

## SUMARIO

<b>Editorial</b>	99
<b>La hoja del guayabo en el tratamiento de afecciones gastrointestinales</b> Erika Rivera-Arce Marco Antonio Chávez-Soto Martha Gattuso Xavier Lozoya Legorreta	101
<b>Fitoterapia y diabetes</b> Eva M <sup>a</sup> Giner Larza Encarna Castillo García	113
<b>Fruto de sauzgatillo (<i>Vitex agnus-castus</i>): de la droga al medicamento</b> Beat Meier	125
<b>Bases farmacológicas y clínicas del extracto de <i>Vitis vinifera</i> en patologías asociadas al estrés oxidativo</b> Miguel A. Morales Segura Héctor Figueroa Marín Sandro E. Bustamante Delgado	135
<b>Antocianos, colorantes naturales de aplicación industrial</b> Orlando Muñoz Marco Schwartz Eduardo Loyola	147
<b>Hemeroteca</b> Ester Risco Rodríguez	155
<b>Fitoterapia. Vademécum de prescripción</b>	161
<b>Biblioteca</b>	167
<b>Planta Médica</b>	174
<b>Reseña de congresos</b>	175
<b>II Congreso de Fitoterapia</b>	179
<b>Sociedad Española de Fitoterapia</b>	180
<b>Congresos, reuniones, actividades</b>	183
<b>Instrucciones para los autores</b>	185
<b>Librería de Fitoterapia</b>	189



FIGURA 1. *Psidium guajava* L.  
Foto: Erika Rivera-Arce

## La hoja de guayabo en el tratamiento de afecciones gastrointestinales

Erika Rivera-Arce  
Marco Antonio Chávez-Soto  
Martha Gattuso  
Xavier Lozoya Legorreta

### Abstract

The guava tree, *Psidium guajava* L., is native from tropical America and the leaves have been popularly used during centuries as a herbal anti-diarrheic remedy and to alleviate several gastrointestinal disorders in the traditional medicine of different countries. Scientific research of the antimicrobial, anti-motility, spasmolytic, anti-secretory and anti-inflammatory properties of aqueous and methanolic leaf extracts are numerous and demonstrate that a group of flavonoids, quercetin and morin derivatives, are responsible of the medicinal properties attributed to the guava leaf. The present paper reviews the scientific information about this resource and proposes the use of guava leaf (*Psidium guajavae folium*) as a natural resource to develop a standardized herbal medicinal product (QG-5<sup>®</sup>) according to its quercetin content. The anatomical and morphological characters of the herbal drug are described and proposed for identification and quality control requirements in the preparation of the standardized phytodrug that was clinically evaluated for the treatment of acute diarrheic disease. Obtained results support the utility of guava leaf as an herbal drug to develop phytopharmaceuticals for the symptomatic treatment of common gastrointestinal disorders.

### Key words

Guava tree, *Psidium guajava*, quercetin, anti-diarrheic, anti-microbial, spasmolytic, anti-secretory.

### Resumen

El árbol del guayabo (*Psidium guajava* L.) es originario de América tropical y sus hojas han sido utilizadas popularmente como remedio para combatir la diarrea y aliviar diversas afecciones gastrointestinales desde épocas remotas. Son numerosas las investigaciones científicas de las propiedades antimicrobianas, inhibidora de la motilidad intestinal, espasmolíticas, antisecretoras y antiinflamatorias de los extractos acuosos y metanólicos de las hojas de esta planta, que dan cuenta del papel que juegan los flavonoides derivados de la quercetina y la morina como los principales compuestos con actividad biodinámica. El trabajo hace una revisión detallada de los antecedentes científicos y propone la hoja de guayabo (*Psidium guajavae folium*) como droga vegetal para la elaboración de un fitofármaco (QG-5<sup>®</sup>). Se proporcionan los estudios de anatomía y morfología vegetal que permitieron establecer los criterios de autenticidad y control de calidad de la droga vegetal y los de estandarización química del fitofármaco, valorado en la clínica para el tratamiento de la sintomatología del síndrome diarreico agudo. Los resultados obtenidos fundamentan la utilidad de la hoja de guayabo como un recurso natural seguro y eficaz para la elaboración de fitofármacos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales comunes.

### Palabras clave

Guayabo, *Psidium guajava*, quercetina, antidiarreico, antimicrobiano, espasmolítico, antisecretor.

## Introducción

El estudio de la flora medicinal autóctona de México adquirió renovado interés entre los grupos nacionales de investigación biomédica durante la segunda mitad del siglo XX. A la histórica tradición popular de usar remedios basados en plantas medicinales para aliviar los padecimientos más comunes se unió la convocatoria que hizo la Organización Mundial de la Salud en los años 70 a los gobiernos de los países en vías de industrialización, de promover y desarrollar las Medicinas Indígenas Tradicionales y sus recursos curativos, como parte de una estrategia que les permitiera alcanzar mejores niveles de sanidad pública. Según esta recomendación, la tradición herbolaria debía ser sometida a evaluación científica para ampliar el conocimiento sobre las propiedades curativas de cientos de plantas popularmente utilizadas durante siglos y, con ello, introducir su uso como medicamentos en la medicina formal.

Metodológicamente, el proceso que comporta la evaluación científica de estos recursos implica el desarrollo de numerosos estudios desde la perspectiva de diversas disciplinas. En México, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ha sido pionero en la organización e implementación de los estudios sobre la flora medicinal del país y, a la vuelta de algunos lustros, cuenta hoy con un grupo selecto de plantas que se hallan en el camino de ser utilizadas para el desarrollo de fitofármacos.

En este trabajo se da cuenta de una de ellas, el guayabo (*Psidium guajava* L.) a partir de cuyas hojas se propone la preparación de un medicamento para el control de la motilidad intestinal en las afecciones que van acompañadas de diarrea, cólico e inflamación abdominal.

## Información etnobotánica

El guayabo o árbol de la guayaba (*Psidium guajava* L., familia Mirtáceas) es originario de Mesoamérica. En México, las hojas de éste árbol se usan con fines medicinales desde épocas muy remotas; su presencia es constante en todas las fuentes históricas sobre herbolaria indígena a lo largo de, al menos, quinientos años. Entre los antiguos mexicanos esta planta recibió el nombre náhuatl de *xalxócotl* haciendo referencia al fruto que es “de cáscara dura y ácida (*xócotl*) y arenoso (*xalli*)”



FIGURA 1. *Xalxócotl*. En: Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis (Códice De la Cruz- Badiano) México, 1552.

so (*xalli*)” dado su abundante contenido en pequeñas semillas, que parecen arenilla. La voz guayaba es de origen caribeño y aunque no se conoce su etimología, es la que prevaleció para referirse al fruto, que es muy estimado por su aroma y agradable sabor acidulado (FIGURA 1).

Actualmente, la planta se distribuye en toda la franja tropical del mundo teniendo uso medicinal en lugares tan apartados geográficamente como China, India, Filipinas y África Central. En México y en otros países iberoamericanos, el principal uso medicinal que se hace de sus hojas es como remedio tradicional antidiarreico, así como, para aliviar otros padecimientos gastrointestinales como son el cólico intestinal, la flatulencia y la inflamación abdominal.

De acuerdo con los libros antiguos de herbolaria mexicana, entre los siglos XVI a XVIII, a la infusión elaborada con las hojas del guayabo se le atribuyen, principalmente, propiedades antidiarreicas, pero también se usó para curar úlceras e infecciones de la piel mediante emplastos y lavados. No obstante su difundida utilidad medicinal no se



incorporó como remedio formal de la medicina, sino que prevaleció como recurso popular típico de la sociedad rural novohispana.

En el siglo XIX continuó el uso de las hojas del guayabo como remedio herbolario para aliviar trastornos gastrointestinales, pero su estudio no se abordó sino hasta el siglo XX en que se realizaron las primeras investigaciones científicas, tanto en México como en otros países. En el IMSS, nuestro grupo realizó extensos estudios etnobotánicos entre 1985 y 1989 mediante una encuesta nacional en la que constatamos que la hoja de guayabo era el recurso principal de la medicina tradicional, en casi todo el país, para aliviar padecimientos que cursan con diarrea <sup>(1,2)</sup>. Esta información etnobotánica señala que la elaboración de la tisana a base de hoja de guayabo se realiza colocando de 1 a 2 gramos de hojas secas o frescas en 250-300 ml de agua en ebullición durante 5-8 minutos. La infusión se cuele, se endulza con azúcar o miel y se administra por vía oral 3 a 4 veces al día durante dos o tres días. De acuerdo con la medicina tradicional, el remedio es eficaz para aliviar el cólico intestinal y reducir los episodios de diarrea, siendo bien aceptado por los pacientes ya que carece de toxicidad o efectos indeseables.

### El efecto antimicrobiano

La primera publicación formal de los estudios científicos de las propiedades de los extractos de hoja de guayabo la realizó, en Indonesia, Colliere <sup>(3)</sup>. Observó que el extracto acuoso inhibía el crecimiento de *Staphylococcus aureus* y de otros microorganismos patógenos cultivados *in vitro*. Más tarde, El-Khadem y Mohamed <sup>(4)</sup> observaron lo mismo con un extracto metanólico de la hoja, del cual aislaron e identificaron como responsables de esta actividad, además de la propia quercetina, a sus derivados heterosídicos avicularina (3-O-a-L-arabinofuranosil-quercetina) y guajaverina (3-O-a-L-arabinopiranosil-quercetina). Estudios posteriores comprobaron que los flavonoides presentes en la hoja son capaces de inhibir el crecimiento *in vitro* de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*, entre otros <sup>(5, 6)</sup>. No obstante, en ese momento la utilidad clínica de los mencionados compuestos pareció poco prometedor ya que sus propiedades antibióticas como moléculas

puras no los hacía superiores a los ya existentes en el mercado farmacéutico. Por otra parte, en esos años aún no estaba difundido el uso de productos naturales en forma de extracto conteniendo múltiples compuestos con acción sinérgica y el índice CMI (concentración mínima inhibitoria) de los flavonoides obtenidos de la hoja de guayabo resultó poco atractivo en comparación al de otros compuestos naturales cuya acción antibiótica es más contundente.

Varios años después, el interés por la propiedad antimicrobiana de los extractos de hoja de guayabo renació al conocerse los efectos antibióticos de la mezcla de algunos flavonoides (efecto sinérgico) en comparación a la de cada uno de ellos por separado. Ahora se sabe que existen dos grupos de flavonoides en la hoja de esta planta: los derivados de la quercetina (guajaverina, 3-O-b-D-glucosil-quercetina, hiperósido, quercitrina, avicularina y 3-O-genciobosil-quercetina) y los derivados de la morina, (3-O-a-L-lixopiranosil-morina y 3-O-a-L-arabopiranosil-morina); que la mezcla de quercetina, quercitrina y morina posee una potente actividad inhibitoria del crecimiento de los cultivos de *Salmonella enteritidis* y *Bacillus cereus*, efecto que es potenciado mediante la adición de otro flavonoide, la rutina <sup>(7, 8)</sup>; que los extractos de hoja de guayabo que contienen mezclas de estos flavonoides son eficaces contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* <sup>(9, 10)</sup>.

Estos hallazgos explican, al menos en parte, el uso de la hoja de guayabo en forma de infusión para curar úlceras y otras infecciones leves de la piel mediante aplicación tópica o lavados. Pero, además, sugieren que la capacidad antimicrobiana del extracto cuando es rico en los citados flavonoides influye positivamente en su uso como antiarréico, en vista del papel infeccioso que los mencionados microorganismos juegan en los estados diarreicos más comunes.

### El efecto sobre la motilidad intestinal

Respecto al efecto que los extractos de hoja de guayabo tienen sobre la motilidad intestinal, los estudios se iniciaron en los años ochenta del siglo XX. En Malasia, donde el guayabo tiene el mismo uso medicinal como recurso antiarréico, Luttorodt <sup>(11)</sup> publicó, en 1989, que el extracto metanólico inhibía la secreción gastrointestinal de acetilcolina en el intestino aislado del cobayo,

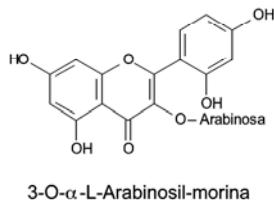
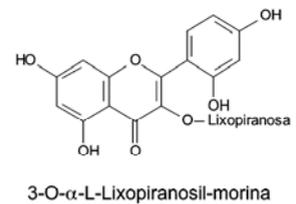
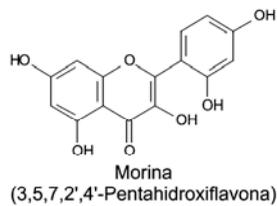
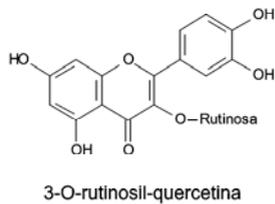
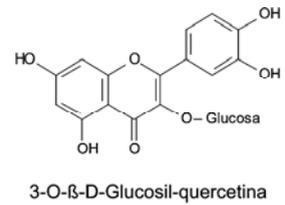
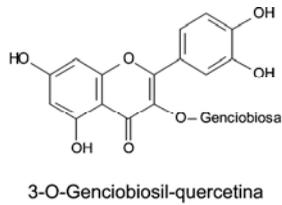
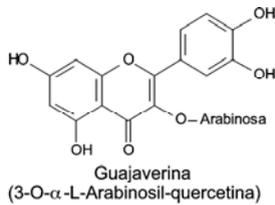
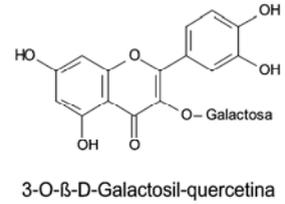
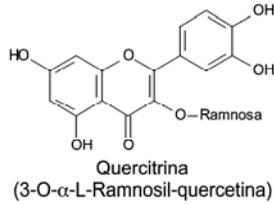
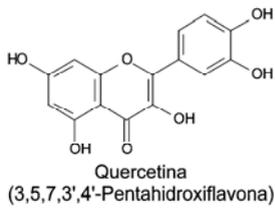


FIGURA 6. Flavonoides de la hoja de guayabo.



mecanismo que propuso para explicar el efecto antidiarreico. Ese autor postuló que la quercetina, principal flavonoide del extracto, podría ser la responsable del efecto. Unos años antes, en 1983, Fanning et al. <sup>(12)</sup> ya habían reportado que la quercetina, obtenida de otras plantas, inhibía las contracciones inducidas en el íleo aislado de cobayo. Macander <sup>(13)</sup> y Capasso <sup>(14)</sup> también concluyeron que la quercetina y algunos otros flavonoides inhibían la contracción muscular del íleon del cobayo *in vitro*. En 1990, Lozoya et al. <sup>(15)</sup> estudiaron los componentes de los extractos tanto acuoso como metanólico de la hoja de guayabo usando un modelo de perfusión intra-luminal del íleon de cobayo *in vitro*, demostrando que la fracción rica en flavonoides era la responsable de los efectos antiespasmódico e inhibidor del peristaltismo. Meli <sup>(16)</sup> dió a conocer en el mismo año, que la quercetina administrada intraperitonealmente (1-50mg/kg) a los ratones inhibía el tránsito intestinal de manera semejante al verapamilo, un bloqueador de los canales del  $Ca^{2+}$ . Los estudios realizados entre 1991 y 1993 por nuestro grupo mostraron que en el extracto metanólico de la hoja y en la infusión de uso popular, existen cinco heterósidos derivados de la quercetina: 3-O-a-L-arabinosil-quercetina, 3-O-b-D-glucosil-quercetina, 3-O-b-D-galactosil-quercetina, 3-O-b-L-ramnosil-quercetina y 3-O-genciosil-quercetina. Éstos se hidrolizan en el tracto digestivo, liberándose la quercetina, que es el principio activo inhibidor de la motilidad intestinal y antiespasmódico <sup>(17)</sup>. A continuación, describimos el mecanismo de acción de esta sustancia, mostrando que actúa localmente como antagonista del  $Ca^{2+}$ , inhibiendo su incorporación en la fibra muscular lisa intestinal, lo que se traduce en una disminución temporal del peristaltismo. Este mecanismo explica, igualmente, la acción espasmolítica intestinal de la quercetina al bloquear el flujo de los iones de  $Ca^{2+}$  en la fibra muscular intestinal previamente contraída con diversos agentes <sup>(18, 19)</sup>. En 1996, Gálvez <sup>(20)</sup> reportó los mismos resultados en España, al investigar el efecto de la quercetina sobre la contracción intestinal mediante otros modelos experimentales y corroborando que actúa como un antagonista selectivo del  $Ca^{2+}$ . Posteriormente, Hammad y Abdalla <sup>(21)</sup> definieron que la potencia espasmolítica de los flavonoides del tipo de las pentahidroxi-flavonas, como la quercetina,

depende de la presencia en la molécula de grupos hidroxilo en las posiciones C-3 y C-5 y de su ausencia en la posición C-2', lo que en el caso de los productos de hoja de guayabo convierte a la quercetina en el principio espasmolítico con más actividad, seguido en potencia por la morina que, siendo potente antimicrobiano, también presenta cierta actividad espasmolítica.

En 1992, Lutterodt <sup>(22)</sup> publicó que el extracto acuoso de la hoja de guayabo (administrado por la vía oral) reducía el síndrome diarreico provocado con Microlax, en las ratas y que, además del efecto inhibitor de la motilidad, asociado a la quercetina, existía una acción antisecretora intestinal. Poco después, Martín <sup>(23)</sup> reportó que la quercetina también tenía efecto sobre la secreción gástrica reduciendo la gastritis y la formación de úlceras gastroduodenales. En 1998 Ocete <sup>(24)</sup> dió a conocer otro efecto atribuible a la morina, su acción antiinflamatoria en la colitis aguda inducida en la rata. Todos estos estudios ampliaron las posibilidades de que este recurso natural pudiera ser usado formalmente en la medicina como medicamento antidiarreico, por su acción espasmolítica, antisecretora y antiinflamatoria.

En el año 2000, en China, Wei <sup>(25)</sup> publicó un estudio sobre la utilidad en la clínica de *Psidium guajava* en el tratamiento de la enteritis rotaviral en niños; la recuperación de los pacientes en tres días de tratamiento fue más rápida (87%) en comparación con el grupo control (58%) y la disminución en el contenido en  $Na^+$  y glucosa en las heces y la conversión negativa del antígeno del rotavirus humano (HRV) ocurrieron en menos tiempo que en el grupo control.

### El efecto sedante

En 1988 Lutterodt y Maleque <sup>(26)</sup> reportaron que el extracto metanólico elaborado con las hojas, inyectado intraperitonealmente a los ratones de laboratorio, tenía la propiedad de disminuir su actividad motora, lo que llevó a estos autores a calificar tal efecto de sedante. En 1996, en México, Meckes et al. <sup>(27)</sup> investigaron el extracto hexánico, por ser rico en compuestos grasos no solubles en agua, del cual aislaron dos sesquiterpenos con propiedades depresoras del sistema nervioso central. El óxido de cariofileno y el b-selineno, obtenidos de ese extracto de baja polaridad, potenciaron el sueño barbitúrico y aumentaron la

latencia a las convulsiones inducidas por leptazol al ser inyectados intraperitonealmente en los modelos murinos correspondientes. Shaheen *et al.* <sup>(28)</sup> reportaron efectos antinociceptivos y de potenciación del sueño barbitúrico de los extractos de hexano, acetato de etilo y metanol administrados a ratones, confirmando que el de más baja polaridad, el hexánico, es el más activo.

Estos estudios pusieron de manifiesto la existencia de otros compuestos en la hoja con actividad biodinámica, sustancias de baja polaridad activas por vía intraperitoneal en animales, las cuales se encuentran en muy baja concentración en las infusiones y extractos utilizados para combatir la diarrea o no se absorben en el tracto digestivo. La corroboración de estos supuestos necesita más investigación.

### El efecto antioxidante

La quercetina ha pasado a formar parte de los flavonoides de origen natural con potencial farmacológico en los procesos patológicos relacionados con el estrés oxidativo. La actividad antioxidante de la quercetina está directamente relacionada con la presencia en su molécula de grupos hidroxilo en los anillos A y B, con el doble enlace en la posición 2-3 y el hidroxilo en la posición 3 <sup>(29)</sup>. Los estudios en diversos modelos *in vitro*, señalan que este compuesto posee propiedades antioxidantes y de captador de radicales libres, inhibe la peroxidación lipídica y la oxidación en la membrana mitocondrial <sup>(30-33)</sup>. En estudios con animales se ha reportado que la quercetina, administrada por la vía oral a dosis de 250 mg/kg, se absorbe y se transforma en quercetin-3-O-b-D-glucuronido, que actúa como antioxidante de la lipoproteína LDL plasmática <sup>(34-35)</sup>. Las implicaciones terapéuticas de esta propiedad de la quercetina están aún en estudio.

### Propuesta

Las propiedades antimicrobiana, inhibidora de la motilidad intestinal, espasmolítica, antiinflamatoria y antisecretora de los flavonoides presentes en la hoja de guayabo fundamentan la utilización de esta droga vegetal para el desarrollo de fitofármacos para el tratamiento de los trastornos de la motilidad intestinal. Los estados agudos de diarrea, dolores cólicos e inflamación intestinal son frecuentes en la sociedad urbana en todos los paí-

ses y, que si bien, son médicamente considerados “síndromes auto-limitantes” atribuidos a la ingesta de comida de mala calidad, al estrés de la vida actual y a los excesos en el comer y beber, representan un problema de salud para el cual no se cuenta con suficientes medicamentos seguros y sin efectos colaterales.

De acuerdo con la reglamentación internacional establecida para el desarrollo de fitofármacos por la Organización Mundial de la Salud <sup>(36)</sup>, de entre los numerosos requisitos que deben cumplir un medicamento de este tipo sobresalen:

- La fundamentación científica del uso tradicional de la planta con los estudios farmacológicos y químicos que avalen sus propiedades medicinales.
- La estandarización y control de la droga vegetal derivada de la planta medicinal para su comercialización.
- La estandarización química de los principios activos en el medicamento propuesto que permita su dosificación para su ensayo en la clínica.

A continuación se describen los estudios realizados por nuestro grupo con la intención de cubrir los requisitos (b) y (c) ya que (a) parece suficientemente cubierto con los numerosos estudios existentes.



FIGURA 2. *Psidium guajava* L. Foto: Erika Rivera-Arce.



## Información de la planta

**Nombre científico:** *Psidium guajava* L.

**Género:** *Psidium*.

**Especie:** *guajava*.

**Descriptor:** Linneo (L.).

**Familia:** Mirtáceas.

**Sinonimia botánica:** *Psidium aromaticum* L.; *Psidium pomiferum* Blanco.; *Psidium pyriferum* Jacq.; *Psidium sapidissimum* L.

**Nombres vulgares:** asihuit (México, totonaca), banziro (Brasil, portugués), bui (México, zapoteca), dijamboe (Brasil), enandi (México, purhé), guava (Belice, inglés), guayaba (Colombia, Costa Rica, Cuba, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, español), guaibasin (México, mayo), pata (México, tzotzil), pehui (México, zapoteca), pichi (Guatemala, México; maya), pox (México, mixe), vavevavxite (México, huichol), xalxócotl (México, náhuatl).

### Descripción botánica:

Árbol perenne de 5 a 10 m de altura, de tronco grisáceo-café con la corteza lisa, escamosa de color rojizo, polidérmica. Las ramas son cuadrangulares de color pardo-verdoso con hojas de forma desde elíptica a oblonga, de 4 a 12 cm de longitud y 3 a 5 cm de ancho; son opuestas con el pecíolo corto y sus márgenes son enteros de color verde-grisáceo por el haz y verde claro por el envés en donde se observa su prominente venación con 12 a 16 nervios laterales de cada lado (FIGURA 2). Posee pedúnculos axilares, pubescentes con 1 a 3 flores pubescentes. Las flores forman cimas o son solitarias, con pétalos de 2 a 3 cm de longitud, de color blanco en número de 5, perfumadas, de cáliz verdoso, numerosos estambres en forma de filamentos blancos y con anteras amarillas. El fruto es globuloso, de color amarillo, cremoso, con numerosas semillas duras y pequeñas, como piedrecillas, de color rosado-amarillento. El fruto alcanza un diámetro de 4 hasta 10 cm. Florece en América de mayo a septiembre.

**Habitat:** El árbol puede encontrarse silvestre o cultivado en tipos de vegetación que van desde áreas cultivadas pasando por bosques de encino, bosques de pino-encino, hasta la selva alta perennifolia. Los suelos donde se desarrolla esta especie son principalmente poco drenados y calizos en altitudes que van de 850 a 1700 m.

## Información de la droga vegetal (*Psidii guajavae folium*)

### Obtención:

Las hojas maduras se recolectan de individuos de uno o más años de vida, a lo largo de todo el año. Se han logrado hacer crecer matorrales con individuos de un metro de altura, a la manera de seto, de los cuales se obtienen las hojas todo el año impidiendo que la planta fructifique. La droga vegetal es molida y pulverizada hasta obtener un polvo de malla 120; el material vegetal es empacado en bolsas de polietileno transparente para ser sometido a irradiación gamma (1,0 Mrad.) hasta obtener un producto con una cuenta bacteriana total de menos de 10 UFC/g, de hongos, menos de 2 UFC/g de levaduras y libre (negativo) de microorganismos patógenos; el producto irradiado se empaqueta al vacío en bolsas de plástico negro selladas para ser almacenadas en contenedores de cartón.

### Análisis macroscópico:

Se emplean las hojas desecadas, que presentan color pardo. Son pecioladas, de lámina foliar papyráceo-coriácea, discolor, oval, elíptica u oblonga, subaguda, de base truncada redondeada, de 6-12 cm de largo x 2,5-6 cm de ancho; cara superior glabra o espaciadamente pubescente, nervios poco marcados, cara inferior pubescente, con 11-20 pares de venas secundarias principales, conspicuas, paralelas; pecíolo subglabro a pubescente, de 0,5-1,5 cm de longitud.

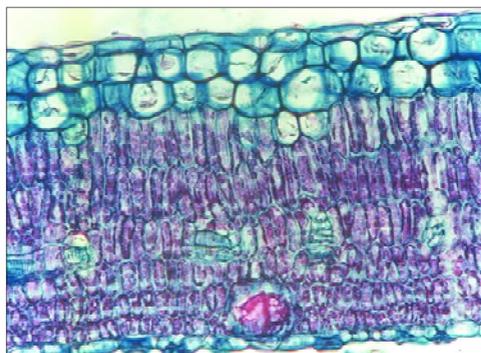
### Características organolépticas:

Hoja seca, molida y/o pulverizada. La droga pulverizada es de textura fina, color verde-castaño claro, opaco, y olor aromático.

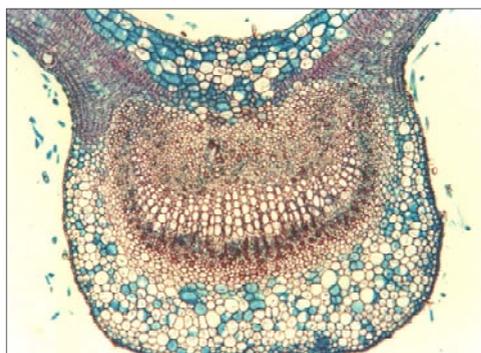
### Análisis microscópico (FIGURA 3):

El corte transversal, la lámina presenta mesófilo isolateral con seis capas de parénquima en empalizada. Hipodermis desarrollada junto a la epidermis adaxial constituida por dos a tres capas de células. En posición subepidérmica y a nivel del nervio medio se observa colénquima laminar. Cavidades esquizolisígenas se hallan localizadas en el mesófilo y en la hipodermis. El nervio medio es de gran desarrollo presenta forma cóncavo-convexa, está constituido por haces bicolaterales y rodeado por una vaina de fibras esclerenquimáticas.

El pecíolo presenta sección transversal plano convexa. La epidermis presenta tricomas y estomas



a



b



c

FIGURA 3. Anatomía de la hoja de guayabo. a) Corte transversal del limbo. Epidermis pluriestratificada con dos capas de hipodermis con mesófilo isolateral (corte en parafina, tinción Safranina Fast-Green, microscopía óptica); b) Corte transversal de la vena central del limbo con cavidades esquizolisígenas (corte en parafina, tinción Safranina Fast-Green, microscopía óptica); c) Tricomas simples unicelulares (microscopía electrónica de barrido).

similares a los descritos para el mesófilo. En posición subepidérmica presenta un colénquima laminar pluriestratificado. El nervio principal adopta forma de herradura, está constituido por haces bicolaterales y se halla rodeado por una vaina de fibras.

#### De la droga vegetal pulverizada (FIGURAS 4 Y 5):

Polvo de color pardo. En el mismo se pueden observar fragmentos de parénquima en empalizada con cavidades secretoras; epidermis adaxial con pelos simples; parénquima con drusas de oxalato de calcio; pelos unicelulares sueltos. Se observan fragmentos de peciolo con restos de tejido vascular constituido por traqueidas anilladas y espiraladas y porciones de epidermis.

#### Procedimiento de cuantificación de quercetina en la droga vegetal.

El material vegetal (1g de hojas secas y molidas), se somete a extracción exhaustiva con metanol a reflujo en un equipo tipo Soxhlet. El extracto se evapora a sequedad en rotavapor a 50°C y bajo presión reducida. El residuo se somete a hidrólisis con HCl 1N a reflujo a una temperatura de 60° C durante 2 horas, el producto de la reacción se diluye con metanol grado cromatográfico y se analiza su contenido de quercetina por cromatografía de líquidos de alta resolución (columna de fase inversa C18; elución: gradiente de ácido fosfórico 10 mM / acetonitrilo; flujo: 0,6 ml/min; detección UV a 254 nm) mediante interpolación en una curva de calibración realizada con diferentes concentraciones de quercetina.

#### Evaluación clínica del fitofármaco QG-5®.

Se realizó un estudio clínico aleatorizado y a doble ciego, en un grupo de pacientes adultos diagnosticados de síndrome diarreico agudo. Los pacientes del grupo experimental (n=50) recibieron 500 mg del fitofármaco denominado QG-5® desarrollado a partir de hoja de guayabo y cuya concentración total de flavonoides, estimada como quercetina total, fue de 1 mg administrado en cápsulas por vía oral, una cada 8 horas, durante 3 días. El grupo control (n=50) recibió placebo con el mismo tipo de presentación farmacéutica y en el mismo esquema de tratamiento. En todos los pacientes de ambos grupos se aplicó, además, la terapia convencional de rehidratación oral de acuerdo a los procedimientos seguidos por el

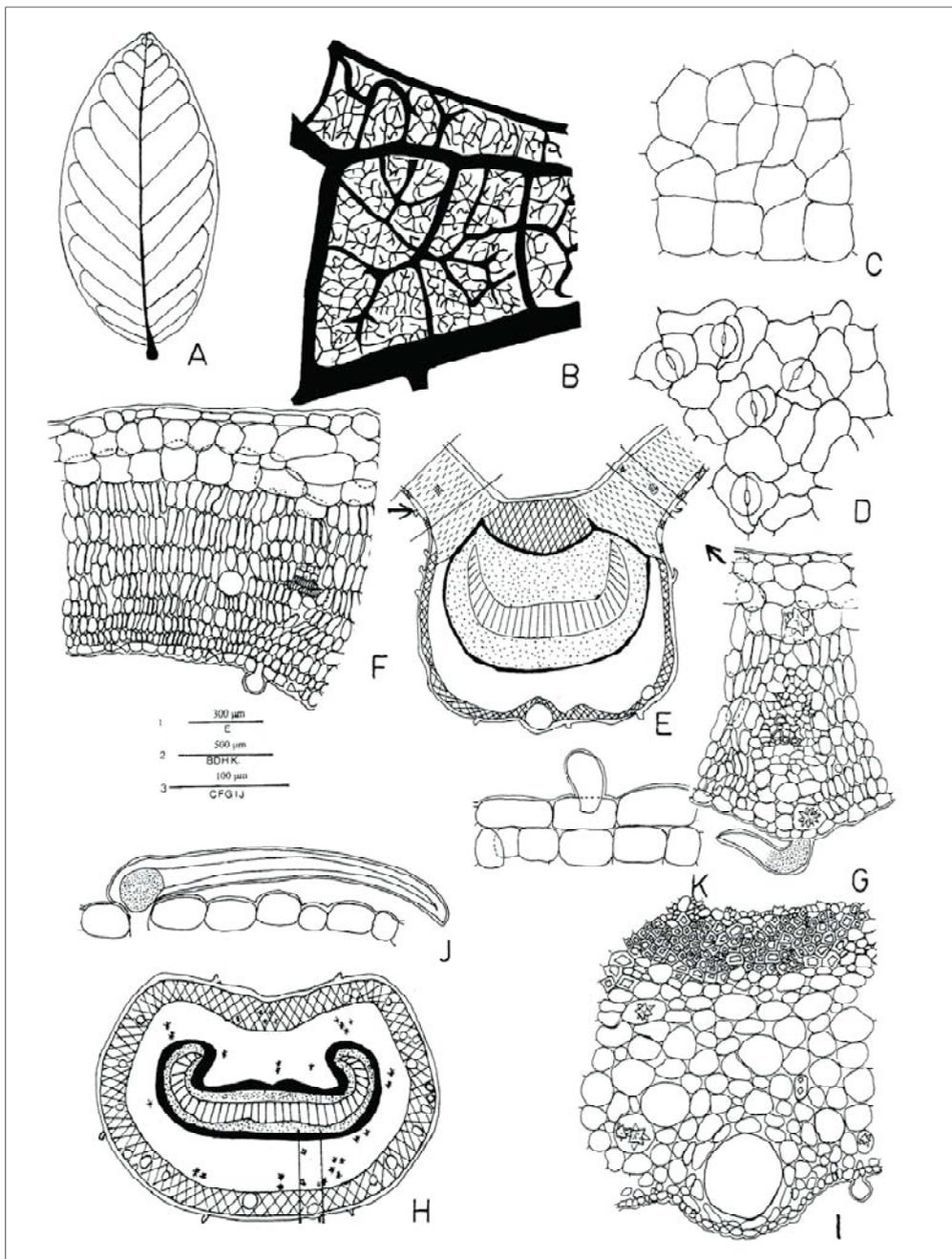


FIGURA 4. Micrografía de la hoja de guayabo. A: Esquema general de la hoja; B-D: Vista superficial; B: Vascularización; C-D: Epidermis; C: Adaxial; D: Abaxial; E-I: Corte transversal; E: Esquema del limbo; F-G: Detalle de lo indicado en E; H: Esquema del peciolo; I: Detalle de lo indicado en H, J, K, tricomas simples unicelulares. Dibujo: E. Rivera

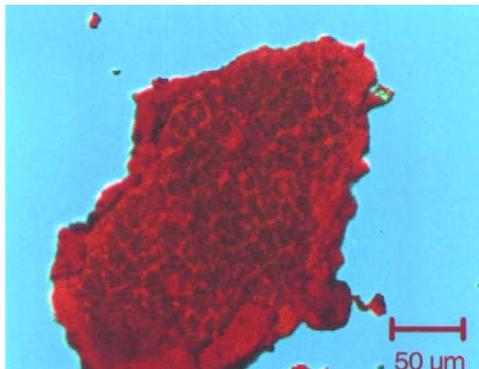


FIGURA 5. Droga vegetal pulverizada, malla 120. Fragmento de la hoja en el que se observa la epidermis característica (microscopía láser confocal de barrido).

IMSS y recomendados por la OMS para el tratamiento del síndrome diarreico agudo. Las variables a determinar fueron: número de evacuaciones al día y su consistencia; presencia de mucosidad en las heces; grado de dolor abdominal (en un rango de 0 a 10 unidades); número de espasmos en 24 horas; presencia de fiebre y episodios de vómito.

El grupo que recibió tratamiento con QG-5® mostró diferencias significativas respecto al grupo control en el número de episodios de diarrea y la intensidad del dolor abdominal desde el primer día de tratamiento. La evolución clínica del grupo tratado fue mucho mejor y más rápida; el producto utilizado fue bien tolerado por los pacientes y no produjo efectos colaterales de ningún tipo<sup>(37)</sup>.

### Conclusiones

Es sorprendente la cantidad de estudios científicos que se han realizado sobre las propiedades de la hoja de guayabo. Una planta originaria de América cuya utilidad curativa ha sido reconocida durante distintas épocas en diversos países y que, formando parte de los recursos herbolarios de las llamadas medicinas tradicionales, emerge como un candidato importante para el desarrollo de fitofármacos para el tratamiento de las disfunciones más comunes del aparato gastrointestinal. La combinación de efectos que producen sus flavonoides empieza a ser entendida dentro de la nueva interpretación que el conocimiento científico va construyendo respecto a las disfunciones

gastrointestinales que provocan diarrea, cólico e inflamación abdominal y que requieren un manejo sintomatológico.

Dentro de la tendencia creciente y cada vez más generalizada en la búsqueda de productos naturales científicamente fundamentados y diseñados como coadyuvantes en el tratamiento de las afecciones autolimitantes más comunes, la hoja de guayabo (*Psidium guajavae folium*) ofrece beneficios importantes que deberán tomarse en cuenta dentro del mercado de fitofármacos.

### Agradecimientos

Las investigaciones del fitofármaco han sido financiadas por el programa Desarrollo de Medicamentos a base de Plantas Medicinales (DEMEPLAN) de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS. Parte de los trabajos se han realizado en el marco del Subprograma X del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED).

### Autores

Erika Rivera-Arce, Marco Antonio Chávez-Soto, Xavier Lozoya Legorreta.

Unidad de Investigación y Desarrollo Tecnológico de Fitofármacos, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

Martha Gattuso.

Cátedra de Botánica, Facultad de Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

### Dirección de contacto

Dr. Xavier Lozoya Legorreta

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Hospital de Especialidades, Unidad de Investigación y Desarrollo Tecnológico de Fitofármacos, Av. Cuauhtémoc 330, C.P. 06703, México D.F., México. E-mail: 4509@axtel.net.

### Referencias bibliográficas

1. Lozoya X, Aguilar A, Camacho JR. Encuesta sobre el uso actual de plantas en la medicina tradicional mexicana. Revista médica IMSS 1988; 25: 283-291.
2. Osuna L, Lozoya X. Plantas medicinales usadas por la medicina tradicional para el tratamiento de padecimientos gastrointestinales infecciosos. Revista Médica IMSS 1989; 27: 305-311.
3. Colliere WA. The antibiotic actions of plants, specially the higher plants, results with Indonesian plants. Chronic of Nature 1949; 105: 8-19.
4. El-Kadem H, Mohammed YS. Constituents of the leaves of *Psidium guajava*. Part II. Quercetin, avicularin and guajaverin. J. Chem. Soc. 1958; 3320-3324.



5. Malcom SA, Sofowora EA. Antimicrobial activity of selected Nigerian folk remedies and their constituent plants. *Lloydia* 1969; 32: 512-515.
6. Cáceres A, Fletes L, Aguilar R, Ramírez O, Figueroa L, Taracena AM, Samoya B. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 3. Confirmation of activity against enterobacteria of 16 plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 1993; 38: 31-38.
7. Arima H, Ashida H, Danno G. Rutin-enhanced antibacterial activities of flavonoids against *Bacillus cereus* and *Salmonella enteritidis*. *Biosc. Biotechnol Biochem* 2002; 66:1009-1014.
8. Arima H, Danno G. Isolation of antimicrobial compounds from guava (*Psidium guajava* L.) and their structural elucidation. *Biosci Biotechnol Biochem* 2002; 66: 1727-1730.
9. Gnan S, Demello M. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by aqueous Goiaba extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; 68: 103-108.
10. Vieira RH, Rodríguez DP, Goncalves FA, Menezes FG, Aragao JS, Sousa OV. Microbicidal effect of medicinal plants extracts (*Psidium guajava* Linn. And *Carica papaya* Linn.) upon bacteria isolated from fish muscle and known to induce diarrhea in children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; 43: 145-148.
11. Lutterodt GD. Inhibition of gastrointestinal release of acetylcholine by quercetin as a possible mode of action of *Psidium guajava* leaf extracts in the treatment of acute diarrhoeal disease. *Journal of Ethnopharmacology* 1989; 25: 235-247.
12. Fanning MJ, Macander P et al. Quercetin inhibits anaphylactic contraction of guinea pig ileum smooth muscle. *International Archives of Allergy and Immunology* 1983; 71: 371-373.
13. Macander PJ. flavonoids affect acetylcholine, prostaglandin E and antigen-mediated smooth muscle contraction. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1986; 213: 489-492.
14. Capasso F, Pinto A, Mascolo N, Autore G., Franco, FP. Effect of flavonoids on PGE2 and LTD4 induced contractions on the guinea pig isolated ileum. *Pharm. Res. Commun* 1988; 20: 201-202.
15. Lozoya X, Becerril G, Martínez M. Intraluminal perfusion model of *in vitro* guinea pig ileum as a model of study of the antidiarrheic properties of the guava *Psidium guajava*. *Archives of Medical Research* 1990; 21: 155-162.
16. Meli R, Autore G, Di Carlo G, Capasso F. Inhibitory activity of quercetin on intestinal transit in mice. *Phytotherapy Research* 1990; 4: 201-202.
17. Lozoya X, Meckes M, Aboud-Zaid M, Tortoriello J, Nozolino C, Arnason JT. Quercetin glycosides in *Psidium guajava* L. Leaves and determination of a spasmolytic principle. *Archives of Medical Research* 1994; 25:11-15.
18. Morales MA, Tortoriello J, Meckes M., Paz D, Lozoya X. Calcium antagonist effect of quercetin and its relation with the spasmolytic properties of *Psidium guajava* L. *Archives of Medical Research* 1994; 25, 17-21.
19. Morales MA, Lozoya X. Calcium-antagonist effect of quercetin on aortic smooth muscle. *Planta Medica* 1994; 60: 313-317.
20. Gálvez J, Duarte J, Sánchez, F. Inhibitory effects of quercetin on guinea pig ileum contractions. *Phytotherapy Research* 1996; 10: 66-69.
21. Hammad HM, Abdalla SS. Pharmacological effects of selected flavonoids on rat isolated ileum: structure-activity relationship. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 767-771.
22. Lutterodt GD. Inhibition of Microlax induced experimental diarrhea with narcotic-like extracts of *Psidium guajava* leaf in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 1992; 17: 151-157.
23. Martín MJ, Motilva V, Alarcón de la Lastra C. Quercetin and naringenin; effects on ulcer formation and gastric secretion in rats. *Phytotherapy Research* 1993; 7: 150-153.
24. Ocete MA, Gales J, Crespo ME, Cruz T, González M, Torres Ml., Zarzuelo A. Effects of morin on an experimental model of acute colitis in rat. *Pharmacology* 1998; 57: 261-270.
25. Wei L, Li Z, Chen B. Clinical study on treatment of infantile rotaviral enteritis with *Psidium guajava*. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2000; 20: 893-895.
26. Lutterodt GD, Maleque A. Effects on mice locomotor activity of a narcotic-like principle from *Psidium guajava* leaves. *Journal of Ethnopharmacology* 1988; 24: 219-231
27. Meckes M, Calzada F, Tortoriello J, González JL, Martínez M. Terpenoids isolated from *Psidium guajava* with depressant activity on central nervous system. *Phytotherapy Research* 1996; 10: 600-603.
28. Shaheen HM, Ali BH, Alqarawi AA, Bashir AK. Effect of *Psidium guajava* leaves on some aspects of central nervous system in mice. *Phytotherapy Research* 2000; 14: 107-111.
29. Ratty AK, Das NP. Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroxidation: structure-activity relationship. *Biochem Med Metab Biol* 1988; 39: 69-79.
30. Poliukhovich GS, Vasileva LP, Maslova GT, Boboriki TL, Speranskii, SD. Efficacy of various antioxidants in experimental ischemia and myocardial infarct in the rat. *Vopr Med Khim* 1991; 37: 54-56.
31. Santos AC, Uyemura SA, López JL, Bazon J, Mingatto F, Curti C. Effect of naturally occurring flavonoids on lipid peroxidation and membrane permeability transition in mitochondria. *Free Radical Biology & Medicine* 1998; 24: 1455-1461.
32. Aherne SA, O'Brien NM. Protection by flavonoids Myricetin, Quercetin and Rutin against HO peroxide-induced DNA damage in Caco-2 and help G2 cells. *Nutrition and cancer* 1999; 34: 160-166.
33. Nakagawa K, Kaawagoe M, Yoshimura M, Arata H, Minamikawa T, Nakamura M., Matsumoto A. Differential effects of flavonoid quercetin on oxidative damages induced by hydrophilic and lipophilic radical generators in hepatic lysosomal fractions. *Journal of Health Science* 2000; 46: 509-512.
34. Ignatowicz E, Kostrzewa A, Budzianowski J, Zielinska M. The flavonoids, quercetin and isorhamnetin 3-O-acylglucosides diminish neutrophil oxidative metabolism and lipid peroxidation. *Acta Biochimica Polonica* 2001; 48: 183-190.
35. Moon JH, Tsushida T, Nakahara K, Terao J. Identification of quercetin 3-O-beta-D-glucuronide as an antioxidant metabolite in rat plasma after oral administration of quercetin. *Free radicals Biology medicine* 2001; 30: 1274-1285.
36. OMS. Guidelines for the assessment of herbal medicines. Programme on Traditional Medicines, World Health Organization, Geneva, 1999.
37. Lozoya X, Reyes H, Chávez MA, Martínez MC, Soto Y, Doubova S. Intestinal anti-spasmodic effect of a phytoextract of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrhea. *Journal of Ethnopharmacology* 2002;83:19-24.