultured in vitro. *Planta Med* 2000; 66: 343-347.
31. Ridoux O, Di Giorgio C, Delmas F, Elias R, Mshvildadze V, Dekanosidze G, et al. In vitro antileishmanial activity of three saponins isolated from ivy, α -hederin, β -hederin and hederacolchiside A1, in association with pentamidine and amphotericin B. *Phytother Res* 2001; 15: 298-301.
32. Hostettmann K, Kizu H, Tomimori T. Molluscicidal properties of various saponins. *Planta Med* 1982; 44: 34-35.
33. Julien J, Gasquet M, Maillard C, Balansard G, Timon-David P. Extracts of the ivy plant, *Hedera helix*, and their antihelmintic activity on liver flukes. *Planta Med* 1985; 51: 205-208.
34. Mills S, Bone K. Principles and practice of phytotherapy. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
35. Schmidt O. Biopharmazeutische Charakterisierung von Efeublättertrockenextrakt durch in vivo und in vitro Studien. Inaugural-Dissertation: Naturwissenschaftlich-Mathematische Gesamtfakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2003.
36. Stauss-Grabo M. Untersuchungen zur Pharmakokinetik des Efeu-Saponins α -Hederin in Ratten. Dissertation am Fachbereich für Pharmazie der Philips-Universität Marburg, 2008.

37. Jeong HG, Park HY. The prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice by α -hederin: inhibition of cytochrome P450 2E1 expression. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 45: 163-170.
38. Jeong HG. Suppression of constitutive and inducible cytochrome P450 gene expression by α -hederin in mice. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 1019-1026.
39. ESCOP. ESCOP Monographs. 2ª Ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003.
40. EMA-HMPC (2011) Community herbal monograph on *Hedera helix* L. Doc. Ref. EMA/HMPC/289430/2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/04/WC500105313.pdf
41. Gulyas A, Lämmlein MM. Zur Behandlung von Kindern mit chronisch-obstruktiver bronchitis. Prospan-Kindersaft, ein altbewährtes Produkt in neuer Darreichungsformen. Ergebnisse einer klinischen Prüfung. *Sozial Pädiatrie* 1992; 14(8): 632-634.
42. Hecker M. Hustentropfen mit Ethanol deutlich bessere Wirksamkeit. Verschiedene Zubereitungen von Efeublättertrockenextrakt: Dosisanpassung erforderlich. *T & E Pädiatrie* 1997; 11: 648-650.
43. Müller B, Bracher A. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efeublättertrockenextrakt: Ergebnisse einer erweiterten Anwendungsbeobachtung bei 372 Kindern im Alter von 0-16 Jahren. En: Schulz V, Rietbrock N, Roots I, Loew D (Eds.). *Phytopharmaka Vol VII. Forschung und klinische Anwendung*, pp 55-58. Darmstadt: Steinkopff, 2002.
44. Hofmann D, Hecker M, Völp A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma—a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine* 2003; 10: 213-220.
45. Holzinger F, Chenot J-F. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011.
46. Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2006; 28: 330-338.
47. Gulyas A, Reppes R, Dethlefsen U. Konsequente Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kindern. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 1997; 23(5): 291-294.
48. Mansfeld HJ, Höhre H, Reppes R, Dethlefsen U. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter-Trockenextrakt. *Münsch Med Wschr* 1998; 140 (3): 26-30.
49. Meyer-Wegener J, Liebscher K, Hettich M, Kastner HG. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. *Z Allg Med* 1993; 69 (3): 61-66.
50. Maidannik V, Duka E, Kachalova O, Efanova A, Svoynkina S, Sosnovskaja T. Efficacy of Prospan application in children's diseases of respiratory tract. *Pediatr Toxicol Gynecol* 2003; 4:1-7.
51. Bolbot Y, Prokhorov E, Mokia S, Yurtseva A. Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5-7,5:1) ivy leaves extract and acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. *Drugs of Ukraine* 2004; 11.
52. Lässig W, Generlich H, Heydolph F, Paditz E. Wirksamkeit und Verträglichkeit efeuhaltiger Hustenmittel. Prospan Kindersaft bei rezidivierenden obstruktiven Atemwegserkrankungen. *TW Pädiatrie* 1996; 9: 489-491.
53. Hecker M. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efeuextrakt bei Patienten mit Atemwegserkrankungen. *Natural Med* 1999; 14 (2): 28-33.
54. Hecker M, Runkel F, Völp A. Behandlung chronischer Bronchitis mit einem Spezialextrakt aus Efeublättern-multizentrische Anwendungsbeobachtung mit 1350 Patienten. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkunde* 2002; 9 (2): 77-84.
55. Kraft K. Verträglichkeit von Efeublättertrockenextrakt im Kindesalter. *Z Phytother* 2004; 25: 179-181.
56. Fazio S, Pouso J, Dolinski D, Fernández A, Hernández M, Clavier G, et al. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: A prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine* 2009; 16: 17-24.
57. Stauss-Grabo M, Atiye S, Warnke A, Wedemeyer RS, Donath F, Blume HH. Observational study on the tolerability and safety of film-coated tablets containing ivy extract (Prospan Cough Tablets) in the treatment of colds accompanied by coughing. *Phytomedicine* 2011; 18: 433-436.
58. Büechi S, Vögelin R, von Eiff MM, Ramos M, Melzer J. Open trial to assess aspects of safety and efficacy of a combined herbal cough syrup with ivy and thyme. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkunde* 2005; 12(6): 328-332.
59. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough: A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneim Forsch* 2006; 56 (9): 652-660.
60. Marzian O. Anwendungsbeobachtung bestätigt Nutzen und Unbedenlichkeit einer flüssigextrakt-Kombination aus Thymiankraut und Efeublättern. *MMW Fortschr Med* 2007; 149 (suppl. 27-28): 69-74.
61. Wagner U. Thymian-Efeu-Kombination nutzt Synergie-Effekte in Wirkung und Wissenschaft. *Pharm unserer Zeit* 2009; 1 (38): 83-85.
62. Elias R, DeMéo M, Vidal-Ollivier E, Laget M, Balansard G, Duménil G. Antimutagenic activity of some saponins isolated from *Calendula officinalis* L., *C. arvensis* L. and *Hedera helix*. *Mutagenesis* 1990; 5: 327-331.
63. Polizzi A, Incorpora G, Ruggieri M. Dystonia as acute adverse reaction to cough suppressant in a 3-year-old girl. *Eur J Pediatr Neurol* 2001; 5: 167-168.